

(11) Número de Publicação: **PT 1778702 E**

(51) Classificação Internacional:

C07F 9/141 (2011.01) **C07D 207/08** (2011.01)

A61K 31/662 (2011.01) **A61P 31/12** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2005.07.18**

(30) Prioridade(s): **2004.07.16 US 588633 P**
2004.07.27 US 591635 P

(43) Data de publicação do pedido: **2007.05.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.07.13**
199/2011

(73) Titular(es):

GILEAD SCIENCES, INC.

333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY CA 94404
US

(72) Inventor(es):

CHOUNG U. KIM

US

KLEEM CHAUDHARY

US

MELISSA FLEURY

US

DARREN J. MCMURTRIE

US

XIAONING C. SHENG

US

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS ANTIVIRAIS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS INIBIDORES ANTI-VIRAIS SUBSTITUÍDOS COM FÓSFORO, COMPOSIÇÕES QUE CONTÊM TAIS COMPOSTOS E MÉTODOS TERAPÊUTICOS QUE INCLUEM A ADMINISTRAÇÃO DE TAIS COMPOSTOS, BEM COMO A PROCESSOS E INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS PARA A PREPARAÇÃO DE TAIS COMPOSTOS.

RESUMO**"COMPOSTOS ANTIVIRAIS"**

A presente invenção refere-se a compostos inibidores anti-virais substituídos com fósforo, composições que contêm tais compostos e métodos terapêuticos que incluem a administração de tais compostos, bem como a processos e intermediários úteis para a preparação de tais compostos.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS ANTIVIRAIS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se de um modo geral a compostos com actividade inibitória de VHC.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A melhoria da distribuição de fármacos e outros agentes em células e tecidos alvo tem sido o centro de atenção de considerável pesquisa há muito anos. Embora tenham sido feitas muitas tentativas de desenvolver métodos eficazes de importação de moléculas biologicamente activas para células, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, nenhuma delas se mostrou totalmente satisfatória. Optimizar a associação do fármaco inibitório com seu alvo intracelular e ao mesmo tempo minimizar a redistribuição intercelular do fármaco, por exemplo, para células vizinhas, geralmente é difícil ou ineficiente.

A maioria dos agentes atualmente administrados a um paciente por via parentérica não são vectorizados, resultando na distribuição sistêmica do agente para células e tecidos do corpo onde ele é desnecessário e frequentemente indesejável. Isto pode resultar em efeitos colaterais adversos do fármaco e geralmente limita a dose de um fármaco (por exemplo, glucocorticóides e outros fármacos fármacos antiinflamatórios) que pode ser administrada. A título

comparativo, embora a administração oral de fármacos geralmente seja reconhecida como um método conveniente e económico, a administração oral pode resultar em (a) absorção do fármaco através dos tecidos celulares e tecidulares, por exemplo, hematoencefálico, epitelial, membrana celular, resultando em distribuição sistémica indesejável ou (b) residência temporária do fármaco no tracto gastrointestinal. Por conseguinte, o principal objetivo é desenvolver métodos para orientar especificamente agentes para células e tecidos. O benefício de tal tratamento inclui evitar os efeitos fisiológicos gerais da distribuição inadequada de tais agentes para outras células e tecidos, tais como células não infectadas.

A hepatite C é reconhecida como uma doença viral crónica do fígado que é caracterizada por ser uma doença hepática. Embora fármacos vectorizados para o fígado sejam amplamente usados e tenham mostrado eficácia, a sua toxicidade e outros efeitos colaterais limitam sua utilização.

Métodos de análise capazes de determinar a presença, a ausência ou as quantidades de VHC são de utilidade prática na busca de inibidores bem como para diagnosticar a presença de VHC.

Inibidores de VHC são úteis para limitar a instalação e a progressão de infecção por VHC bem como em análises de diagnóstico de VHC.

São necessários agentes terapêuticos, isto é, fármacos, para VHC com propriedades inibitórias e

farmacocinéticas aperfeiçoadas, incluindo maior actividade contra o desenvolvimento de resistência viral, maior biodisponibilidade oral, maior potência e semi-vida eficaz prolongada *in vivo*. Os novos inibidores de VHC devem ter menos efeitos colaterais, esquemas de administração menos complicados e devem ser activos por via oral. Em particular, é necessário um regime de dosagem mais barato, tal como uma pílula, uma vez ao dia.

Foram descritos inibidores da protease NS3 de VHC em WO 02/060926, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 98/17679, WO 03/064456, WO 03/066103, WO 03/099316, WO 03/053349, WO 00/59929, WO 02/060926, US 2004/048802, US 2003/186895, US 2003/224977, US 6,608,027, WO 03/099274, WO 00/09543 e WO 99/07733. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003) 13: 2745-2748 apresentam inibidores do dipeptídeo fenetilamida da protease NS3 de VHC

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A vectorização intracelular pode ser obtida por métodos e composições que permitem a acumulação ou retenção de agentes biologicamente activos no interior das células. A presente invenção fornece composições e métodos para inibição de VHC ou actividade terapêutica contra VHC.

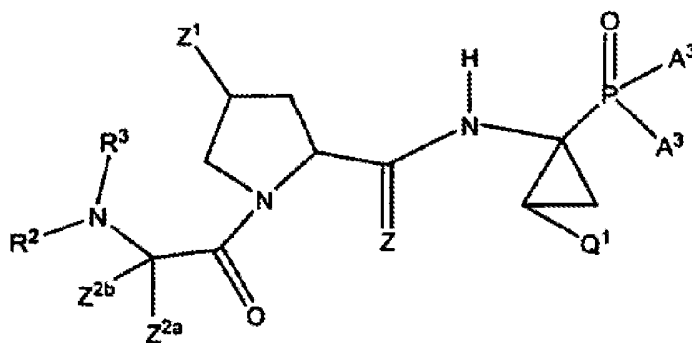
A presente invenção refere-se de um modo geral à acumulação ou retenção de compostos terapêuticos no interior das células. A invenção refere-se mais particularmente ao facto de atingir altas concentrações de moléculas de fosfonato nas células do fígado. Esta vectorização eficaz pode ser aplicável a uma variedade de formulações e

procedimentos terapêuticos.

