



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

(21) PI 0715440-2 A2



(22) Data de Depósito: 20/07/2007
(43) Data da Publicação: 23/07/2013
(RPI 2220)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 245/06
C07D 273/00
C07D 273/02
C07D 401/12
C07D 413/12
C07D 413/14
A61K 31/395
A61K 31/4427
A61P 25/00

(54) **Título:** COMPOSTOS MACROCÍCLICOS ÚTEIS
COMO INIBIDORES DE BACE

(30) **Prioridade Unionista:** 20/07/2006 EP 06 117571.7

(73) **Titular(es):** Novartis A.G

(72) **Inventor(es):** Kurt Laumen, Marina Tintelnot-Blomley, Rainer
Machauer, Siem Jacob Veenstra

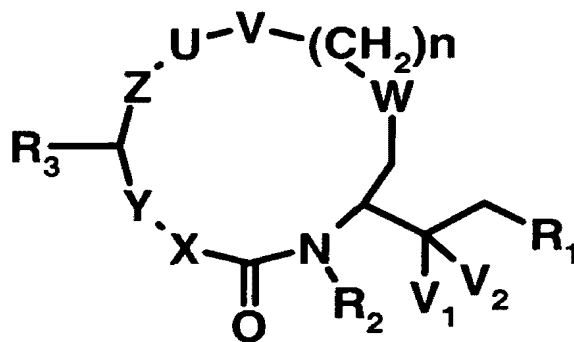
(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007057540 de
20/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/009750de
24/01/2008

(57) **Resumo:** Patente de Invenção: "COMPOSTO
MACROCÍCLICO ÚTEIS COMO INIBIDORES DE BACE".

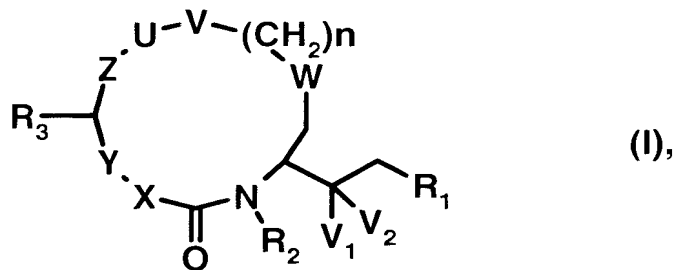
A invenção refere-se a novos compostos macrocíclicos de fórmula (I)
em que todas as variáveis são como definido na especificação, na
forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido, para sua
preparação, para seu uso como medicamentos e para medicamentos
que os compreendem.



Relatório Descritivo para Patente de Invenção para "**COMPOSTOS MACROCÍCLICOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE BACE**".

A presente invenção refere-se a novos compostos macrocíclicos, a sua preparação, a seu uso como medicamentos e a medicamentos compreendendo-os.

Mais particularmente, a invenção refere-se a um composto da Fórmula



em que

- R_1 é $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ em que
- 10 k é 0, 1 ou 2;
- R_a é hidrogênio ou um grupo (C_{1-8}) alquila, (C_{3-8}) cicloalquila, (C_{3-8}) cicloalquil- (C_{1-4}) alquila, arila, aril (C_{1-4}) alquila, heteroarila, heteroaril (C_{1-4}) alquila, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2 λ^6 -isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2 λ^6 -benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1 λ^6 -benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2 λ^6 -benzo[e][1,2]oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c]oxepin-5-ila opcionalmente substituído; e
- 15 R_b é um grupo (C_{3-8}) cicloalquila em que
- (a) um dos membros de anel de carbono da porção de (C_{3-8}) cicloalquila, que é diferente do membro de anel de carbono ao qual o átomo de nitrogênio que transporta R_a é ligado, é opcionalmente substituído por
- 25 um membro de hetero anel, selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- e -N(R_c)- em que

R_c é hidrogênio ou um grupo (C_{1-8}) alquila, (C_{3-8}) cicloalquila, (C_{3-8}) cicloalquil (C_{1-4}) alquila, arila, aril (C_{1-4}) alquila, heteroarila ou heteroaril (C_{1-4}) alquila opcionalmente substituído,

(b) a porção de (C_{3-8}) cicloalquila é substituída por 1 a 4 substituintes, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, (C_{1-4}) -alcóxi, (C_{1-4}) alcóxi (C_{1-4}) alcóxi, (C_{1-4}) alquiltio, (C_{1-4}) alquilsulfinila, (C_{1-4}) alquilsulfonila, (C_{1-4}) alquilcarbonila, (C_{1-4}) alquilcarbonilóxi, (C_{1-4}) alcoxycarbonila, (C_{1-4}) alcoxycarbonilóxi e um grupo (C_{1-8}) alquila, (C_{3-8}) cicloalquila, (C_{3-8}) cicloalquil- (C_{1-4}) alquila, arila, aril (C_{1-4}) alquila, heteroarila, heteroaril (C_{1-4}) alquila, heterociclila não aromático, heterociclil (C_{1-4}) alquila não aromático, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2 λ^6 -isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2 λ^6 -benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1 λ^6 -benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2 λ^6 -benzo[e][1,2]oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c]oxepin-5-ila opcionalmente substituído, e

(c) a porção de (C_{3-8}) cicloalquila é opcionalmente substituída em dois membros de anel de carbono adjacentes por dois substituintes que formam, juntos com os dois membros de anel de carbono adjacentes aos quais eles são ligados, um grupo (C_{3-8}) cicloalquila em que

(i) um dos membros de anel de carbono do grupo (C_{3-8}) cicloalquila desse modo formado, que são diferentes dos referidos dois membros de anel de carbono adjacentes, em que os referidos dois substituintes são opcionalmente ligados, é opcionalmente substituído por um membro de heteroanel, selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- e -N(R_d)- em que

R_d é hidrogênio ou um grupo (C_{1-8}) alquila, (C_{3-8}) cicloalquila, (C_{3-8}) cicloalquil (C_{1-4}) alquila, arila, aril (C_{1-4}) alquila, heteroarila ou heteroaril (C_{1-4}) alquila opcionalmente substituído, e

(ii) o grupo (C₃₋₈)cicloalquila desse modo formado é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, (C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)alquiltio, (C₁₋₄)alquilsulfinila, (C₁₋₄)alquilsulfonila, (C₁₋₄)alquilcarbonila, (C₁₋₄)alquilcarbonilóxi, (C₁₋₄)alcoxycarbonila, (C₁₋₄)alcoxycarbonilóxi e um grupo (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)cicloalquil(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁₋₄)alquila, heterociclila não aromático, heterocicli(C₁₋₄)alquila não aromático, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1λ⁶-benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1λ⁶-benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2λ⁶-benzo[e][1,2]-oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c]oxepin-5-ila opcionalmente substituído;

R₂ é hidrogênio ou (C₁₋₈)alquila;

R₃ é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou um grupo (C₁₋₈)alquilOC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquilOC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquil(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, aril(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, heteroaril(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, (C₁₋₄)alquilC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquilC(=O)NH, arilC(=O)NH, aril(C₁₋₄)alquilC(=O)NH, heteroarilC(=O)NH ou heteroaril(C₁₋₄)alquilC(=O)NH opcionalmente substituído;

U é uma ligação, CF₂, CF₂CF₂, CHF, CHFCHF, cicloprop-1,2-ileno, (C₁₋₃)alquilenóxi, (C₁₋₃)alquilenamino, (C₁₋₈)alquileneno, NR_e ou um anel aromático ou heteroaromático, cujo anel é opcionalmente substituído com halogênio, (C₁₋₈)alcóxi, hidróxi ou (C₁₋₈)alquila, por meio do qual Z e V estão na posição orto ou meta entre si, em que

R_e é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou (C₃₋₇)cicloalquila;

V é CH=CH, cicloprop-1,2-ileno, CH₂CH(OH), CH(OH)CH₂ ou CR_fCR_fR_f, em que

cada R_f, independentemente, é hidrogênio, flúor ou (C₁₋₈)alquila;

V_1 é hidrogênio e

V_2 é hidróxi

ou

V_1 e V_2 são juntos oxo;

5 W é (C_{1-8}) alquileno, O, S, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $N(R_g)C(=O)$, $C(=O)NR_g$ ou NR_g , em que

R_g é hidrogênio ou (C_{1-8}) alquila;

X é um anel aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído, por meio do qual Y e $C(=O)NR_2$ estão em posição meta entre si;

10 Y é uma ligação, O, $S(=O)_2$, $S(=O)_2NR_h$, $N(R_h)S(=O)_2$, NR_h , $C(R_h)OH$, $C(=O)NR_h$, $N(R_h)C(=O)$, $C(=O)N(R_h)O$ ou $ON(R_h)C(=O)$, em que R_h é hidrogênio, (C_{1-8}) alquila ou (C_{3-8}) cicloalquila;

Z é O, CH_2 , CF_2 , CHF, $CH=CH$, cicloprop-1,2-ileno ou uma ligação; e

15 n é 0 a 5,

o número de átomos de anel incluído no anel macrocíclico sendo 14, 15, 16 ou 17,

na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido.

20 Por exemplo, por causa de um ou mais de um átomo de carbono assimétrico, que pode estar presente em um composto da fórmula I, um composto correspondente da fórmula I pode existir na forma opticamente ativa pura ou na forma de uma mistura de isômeros ópticos, por exemplo, na forma de uma mistura racêmica. Todos os tais isômeros ópticos puros e todas as suas misturas, incluindo as misturas racêmicas, fazem parte da presente invenção.

25 Um composto da fórmula I pode existir na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido. Todos os tais compostos livres e sais fazem parte da presente invenção.

30 Um composto da fórmula I pode existir na forma tautomérica. Todos os tais tautômeros fazem parte da presente invenção.

Halogênio denota flúor, cloro, bromo ou iodo.

Substituintes opcionais em grupos ou porções alquila, cicloalqui-

la ou heterociclila não aromáticos podem ser um a quatro grupos independentemente selecionados a partir de hidróxi, hidróxi(C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄) alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)alquilsulfanila, (C₁₋₄)alcoxicarbonila, (C₁₋₄)alquilcarbonilóxi, (C₁₋₄)alquilcarbonila, (C₁₋₄)alquilsulfonila, ciano, oxo, (C₃₋₇)cicloalquila, arila opcionalmente substituída, aril(C₁₋₄)alquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroaril(C₁₋₄)alquila opcionalmente substituída.

Substituintes opcionais em grupos ou porções croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1lambda*6*-tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2lambda*6*-isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidroquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidronaft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1lambda*6*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2lambda*6*-benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1lambda*6*-benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2lambda*6*-benzo[e][1,2]oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidrobenzo[b]oxepin-5-ila, 1,3,4,5-tetraidrobenzo[c]oxepin-5-ila, arila ou heteroarila ou em anéis aromáticos ou heteroaromáticos podem ser um a quatro, especialmente um a três, grupos independentemente selecionados a partir de hidróxi, (C₁₋₈)alquila, (C₁₋₆)alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi (C₁₋₄)alquila, S(=O)₂(C₁₋₄)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil(C₁₋₄)alquila, ciano, nitro, trifluorometila, halogênio, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e carbamoíla opcionalmente substituída.

Um grupo ou porção arila ou heteroarila opcionalmente substituído ou um anel aromático ou hetero aromático pode da mesma forma transportar, como substituintes opcionais, um a três grupos selecionados a partir de benzilóxi, fenóxi, S(=O)₂NH₂, N(H)S(=O)₂(C₁₋₃)alquila, carbóxi, (C₁₋₄)alcoxicarbonila, (C₁₋₄)alquilcarbamoíla, (C₁₋₄)alquilcarbonilóxi, (C₁₋₄)alquilcarbonila, hidróxi(C₁₋₄)alquila e amino opcionalmente substituído.

Substituintes opcionais em grupos ou porções amino podem ser um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcoxicarbonila, aril(C₁₋₄)alcoxicarbonila e heteroaril(C₁₋₄)alcoxicarbonila.

Substituintes opcionais em grupos ou porções carbamoíla podem ser um ou dois grupos selecionados a partir de (C₁₋₄)alquila e (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alquila.

- Arila ou um anel aromático é naftila ou preferivelmente fenila.
- 5 Pode ser fundido da mesma forma com uma cicloalquila ou um anel hetero aromático (por exemplo, para formar um grupo quinolila ou indolila).

Heteroarila ou um anel hetero aromático é um anel aromático de 5 ou 6 membros em que 1, 2 ou 3 átomos de anel são hetero átomos independentemente selecionados a partir de O, N e S, tal como tiazolila, pirimidila ou, preferivelmente, oxazolila, isoxazolila ou piridila. Pode ser fundido da mesma forma com uma cicloalquila ou um anel aromático ou heteroaromático (por exemplo, para formar um grupo quinolila ou indolila).

10

Um grupo ou porção heterociclila não aromática é uma estrutura cíclica não aromática de 5 ou 6 membros, em que a estrutura cíclica, 1, 2 ou 3 membros de anel são membros de hetero anel independentemente selecionados a partir do grupo, consistindo em um membro de anel de nitrogênio, um membro de anel de oxigênio e um membro de anel de enxofre, tal como pirrolinila, pirrolidila, tetraidrofurila, tetraidrotienila, piperidila, piperazinila, tetraidropiranila ou morfolinila.

15

Qualquer carbono não cíclico que contém grupo ou porção com mais de 1 átomo de carbono é de cadeia linear ou ramificada.

20

A menos que de outra maneira definido, grupos, porções ou moléculas contendo carbono, contém 1 a 8, preferivelmente 1 a 6, preferivelmente 1 a 4, átomos de carbono.

Em modalidades preferidas, a invenção refere-se a um composto da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido em que

25

(1) R₁ é -(CH₂)_kN(R_a)R_b, em que

k é 0, 1 ou 2;

R_a é hidrogênio ou um grupo (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)cicloalquil-(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁₋₄)alquila, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-

30

- 1λ^{6*}-tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2λ^{6*}-isotiocroman-4-ila,
 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-
 tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1λ^{6*}-benzo[e][1,2]tiazin-
 4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2λ^{6*}-benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-
 5 dioxo-3,4-diidro-1H-1λ^{6*}-benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-
 diidro-2H-2λ^{6*}-benzo[e][1,2]oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-
 benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c]oxepin-5-ila opcionalmente
 substituído; e
- R_b é um grupo (C₃₋₈)cicloalquila em que
- 10 (a) um dos membros de anel de carbono da porção de (C₃₋₈)
 cicloalquila, que é diferente do membro de anel de carbono, ao qual o áto-
 mo de nitrogênio que transporta R_a é ligado, é opcionalmente substituído por
 um membro de hetero anel, selecionado a partir do grupo que consiste em -
 O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- e -N(R_c)- em que
- 15 R_c é hidrogênio ou um grupo (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)
 cicloalquil(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁₋₄)
 alquila opcionalmente substituído,
- (b) a porção de (C₃₋₈)cicloalquila é substituída por 1 a 4 substitu-
 intes, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em
- 20 halogênio, ciano, oxo, hidróxi, (C₁₋₄) alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)
 alquiltio, (C₁₋₄)alquilsulfinila, (C₁₋₄)alquilsulfonila, (C₁₋₄)alquilcarbonila, (C₁₋₄)
 alquilcarbonilóxi, (C₁₋₄)alcoxycarbonila, (C₁₋₄)alcoxycarbonilóxi e um grupo
 (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)cicloalquil-(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)
 alquila, heteroarila, heteroaril(C₁₋₄)alquila, heterociclila não aromático, hete-
 25 rociclil(C₁₋₄)alquila não aromático, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-
 4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1λ^{6*}-tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-
 2λ^{6*}-isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-
 isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-
 1λ^{6*}-benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2λ^{6*}-
 30 benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1λ^{6*}-
 benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2λ^{6*}-
 benzo[e][1,2]oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-

tetraidro-benzo[c] oxepin-5-ila opcionalmente substituído, e

(c) a porção de (C₃₋₈)cicloalquila é opcionalmente substituída em dois membros de anel de carbono adjacentes por dois substituintes, que formam, juntos com os dois membros de anel de carbono adjacentes aos
5 quais eles são ligados, um grupo (C₃₋₈)cicloalquila em que