As composições da invenção incluem compostos antivirais geralmente tendo pelo menos um grupo fosfonato. Por conseguinte, em uma modalidade, a invenção fornece um composto da invenção que é ligado a um ou mais grupos fosfonato.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece um conjugado ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção fornece um composto de fórmula I:



I

ou um sal, enantiômero, solvato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde,

R^1 é independentemente selecionado de H, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, halogéneo, haloalquilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, $-C(O)NHS(O)_2-$ ou $-S(O)_2-$, opcionalmente substituída por um ou mais A^3 ;

R^2 é $-C(Y^1)(A^3)$,

R^3 é H ou alquilo(C_{1-6});

Y^1 é independentemente O, S, N(A^3);

Z é O;

Z^1 é $-Y^1-A^3$;

Z^{2a} é H, alquilo(C_{1-10}), alcenilo(C_{2-10}), alcinilo(C_{2-10}) ou Z^{2a} opcionalmente forma um ciclo com Q^1 ;

Z^{2b} é H, alquilo(C_{1-6}), alcenilo(C_{2-8}), alcinilo(C_{2-8});

Q^1 é alquilo(C_{1-8}), alcenilo(C_{2-8}) ou alcinilo(C_{2-8}).

A^3 é independentemente seleccionado de -OH, -C(O), -C(O)OH, alquilo, alcenilo, alcinilo, amino, amido, imido, imino, halogéneo, CF_3 , CH_2CF_3 , cicloalquilo, nitro, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxilo, heterociclo, heteroarilo, -C(A^2)₃, -C(A^2)₂-C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2)₂, -S(A^2), --(CH₂)_m-heterociclo, -(CH₂)_mC(O)O-alquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oalquilo, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-alquilo, -(CH₂)_mO-C(O)-O-alquilo, -(CH₂)_mO-C(O)-O-cicloalquilo, -N(H)C(Me)C(O)O-alquilo ou alcoxi arilsulfonamida,

Onde cada A_3 pode ser opcionalmente substituído por 1 a 4

$-R^1$, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, carbociclo, heterociclo, aralquilo, arilsulfonamida, arilalquilsulfonamida, ariloxilo sulfonamida, ariloxilo alquilsulfonamida, ariloxilo arilsulfonamida,

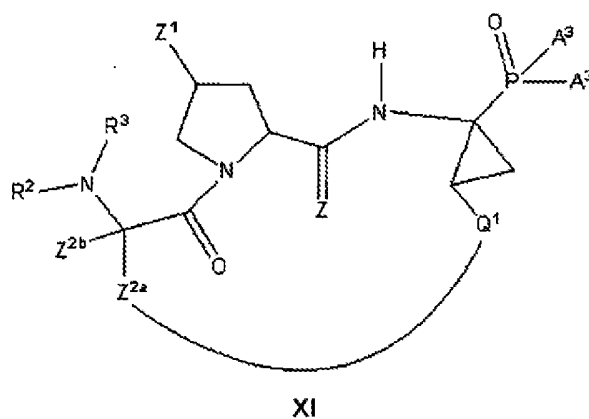
alquilsulfonamida, alquilóxi sulfonamida, alquiloxi
 alquilsulfonamida, $-(CH_2)_m$ heterociclo, $-(CH_2)_m-C(O)_m$ -alquilo,
 $O(CH_2)_mC(O)O$ -alquilo, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -alquilo, $-(CH_2)_m$ -
 $O-C(O)-O$ -alquilo, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -cicloalquilo, -
 $N(H)C(CH_3)C(O)O$ -alquilo ou alcoxi arilsulfonamida,
 opcionalmente substituída por R^1 ;

A^2 é independentemente seleccionado de H, alquilo,
 alcenilo, alcinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxilo,
 ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 alquilsulfonamida ou arilsulfonamida; e

m é 0 a 6.

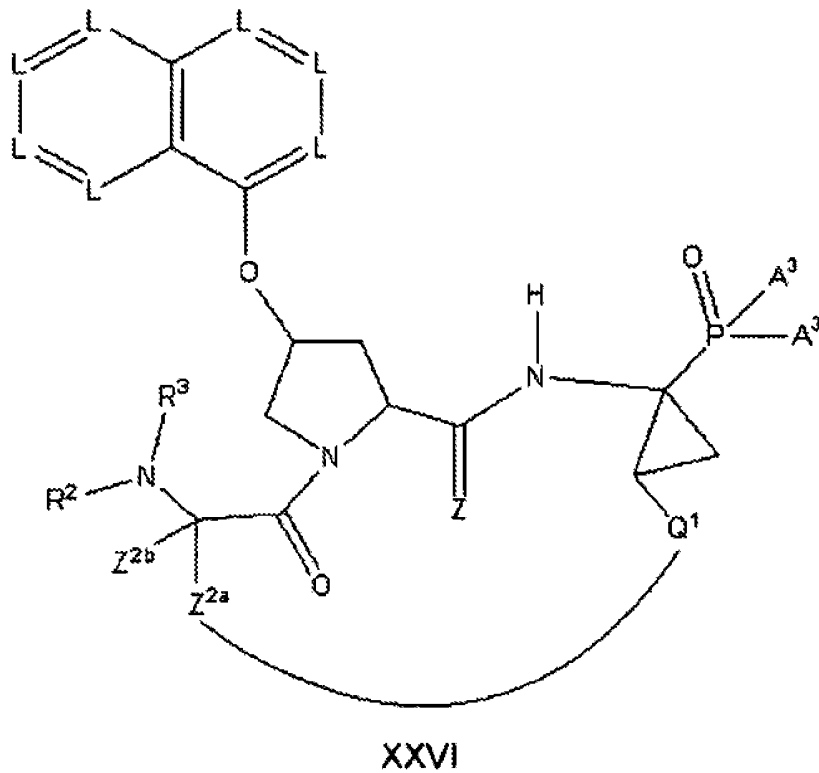
em que, salvo indicação em contrário, alquilo é
 alquilo(C_{1-18}); alcenilo é alcenilo(C_{2-18}); alcinilo é
 alcinilo(C_{2-18}), cicloalquilo é cicloalquilo(C_{3-7}); arilo é
 arilo(C_{6-20}); aralquilo é aralquilo(C_{6-20}); alcoxi é alcoxi(C_{1-18});
 carbociclo é um monociclo(C_{3-7}), biciclo(C_{7-12}) ou um
 policiclo saturado, insaturado ou aromático com até 20 átomos
 de carbono; heterociclo é um carbociclo tal como
 anteriormente definido, em que 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono
 foram substituídos por O, N ou S.

A presente invenção apresenta um composto da fórmula
 XI,



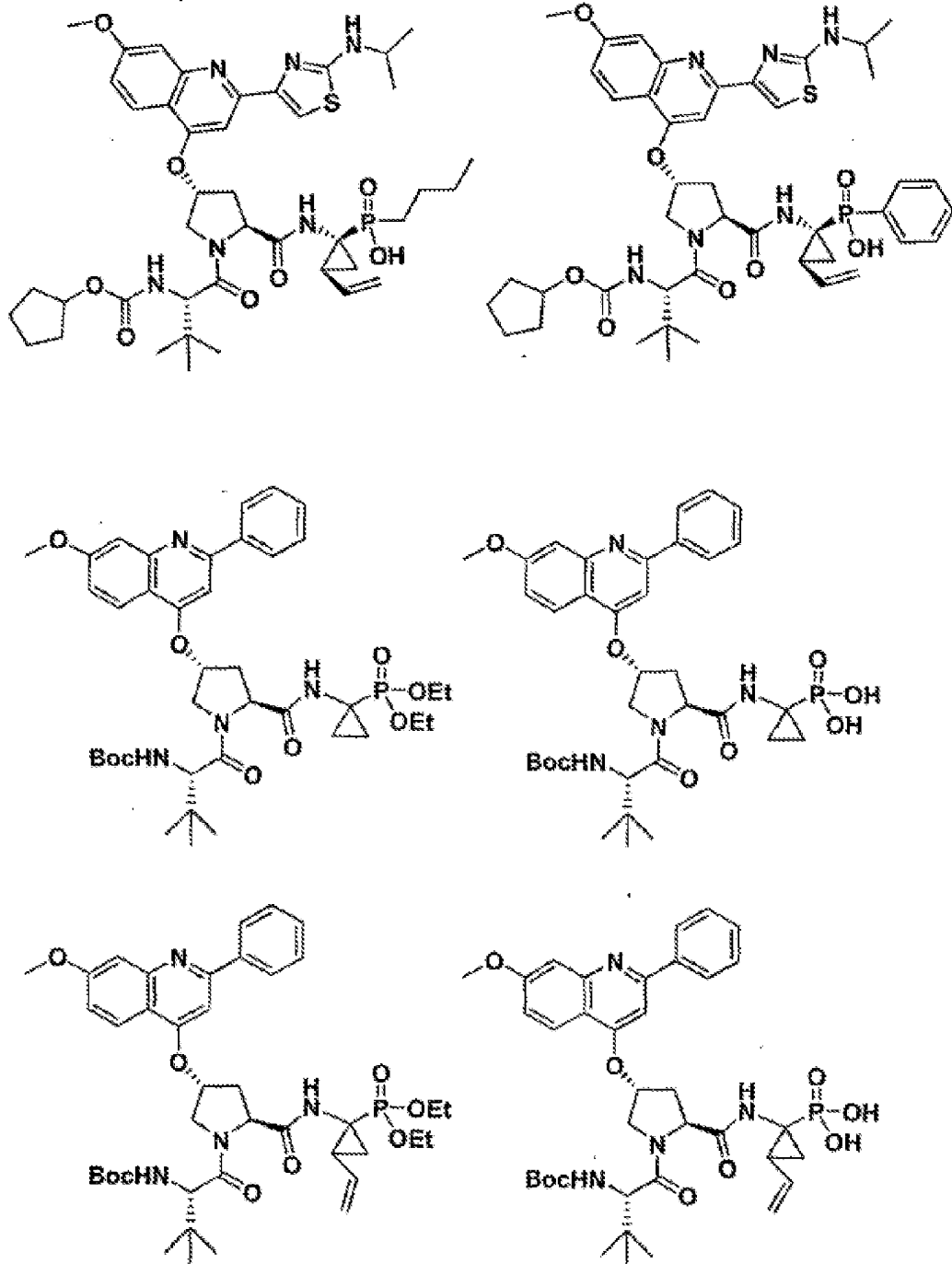
ou um sal, enantiômero ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^1 , Z^{2b} , m , A^3 e A^2 são como definido na reivindicação 1 e Z^{2a} forma um ciclo com Q^1 .

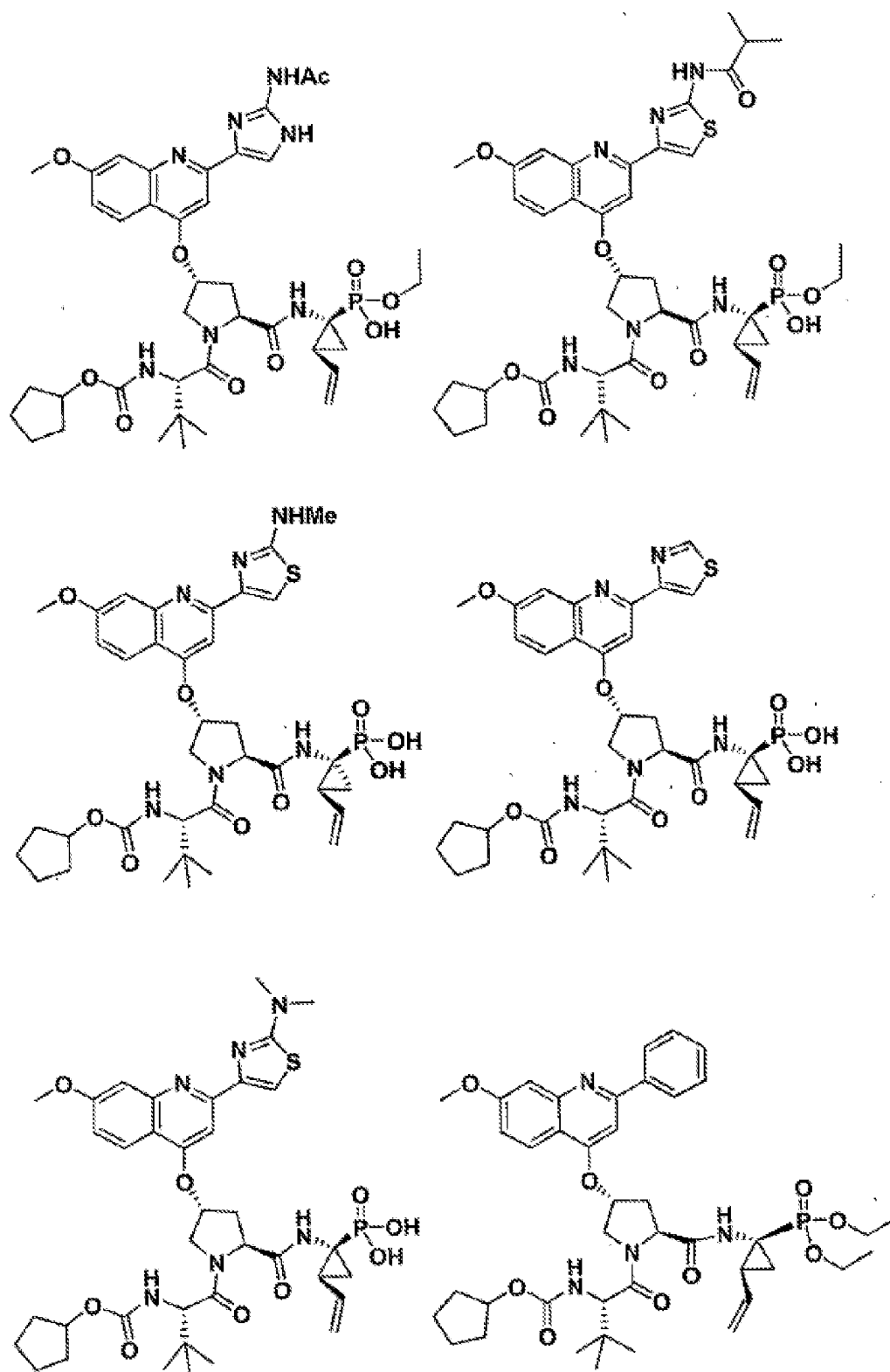
A presente invenção apresenta um composto da fórmula XXVI,