(i) um dos membros de anel de carbono do grupo (C₃₋₈)cicloalquila desse modo formado, que são diferentes dos referidos dois membros de anel de carbono adjacentes, aos quais os referidos dois substituintes são opcionalmente ligados, é opcionalmente substituído por um
10 membro de hetero anel, selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- e -N(R_d)-, em que

R_d é hidrogênio ou um grupo (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)cicloalquil(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁₋₄)alquila opcionalmente substituído, e

(ii) o grupo (C₃₋₈)cicloalquila desse modo formado é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, (C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)alquiltio, (C₁₋₄)alquilsulfonila, (C₁₋₄)alquilsulfonila, (C₁₋₄)alquilcarbonila, (C₁₋₄)alquilcarbonilóxi, (C₁₋₄)alcoxycarbonila, (C₁₋₄)alcoxycarbonilóxi e um grupo (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)cicloalquil(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁₋₄)alquila, heterociclila não aromático, heterociclil(C₁₋₄)alquila não aromático, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ila,
20 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1λ⁶-benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1λ⁶-benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2λ⁶-benzo[e][1,2]-oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-
30 benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c]oxepin-5-ila opcionalmente substituído;

preferivelmente -(CH₂)_kN(R_a)R_b em que

- k é 0;
- R_a é hidrogênio; e
- R_b é um grupo (C_{3-8})cicloalquila, cujo grupo (C_{3-8})cicloalquila é substituído por 1 a 4 substituintes, independentemente selecionado a partir do
- 5 grupo que consiste em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, (C_{1-4})alcóxi, (C_{1-4})alcóxi(C_{1-4})alcóxi, (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquilsulfonila, (C_{1-4})alquilsulfonila, (C_{1-4})alquilcarbonila, (C_{1-4})alquilcarbonilóxi, (C_{1-4})alcoxicarbonila, (C_{1-4})alcoxicarbonilóxi e um grupo (C_{1-8})alquila, (C_{3-8})cicloalquila, (C_{3-8})cicloalquil- (C_{1-4}) alquila, arila, aril(C_{1-4})alquila, heteroarila, heteroaril(C_{1-4})alquila, heterociclila não aromático, heterociclil(C_{1-4})alquila não aromático,
- 10 croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isocroman-4-ilatido, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2 λ^6 -isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2 λ^6 -benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1 λ^6 -benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2 λ^6 -benzo[e][1,2]oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c]oxepin-5-ila opcionalmente substituído;
- 15
- 20 preferivelmente $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ em que
- k é 0;
- R_a é hidrogênio; e
- R_b é um grupo (C_{3-8})cicloalquila, cujo grupo (C_{3-8})cicloalquila é mono-substituído por um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído;
- 25 preferivelmente $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ em que
- k é 0;
- R_a é hidrogênio; e
- R_b é um grupo (C_{3-8})cicloalquila, cujo grupo (C_{3-8})cicloalquila é mono-substituído por um grupo fenila, piridila ou isoxazolila opcionalmente substituído;
- 30 preferivelmente $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ em que
- k é 0;

- R_a é hidrogênio; e
- R_b é um grupo (C₃₋₈)cicloalquila, cujo grupo (C₃₋₈)cicloalquila é mono-substituído por um grupo fenila, piridila ou isoxazolila, cujo grupo fenila, piridila ou isoxazolila é mono-substituído por halogênio ou (C₁₋₈)alquila;
- 5 preferivelmente $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ em que
- k é 0;
- R_a é hidrogênio; e
- R_b é um grupo (C₃₋₆)cicloalquila, cujo grupo (C₃₋₆)cicloalquila é mono-substituído, preferivelmente na posição 1, por um grupo fenila, piridila ou
- 10 isoxazolila, cujo grupo fenila, piridila ou isoxazolila é mono-substituído por halogênio ou (C₁₋₇)alquila;
- preferivelmente $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ em que
- k é 0;
- R_a é hidrogênio; e
- 15 R_b é um grupo ciclopropila, cujo grupo ciclopropila é mono-substituído, preferivelmente na posição 1, por um grupo fenila, piridila ou isoxazolila, cujo grupo fenila, piridila ou isoxazolila é mono-substituído por halogênio ou (C₁₋₆)alquila;
- (2) R_2 é hidrogênio ou (C₁₋₈)alquila;
- 20 preferivelmente hidrogênio;
- (3) R_3 é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou um grupo (C₁₋₈)alquilOC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquilOC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquil(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, aril(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, heteroaril(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, (C₁₋₄)alquilC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquilC(=O)NH, arilC(=O)NH, aril(C₁₋₄)alquilC(=O)NH, heteroarilC(=O)NH ou heteroaril(C₁₋₄)alquilC(=O)NH opcionalmente substituído;
- 25 preferivelmente hidrogênio;
- (4) U é uma ligação, CF₂, CF₂CF₂, CHF, CHFCHF, cicloprop-1,2-ileno, (C₁₋₃)alquilenóxi, (C₁₋₃)alquilenamino, (C₁₋₈)alquileneno, NR_e ou um anel aromático ou heteroaromático, cujo anel é opcionalmente substituído com halogênio,
- 30 (C₁₋₈)alcóxi, hidróxi ou (C₁₋₈)alquila, por meio do qual Z e V estão na posição orto ou meta entre si, em que
- R_e é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou (C₃₋₇)cicloalquila;

preferivelmente uma ligação ou (C₁₋₃)alquilenóxi;

(5) V é CH=CH, cicloprop-1,2-ileno, CH₂CH(OH), CH(OH)CH₂ ou CR_fR_fCR_fR_f, em que

cada R_f, independentemente, é hidrogênio, flúor ou (C₁₋₈)alquila;

5 preferivelmente CH₂CH₂;

(6)

V₁ é hidrogênio e

V₂ é hidróxi

ou

10 V₁ e V₂ são juntos oxo;

preferivelmente V₁ é hidrogênio e V₂ é hidróxi;

(7) W é (C₁₋₈)alquileno, O, S, S(=O)₂, C(=O), C(=O)O, OC(=O), N(R_g)C(=O), C(=O)NR_g ou NR_g, em que

R_g é hidrogênio ou (C₁₋₈)alquila;

15 preferivelmente (C₁₋₈)alquileno;

preferivelmente (C₁₋₄)alquileno;

preferivelmente CH(CH₃);

(8) X é um anel aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído, por meio do qual Y e C(=O)NR₂ estão em posição meta entre si;

20 preferivelmente um anel de fenila ou piridila opcionalmente substituído, os substituintes opcionais sendo independentemente selecionados a partir do grupo, que consiste em halogênio, (C₁₋₈)alquila, (C₁₋₆)alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alquila, heteroarila e N,N-di[(C₁₋₄)alquil]aminocarbonila;

preferivelmente um anel de fenila ou piridila mono-substituído, o substituinte

25 sendo selecionado a partir do grupo, que consiste em halogênio, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alquila, oxazolila e N,N-di[(C₁₋₄)alquil]aminocarbonila;

(9) Y é uma ligação, O, S(=O)₂, S(=O)₂NR_h, N(R_h)S(=O)₂, NR_h, C(R_h)OH, C(=O)NR_h, N(R_h)C(=O), C(=O)N(R_h)O ou ON(R_h)C(=O), em que

30 R_h é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou (C₃₋₈)cicloalquila;

preferivelmente O ou NR_h, em que

R_h é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou (C₃₋₈)cicloalquila;

preferivelmente O ou NH;

(10) Z é O, CH₂, CF₂, CHF, CH=CH, cicloprop-1,2-ileno ou uma ligação;

preferivelmente CH₂ ou CH=CH;

(11) n é 0 a 5;

5 preferivelmente 0 a 3;

preferivelmente 0 ou 3;

(12) o número de átomos de anel incluído no anel macrocíclico é 14, 15, 16 ou 17;

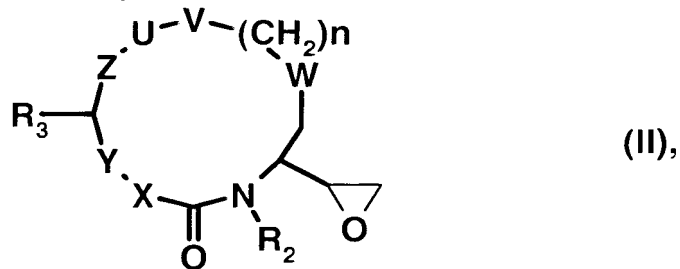
preferivelmente 16.

10 As modalidades preferidas (1) a (12) são preferidas independentemente, coletivamente ou em qualquer combinação ou sub-combinação.

Em modalidades especialmente preferidas, a invenção refere-se a um ou mais de um dos compostos da fórmula I mencionada nos Exemplos a seguir, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido.

15 Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido, compreendendo as etapas de,

a) para a preparação de um composto da fórmula I, no qual R₁ é N(R_a)R_b, V₁ é hidrogênio e V₂ é hidróxi, reação de um composto da fórmula,



20 em que R₂, R₃, U, V, W, X, Y, Z e n são como definido para a fórmula I, com um composto da fórmula HN(R_a)R_b (III) em que R_a e R_b são como definido para a fórmula I, ou

b) ciclização por metátese de um composto de precursor de cadeia aberta adequado, que transporta em cada caso, uma ligação dupla de carbono-carbono em cada uma das duas extremidades da referida cadeia aberta, na presença de um catalisador, por exemplo um complexo de rutênio, tungstênio ou molibdênio,

25

em cada caso opcionalmente seguido por redução, oxidação ou outra funcionalização do composto resultante e/ou por clivagem de qual(is)quer grupo(s) de proteção opcionalmente presente(s), e de recuperação do composto desse modo obténível da fórmula I na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido.

As reações podem ser efetuadas de acordo com os métodos convencionais, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

A preparação das misturas de reação, e a purificação dos compostos desse modo obténíveis, podem ser realizadas de acordo com os procedimentos conhecidos.

Sais de adição ácidos podem ser preparados a partir de bases livre de maneira conhecida, e vice-versa.

Compostos da fórmula I podem ser da mesma forma preparados por outros processos convencionais, cujos processos são outros aspectos da invenção, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

Os materiais de partida das fórmulas II e III, e os compostos de precursor de cadeia aberta que são utilizados de acordo com a variante de processo b), são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos convencionais a partir de compostos conhecidos, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

Compostos da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, em seguida frequentemente chamados "agentes da invenção", exibem valiosas propriedades farmacológicas, quando testados *in vitro* ou *in vivo*, e são, portanto, úteis em medicamentos.

Por exemplo, os agentes da invenção são inibidores de proteases aspárticas e podem ser utilizados para o tratamento de uma condição, doença ou distúrbio que envolvem o processo por tais enzimas. Particularmente, os agentes da invenção inibem beta-secretase e, desse modo, a geração de beta-amilóide e a agregação subsequente em oligômeros e fibrilas.

As propriedades de inibição de um agente da invenção com respeito às proteases podem ser avaliadas, por exemplo, em um teste como

descrito em seguida.

Teste 1: Inibição de BACE humana

BACE recombinante (domínio extracelular, expresso em baculovírus e purificado empregando-se métodos padrões) em concentrações de 0,1 a 10 nM é incubada com o composto teste em várias concentrações durante 1 hora em temperatura ambiente em 10 a 100 mM de tampão de acetato, pH 4,5, contendo 0,1% de CHAPS. Substrato de peptídeo extinguido por fluorescência sintético derivado a partir da seqüência de APP e contendo um par extintor de fluoróforo, é adicionado em uma concentração final de 1 a 5 μ M, e o aumento na fluorescência é registrado em um comprimento de onda por excitação/emissão adequado em um espectro-fluorímetro de microplaca durante 5 a 30 minutos em intervalos de 1 minuto. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição de atividade de BACE como uma função da concentração de composto teste.

Teste 2: Inibição de BACE humana-2

BACE recombinante-2 (domínio extracelular, expresso em baculovírus e purificado utilizando-se métodos padrões) em concentrações de 0,1 a 10 nM é incubada com o composto teste em várias concentrações durante 1 hora em temperatura ambiente em 10 a 100 mM de tampão de acetato, pH 4,5, contendo 0,1% de CHAPS. O substrato de peptídeo sintético, derivado a partir da seqüência de APP e contendo um par extintor de fluoróforo, é adicionado em uma concentração final de 1 a 5 μ M, e o aumento na fluorescência é registrado em um comprimento de onda por excitação/emissão adequado em um espectro-fluorímetro de microplaca durante 5 a 30 minutos em intervalos de 1 minuto. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição de atividade de BACE-2 como uma função da concentração de composto teste.

Teste 3: Inibição de Catepsina D humana

Catepsina D recombinante (expressa como procatepsina D em baculovírus, purificada utilizando-se métodos padrões e ativada por incubação em tampão de formiato de sódio pH 3,7) é incubada com o composto teste em várias concentrações durante 1 hora em temperatura ambiente em

tampão de formiato de sódio ou acetato de sódio em um pH adequado dentro da faixa de pH 3,0 a 5,0. O substrato de peptídeo sintético Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH₂ é adicionado em uma concentração final de 1 a 5 µM, e o aumento em fluorescência é registrado em excitação de 325 nm e emissão em 400 nm em um espectro-fluorímetro de microplaca durante 5 a 30 minutos em intervalos de 1 minuto. Os valores de IC₅₀ são calculados a partir da porcentagem de inibição de atividade de catepsina D como uma função da concentração de composto teste.

Teste 4: Inibição de liberação celular de peptídeo amilóide 1-40

Células de ovário de *hamster* chinês são transfectadas com o gene para a proteína precursora amilóide. As células são semeadas em uma densidade de 8000 células/cavidade em uma placa de micro-título de 96 cavidades e cultivadas durante 24 horas em meio de cultura celular de DMEM contendo 10 % de FCS. O composto teste é adicionado às células em várias concentrações, e as células são cultivadas durante 24 horas na presença do composto teste. Os sobrenadantes são coletados, e a concentração de peptídeo amilóide 1-40 é determinada utilizando-se um ELISA sanduíche. A potência do composto é calculada a partir da porcentagem de inibição de liberação de peptídeo amilóide como uma função da concentração de composto teste.

Em pelo menos um dos testes acima descritos, os agentes da invenção mostram atividade em concentrações abaixo de 50 µM.

Especificamente, o agente da invenção descrito no Exemplo 11 mostra um valor de IC₅₀ de 0,04 µM no Teste 1.

Devido às suas propriedades de inibição com respeito às proteases, os agentes da invenção são úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de uma condição neurológica ou vascular, doença ou distúrbio, em que a agregação ou geração beta-amilóide desempenha um papel, tal como um distúrbio, doença ou condição neurodegenerativa, por exemplo, doença de Alzheimer, síndrome de Down, comprometimento de memória, comprometimento cognitivo, demência, neuropatias amilóides, inflamação cerebral, trauma de nervo, trauma cerebral, amiloideose vascular ou hemorragia cere-

bral com amiloideose, ou, com base na inibição de BACE-2 (enzima 2 de clivagem de APP de sítio beta) ou catepsina D, homólogos próximos das proteases de aspartila tipo pepsina e de *beta*-secretase, e a correlação da expressão de catepsina D ou BACE-2 com um potencial mais tumorigênico e metastático de células de tumor, na supressão do processo de metastase associado com células de tumor.

Para as indicações acima mencionadas, a dosagem apropriada variará dependendo, por exemplo, do composto empregado como ingrediente farmacêutico ativo, do hospedeiro, do modo de administração, da natureza e gravidade da condição, distúrbio ou doença do efeito desejado. Entretanto, em geral, os resultados satisfatórios em animais são indicados ser obtidos em uma dosagem diária de cerca de 0,1 a cerca de 100, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 50, mg/kg de peso corporal animal. Em animais maiores, por exemplo, humanos, uma dosagem diária indicada está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 2000, preferivelmente de cerca de 2 a cerca de 200 mg de um agente da invenção convenientemente administrado, por exemplo, em doses divididas de até quatro vezes por dia ou na forma de liberação prolongada.

O agente da invenção pode ser administrado por qualquer rotina convencional, em particular, enteralmente, preferivelmente oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsula, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de uma solução ou suspensão injetável.

De acordo com o anterior, em um outro aspecto, a invenção refere-se a um agente da invenção, para uso como um medicamento, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de uma condição, doença ou distúrbio neurológico ou vascular, em que a geração e/ou agregação *beta*-amilóide desempenha um papel, ou para a supressão do processo de metastase associado com células de tumor.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de agente da invenção como ingrediente farmacêutico ativo em um medicamento, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de uma condição doença ou distúrbio neurológico ou vascular, em que a geração ou agregação *beta*-amilóide

desempenha um papel, ou para a supressão do processo de metástase associada com células de tumor.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende agente da invenção como ingrediente farmacêutico ativo em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. Uma tal composição pode ser fabricada de maneira convencional, por exemplo, misturando-se seus componentes. As formas de dosagem unitária contêm, por exemplo, de cerca de 0,1 a cerca de 1000, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 500 mg de agente da invenção.

Um agente da invenção pode ser administrado como único ingrediente farmacêutico ativo ou como uma combinação com pelo menos um outro ingrediente farmacêutico ativo eficaz, por exemplo, no tratamento ou prevenção de uma condição, doença ou distúrbio neurológico ou vascular em que a geração ou agregação beta-amilóide desempenha um papel, ou na supressão do processo de metástase associada com células de tumor. Uma tal combinação farmacêutica pode estar na forma de uma forma de dosagem unitária, cuja forma de dosagem unitária compreende uma quantidade predeterminada de cada um dos pelo menos dois componentes ativos em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. Alternativamente, a combinação farmacêutica pode estar na forma de um pacote que compreende os pelo menos dois componentes ativos separadamente, por exemplo, um pacote ou dispositivo aplicador adaptado para a administração concomitante ou separada dos pelo menos dois componentes ativos, em que estes componentes ativos são dispostos separadamente. Em um outro aspecto, a invenção refere-se a tais combinações farmacêuticas.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de agente da invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma condição, doença ou distúrbio neurológico ou vascular, em que a geração ou agregação beta-amilóide desempenha um papel, ou para a supressão do processo de metástase associada com células de tumor.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método para o tratamento ou prevenção de uma condição, doença ou distúrbio neurológica

ou vascular, em que a geração ou agregação beta-amilóide desempenha um papel, ou para a supressão do processo de metástase associada com células de tumor, em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, prevenção ou supressão, cujo método compreende administrar ao tal indivíduo, uma

5 quantidade eficaz de um agente da invenção.

Os seguintes Exemplos ilustram a invenção, porém não a limitam.

Exemplos

Abreviações:

10	AcCN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
	aq.	aquoso
	b.p.	ponto de ebulição
	BINAP	(±)-1,1'-binaftalina-2,2'-diil-bis-(difenilfosfina)
15	BOC	terc-butoxicarbonila
	Cbz-Cl	cloroformato de benzila
	conc.	concentrado
	DBU	diazabicycloundeceno
	DCM	diclorometano
20	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMPU	N,N'-dimetilpropileno uréia
	DMSO	dimetilsulfóxido
25	EDC.HCl	cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida
	ES	vaporização de elétron
	Et ₃ N	triethylamina
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etila
30	EtOH	etanol
	Grubbs II	
	catalisador	1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-

		imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)-(tricicloexilfosfina)rutênio
	h	hora(s)
	¹ H-NMR	espectrometria de ressonância magnética nuclear de próton
	HOBt	hidroxibenzotriazol
5	HPLC	cromatografia líquida de alta pressão
	LC	cromatografia líquida
	LDA	diisopropilamida de lítio
	m.p.	ponto de fusão
	MeOH	metanol
10	Min	minuto(s)
	MS	espectrometria de massa
	NH ₃	13,4 N de amônia aq.
	PPTS	piridínio- <i>para</i> -toluenossulfonato
	R _f	fator de retenção (cromatografia em camada fina)
15	rt	temperatura ambiente
	SK-CC02-A	complexo de dinorbornilfosfina de cloreto de 2-(dimetilamino)ferrocen-1-il-paládio(II)
	TBME	terc-butil metil éter
	TFA	ácido trifluoroacético
20	THF	tetraidrofurano

Exemplo 1: (10R,12S)-12-((R)-2-[1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil]-17-metoximetil-10-metil-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona

a) Cloridrato de (1S,3R)-1-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-3-metil-hept-6-enilamino

Uma solução de 709 mg (2,32 mmols) de terc-butil éster de ácido [(1S,3R)-1-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-3-metil-hept-6-enil]-carbâmico em 5 ml de DCM é resfriada a 0 °C e 7,0 ml de 5 M de HCl em Et₂O (35 mmols) são adicionados. A mistura é agitada em rt durante 1,5 h. O solvente é evaporado para produzir o produto desejado como pó castanho pálido (566 mg), que é utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

MS (LC/MS): 205,9 = [MH]⁺.

b) Benzil éster de ácido {3-[(1S,3R)-1-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-3-metil-hept-6-enilcarbamoil]-5-metoximetil-fenil}-pent-4-enil-carbâmico

Em uma solução resfriada com gelo de 1,23 g (3,2 mmols) ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (A2), 693 mg (4,48 mmols) de HOBt.H₂O, 0,559 ml (3,2 mmols) de DIPEA e 775 mg (3,2 mmols) de cloridrato de 1(S)-(2-cloro-1(S)-hidróxi-etil)-3(R)-metil-hept-6-enila em 16 ml de DCM, são adicionados 751 mg (3,84 mmols) de EDC.HCl. A mistura é agitada em rt durante 17 h. Depois de resfriar com um banho de gelo, 10,5 ml de 1,0 M de HCl, e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com 1M de potássio bicarbonato, água, secada com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (tolueno/EtOH 97/3) e produz o produto como um sólido amarelo.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,15 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 4H), 5,78 - 5,66 (m, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,97 - 4,80 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 4H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 4H), 1,65 - 1,38 (m, 5H), 1,35 - 1,17 (m, 3H), 0,83 (d, 3H).

c) Benzil éster de ácido (E/Z)-(10R,12S)-12-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-17-metoximetil-10-metil-14-oxo-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),6,15,17-tetraeno-2-carboxílico

Uma solução de 1,18 g (2,07 mmols) de benzil éster de ácido {3-[(1S,3R)-1-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-3-metil-hept-6-enilcarbamoil]-5-metoximetil-fenil}-pent-4-enil-carbâmico em 10,4 ml de DCM é adicionada gota a gota dentro de uma hora em uma solução em refluxo de 88 mg de catalisador de Grubbs II em 207 ml de DCM. A mistura é refluxada durante 30 min adicionais, 0,62 ml de butilviniléter é adicionado, e a agitação é continuada durante 30 min. A mistura é vertida sobre uma coluna em sílica gel e cromatografada (DCM para DCM/MeOH 98/2) para produzir o produto como uma espuma castanha.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,13 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 5H), 5,49 - 5,27 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H),

3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,12 - 1,89 (m, 4H), 1,71 - 1,38 (m, 5H), 1,34 - 1,19 (m, 3H), 0,74 (d, 3H).

d) (10R,12S)-12-((S)-2-Cloro-1-hidróxi-etil)-17-metoximetil-10-metil-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona

5 Uma solução de 895 mg (1,65 mmols) de benzil éster de ácido (E/Z)-(10R,12S)-12-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-17-metoximetil-10-metil-14-oxo-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),6,15,17-tetraeno-2-carboxílico em 16,5 ml de EtOH é agitada em rt na presença de 330 mg de 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogênio durante 4 h. O catalisador é filtrado, e o filtrado evaporado. O resíduo é dissolvido em 50 ml de EtOH/DCM (90/10) e agitado em rt na presença de 330 mg de 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 h. O catalisador é filtrado, e o filtrado evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (DCM/MeOH 99/1 a 98/2) e produz o composto título como um sólido cinzento.

15 ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7,99 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,97 - 5,90 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,58 - 1,17 (m, 12H), 1,02 - 0,93 (m, 20 1H), 0,83 (d, 3H).

e) (10R,12S)-17-Metoximetil-10-metil-12-(S)-oxiranil-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona

Em uma solução de 323 mg (0,78 mmol) de (10R,12S)-12-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-17-metoximetil-10-metil-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona em 1,6 ml de THF é adicionado gota a gota a 0 °C 1,6 ml de 1 M de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura reacional é agitada a 0 °C durante 2 h. 15,7 ml de uma solução de cloreto de amônio parcialmente saturada aquosa são adicionados, e a mistura é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas para produzir o produto como um sólido incolor.

30 ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,09 (d, 1H), 6,79 (br s, 2H), 6,62 (s, 1H),

5,99 - 5,92 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,71 - 1,09 (m, 13H), 1,03 - 0,92 (m, 1H), 0,83 (d, 3H).

f) (10R,12S)-12-((R)-2-[1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil]-17-metoximetil-10-metil-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona

Uma solução de 79 mg (0,2 mmol) de (10R,12S)-17-metoximetil-10-metil-12-(S)-oxiranil-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona e 145 mg (0,76 mmol) de 1-(4-terc-butil-pirid-2-il)-ciclopropilamina em 0,66 ml de DCM e 0,1 ml de DMF é aquecida a 80 °C. Depois do DCM ser evaporado, a agitação é continuada durante 8 h. A mistura reacional é dissolvida em MeOH e purificada por HPLC preparativa (Xterra RP18, 19x150 mm, 5 µm, 10-100% de AcCN (20 min), 25 ml/min). O produto cru é em seguida purificado por cromatografia em camada fina preparativa em sílica gel (DCM/MeOH 90/10) produzindo um sólido incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,27 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,93 - 5,87 (m, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,58 - 1,11 (m, 15H), 1,22 (s, 9H), 1,01 - 0,90 (m, 3H), 0,82 (d, 3H).

Exemplo 1a: (10R,12S)-12-((R)-2-[1-[5-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil]-17-metoximetil-10-metil-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando 1-[5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-ciclopropilamina (bloco de construção C5) em vez de 1-(4-terc-butil-pirid-2-il)-ciclopropilamina (bloco de construção C1) na etapa f).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7,92 (d, 1H), 6,80 (br s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,91 (dd, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,56 - 1,15 (m, 12H), 1,07 - 0,89 (m, 5H), 0,87 (s, 9H), 0,81 (d, 3H).

Exemplo 2: (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10-metil-17-oxazol-2-il-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando ácido 3-(benziloxycarbonil-pent-4-enil-amino)-5-oxazol-2-il-benzóico (bloco de construção A3) em vez de ácido 3-(benziloxycarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa b).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,26 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,32 - 6,25 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,11 (m, 15H), 1,18 (s, 9H), 1,04 - 0,91 (m, 3H), 0,84 (d, 3H).

Exemplo 3: (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10-metil-17-oxazol-2-il-2-oxa-13-aza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando ácido 3-oxazol-2-il-5-pent-4-enilóxi-benzóico (bloco de construção A4) em vez de ácido 3-(benziloxycarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa b).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,26 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 3H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 2,71 - 2,53 (m, 2H), 1,85 - 1,65 (m, 2H), 1,60 - 1,11 (m, 15H), 1,17 (s, 9H), 1,04 - 0,92 (m, 3H), 0,84 (d, 3H).

Exemplo 4: Dimetilamida de ácido (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10-metil-14-oxo-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trieno-17-carboxílico

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando ácido 5-(benziloxycarbonil-pent-4-enil-amino)-N,N-dimetil-isoftálmico (bloco de construção A5) em vez de ácido 3-(benziloxycarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa b) e 1-(3-terc-butyl-fenil)-ciclopropilamina (bloco de construção C3) em vez de 1-(4-

terc-butil-piridin-2-il)-ciclopropilamina (bloco de construção C1) na etapa f).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7,98 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,12 - 6,06 (m, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,55 - 3,34 (m, 3H), 2,95 (br s, 3H), 2,89 (br s, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 1,68 - 1,18 (m, 16H), 1,24 (s, 9H), 1,01 - 0,83 (m, 4H), 0,81 (d, 3H).

Exemplo 4a: Dimetilamida de ácido (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(4-terc-butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10-metil-14-oxo-2,13-diazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trieno-17-carboxílico

10 O composto título é preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando ácido 5-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-N,N-dimetil-isoftálmico (bloco de construção A5) em vez de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa b).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,11 - 6,06 (m, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 3H), 2,94 (br s, 3H), 2,88 (br s, 3H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 1,72 - 1,11 (m, 16H), 1,22 (s, 9H), 1,02 - 0,89 (m, 4H), 0,82 (d, 3H).

Exemplo 5: Dimetilamida de ácido (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(4-terc-butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10-metil-14-oxo-2-oxa-13-azabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trieno-17-carboxílico

20 O composto título é preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando ácido de N,N-dimetil-5-pent-4-enilóxi-isoftálmico (bloco de construção A6) em vez de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa b).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,25 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,59 - 4,49 (m, 1H), 4,08 - 3,91 (m, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,67 - 2,51 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,57 - 1,11 (m, 15H), 1,20 (s, 9H), 1,02 - 0,90 (m, 3H), 0,82 (d, 3H).

Exemplo 5a: Dimetilamida de ácido (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(5-bromo-pirid-3-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10-metil-14-oxo-2-oxa-13-aza-

biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trieno-17-carboxílico

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando ácido de N,N-dimetil-5-pent-4-enilóxi-isoftálmico (bloco de construção A6) em vez de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa b) e 1-(5-bromo-pirid-3-il)-ciclopropilamina (bloco de construção C4) em vez de 1-(4-terc-butil-pirid-2-il)-ciclopropilamina (bloco de construção C1) na etapa f).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,46 - 8,43 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 - 6,93 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,69 - 1,18 (m, 15H), 1,07 - 0,93 (m, 4H), 0,83 (d, 3H).

Exemplo 6: (10R,12S)-17-Cloro-12-{(R)-1-hidróxi-2-[1-(4-isopropil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-etil}-10-metil-2-oxa-13,18-diaza-

biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando ácido 2-cloro-6-pent-4-enilóxi-isonicotínico (bloco de construção A7) em vez de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa b) e 1-(4-isopropil-pirid-2-il)-ciclopropilamina (bloco de construção C2) em vez de 1-(4-terc-butil-pirid-2-il)-ciclopropilamina (bloco de construção C1) na etapa f).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,46 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 1,77 - 1,11 (m, 16H), 1,14 (d, 6H), 1,02 - 0,93 (m, 4H), 0,83 (d, 3H).

Exemplo 7: (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-17-metóxi-10-metil-2,13-diaza-

biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona

O composto título pode ser preparado similarmente ao exemplo 1, utilizando ácido 3-metóxi-5-pent-4-enilamino-benzóico (bloco de construção A8) em vez de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-

metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa b).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,27 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,89 - 5,82 (m, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 2,90 - 2,77 (m, 1H),
 5 2,68 - 2,53 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,56 - 1,11 (m, 15H), 1,23 (s, 9H), 1,02 - 0,89 (m, 3H), 0,82 (d, 3H).