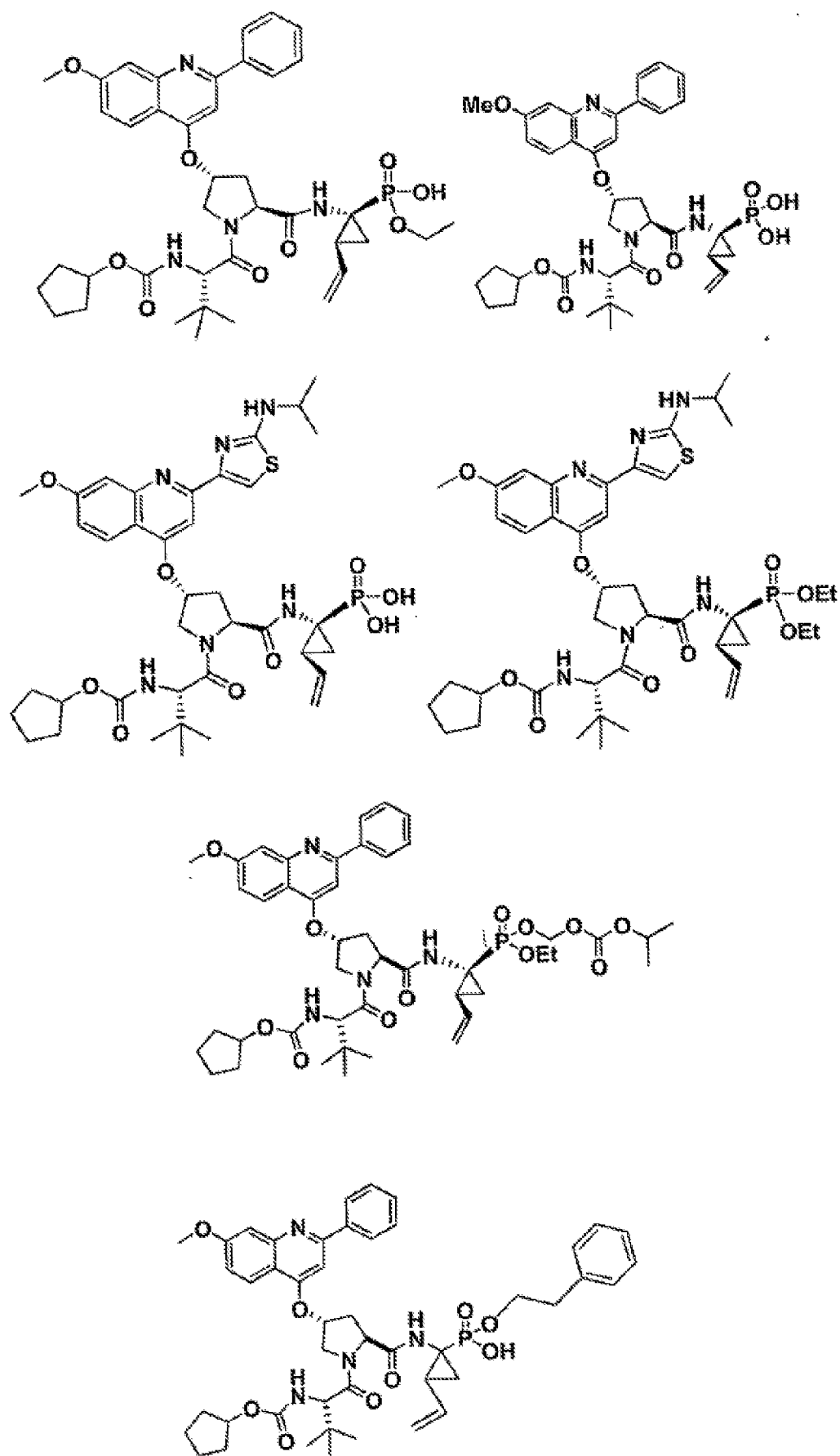


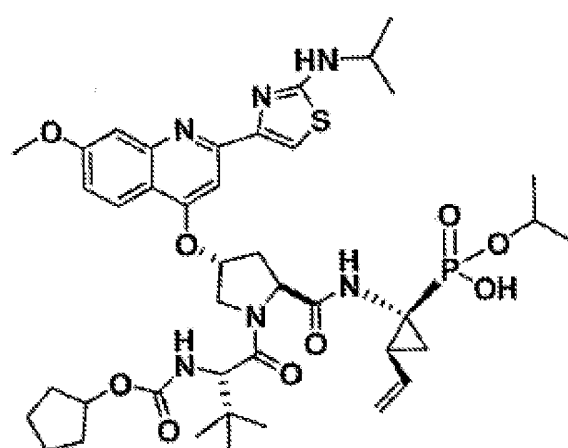
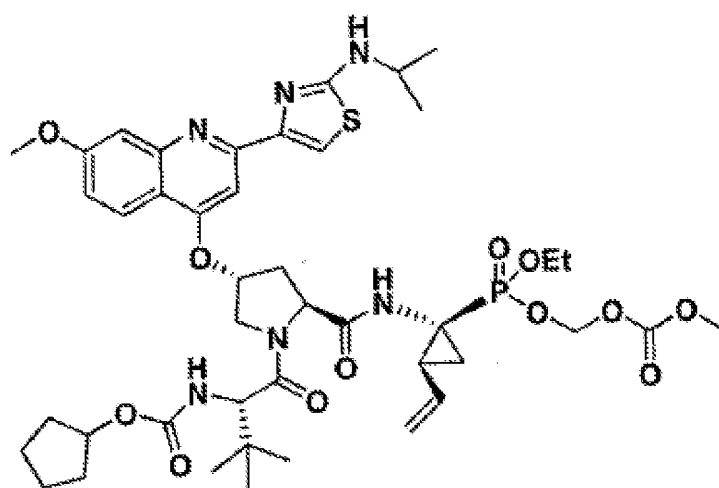
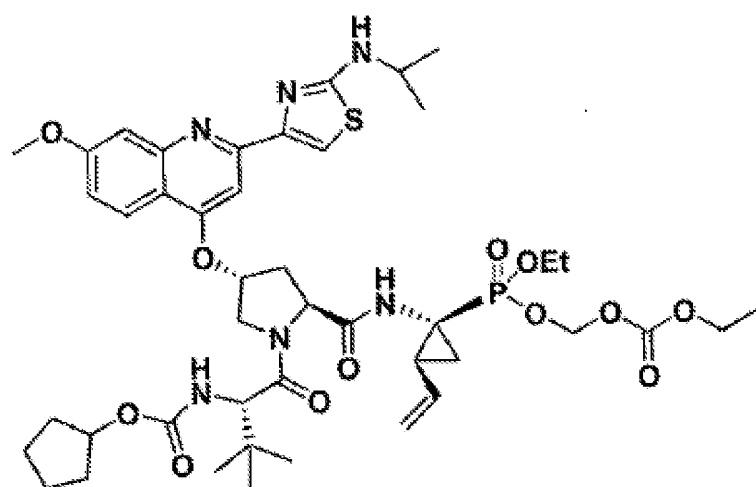
ou um sal, enantiómero ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , m , A^3 e A^2 são como definido na fórmula XI e L é seleccionado independentemente de C ou N , desde que não existam mais de três N consecutivos, cada um opcionalmente substituído por um ou mais A^3 .