Exemplo 8: (10S,12S)-12-{(R)-2-[1-(3-terc-Butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-17-metoximetil-10-metil-7-oxa-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona

10 **a) terc-Butil éster de ácido ((1S,3S)-5-alilóxi-3-metil-1-(S)-oxiranil-pentil)-carbâmico**

Em uma solução resfriada com gelo de 3,71 g (11 mmols) de terc-butil éster de ácido [(1S,3S)-5-alilóxi-1-((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-3-metil-pentil]-carbâmico (bloco de construção B1) em 22 ml de THF são adiciona-
 15 dos gota a gota 22 ml de 1 M de hidróxido de sódio aquoso (22 mmols), a solução torna-se turva. Depois da adição de 11 ml de MeOH, a mistura reacional clara é agitada a 0 °C durante 2,5 h. A mistura é diluída com 220 ml de solução de cloreto de amônio aquosa parcialmente saturada, os solventes orgânicos são evaporados, e a solução residual é extraída com DCM. As
 20 camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O produto é obtido como óleo castanho, que é utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO, 100 °C): 6,27 (d, 1H), 5,92 - 5,82 (m, 1H), 5,24 - 5,07 (m, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 2,81 - 2,78
 25 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 2H), 1,44 - 1,26 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,86 (d, 3H).

b) terc-Butil éster de ácido ((1S,3S)-5-alilóxi-1-{(R)-2-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-3-metil-pentil)-carbâmico

Em uma solução de 1,65 g (5,5 mmols) de terc-butil éster de á-
 30 cido ((1S,3S)-5-alilóxi-3-metil-1-(S)-oxiranil-pentil)-carbâmico em 27,5 ml de EtOH, é adicionado 1,46 g (7,72 mmols) de 1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropilamina (bloco de construção C3), e a mistura é aquecida a 50 °C

durante 44 h. O solvente é evaporado, e o resíduo é purificado por duas cromatografias sucessivas em sílica gel (cicloexano/EtOAc 60/40) e produz o composto título como óleo castanho pálido.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7,32 (br s, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 2H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,90 - 5,80 (m, 1H), 5,23 - 5,08 (m, 2H), 4,48 (d, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 1,56 - 1,23 (m, 6H), 1,33 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 0,92 - 0,81 (m, 4H), 0,79 (d, 3H).

c) Benzil éster de ácido ((2R,3S,5S)-7-alilóxi-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidróxi-5-metil-heptil)-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-carbâmico

Em uma solução de 886 mg (1,81 mmols) de terc-butil éster de ácido ((1S,3S)-5-alilóxi-1-((R)-2-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil)-3-metil-pentil)-carbâmico em 14,5 ml de DCM, é adicionado 0,295 ml (1,99 mmol) cloroformato de benzila, e a mistura é agitada durante 2 h. Em seguida a cada 30 min, 0,054 ml (0,38 mmols) de cloroformato de benzila é adicionado (3 vezes). 30 min depois da última adição, a mistura reacional é resfriada a 0 °C, e 22 ml de solução de amônia aquosa de 2 M são adicionados, as camadas são separadas, e a fase aquosa extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (cicloexano/EtOAc 90/10 a 80/20) e produz o composto título como óleo incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO, 121 °C): 7,30 - 7,19 (m, 5H), 7,17 - 7,11 (m, 3H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 5,91 - 5,82 (m, 2H), 5,24 - 5,03 (m, 3H), 4,29 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 3H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,13 (m, 7H), 1,37 (s, 9H), 1,24 (s, 9H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,86 (d, 3H).

d) Cloridrato de benzil éster de ácido ((2R,3S,5S)-7-alilóxi-3-amino-2-hidróxi-5-metil-heptil)-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-carbâmico

Em uma solução resfriada com gelo de 2,05 g (3,29 mmols) de benzil éster de ácido ((2R,3S,5S)-7-alilóxi-3-terc-butoxicarbonila amino-2-

hidróxi-5-metil-heptil)-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-carbâmico em 25 ml de DCM, são adicionados 4,75 ml (33,7 mmols) de 7,1 M de HCl em Et₂O, e a mistura é agitada durante 4 h ao mesmo tempo que é permitida aquecer em rt. O solvente é evaporado para produzir o composto título como espuma amarelada que é utilizada para a próxima etapa sem outra purificação.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, 121 °C): 7,69 (br s, 3H), 7,29 - 7,11 (m, 8H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 5,93 - 5,82 (m, 1H), 5,25 - 5,02 (m, 4H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,18 - 3,14 (m, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,64 - 1,20 (m, 6H), 1,24 (s, 9H), 1,12 - 1,06 (m, 1H), 0,87 (d, 3H).

e) Benzil éster de ácido alil-{3-[1S,3S]-5-alilóxi-1-((R)-2-{benziloxicarbonil-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-amino}-1-hidróxi-etil)-3-metil-pentilcarbamoil]-5-metoximetil-fenil}-carbâmico

Em uma solução resfriada com gelo de 587 mg (1,05 mmols) de cloridrato de benzil éster de ácido ((2R,3S,5S)-7-alilóxi-3-amino-2-hidróxi-5-metil-heptil)-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-carbâmico, 410 mg (1,15 mmol) de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (A2) e 227 mg (1,47 mmols) de HOBt.H₂O em 6 ml de DCM, é adicionado 0,183 ml (1,05 mmol) de DIPEA e 246 mg (1,26 mmols) de EDC.HCl, a mistura é agitada em rt durante 17 h. A mistura reacional é diluída com 1 ml de EtOH e lavada com 1 M de hidrogenocarbonato de potássio aquoso, 0,5 M de HCl aquoso e solução de cloreto de sódio aquosa parcialmente saturada. A camada orgânica é secada com sulfato de sódio, evaporada, e o resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (cicloexano/EtOAc 95/5 a 55/45) e produz o produto como resina amarelada.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, 121 °C): 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 11H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 5,91 - 5,77 (m, 2H), 5,18 - 5,02 (m, 8H), 4,47 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 3H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 1,77 - 1,72 (m, 1H), 1,69 - 1,35 (m, 6H), 1,29 - 1,17 (m, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,09 - 1,03 (m, 1H), 0,88 (d, 3H).

f) Benzil éster de ácido (E/Z)-(10S,12S)-12-((R)-2-{benziloxicarbonil-[1-

(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-amino}-1-hidróxi-etil)-17-metoximetil-10-metil-14-oxo-7-oxa-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),4,15,17-tetraeno-2-carboxílico

Uma solução de 774 mg (1,0 mmol) de benzil éster de ácido alil-
 5 {3-[1S,3S)-5-alilóxi-1-((R)-2-{benziloxicarbonil-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-amino}-1-hidróxi-etil)-3-metil-pentilcarbamoil]-5-metoximetil-fenil}-carbâmico em 10 ml de DCM é adicionada gota a gota dentro de 30 min em uma solução em refluxo de 42 mg de [1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilidene)-dicloro(fenilmetileno)-(tricicloexilfosfina)rutênio] (catalisador de Grubbs II) em 80 ml de DCM. O controle de reação por TLC e LC-MS
 10 mostra que nenhum material de partida é deixado, 0,6 ml de butilviniléter é adicionado, e a agitação é continuada durante 30 min. A mistura reacional é evaporada em um volume de 10 ml, derramada sobre uma coluna em sílica gel e cromatografada (cicloexano/EtOAc 80/20 a 40/60) para produzir o produto como uma espuma incolor.

MS (ES+): 832,5 = [M+H]⁺

g) (10S,12S)-12-((R)-2-[1-(3-terc-Butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil)-17-metoximetil-10-metil-7-oxa-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona

20 Em uma solução de 458 mg (0,55 mmol) de benzil éster de ácido (E/Z)-(10S,12S)-12-((R)-2-{benziloxicarbonil-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-amino}-1-hidróxi-etil)-17-metoximetil-10-metil-14-oxo-7-oxa-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),4,15,17-tetraeno-2-carboxílico em 10 ml de MeOH é adicionados 0,5 ml de 13,4 N de amônia aquosa e 300 mg de Ni de
 25 Raney, a mistura reacional é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 23 h. O catalisador é removido por filtração, o solvente orgânico é evaporado, a fase aquosa basificada com 13,4 N de amônia aquosa e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. Devido a reação incompleta, o resíduo é dissolvido em
 30 100 ml de MeOH, 15 ml de 13,4 N de amônia aquosa e 500 mg de Ni de Raney são adicionados, e a mistura agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 1,75 h. Depois da preparação como descrito para a primeira hidro-

genação, o resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc para EtOAc/EtOH 95/5) e produz o produto como espuma incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7,81 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,95 (t, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,59 - 3,24 (m, 9H), 3,26 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,49 - 1,21 (m, 5H), 1,25 (s, 9H), 0,98 - 0,87 (m, 3H), 0,85 - 0,78 (m, 1H), 0,80 (d, 3H).

Exemplo 9: (10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil]-17-metoximetil-10-metil-7-oxa-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 8, utilizando 1-(4-terc-butil-pirid-2-il)-ciclopropilamina (bloco de construção C1) em vez de 1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropilamina (bloco de construção C3) na etapa b) e hidrogenação da ligação dupla com Ni de Raney em EtOH seguida por remoção de Cbz com 10% de Pd-C em EtOH na etapa g).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,95 (t, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,28 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 1,93 - 1,60 (m, 4H), 1,50 - 1,12 (m, 8H), 1,23 (s, 9H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,81 (d, 3H).

Exemplo 10: (10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(3-terc-Butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil]-17-metoximetil-10-metil-7-oxa-2,13,18-triaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 8, utilizando ácido 2-alilamino-6-metoximetil-isonicotínico (bloco de construção A10) em vez de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa e) e hidrogenação da ligação dupla com Ni de Raney em EtOH seguida por remoção de Cbz com 10% de Pd-C em EtOH na etapa g).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO, 120 °C): 7,57 (d, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,19 - 6,15 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,07 - 4,03 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,57 - 3,50 (m,

2H), 3,47 - 3,33 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,26 (m, 8H), 1,29 (s, 9H), 0,99 - 0,86 (m, 4H), 0,84 (d, 3H).

Exemplo 11: (10S,12S)-12-((R)-2-[1-(3-terc-Butil-fenil)-ciclopropilamino]-

5 **1-hidróxi-etil}-10,17-dimetil-7-oxa-2,13,18-triaza-**

biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona

a) **(10S,12S)-2-Acetil-12-((R)-2-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10,17-dimetil-7-oxa-2,13,18-triaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona**

10 O composto título é preparado similarmente ao exemplo 8, utilizando ácido 2-(acetil-alil-amino)-6-metil-isonicotínico (bloco de construção A9) em vez de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico (bloco de construção A2) na etapa e), hidrogenação da ligação dupla e remoção de Cbz com Ni de Raney em EtOH na etapa g).

15 ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,26 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,00 - 6,97 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 4H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,61 - 1,29 (m, 8H), 1,23 (s, 9H), 0,96 - 0,79 (m, 4H), 0,77 (d, 3H).

20 b) **(10S,12S)-12-((R)-2-[1-(3-terc-Butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10,17-dimetil-7-oxa-2,13,18-triaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona**

25 Em uma solução de 69 mg (0,12 mmol) de (10S,12S)-2-acetil-12-((R)-2-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil}-10,17-dimetil-7-oxa-2,13,18-triaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-ona em 5 ml de EtOH é adicionado 0,6 ml de 2 M de hidróxido de sódio aquoso, a mistura é agitada e aquecida a 60 °C durante 2 h. A mistura reacional é diluída com 30 ml de água e extraída com DCM, as camadas orgânicas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado por cro-

30 matografia em camada fina preparativa em sílica gel (DCM/MeOH/NH₃ 90/9/1) para produzir uma resina incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO, 120 °C): 7,49 (d, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H),

7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,07 - 6,02 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,56 - 3,29 (m, 5H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,68 - 1,23 (m, 8H), 1,29 (s, 9H), 0,99 - 0,85 (m, 4H), 0,83 (d, 3H).

5 **Exemplo 12:** **(10S,12S)-12-((R)-2-[1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil]-10,17-dimetil-7-oxa-2,13,18-triaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-14-ona**

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 11, utilizando 1-(4-terc-butil-pirid-2-il)-ciclopropilamina (bloco de construção C1) em vez de 1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropilamina (bloco de construção C3) na etapa b) e hidrogenação da ligação dupla e remoção de Cbz com Ni de Raney em EtOH na etapa g) como na síntese de exemplo 8).

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H) 6,62 - 6,57 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,84 - 1,58 (m, 4H), 1,49 - 1,13 (m, 7H), 1,23 (s, 9H), 1,01 - 0,92 (m, 2H), 0,81 (d, 3H).

15 **Exemplo 13:** **(E/Z)-(10S,12S)-12-((R)-2-[1-(3-terc-Butil-fenil)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil]-17-metoximetil-10-metil-7-oxa-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(18),4,15(19),16-tetraen-14-ona**

Em uma solução de 250 mg (0,3 mmol) de benzil éster de ácido (E/Z)-(10S,12S)-12-((R)-2-{benziloxicarbonil-[1-(3-terc-butil-fenil)-ciclopropil]-amino}-1-hidróxi-etil)-17-metoximetil-10-metil-14-oxo-7-oxa-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nonadeca-1(19),4,15,17-tetraeno-2-carboxílico em 5 ml de DCM, é adicionado 0,88 ml (6,0 mmols) de iodotrimetilsilano, e a mistura reacional é agitada durante 10 min, depois de 30 min adicionais, 3 ml de MeOH são adicionados. Depois da adição de 13,4 N de amônia aquosa e água, a mistura é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é dissolvido em MeOH e purificado por HPLC preparativa (Xterra RP18, 19x150 mm, 5 µm, 10-100% de AcCN (20 min), 25 ml/min) para produzir um sólido incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7,70 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 - 7,11 (m,

2H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,16 (t, 1H), 6,05 - 5,97 (m, 1H), 5,49 - 5,41 (m, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,95 - 3,79 (m, 3H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 1,58 - 1,20 (m, 5H), 1,23 (s, 9H), 0,94 - 0,77 (m, 4H), 0,82 (d, 3H).

Exemplo 13a: (E/Z)-(10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamino]-1-hidróxi-etil]-17-metoximetil-10-metil-7-oxa-2,13-diaza-biciclo[13.3.1]nona deca-1(18),4,15(19),16-tetraen-14-ona

O composto título é preparado similarmente ao exemplo 9, aplicando na etapa g) as condições descritas para o exemplo 13, seguidas por purificação por cromatografia em camada fina preparativa (DCM/MeOH/NH₃ = 90/9/1).

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,27 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,93 - 5,84 (m, 1H), 5,76 - 5,72 (m, 1H), 5,59 - 5,52 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,15 - 3,77 (m, 4H), 3,61 - 3,46 (m, 4H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 1,65 - 1,11 (m, 7H), 1,28 (s, 9H), 1,02 - 0,95 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

Bloco de construção A1: Ácido 3-(alil-benziloxicarbonil-amino)-5-metoximetil-benzóico

a) Metil éster de ácido 3-hidroximetil-5-nitro-benzóico

Monometil-5-nitroisofalato (22,5 g, 100 mmols, 1 eq) e trietilamina (16,7 ml, 120 mmols, 1,2 eq) são dissolvidos em THF (200 ml) e agitados a 0 °C. Isopropilcloroformato em tolueno (140 ml, 1 N em tolueno, 140 mmols, 1,4 eq) é adicionado dentro de 30 min. Depois de agitar durante 90 min a 0 °C, a mistura reacional é vertida em gelo e 50 ml de 0,1 M de HCl aquoso, e em seguida diluída com TBME. A camada orgânica é separada, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O produto cru é dissolvido em 300 ml de THF e agitado em temperatura ambiente. Boroidreto de sódio (12,5 g, 330 mmols, 3,3 eq) é dissolvido em 100 ml de água gelada e adicionado dentro de 15 min. A reação é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, em seguida a mistura é diluída com TBME e água. A camada orgânica é lavada com salmoura, secada com sulfato de sódio, filtrada e

concentrada para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

b) Metil éster de ácido 3-metoximetil-5-nitro-benzóico

5 Metil éster de ácido 3-hidroximetil-5-nitro-benzóico (8,0 g, 37,9 mmols, 1 eq) foi dissolvido em 80 ml de DMF. Hidreto de sódio (2,15 g, 49,3 mmols, 1,3 eq) foi adicionado a 0 °C. A suspensão foi agitada durante 30 min em temperatura ambiente, em seguida iodeto de metila (4,57 ml, 49,3 mmols, 1,3 eq) foi adicionado. A reação foi agitada durante 3 horas em tem-
10 peratura ambiente, e foi em seguida extinguida pela adição de 1 M de HCl e TBME. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando E-tOAc/hexano em uma relação de 1 para 3, para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 4,61 (s,
15 2H), 4,00 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).

c) Metil éster de ácido 3-benziloxicarbonil-amino-5-metoximetil-benzóico

Metil éster de ácido 3-metoximetil-5-nitro-benzóico (3,80 g, 16,9 mmols, 1 eq) é dissolvido em EtOH (80 ml). Diidrato de cloreto de estanho(II) (1,58 g, 7 mmols, 7 eq) é adicionado, e a reação é aquecida a 75 °C durante
20 90 min. A mistura reacional é diluída com EtOAc e bicarbonato de sódio aquoso, a camada orgânica é separada, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir um resíduo. O produto cru é dissolvido em THF, e CbzCl (0,4 ml, 1,30 mmol, 1,2 eq) é adicionado à mistura reacional, seguido por bicarbonato de sódio aquoso. A mistura reacional é agitada durante 1
25 hora em temperatura ambiente. A camada orgânica é diluída com EtOAc, separada, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna utilizando EtOAc/hexano em uma relação de 1 para 4, para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,94 (s, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m,
30 5H), 6,82 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

d) Metil éster de ácido 3-(alil-benziloxicarbonil-amino)-5-metoximetil-benzóico

Metil éster de ácido 3-benziloxicarbonil-amino-5-metoximetil-benzóico (1,98 g, 6 mmols, 1 eq) é dissolvido em 25 ml de DMF. Hidreto de sódio (327 mg, 55%, 7,5 mmols, 1,25 eq) é adicionado à mistura reacional, e a mistura é agitada durante 40 min a 0 °C. Brometo de alila (653 µl, 7,5 mmols, 1,25 eq) é adicionado, e a mistura reacional é agitada durante 30 min em temperatura ambiente. A mistura é em seguida vertida em água gelada e extraída com EtOAc. A camada orgânica é separada, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna utilizando EtOAc/hexano em uma relação de 1 para 4 para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 6,00 - 5,87 (m, 1H), 5,20 - 5,17 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

e) Ácido 3-(alil-benziloxicarbonil-amino)-5-metoximetil-benzóico

Metil éster de ácido 3-(alil-benziloxicarbonil-amino)-5-metoximetil-benzóico (1,10 g, 2,68 mmols, 1 eq) é dissolvido em metanol (40 ml) e 1 N de hidróxido de lítio aquoso (6 ml). A reação é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura reacional é em seguida diluída com 1 M de HCl aq. e DCM, os solventes orgânicos combinados são separados e lavados com salmoura, secados com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,94 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 5H), 6,00 - 5,88 (m, 1H), 5,22 - 5,18 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,40 (s, 3H).

Bloco de construção A2: Ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-metoximetil-benzóico

O composto título é preparado similarmente ao bloco de construção A1, utilizando 5-bromo-pent-1-eno em vez de brometo de alila na etapa d).

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7,70 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 6H), 5,77 - 5,66 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,95 - 4,87 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 1,97 (q, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H).

Bloco de construção A3: Ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-oxazol-2-il-benzóico

a) Metil éster de ácido 3-nitro-5-oxazol-2-il-benzóico

Em uma suspensão de 20 g (87,9 mmols de mono-metil-5-nitroisofalato em 300 ml de tolueno são adicionados 300 µl de DMF e 12,93 ml (175,9 mmols) de cloreto de tionila, e a mistura reacional é agitada a 80 °C durante 7 horas. A mistura reacional é concentrada para produzir cristais brancos. Os cristais são dissolvidos em 200 ml de sulfolano, em seguida 13,4 g (194 mmols) de triazol são adicionados, seguidos por 12,3 g (88,0 mmols) de carbonato de potássio. A mistura reacional é agitada a 90 °C durante 16 horas. A mistura reacional é em seguida filtrada e diluída com dietil éter e solução de HCl aq. de 0,1 N. A camada orgânica é lavada com água, secada com sulfato de sódio, filtrada e é concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna utilizando acetona e hexano em uma relação 1/6 para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,10 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

b) Ácido 3-nitro-5-oxazol-2-il-benzóico

Metil éster de ácido 3-nitro-5-oxazol-2-il-benzóico (2,50 g, 10,0 mmols, 1 eq) é dissolvido em MeOH (130 ml), THF (50 ml) e água (40 ml). Monohidrato de hidróxido de lítio (3,25 g, 76,7 mmols, 7,69 eq) é adicionado, e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é diluída com EtOAc e solução de HCl aq. de 1 N, a camada orgânica é lavada com salmoura, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

c) Ácido 3-amino-5-oxazol-2-il-benzóico

Ácido 3-nitro-5-oxazol-2-il-benzóico (1 g, 4,23 mmols, 1 eq) é dissolvido em uma mistura de MeOH (50 ml) e THF (25 ml). Pd em carvão é adicionado (100 mg, Engelhard 4505), e a reação é agitada durante 4 horas em temperatura ambiente em 1 bar de hidrogênio. A mistura reacional é fil-

trada e concentrada para produzir o produto.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,20 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,70 (bs, 2H).

d) Ácido 3-benziloxicarbonilamino-5-oxazol-2-il-benzóico

5 Ácido 3-amino-5-oxazol-2-il-benzóico (800 mg, 3,38 mmols, 1 eq) é suspenso em THF (50 ml). Cloreto de carbobenzóxi (1,47 ml, 50%, 4,40 mmols, 1,3 eq) em tolueno é adicionado, seguido por bicarbonato de sódio aq. saturado. A reação é agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. 2 N de HCl aquoso e EtOAc são adicionados, e as camadas separadas. A camada orgânica é lavada com salmoura, secada com sulfato de sódio, filtrada e é concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna utilizando EtOAc/hexano/AcOH em uma relação de 50/49/1 para produzir o produto.

MS: 339 (M+H)⁺, 337 (M-H)⁺

15 **e) Metil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-5-oxazol-2-il-benzóico**

 À solução de cloreto de tionila (2,11 ml, 28,7 mmols, 7 eq) em MeOH (20 ml) e THF (10 ml) é adicionada lentamente a 0°C a solução de ácido 3-benziloxicarbonilamino-5-oxazol-2-il-benzóico (1,4 g, 4,10 mmols, 1 eq) em MeOH (10 ml). A mistura reacional é agitada durante 20 horas e em seguida diluída com EtOAc e bicarbonato de sódio aq.. A camada orgânica é secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir o produto.

MS: 353 (M+H)⁺, 351 (M-H)⁺

f) Metil éster de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-oxazol-2-il-benzóico

25 Uma mistura de 0,2 g (0,57 mmols) de metil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-5-oxazol-2-il-benzóico, 0,158 mg (1,14 mmols) de carbonato de potássio e 0,17 ml (1,14 mmols) de 5-bromo-1-penteno em 3 ml de DMF são agitados durante 16 h. Água é adicionada, e a mistura extraída com EtOAc. A fase orgânica é lavada com água, secada com sulfato de sódio e cromatografada em sílica gel (hexanos/EtOAc 4:1)

MS(ES⁺): 421 = [M+H]⁺

g) Ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-oxazol-2-il-benzóico

Uma solução de 3,3 g (7,87 mmols) de metil éster de ácido 3-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-5-oxazol-2-il-benzóico em 30 ml de MeOH é tratada com 15,7 ml de 1 N de hidróxido de sódio. Quando o material de partida desaparecer, a mistura é neutralizada com 1 N de HCl (pH 3) e extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados são secados com sulfato de sódio e evaporados.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 5H), 5,83 - 5,72 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,03 - 4,95 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H).

10 **Bloco de construção A4: Ácido 3-oxazol-2-il-5-pent-4-enilóxi-benzóico**

a) Dimetil éster de ácido 5-pent-4-enilóxi-isoftálico

Em uma solução de dimetil éster de ácido 5-hidróxi-isoftálico em 200 ml de acetona são adicionados 17,97 g (130 mmols) de carbonato de potássio e 12,51 ml (17,88 g, 120 mmols) de 5-bromo-1-penteno, a mistura é aquecida em refluxo durante 16 h. 6,25 adicionais (8,94 g, 60 mmols) de 5-bromo-1-penteno e 9,67 g (70 mmols) de carbonato de potássio são adicionados e o refluxo é continuado durante 8 h. À mistura são adicionados 130 ml de DCM, 130 ml de 1 M de HCl, e as camadas são separadas. A fase aquosa é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa parcialmente saturada, secadas com sulfato de sódio e evaporadas para produzir o produto como óleo amarelado que é utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): 8,03 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 5,90 - 5,80 (m, 1H), 5,06 - 4,96 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,86 (s, 6H), 2,18 (q, 2H), 1,85 - 1,79 (m, 2H).

b) Monometil éster de ácido 5-pent-4-enilóxi-isoftálico

Em uma solução de 20,6 g (74 mmols) de dimetil éster de ácido 5-pent-4-enilóxi-isoftálico em 243 ml de THF/MeOH (1/2) são adicionados a 0 °C, 81 ml (81 mmols) de 1 M de hidróxido de sódio aquoso, a mistura é agitada a 0 °C durante 2 h e em rt durante 2 h. A mistura reacional é acidificada em pH 3 adicionando-se 85 ml de 1 M de HCl e os solventes orgânicos são evaporados. A solução residual é extraída com TBME e DCM, as cama-

das orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (DCM/MeOH 98/2 a 80/20) e produz o produto como sólido incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,04 (t, 1H), 7,64 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,59 (m, 1H), 5,90 - 5,80 (m, 1H), 5,07 - 4,96 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,18 (q, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H).

c) Metil éster de ácido N-(2,2-dimetóxi-etil)-5-pent-4-enilóxi-isoftalâmico

Em uma solução de 6,61 g (25 mmols) de monometil éster de ácido 5-pent-4-enilóxi-isoftálico em 250 ml de DCM, são adicionados 2,41 ml (3,56 g, 27,5 mmols) de cloreto de oxalila e 0,01 ml de DMF, a mistura é agitada em rt durante 4 h. Uma solução de 3,06 ml (2,98 g, 27,5 mmols) de dimetil acetal de aminoacetaldeído em 50 ml de DCM é adicionada a 0 °C seguida por 165 ml de solução de carbonato de sódio de 1 M aquosa, e a agitação é continuada em rt durante 1 h. À mistura reacional são adicionados 125 ml de solução de cloreto de sódio aquosa saturada, as camadas são separadas, a fase aquosa extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (DCM/MeOH 99/1 a 95/5) e produz o produto como óleo incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,74 (t, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 5,91 - 5,81 (m, 1H), 5,08 - 4,96 (m, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 3,28 (s, 6H), 2,19 (q, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 2H).

d) Metil éster de ácido N-(2-oxo-etil)-5-pent-4-enilóxi-isoftalâmico

Em uma solução de 5,2 g (14,8 mmols) de metil éster de ácido N-(2,2-dimetóxi-etil)-5-pent-4-enilóxi-isoftalâmico em 29,6 ml de THF, são adicionados 14,8 ml de 2 M de HCl, e a mistura é agitada em rt durante 7 h, seguida por 30 min a 50 °C. Em rt, 150 ml de DCM são adicionados, as camadas separadas, a fase aquosa extraída com DCM e as camadas orgânicas combinadas secadas com sulfato de sódio e evaporadas. Isto produz o produto como óleo espesso que é utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9,51 (s, 1H), 9,10 (t, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,68

(dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 5,91 - 5,81 (m, 1H), 5,07 - 4,97 (m, 2H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 2,19 (q, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 2H).

e) Metil éster de ácido 3-oxazol-2-il-5-pent-4-enilóxi-benzóico

Em uma solução de 4,71 g (14,8 mmols) de metil éster de ácido
 5 N-(2-oxo-etil)-5-pent-4-enilóxi-isoftalâmico em 220 ml de AcCN, são adicionados 7,36 g (29,5 mmols) de hexacloroetano, 7,86 g (29,5 mmols) de trifenilfosfina, 4,23 ml (4,15 g, 59,1 mmols) de piridina, e a mistura é agitada em rt durante 16 h. Depois de adicionar 450 ml de DCM e 300 ml de solução de cloreto de sódio aquosa saturada, as camadas são separadas, a camada
 10 aquosa extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (cicloexano/EtOAc 90/10) e produz o produto como óleo incolor.
¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8,25 (s, 1H), 8,09 - 8,07 (m, 1H), 7,69 - 7,68 (m, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,91 - 5,81 (m, 1H), 5,07 - 4,97 (m,
 15 2H), 4,11 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,20 (q, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H).

f) Ácido 3-oxazol-2-il-5-pent-4-enilóxi-benzóico

Em uma solução de 1,37 g (4,77 mmols) de metil éster de ácido 3-oxazol-2-il-5-pent-4-enilóxi-benzóico em 20,8 ml de THF/MeOH (1/1) são adicionados a 0 °C 5,2 ml de 1 M de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura
 20 é agitada durante 72 h e permitida aquecer em rt. Os solventes orgânicos são evaporados, a solução aquosa residual é lavada com TBME, acidificada em pH 2 adicionando-se 1 M de HCl e extraída com DCM/EtOH (80/20). As camadas orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas para produzir o produto como sólido incolor.
 25 ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 13,37 (br, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,91 - 5,81 (m, 1H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,19 (q, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H).

Bloco de construção A5: Ácido 5-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-N,N-dimetil-isoftálmico

30 a) Monometiléster de ácido 5-benziloxicarbonilamino-isoftálmico

Monometil-5-nitroisofalato (50 g, 220 mmols, 1 eq) é dissolvido em uma mistura de 650 ml de MeOH e 350 ml de THF. 3 g de Pd/C são adi-

cionados, e a reação é hidrogenada durante a noite sob 1 bar de hidrogênio. A mistura reacional é em seguida filtrada e concentrada para produzir a amina como um produto cru que é em seguida dissolvido em uma mistura de THF (200 ml) e bicarbonato de sódio aquoso (400 ml). CbzCl (62 ml, 50% em tolueno, 184 mmols, 0,9 eq) é adicionado à mistura reacional, e a reação é agitada durante 1 hora. CbzCl (31 ml, 50% em tolueno, 92 mmols, 0,45 eq) é adicionado, e a reação é agitada durante a noite. O sólido branco que precipita-se, é lavado com água e dietil éter para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): 8,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

b) Metil éster de ácido 5-benziloxycarbonilamino-N,N-dimetil-isoftalâmico

Em 10 ml de cloreto de tionila são adicionados 3,29 g (9,99 mmols) de monometiléster de ácido 5-benziloxycarbonilamino-isoftálico, e a mistura é aquecida em refluxo durante 1 h, cloreto de tionila em excesso é evaporado, e o resíduo é dissolvido em 20 ml de DCM. A 0 °C, uma solução de 1,36 g (30 mmols) de dimetilamina em 30 ml de THF é adicionado gota a gota, em seguida a mistura é agitada em rt durante 1 h. À mistura reacional são adicionados 80 ml de DCM e 100 ml de solução de cloreto de amônio aquosa parcialmente saturada. As camadas são separadas, a camada aquosa é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado duas vezes por cromatografia em sílica gel (cicloexano/EtOAc 80/20 para EtOAc) e produz o produto como óleo incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10,13 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (br s, 3H), 2,86 (br s, 3H).

c) Metil éster de ácido 5-(benziloxycarbonil-pent-4-enil-amino)-N,N-dimetil-isoftalâmico

Em uma solução de 803 mg (2,25 mmols) de metil éster de ácido 5-benziloxycarbonilamino-N,N-dimetil-isoftalâmico em 4,5 ml de DMF são adicionados a 0 °C 177 mg (4,06 mmols) de hidreto de sódio (60% em óleo)

e 0,412 ml (519 mg, 3,38 mmols) de 5-bromo-1-penteno, a mistura é permitida aquecer em rt e agitada em rt durante 2 h. À mistura reacional são adicionados 45 ml de tolueno e 45 ml de solução de cloreto de amônio aquosa saturada, as camadas são separadas, e a camada aquosa é extraída com tolueno. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado duas vezes por cromatografia em sílica gel (cicloexano/EtOAc 90/10 a 50/50) e produz o produto como resina incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7,86 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 5H), 5,76 - 5,66 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,95 - 4,87 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 2,97 (br s, 3H), 2,81 (br s, 3H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 2H).

d) Ácido 5-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-N,N-dimetil-isoftálmico

Em uma solução de 509 mg (1,20 mmols) de metil éster de ácido 5-(benziloxicarbonil-pent-4-enil-amino)-N,N-dimetil-isoftalâmico em 7,2 ml de THF/MeOH (1/1) é adicionado a 0 °C 1,8 ml de 1 M de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura é agitada em rt durante 3 h. A mistura é acidificada em pH 3 adicionando-se 1 M de HCl, e os solventes orgânicos são evaporados. A solução aquosa residual é extraída com DCM/EtOH (80/20), as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas para produzir o produto como sólido incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 13,32 (br, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 5H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,95 - 4,87 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 2,96 (br s, 3H), 2,81 (br s, 3H), 1,98 (q, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 2H).