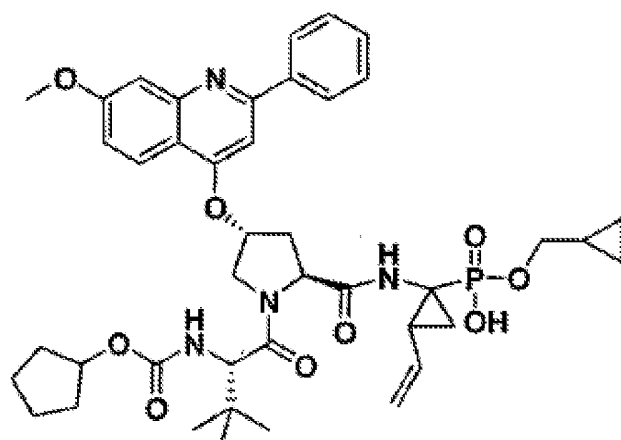
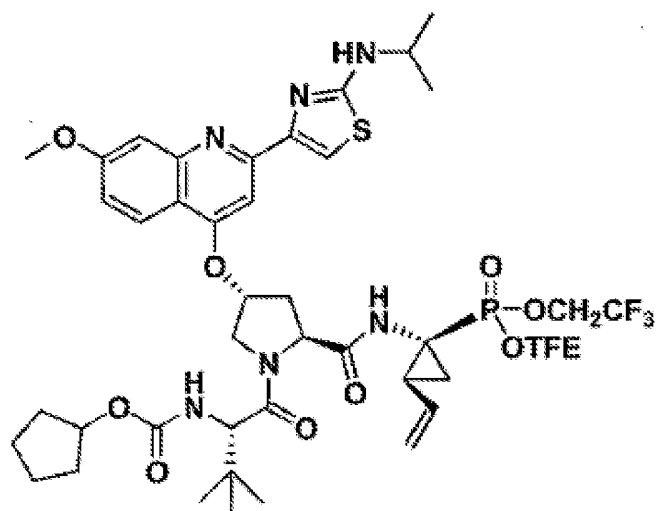
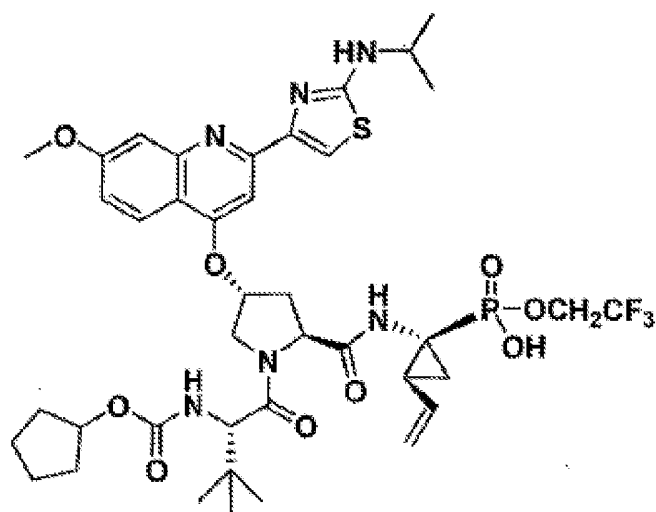
A presente invenção apresenta um composto seleccionado do grupo constituído por:

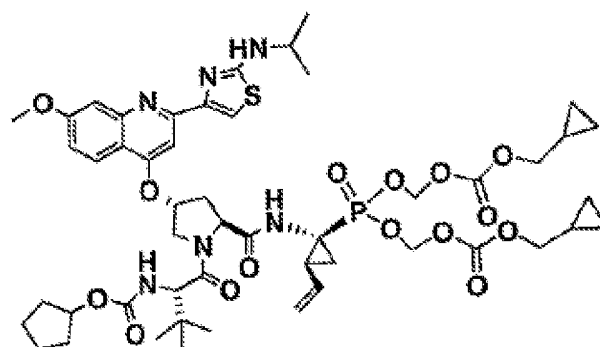
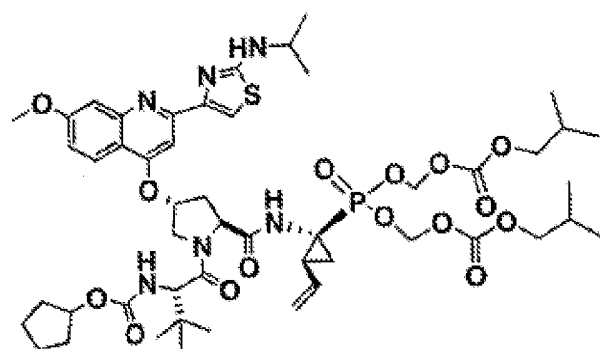
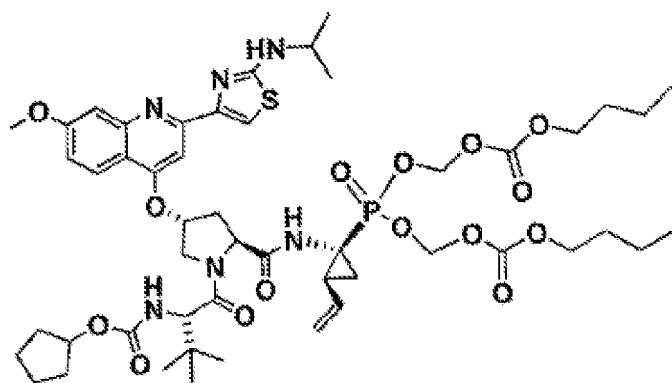