Bloco de construção A6: Ácido de N,N-dimetil-5-pent-4-enilóxi-isoftálmico

a) Metil éster de ácido N,N-dimetil-5-pent-4-enilóxi-isoftalâmico

Em 12,6 ml de cloreto de tionila são adicionados 3,33 g (12,5 mmols) de monometil éster de ácido 5-pent-4-enilóxi-isoftálmico (veja o bloco de construção A4), e a mistura é aquecida em refluxo durante 1 h, cloreto de tionila em excesso é evaporado, e o resíduo é dissolvido em 26 ml de DCM.

A 0 °C, uma solução de 1,72 g (37,8 mmols) de dimetilamina em 38 ml de THF é adicionada gota a gota, em seguida a mistura é agitada em rt durante 1 h. À mistura reacional são adicionados 80 ml de DCM e 100 ml de solução de cloreto de amônio aquosa parcialmente saturada. As camadas são separadas, a camada aquosa é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (DCM/MeOH 99,5/0,5 a 95/5) e produz o produto como óleo incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7,47 - 7,45 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 5,91 - 5,81 (m, 1H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,98 (br s, 3H), 2,88 (br s, 3H), 2,18 (q, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H).

b) Ácido N,N-dimetil-5-pent-4-enilóxi-isoftálmico

Em uma solução de 2,2 g (7,57 mmols) de metil éster de ácido N,N-dimetil-5-pent-4-enilóxi-isoftalâmico 5 em 16,6 ml de THF/MeOH (1/1), são adicionados a 0 °C 8,3 ml de 1 M de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura é agitada em rt durante 3 h. A mistura é acidificada em pH 3 adicionando-se 1 M de HCl, e os solventes orgânicos são evaporados. A solução aquosa residual é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa parcialmente saturada, secadas com sulfato de sódio e evaporadas para produzir o produto como sólido incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 13,18 (br, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,90 - 5,80 (m, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 4,04 (t, 1H), 2,97 (br s, 3H), 2,88 (br s, 3H), 2,17 (q, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 2H).

Bloco de construção A7: Ácido 2-cloro-6-pent-4-enilóxi-isonicotínico

Em uma solução de 2,35 g (12,0 mmols) ácido 2,6-dicloroisonicotínico em 25 ml de 4-penten-1-ol é adicionado em porções 1,1 g (25,2 mmols) de hidreto de sódio (55%), e a mistura é aquecida a 120 °C durante 17 h. 314 mg adicionais (7,2 mmols) de hidreto de sódio (55%) são adicionados e depois de 7 h a 120 °C, 157 mg (3,6 mmols) de hidreto de sódio (55%) são adicionados, e a agitação é continuada a 120 °C durante 16 h. Depois de resfriar a mistura reacional em rt, 192 ml de água são adicionados

lentamente, e a mistura é extraída com TBME. A fase aquosa é acidificada com 15,6 ml de 4 M de HCl em pH 1 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (DCM/MeOH/NH₃ 5 85/13,5/1,5) e produz o produto como espuma castanha.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7,22 (s, 1H), 7,18 (br, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,90 - 5,76 (m, 1H), 5,07 - 4,93 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,15 (q, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 2H).

Bloco de construção A8: Ácido 3-metóxi-5-pent-4-enilamino-benzóico

10 **a) Metil éster de ácido 3-metóxi-5-nitro-benzóico**

Em uma solução de 12,82 g (68,6 mmols) de ácido 3-hidróxi-5-nitrobenzóico em 70 ml de DMF, são adicionados 28,7 g (206 mmols) de carbonato de potássio em pó, a mistura é resfriada a 0 °C e 9,46 ml (151 mmols) de iodeto de metila são adicionados. A mistura reacional é permitida 15 aquecer em rt, e a agitação é continuada durante 16 h. 350 ml de água são adicionados, e a mistura é extraída com tolueno. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas para produzir o produto como sólido amarelo.

20 ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,19 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,81 (q, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

b) Metil éster de ácido 3-amino-5-metóxi-benzóico

Uma solução de 13,2 g (61,0 mmols) de metil éster de ácido 3-metóxi-5-nitro-benzóico em 915 ml de MeOH é agitada em rt na presença de 2,64 g 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 h. O catalisador é filtrado, e o filtrado evaporado para produzir o produto como sólido 25 incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 6,81 (t, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

c) Metil éster de ácido 3-metóxi-5-pent-4-enilamino-benzóico

30 Em uma solução de 544 mg (3,0 mmols) de metil éster de ácido 3-amino-5-metóxi-benzóico em 30 ml de MeOH, é adicionado 0,035 ml (0,6 mmols) de ácido acético glacial e 0,367 ml (3,6 mmols) de 4-pentenal. De-

pois de agitar durante 15 min em rt, a mistura é resfriada a 0 °C, e 273 mg (3,9 mmols) de cianoboroidreto de sódio são adicionados, a agitação é continuada durante 16 h, permitindo a mistura reacional aquecer em rt. Adicionando-se 1 M de HCl, o pH é ajustado em 7, o solvente orgânico é evaporado, e a mistura é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução de cloreto de sódio parcialmente saturada, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (DCM) e produz o produto como sólido incolor.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 6,79 (t, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H), 5,94 (t, 1H), 5,89 - 5,79 (m, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 2,12 (q, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

d) Ácido 3-metóxi-5-pent-4-enilamino-benzóico

Em uma solução de 420 mg (1,68 mmols) de metil éster de ácido 3-metóxi-5-pent-4-enilamino-benzóico em 11 ml de THF/MeOH (1/1), são adicionados a 0 °C 3,7 ml (3,7 mmols) de 1 M de hidróxido de sódio aquoso, ao mesmo tempo que agitando durante 16 h, a mistura é permitida aquecer em rt. Adicionando-se 1 M de HCl, o pH é ajustado em 3, os solventes orgânicos são evaporados, e a mistura é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução de cloreto de sódio parcialmente saturada, secadas com sulfato de sódio e evaporadas para produzir o produto como sólido amarelado.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 12,64 (br s, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,26 (t, 1H), 5,88 - 5,77 (m, 2H), 5,05 - 4,94 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,99 (q, 2H), 2,10 (q, 2H), 1,65 - 1,57 (m, 2H).

Bloco de construção A9: Ácido 2-(Acetil-alil-amino)-6-metil-isonicotínico

a) Etil éster de ácido 2-(N'-isopropilideno-hidrazino)-6-metil-isonicotínico

Uma mistura de 7,35 g (42,86 mmols) de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico, 10,75 g (250 mmols) de hidrato de hidrazina e 10,7 ml de 4 N de hidróxido de sódio aquoso é agitada a 125°C durante 24 h. A mistura é evaporada até a secura, apreendida em 35 ml de água, 35 ml de EtOH e 50

ml de acetona e agitada durante 1 h. A mistura é mais uma vez concentrada e refluxada em uma solução de 20 ml de cloreto de tionila em 200 ml de EtOH. Depois de 1,5 h, a mistura é arrefecida e filtrada. O filtrado é diluído com acetato de etila e lavado com solução de bicarbonato de sódio aq. a 10%. A fase aquosa é extraída com EtOAc/acetona (4:1) três vezes. As camadas orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e cromatografadas em sílica gel (EtOAc/hexanos = 1:2) para produzir um óleo castanho, que cristaliza a partir de EtOH/água.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,05 (br, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,39 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,41 (t, 3H).

b) Etil éster de ácido 2-amino-6-metil-isonicotínico

Uma solução de 8,37 g (35,6 mmols) de etil éster de ácido 2-(N'-isopropilideno-hidrazino)-6-metil-isonicotínico em 150 ml de EtOH, é hidrogenada durante 11 h a 80°C, e 6 bar de hidrogênio na presença de 25 g de Ni de Raney. Depois de arrefecer, a mistura é filtrada em celite e evaporada. O produto é cristalizado a partir de EtOH/água para produzir cristais brancos. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,61 (br, 2H), 4,19 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (t, 3H).

c) Etil éster de ácido 2-acetilamino-6-metil-isonicotínico

Uma mistura de 4,50 g (25 mmols) de etil éster de ácido 2-amino-6-metil-isonicotínico, 30 ml de anidrido acético e 40 ml de piridina é agitada durante 60 h. A mistura é evaporada, e o composto título é isolado como um sólido branco e utilizado sem outra purificação.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,54 (s, 1H), 8,2 (br, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,42 (q, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

d) Ácido 2-(acetil-alil-amino)-6-metil-isonicotínico

Uma mistura de 5,0 g (22,5 mmols) de etil éster de ácido 2-acetilamino-6-metil-isonicotínico, 4,7 g (33,7 mmols) de carbonato de potássio e 3,8 ml (45 mmols) de brometo de alila é agitada em 20 ml de DMF. Depois de 15 h, a reação não está completa de acordo com a análise por TLC. Brometo de alila (1,9 ml, 22,5 mmols), carbonato de cézio (7,3 g, 22,5 mmols) e iodeto de tetrabutil amônio (8,3 g, 22,5 mmols) são adicionados, e

a mistura é agitada durante 2 dias. A mistura é diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com água, secada com sulfato de sódio e cromatografada em sílica gel (gradiente tolueno/TBME 8 a 2:1). Rendimento de 5,79 g de etil éster contaminado com alil éster a 10%
5 que não pode ser separado. O produto é dissolvido em 50 ml de MeOH e tratado com 26,5 ml de 1 N de hidróxido de sódio aquoso. Quando o material de partida desaparecer, a mistura é neutralizada com 1 N de HCl (pH 3) e extraída com acetato de etila. O produto é evaporado e cristalizado de MeOH aquoso para produzir o composto título como cristais brancos.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,93 - 5,82 (m, 1H), 5,16 - 5,07 (m, 2H), 4,52 - 4,46 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Bloco de construção A10: Ácido 2-alilamino-6-metoximetil-isonicotínico

a) Ácido 2-cloro-6-metil-1-óxi-isonicotínico

Ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (6,86 g, 40 mmols, 1 eq) é
15 dissolvido em AcOH (40 ml). 2 ml de peróxido de hidrogênio (35% em água) é adicionado à mistura reacional, e a reação é agitada durante 76 horas a 95 °C. Durante o tempo de reação, 2 ml de peróxido de hidrogênio (35% em água) são adicionados cinco vezes em intervalos regulares. A mistura reacional está concentrada e co-evaporada com tolueno para produzir o produ-
20 to.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $dms\text{-}d_6$): 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

b) Ácido 2-cloro-6-hidroximetil-isonicotínico

Ácido 2-cloro-6-metil-1-óxi-isonicotínico (7,3 g, 39 mmols, 1 eq) é
25 dissolvido em anidrido de ácido acético, e a mistura reacional é agitada a 100 °C durante 2 horas. A mistura reacional é resfriada em seguida a 40 °C, e água (40 ml) é adicionada durante 2 horas. A mistura é concentrada e purificada por cromatografia de coluna utilizando-se DCM/MeOH/AcOH em uma relação de 360 para 39 para 1 para produzir o produto acetilado. O produto acetilado foi dissolvido em MeOH (50 ml), e 2 N de hidróxido de sódio aquoso
30 (25 ml) foram adicionados. A reação foi agitada durante 4 horas, e em seguida diluída com 2 N de HCl. A mistura foi concentrada e em seguida diluída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada com sulfato de

sódio, filtrada e concentrada para produzir o produto.

MS (ES-): 186 = [M-H]⁻

c) Ácido 2-cloro-6-metoximetil-isonicotínico

Ácido 2-cloro-6-hidroximetil-isonicotínico (4,6 g, 24,5 mmols, 1 eq) é dissolvido em 100 ml de DMF. Hidreto de sódio (3,53 g, 73,5 mmols, 3 eq) é adicionado a 0 °C. A mistura reacional é agitada durante 1 hora a 10 °C, em seguida iodeto de metila (7,63 ml, 123 mmols, 5 eq) é adicionado dentro de 15 min. A reação é agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, e em seguida é extinguida com 10 ml de 4 N de hidróxido de sódio aquoso. A mistura reacional é em seguida diluída com 4 N de HCl e concentrada. O resíduo é diluído com DCM/MeOH 9 para 1, e a camada orgânica é concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna utilizando-se DCM/EtOH/AcOH em uma relação de 180 para 19 para 1 para produzir o produto.

MS (ES+): 202 = [M+H]⁺

d) terc-Butil éster de ácido 2-cloro-6-metoximetil-isonicotínico

Ácido 2-cloro-6-metoximetil-isonicotínico (3,48 g, 15,5 mmols, 1 eq) é dissolvido em tolueno (60 ml) e aquecido a 80 °C. N,N-dimetilformamid-di-tercbutilacetal (7,53 ml, 31 mmols, 2 eq) é adicionado em porções durante 8 horas. A mistura reacional é em seguida diluída com TBME e lavada com bicarbonato de sódio aquoso. A camada orgânica é seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir o produto.

MS (ES+): 258 = [M+H]⁺

e) terc-Butil éster de ácido 2-alilamino-6-metoximetil-isonicotínico

Pd(OAc)₂ (97 mg, 0,42 mmol, 0,05 eq), (+/-)-BINAP (269 mg, 0,42 mmol, 0,05 eq), tercbutanolato de sódio (1,66 g, 17 mmols, 2 eq), e alilamina (784 mg, 12,7 mmols, 1,5 eq) são dissolvidos em tolueno (80 ml) e agitados a 50 °C durante 20 min. terc-Butil éster de ácido 2-cloro-6-metoximetil-isonicotínico (1,38 g, 5,4 mmols, 1 eq) é dissolvido em tolueno (20 ml) e adicionado à mistura reacional a 50 °C dentro de 20 min. A reação é agitada a 50 °C durante 1 h. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente e vertida em gelo e TBME (200 ml). 4 g de cloreto de amônio

são adicionados, e a mistura é agitada durante 20 min. A camada orgânica é separada, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir o produto.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,18 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,02 - 5,92 (m, 1H),
5 5,37 - 5,19 (m, 2H), 4,88 - 4,82 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,01 - 3,97 (m, 2H),
3,50 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

f) Ácido 2-alilamino-6-metoximetil-isonicotínico

terc-Butil éster de ácido 2-alilamino-6-metoximetil-isonicotínico (270 mg, 0,97 mmol, 1 eq) é dissolvido em 4 N de HCl em dioxano (4,9 ml).
10 A reação é agitada durante 83 h em temperatura ambiente. A mistura reacional é em seguida concentrada e co-evaporada com tolueno para produzir o produto.