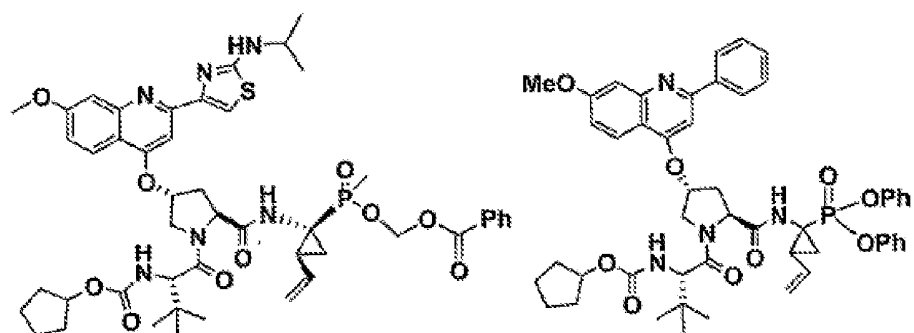
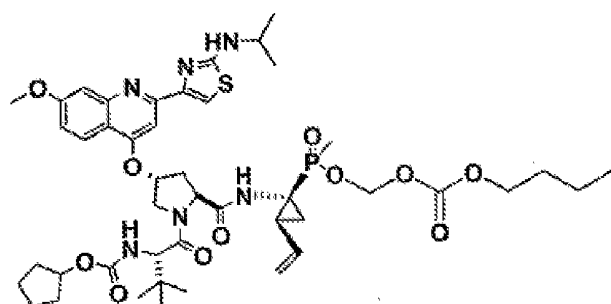
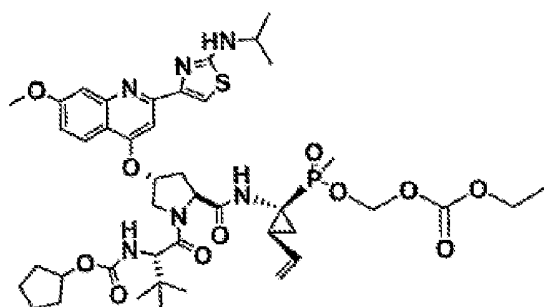
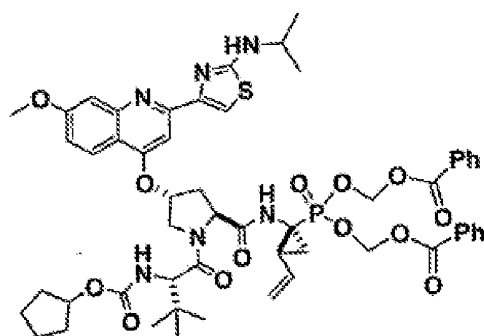


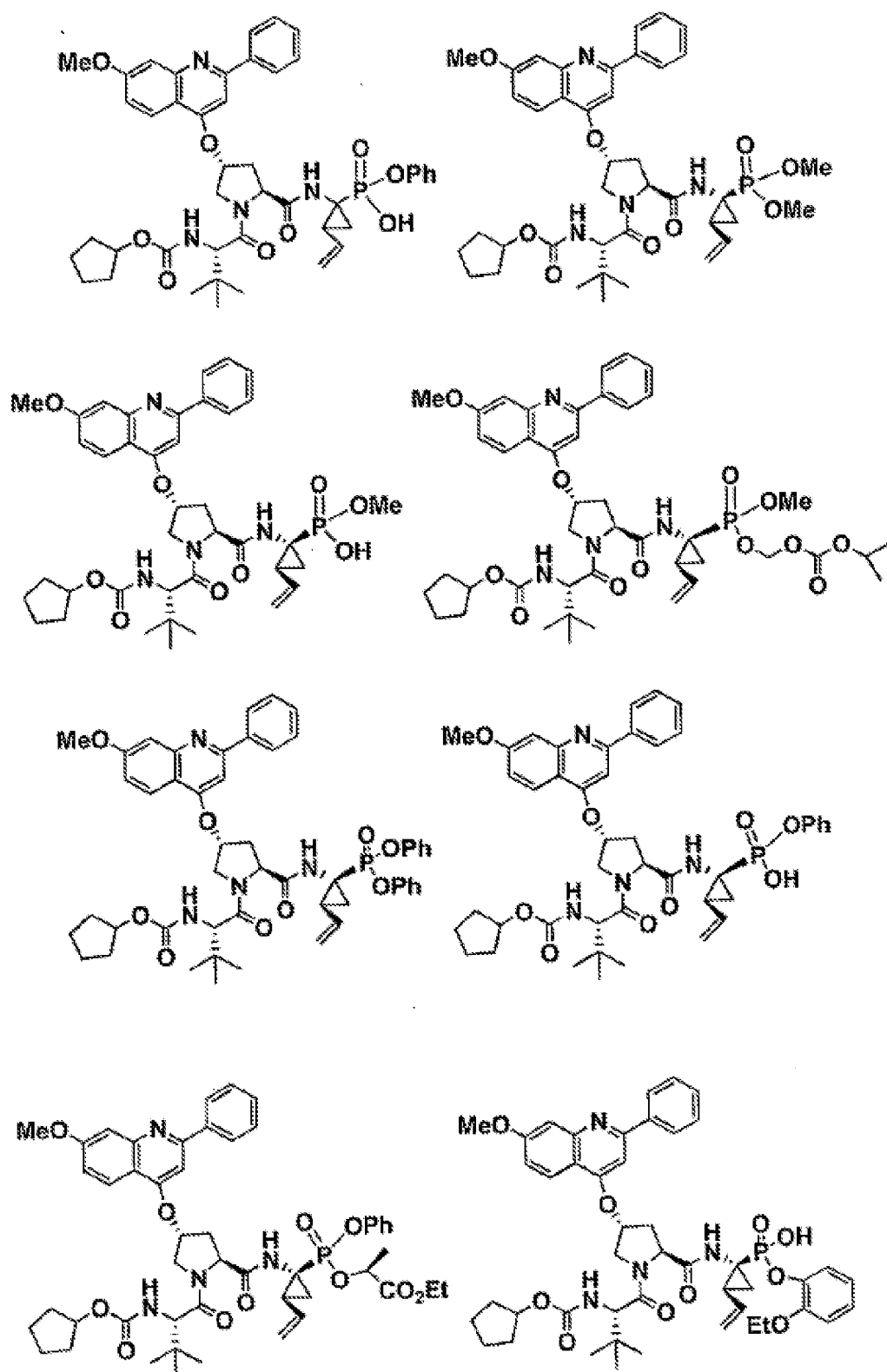


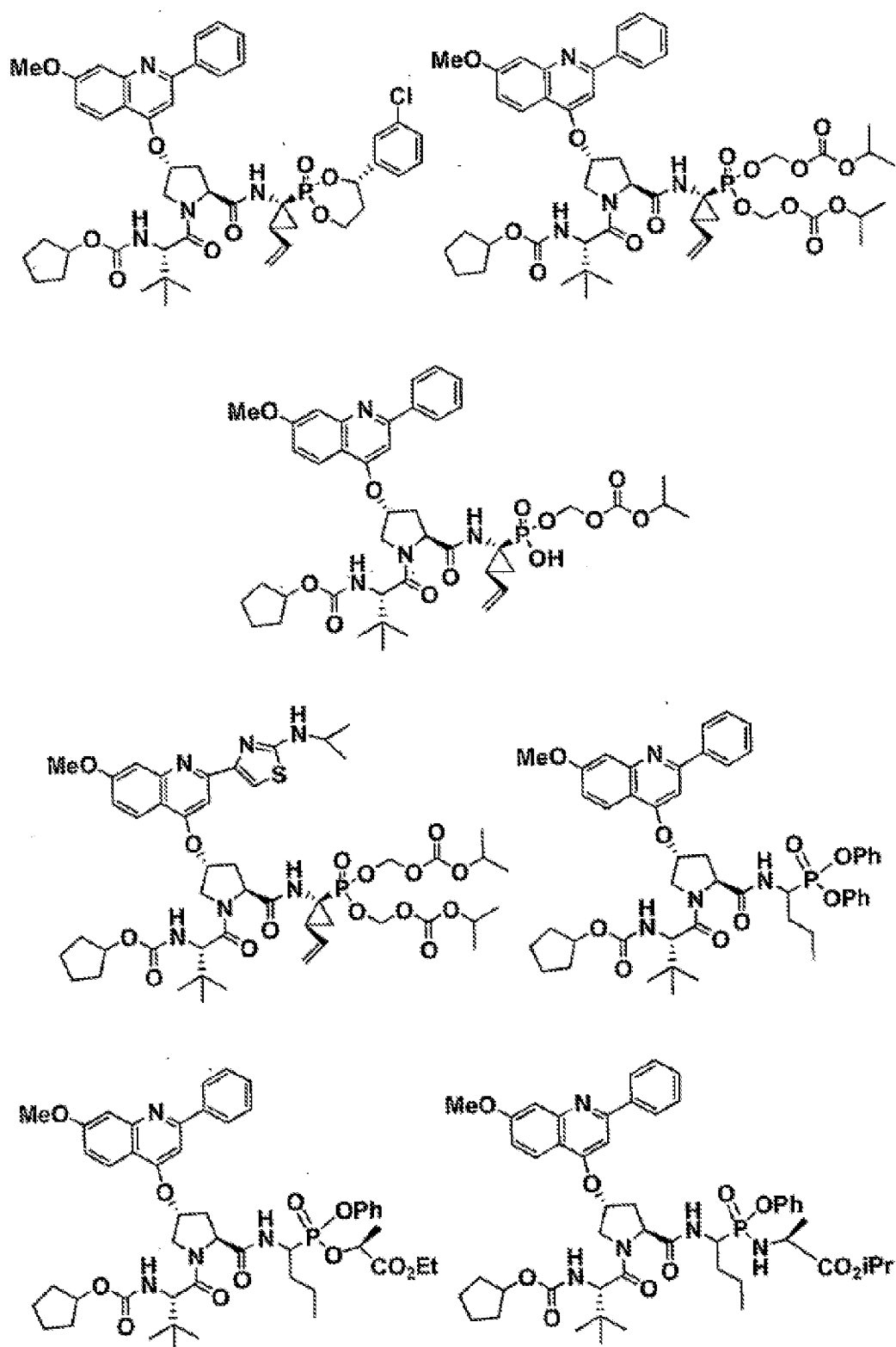


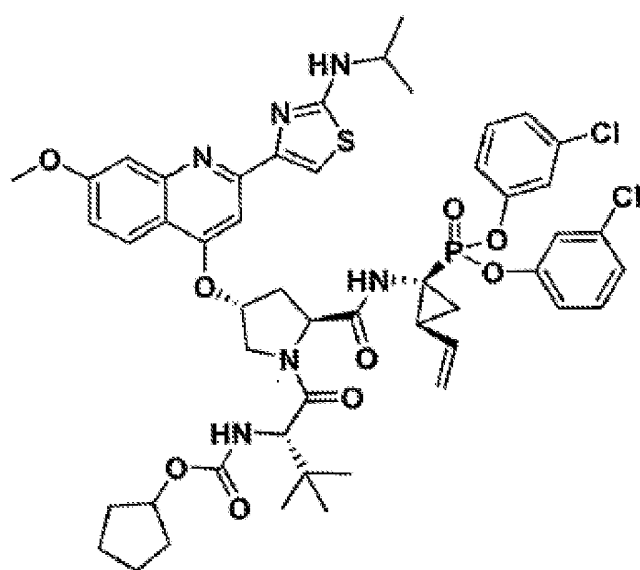
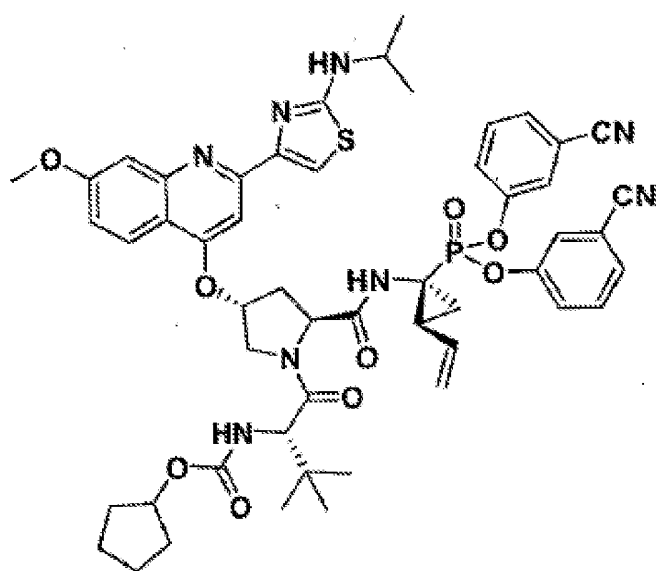
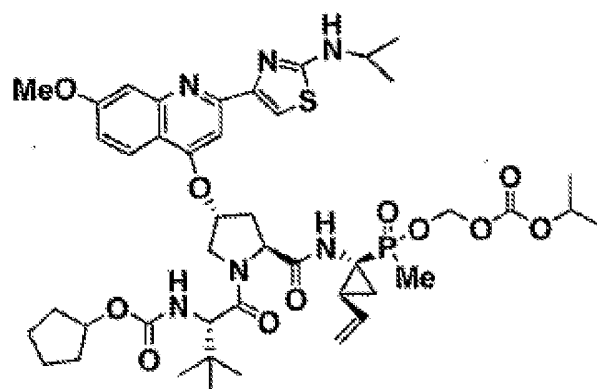