MS (ES⁺): 223 = [M+H]⁺

**Bloco de construção B1: terc-Butil éster de ácido [(1S,3S)-5-alilóxi-1-
15 ((S)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-3-metil-pentil]-carbâmico**

a) Ácido 4-alilóxi-butírico

Uma mistura de 13,77 g (160 mmols) de γ -butirolactona e 40 ml de 4 N de hidróxido de sódio aquoso é refluxada durante 10 minutos e evaporada. O sólido branco residual é secado a 80°C sob alto vácuo. O produto
20 é apreendido em 200 ml de DMSO seco e subseqüentemente 6,3 g (150 mmols) de cloreto de lítio anidro e 12 g (150 mmols) de terc-butóxido de lítio são adicionados. Sob resfriamento com gelo, 25,4 ml (300 mmols) de brometo de alila são adicionados em uma tal taxa que a temperatura de reação não excedesse 35°C. A mistura é agitada durante três horas. 2 N de hi-
25 dróxido de sódio aquoso (300 ml) são adicionados. Depois de agitar durante 1 h, a mistura é lavada com 100 ml de TBME, acidificada com 6 N de HCl e gelo, e extraída com EtOAc. A fase orgânica é lavada com água, secada com sulfato de magnésio e evaporada. Destilação fornece o produto como um líquido incolor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,00 - 5,87 (m, 1H), 5,30 (dt, 1H), 5,21 (dt, 1H),
30 4,00 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 1,96 (q, 2H).

b) (R)-3-((R)-4-Alilóxi-2-metil-butiril)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-

ona

Em uma solução agitada de 13,78 g (95,66 mmols) de ácido 4-alilóxi-butírico em 400 ml de THF a -30°C, são adicionados 11,54 g (95,66 mmols) de cloreto de pivaloíla e 34,7 ml (248,7 mmols) de trietilamina. A mistura é agitada durante 1,5 h a -20°C e 26,9 g (95,66 mmols) de (R)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-ona são adicionados seguidos por 4,66 g (110 mmols) de cloreto de lítio. A mistura é agitada durante a noite ao mesmo tempo que a temperatura é permitida subir lentamente para 20°C. Uma solução aquosa a 10% de cloreto de amônio (300 ml) e 300 ml de TBME são adicionados. A fase orgânica é lavada com 1N de HCl, 1 N de hidróxido de sódio aquoso e salmoura, secada com sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo é apreendido em TBME/hexanos e depois de agitar durante 1 h, 1,68 g de (R)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-ona é removido por filtração. O produto é obtido como um óleo incolor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,53 - 7,30 (m, 10H), 5,95 - 5,85 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,26 (dt, 1H), 5,18 (dt, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,05 - 1,83 (m, 3H), 0,92 (d, 3H), 0,89 (d, 3H).

c) (R)-3-((R)-4-Alilóxi-2-metil-butiril)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-ona

Em uma solução de 34,2 g (84 mmols) de (R)-3-((R)-4-alilóxi-2-metil-butiril)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-ona em 250 ml de THF a -70°C, são adicionados 100 ml (100 mmols) de uma solução de 1 M de hexametil disilazida de sódio em THF durante um período de 30 minutos. A mistura é agitada durante 1,5 h a -70°C e 26,2 ml (420 mmols) de iodometano são adicionados. A agitação é continuada ao mesmo tempo que a mistura aquece lentamente sem tomar o banho de resfriamento. Depois de 2 h, a reação é concluída de acordo com análise por TLC e vertida sobre 400 ml de solução de cloreto de amônio aquosa a 10% e 300 ml de TBME. A fase orgânica é lavada com 5% de ácido cítrico e extensivamente com água. Depois da remoção de todos os solventes, (R)-3-((R)-4-alilóxi-2-metil-butiril)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-ona é obtido como um óleo incolor, puro o bastante para outras transformações.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,56 - 7,29 (m, 10H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,15 (dt, 1H), 5,09 (dt, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

5 **d) Metil éster de ácido (R)-4-alilóxi-2-metil-butírico**

Em uma solução de 36 g (85,5 mmols) de (R)-3-((R)-4-alilóxi-2-metil-butiril)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-ona em 180 ml de THF e 450 ml de MeOH a 10°C são adicionados 35,7 g (410 mmols) de brometo de lítio anidroso. Depois de 5 minutos, a mistura tornou-se homogênea e 13 g (85,5 mmols) de DBU são adicionados. Depois de 5 h, são adicionados sob resfriamento 180 ml de solução de cloreto de amônio aquosa a 10% e 500 ml de água. A mistura é filtrada, e a massa filtrante é lavada com água e TBME. 13,4 g do auxiliar quiral são recuperados. O filtrado é extraído duas vezes com TBME, e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com 1 N de HCl e salmoura. O produto é secado com sulfato de magnésio e destilado em 1 mm de Hg, bp. 40-41 °C como um líquido incolor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5,99 - 5,87 (m, 1H), 5,29 (dt, 1H), 5,20 (dt, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,21 (d, 3H).

20 **e) (R)-4-Alilóxi-2-metil-butan-1-ol**

Uma solução de 12,9 g (75 mmols) de metil éster de ácido (R)-4-alilóxi-2-metil-butírico em 10 ml de dietil éter é adicionada gota a gota em uma suspensão em refluxo de 2,85 g (75 mmols) de hidreto de alumínio de lítio em 100 ml de dietil éter. A mistura é agitada durante 1 h em temperatura ambiente. O hidreto de alumínio de lítio em excesso é destruído por adição cuidadosa de 2,9 ml de água, 2,9 ml de 4 N de hidróxido de sódio aquoso e 6,5 ml de água. Depois de agitar durante 1 h em temperatura ambiente, a mistura é filtrada e evaporada para produzir o composto título como um líquido incolor puro o bastante para outras transformações.

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,00 - 5,89 (m, 1H), 5,32 (dt, 1H), 5,22 (dt, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,62 - 3,45 (m, 2H), 1,90 - 1,58 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

f) Dietil éster de ácido 2-((S)-4-alilóxi-2-metil-butiril)-malônico

A +10°C são adicionados porção a porção, 21,9 g (115 mmols) de cloreto de tosila a uma solução de 15,2 g (105 mmols) de (R)-4-alilóxi-2-metil-butan-1-ol em 150 ml de piridina seca. A mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente. O TsCl em excesso é destruído por adição
5 de 0,5 ml de água, e agitação durante 1 h. A mistura é diluída com EtOAc, lavada com ácido cítrico aquoso a 5% até que toda a piridina seja removida de acordo com análise por TLC. Subseqüentemente é lavada com água (4x) e evaporada para produzir 28,35 g do tosilato cru como um óleo ligeiramente colorido. Este produto é apreendido em 10 ml de THF e adicionado em uma
10 solução agitada de malonato de dietila de sódio, preparado a partir de 21,6 ml (142 mmols) de malonato de dietila e 5,68 g (142 mmols, 60% em óleo mineral) de hidreto de sódio em 100 ml de THF. À solução homogênea são adicionados 1 g (2,7 mmols) de iodeto de tetrabutyl amônio e 35 ml de DMF. A mistura é aquecida a 75°C durante a noite. Durante a reação, sulfonato de
15 tosila de sódio precipita-se. Depois de arrefecer, a mistura é diluída com cloreto de amônio a 5% e extraída com EtOAc. A fase orgânica é lavada com água, secada com sulfato de magnésio e evaporada. O malonato de dietila em excesso é removido por destilação sob alto vácuo, e o resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc/hexanos = 1:20; 1:8 e 1:3) e produz o composto título como um óleo incolor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,00 - 5,89 (m, 1H), 5,29 (dt, 1H), 5,20 (dt, 1H), 4,22 (q, 4H), 3,99 (d, 2H), 3,48 (q, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,30 (t, 6H) 0,97 (d, 3H).

g) Etil éster de ácido (S)-2-acetilamino-6-alilóxi-4-metil-hexanóico

25 Em uma solução de 2,01 g (87,4 mmols) de metal de sódio em 75 ml de EtOH são adicionados 25 g (87,4 mmols) de dietil éster de ácido 2-((S)-4-alilóxi-2-metil-butil)-malônico. A mistura é resfriada a -20°C e 12,2 ml de nitrito de isoamila (87,4 mmols) são adicionados. A mistura é agitada a -10°C até que o material de partida tenha desaparecido. Água é adicionada,
30 e a mistura é acidificada com 2 N de HCl em pH 5 e extraída com EtOAc. A fase orgânica é secada com sulfato de sódio e evaporada para produzir 18,2 g de etil éster de ácido (S)-6-alilóxi-2-[(Z)-hidroxiimino]-4-metil-hexanóico

cru. O intermediário oxima é tratado com 20 g (306 mmols) de pó de Zn em 250 ml de AcOH. A reação é exotérmica, e a temperatura sobe para 45°C. A mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente, filtrada em celite, evaporada e tratada imediatamente com 23 g anidrido ácido e 31 ml de

5 trietilamina. Depois de 2 h, a mistura é diluída com 200 ml de EtOH/água e agitada durante 1 h. A mistura é extraída com EtOAc, e a fase orgânica é lavada com 10% de carbonato de sódio aquoso, 5% de ácido cítrico aquoso e salmoura. O composto título é obtido como uma mistura 1:1 de diastereômeros depois de cromatografia em sílica gel (EtOAc/hexanos 1:2; 1:1).

10 MS(ES⁺): 272 = [M+H]⁺

h) Etil éster de ácido (2S,4S)-2-acetilamino-6-alilóxi-4-metil-hexanóico

Uma suspensão de 15,87 g (58,48 mmols) de etil éster de ácido (2S,4R/S)-2-acetilamino-6-alilóxi-4-metil-hexanóico em 60 g tampão de fosfato, pH 7,5 é tratada com 160 µl de Alcalase Typ DX (Lote: PMNO466) sob

15 condições de pH-estat. Quando a conversão alcançar 49,1% a mistura reacional é ajustada em pH 8 e extraída com DCM. A fase orgânica é secada com sulfato de magnésio, e o solvente removido sob pressão reduzida para produzir o isômero indesejado como óleo amarelo.

Etil éster de ácido (2R,4S)-2-acetilamino-6-alilóxi-4-metil-hexanóico

20 92,92% d.e. (HPLC Chiralpak DC-H 1192, 250x4,6 mm, 5µl, Hexano/EtOH/MeOH 96/2/2, 1 ml/min,) tempo de retenção = 12,53 min (2R,4S), 17,63 min (2S,4S).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,00 (d, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,40 - 1,80 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,60 (q, 1H), 5,20 (dd, 25 2H), 5,90 (m, 2H), 6,10 (d, 1H).

A solução aquosa que contém o produto é utilizada para a próxima etapa sem outra purificação.

Etil éster de ácido (2S,4S)-2-acetilamino-6-alilóxi-4-metil-hexanóico

Rf: (AcCN/EtOH/ácido acético/H₂O = 70/20/5/5): 0,67.

30 **i) Ácido (2S,4S)-6-alilóxi-2-amino-4-metil-hexanóico**

À fase aquosa que contém etil éster de ácido (2S,4S)-2-acetilamino-6-alilóxi-4-metil-hexanóico, é adicionado CoCl₂ em uma concen-

tração final de 10^{-4} molar. Depois da adição de 250 mg de Acylase Amano (Lote: ACV12502), a mistura é agitada em temperatura ambiente até etil éster de ácido (2S,4S)-2-acetilamino-6-alilóxi-4-metil-hexanóico ter desaparecido completamente. Esta solução é utilizada para a próxima etapa sem outra purificação.

R_f: (AcCN/EtOH/ácido acético/H₂O = 70/20/5/5): 0,21.

j) Ácido (2S,4S)-6-alilóxi-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-hexanóico

À solução aquosa de ácido (2S,4S)-6-alilóxi-2-amino-4-metil-hexanóico são adicionados a 0 °C 100 ml de THF, seguidos por adição de 7,9 g (57,1 mmols) de carbonato de sódio e 9,4 g (43,7 mmols) de Boc₂O. Depois de agitar durante a noite em rt, THF é removido em vácuo, e a mistura reacional aquosa é lavada 3 vezes com DCM. O pH é ajustado em 3, e a solução aquosa é extraída com DCM. A fase orgânica é secada com sulfato de magnésio, e o solvente removido sob pressão reduzida para produzir o produto como um óleo incolor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,00 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,50 - 1,80 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,25 (m, 2H), 5,90 (m, 1H)

k) Metil éster de ácido (2S,4S)-6-alilóxi-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-hexanóico

Uma solução de 5,3 g (17,2 mmols) de ácido (2S,4S)-6-alilóxi-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-hexanóico em 17,2 ml de DMF é resfriado a 0 °C, 4,81 g (34,5 mmols) de carbonato de potássio (em pó) e 1,73 ml (3,94 g, 27,7 mmols) de iodeto de metila são adicionados, e a mistura é agitada durante 2,5 dias ao mesmo tempo que aquecendo em rt. Depois da adição de 85 ml de água, e a mistura ser extraída com tolueno, as camadas orgânicas são lavadas com água, secadas com sulfato de sódio e evaporadas para produzir o produto como óleo incolor que é utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7,19 (d, 1H), 5,91 - 5,82 (m, 1H), 5,25 - 5,19 (m, 1H), 5,13 - 5,09 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,91 - 3,88 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 3H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,84

(d, 3H).

l) terc-Butil éster de ácido [(1S,3S)-5-alilóxi-1-(2-cloro-acetil)-3-metil-pentil]-carbâmico

Uma solução de 315 mg (1,00 mmol) de metil éster de ácido
5 (2S,4S)-6-alilóxi-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-hexanóico em 10 ml de THF é resfriada a -78 °C e 0,30 ml (4,0 mmols) de cloroiodo-metano são adicionados. Uma solução de THF de 0,84 M de LDA (5,94 ml, 5,0 mmols) é adicionada gota a gota ao mesmo tempo que a temperatura da mistura reacional é mantida abaixo de -73 °C, e a mistura é agitada durante 30 min adicionais. A reação é extinguida cuidadosamente com 1,1 ml (19,2 mmols) de
10 ácido acético glacial, ao mesmo tempo que a temperatura é mantida abaixo de -65 °C. Depois de agitar durante 15 min a -78 °C, a mistura é permitida aquecer a 0 °C e 15 ml de uma solução de cloreto de sódio aquosa parcialmente saturada são adicionados. A mistura é extraída com TBME, a camada
15 orgânica lavada com 1 M de bicarbonato de sódio aquoso e 1 M de sulfito de sódio, secada com sulfato de sódio e evaporada. O produto é utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

MS (LC/MS): 355,8 = [M+Na]⁺

**m) terc-Butil éster de ácido [(1S,3S)-5-alilóxi-1-((S)-2-cloro-1-hidróxi-
20 etil)-3-metil-pentil]-carbâmico**

Uma solução de 77 mg (2,0 mmols) de boroidreto de sódio em 22 ml de EtOH é resfriada a -78 °C, uma solução de 605 mg (1,00 mmol) de terc-butil éster de ácido [(1S,3S)-5-alilóxi-1-(2-cloro-acetil)-3-metil-pentil]-carbâmico cru em 6 ml de EtOH é adicionada gota a gota, mantendo a temperatura interna abaixo de -75 °C. Depois de agitar é continuada a -78 °C
25 durante 30 min, 4,0 ml de 0,5 M de HCl são adicionados gota a gota mantendo a temperatura interna abaixo de -70 °C. A mistura é permitida aquecer em rt, o pH é ajustado em 7 e EtOH é evaporado. O resíduo é apreendido EtOAc, lavado com solução de cloreto de sódio aquosa parcialmente saturada, secado com sulfato de sódio e evaporado. O resíduo é purificado por
30 cromatografia em sílica gel (cicloexano/EtOAc 90/10 a 80/20) e produz o produto como marrom pálido sólido amorfo.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 6,56 (d, 1H), 5,90 - 5,80 (m, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 2H), 5,12 - 5,08 (m, 1H), 3,90 - 3,86 (m, 2H), 3,56 (d, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,37 (t, 2H), 1,61 - 1,42 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 0,81 (d, 3H).

- 5 Os seguintes compostos são obtidos a partir dos nitrilos correspondentes, seguindo os procedimentos analogamente conhecidos. Os nitrilos estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparado seguindo os procedimentos analogamente conhecidos.

Bloco de construção C1: 1-(4-terc-Butil-pirid-2-il)-ciclopropilamina

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,26 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,21 - 1,16 (m, 2H), 0,95 - 0,91 (m, 2H).

Bloco de construção C2: 1-(4-Isopropil-pirid-2-il)-ciclopropilamina

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,23 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 2,19 - 2,80 (m, 1H), 1,21 (d, 6H), 1,17 (q, 2H), 0,91 (q, 2H).

- 15 **Bloco de construção C3: 1-(3-terc-Butil-fenil)-ciclopropilamina**

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,10 - 1,06 (m, 2H), 1,02 - 0,98 (m, 2H).

Bloco de construção C4: 1-(5-Bromo-pirid-3-il)-ciclopropilamina

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,42 (t, 2H), 7,94 (t, 1H), 1,01 (d, 4H).

- 20 **Bloco de construção C5: 1-[5-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-ciclopropilamina**

a) Etil éster de ácido (Z)-2-hidróxi-6,6-dimetil-4-oxo-hept-2-enóico

- 25 Em uma solução resfriada com gelo de etanolato de sódio (128,5 g, 1,79 mol) em EtOH (2500 ml) sob atmosfera de nitrogênio, é adicionado 4,4-dimetil-pentan-2-ona (195,0 g, 1,71 mol). Meia hora depois, dietil éster de ácido oxálico (231,5 g, 1,71 mol) é adicionado. Depois de ser agitado em rt durante 24 h, a mistura reacional é diluída com água, e acidificada em pH 2,0 por 6N de ácido clorídrico aq.. A mistura é contraída até cerca de 1 L e extraída com DCM. Os extratos combinados são lavados com salmoura, se-
- 30 cados em sulfato de sódio e concentrados em vácuo para produzir o produto como um líquido marrom.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,32 (s, 1H), 4,35 (q, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,60 (t,

3H), 1,04 (s, 9H).

b) Ácido 5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-carboxílico

Em uma solução de etil éster de ácido (Z)-2-hidróxi-6,6-dimetil-4-oxo-hept-2-enóico (298,5 g, 1,39 mol) em EtOH (1600 ml) é adicionado cloridrato de hidroxilamina (106,5 g, 1,53 mol), e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente durante 24 h. 2N de hidróxido de sódio aq. (1740 ml, 3,48 mol) são adicionados à reação, e a solução resultante é agitada em rt durante 2 h. A mistura reacional é acidificada com 6N de ácido clorídrico aq., concentrada até cerca de 3 L, e extraída com EtOAc (2000 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio e concentradas. O sólido resultante é lavado com éter e secado para proporcionar o produto.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 6,61 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 0,94 (s, 9H).

c) terc-Butilamida de ácido 5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-carboxílico

Em uma solução de ácido 5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-carboxílico (125,4 g, 0,685 mol) em THF (1500 ml) e MeCN (1500 ml) são adicionados HOBT (101,75 g, 0,753 mol) e EDCI (144,3 g, 0,753 mol). Depois de agitada 30 min, terc-butil amina (86,7 ml, 0,821 mol) é adicionada gota a gota sob atmosfera de nitrogênio, e em seguida a reação é agitada em rt durante 1,5 h. Os solventes são evaporados sob pressão reduzida, e o resíduo é apreendido em DCM (2000 ml). A mistura é lavada com bicarbonato de sódio aq. saturado (500 ml x 2), a camada orgânica é secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (DCM) para produzir o produto como sólido branco.

MS (LC/MS): 239 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

d) 5-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-3-carbonitrilo

Uma mistura de terc-butilamida de ácido 5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-carboxílico (58,0 g, 0,243 mol) e oxicloreto de fósforo (III) (156 ml, 1,70 mol) é aquecido sob atmosfera de nitrogênio em temperatura de refluxo durante 2 h. A mistura reacional é resfriada em rt e concentrada para remover o oxicloreto de fósforo (III) em excesso. O resíduo é diluído com DCM (2000 ml) e lavado com bicarbonato de sódio aq. saturado (500 ml x 2). A

camada orgânica é lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (DCM/hexanos 1/1) para produzir o composto alvo como líquido amarelo.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6,36 (s, 1H), 2,74 (s, 2H), 1,00 (s, 9H).

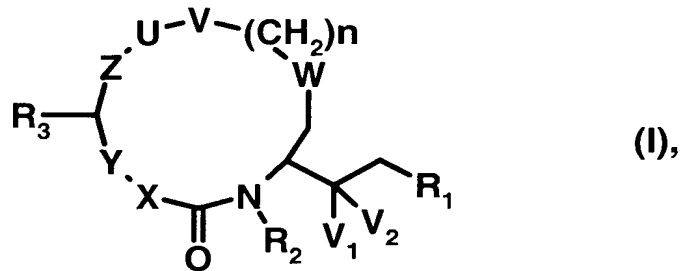
5 **e) 1-[5-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-ciclopropilamina**

Em uma mistura de 5 g (30,4 mmols) de 5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-carbonitrilo e 10,1 ml (34,1 mmols) de isopropóxido de titânio(IV) em 150 ml de dietil éter seco, uma solução de 22 ml de brometo de etilmagnésio (3 M em dietil éter, 66,0 mmols) é adicionada a -70°C . A mistura reacional é permitida alcançar a rt dentro de duas horas, 7,6 ml (60,6 mmols) de trifluoreto de boro-eterato de dietila são adicionados, e a agitação é continuada durante uma hora. Depois da adição de 90 ml de 1M de ácido clorídrico aq. e 450 ml de dietil éter, duas fases claras são obtidas, as quais são tratadas com 300 ml de hidróxido de sódio aq. a 10%. A fase aquosa é extraída com dietil éter, as fases orgânicas combinadas são secadas em sulfato de sódio e evaporadas para proporcionar um óleo laranja escuro. Depois da filtração em uma coluna *C18-bond elut* (Varian) com THF / MeCN, o óleo é purificado por HPLC (dissolvido em 6 ml de tetraidrofurano, 25 injeções, coluna XBridge C18, 19x150 mm, 5 μM , gradiente de 95% de MeCN em água para 10% de MeCN em água, contendo 0,02% de hidróxido de amônio). As frações de produto combinadas são concentradas, e o produto é extraído com DCM para produzir o produto como um sólido laranja.

15
20
 $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 5,50 (s, 1H), 2,50 (s, 2H), 1,80 (br s, 2H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H), 0,90 (s, 9H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



em que

R_1 é $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ em que

5 k é 0, 1 ou 2;

R_a é hidrogênio ou um grupo (C_{1-8}) alquila, (C_{3-8}) cicloalquila, (C_{3-8}) cicloalquil- (C_{1-4}) alquila, arila, aril (C_{1-4}) alquila, heteroarila, heteroaril (C_{1-4}) alquila, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2 λ^6 -isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2 λ^6 -benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1 λ^6 -benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2 λ^6 -benzo[e][1,2]oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c]oxepin-5-ila opcionalmente substituído; e

R_b é um grupo (C_{3-8}) cicloalquila em que

(a) um dos membros de anel de carbono da porção de (C_{3-8}) cicloalquila, que é diferente do membro de anel de carbono, ao qual o átomo de nitrogênio que transporta R_a é ligado, é opcionalmente substituído por um membro de hetero anel, selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- e -N(R_c)- em que

R_c é hidrogênio ou um grupo (C_{1-8}) alquila, (C_{3-8}) cicloalquila, (C_{3-8}) cicloalquil (C_{1-4}) alquila, arila, aril (C_{1-4}) alquila, heteroarila ou heteroaril (C_{1-4}) alquila opcionalmente substituído,

(b) a porção de (C_{3-8}) cicloalquila é substituída por 1 a 4 substituintes, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ha-

logênio, ciano, oxo, hidróxi, (C₁₋₄) alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)alquiltio, (C₁₋₄)alquilsulfinila, (C₁₋₄)alquilsulfonila, (C₁₋₄)alquilcarbonila, (C₁₋₄)alquilcarbonilóxi, (C₁₋₄)alcoxicarbonila, (C₁₋₄)alcoxicarbonilóxi e um grupo (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)cicloalquil-(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁₋₄)alquila, heterociclila não aromático, heterociclil(C₁₋₄)alquila não aromático, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1λ⁶-benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2λ⁶-benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1λ⁶-benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2λ⁶-benzo[e][1,2]oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c] oxepin-5-ila opcionalmente substituído, e

(c) a porção de (C₃₋₈)cicloalquila é opcionalmente substituída em dois membros de anel de carbono adjacentes por dois substituintes que formam juntos com os dois membros de anel de carbono adjacentes aos quais eles são ligados, um grupo (C₃₋₈)cicloalquila em que

(i) um dos membros de anel de carbono do grupo (C₃₋₈)cicloalquila desse modo formado, que são diferentes dos referidos dois membros de anel de carbono adjacentes, aos quais os referidos dois substituintes são opcionalmente ligados, é opcionalmente substituído por um membro de hetero anel, selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- e -N(R_d)- em que

R_d é hidrogênio ou um grupo (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)cicloalquil(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)alquila, heteroarila ou heteroaril(C₁₋₄)alquila opcionalmente substituído, e

(ii) o grupo (C₃₋₈)cicloalquila desse modo formado é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, (C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)alcóxi(C₁₋₄)alcóxi, (C₁₋₄)alquiltio, (C₁₋₄)alquilsulfinila, (C₁₋₄)alquilsulfonila, (C₁₋₄)alquilcarbonila, (C₁₋₄)alquilcarbonilóxi, (C₁₋₄)alcoxicarbonila, (C₁₋

4)alcoxicarbonilóxi e um grupo (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)cicloalquila, (C₃₋₈)cicloalquil(C₁₋₄)alquila, arila, aril(C₁₋₄)alquila, heteroarila, heteroaril(C₁₋₄)alquila, heterociclila não aromático, heterociclil(C₁₋₄)alquila não aromático, croman-4-ila, isocroman-4-ila, tiocroman-4-ila, isotiocroman-4-ila, 1,1-dioxo-1lambda*6*-tiocroman-4-ila, 2,2-dioxo-2lambda*6*-isotiocroman-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-quinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinol-4-ila, 1,2,3,4-tetraidro-naft-1-ila, 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-1lambda*6*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ila, 2,2-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-2lambda*6*-benzo[c][1,2]tiazin-4-ila, 1,1-dioxo-3,4-diidro-1H-1lambda*6*-benzo[c][1,2]oxatiin-4-ila, 2,2-dioxo-3,4-diidro-2H-2lambda*6*-benzo[e][1,2]-oxatiin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-5-ila ou 1,3,4,5-tetraidro-benzo[c]oxepin-5-ila opcionalmente substituído;

R₂ é hidrogênio ou (C₁₋₈)alquila;

R₃ é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou um grupo (C₁₋₈)alquilOC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquilOC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquil(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, aril(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, heteroaril(C₁₋₄)alquilOC(=O)NH, (C₁₋₄)alquilC(=O)NH, (C₃₋₈)cicloalquilC(=O)NH, arilC(=O)NH, aril(C₁₋₄)alquilC(=O)NH, heteroarilC(=O)NH ou grupo heteroaril(C₁₋₄)alquilC(=O)NH opcionalmente substituído;

U é uma ligação, CF₂, CF₂CF₂, CHF, CHFCHF, cicloprop-1,2-ileno, (C₁₋₃)alquilenóxi, (C₁₋₃)alquilenamino, (C₁₋₈)alquileneno, NR_e ou um anel aromático ou heteroaromático, cujo anel é opcionalmente substituído com halogênio, (C₁₋₈)alcóxi, hidróxi ou (C₁₋₈)alquila, por meio do qual Z e V estão na posição orto ou meta entre si, em que

R_e é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou (C₃₋₇)cicloalquila;

V é CH=CH, cicloprop-1,2-ileno, CH₂CH(OH), CH(OH)CH₂ ou CR_fCR_fCR_f, em que

cada R_f, independentemente, é hidrogênio, flúor ou (C₁₋₈)alquila;

V₁ é hidrogênio e

V₂ é hidróxi

ou

V₁ e V₂ são juntos oxo;

W é (C₁₋₈)alquilenos, O, S, S(=O)₂, C(=O), C(=O)O, OC(=O), N(R_g)C(=O), C(=O)NR_g ou NR_g, em que

R_g é hidrogênio ou (C₁₋₈)alquila;

X é um anel aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído, por meio do qual Y e C(=O)NR₂ estão em posição meta entre si;

Y é uma ligação, O, S(=O)₂, S(=O)₂NR_h, N(R_h)S(=O)₂, NR_h, C(R_h)OH, C(=O)NR_h, N(R_h)C(=O), C(=O)N(R_h)O ou ON(R_h)C(=O), em que

R_h é hidrogênio, (C₁₋₈)alquila ou (C₃₋₈)cicloalquila;

Z é O, CH₂, CF₂, CHF, CH=CH, cicloprop-1,2-ileno ou uma ligação; e

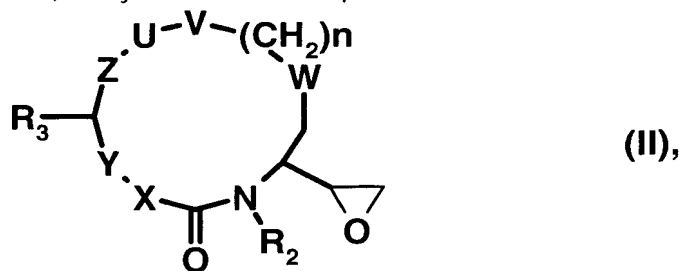
n é 0 a 5,

o número de átomos de anel incluiu no anel macrocíclico sendo 14, 15, 16 ou 17,

na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido.

2. Processo, para a preparação de um composto como definido na reivindicação 1 da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido, compreendendo as etapas de,

a) para a preparação de um composto da fórmula I, no qual R₁ é N(R_a)R_b, V₁ é hidrogênio e V₂ é hidróxi, reação de um composto da fórmula,



em que R₂, R₃, U, V, W, X, Y, Z e n são como definido para a fórmula I, com um composto da fórmula HN(R_a)R_b (III), em que R_a e R_b são como definido para a fórmula I, ou

b) ciclização por metátese de um composto de precursor de cadeia aberta adequado que transporta em cada caso, uma ligação dupla de carbono-carbono em cada uma das duas extremidades da referida cadeia aberta, na presença de um catalisador, por exemplo, um complexo de rutênio, tungstênio ou molibdênio,

em cada caso opcionalmente seguido por redução, oxidação ou outra funcionalização do composto resultante e/ou por clivagem de qual(is)quer grupo(s) de proteção opcionalmente presente(s),

5 e de recuperação do composto desse modo obtenível da fórmula I na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para uso como um medicamento.

10 4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para uso no tratamento de distúrbios neurológicos ou vasculares relacionados à geração e/ou agregação beta-amilóide.

15 5. Composição farmacêutica, que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, como ingrediente e um veículo ou diluente farmacêutico.

20 6. Uso, de um composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, como um medicamento para o tratamento de distúrbios neurológicos ou vasculares relacionados à geração e/ou agregação beta-amilóide.

25 7. Uso, de um composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios neurológicos ou vasculares relacionados à geração e/ou agregação beta-amilóide.

30 8. Método, para o tratamento de distúrbios neurológicos ou vasculares relacionados à geração e/ou agregação beta-amilóide em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao tal indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

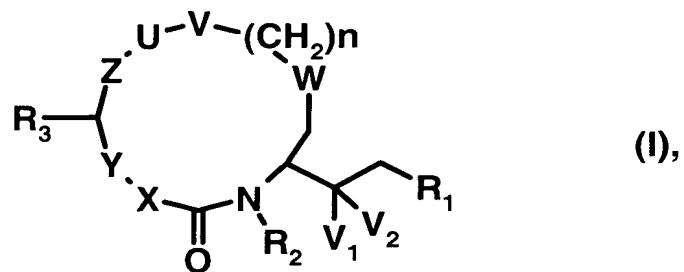
9. Combinação, que compreende um quantidade terapêutica-

mente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula I, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, e uma segunda substância de fármaco, para administração simultânea ou seqüencial.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS MACROCÍCLICOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE BACE".

5 A invenção refere-se a novos compostos macrocíclicos da fórmula



em que todas as variáveis são como definido na especificação, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido, para sua preparação, para seu uso como medicamentos e para medicamentos que os compreendem.