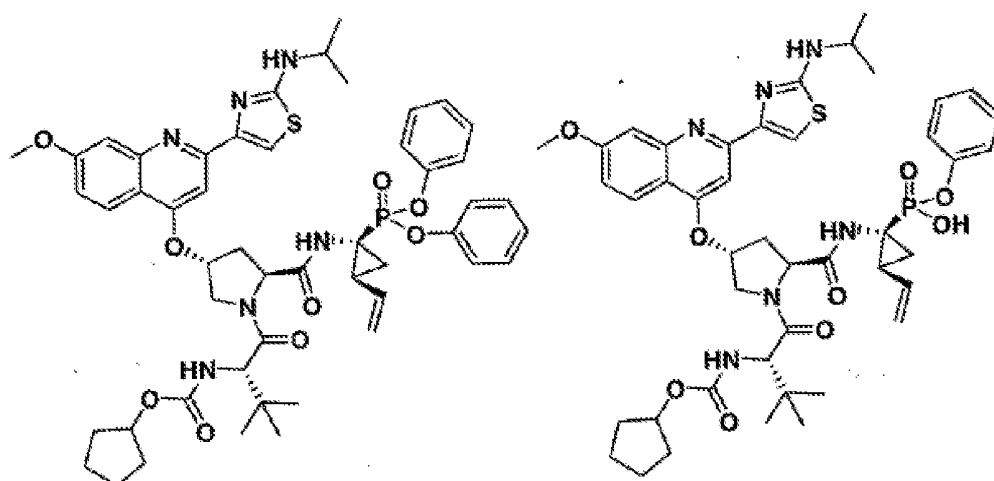
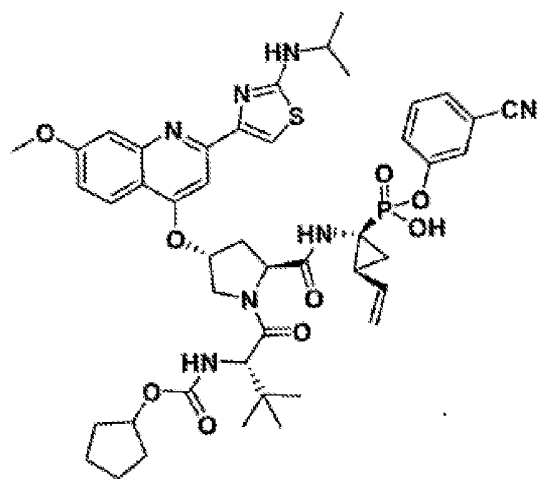
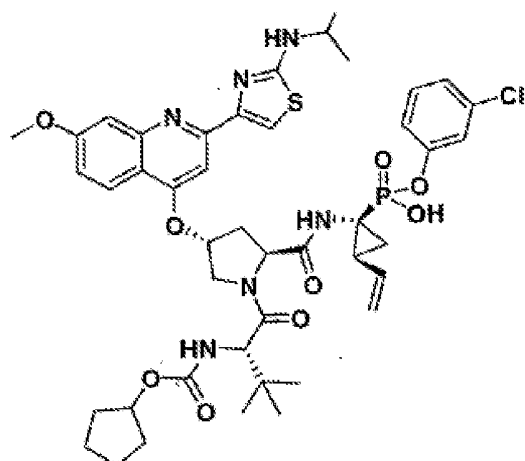


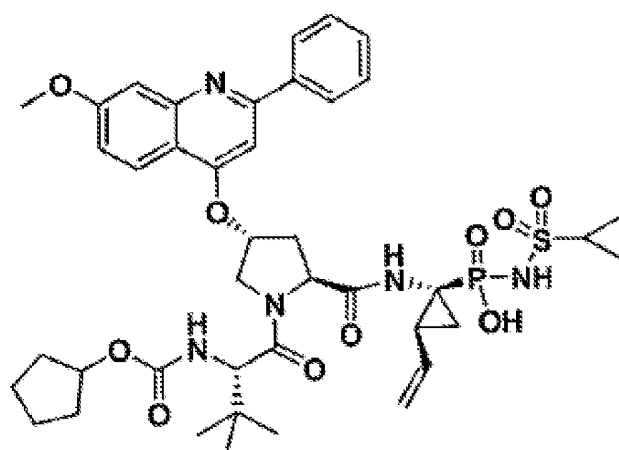
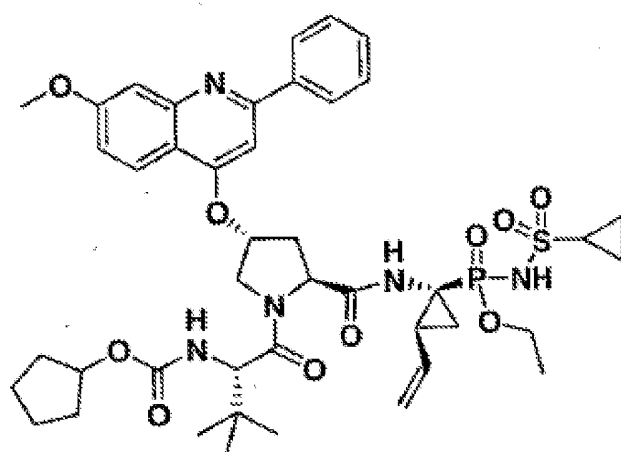


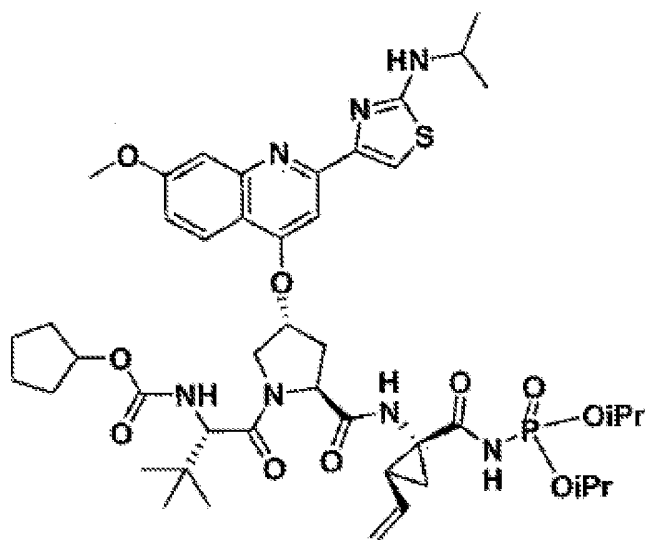
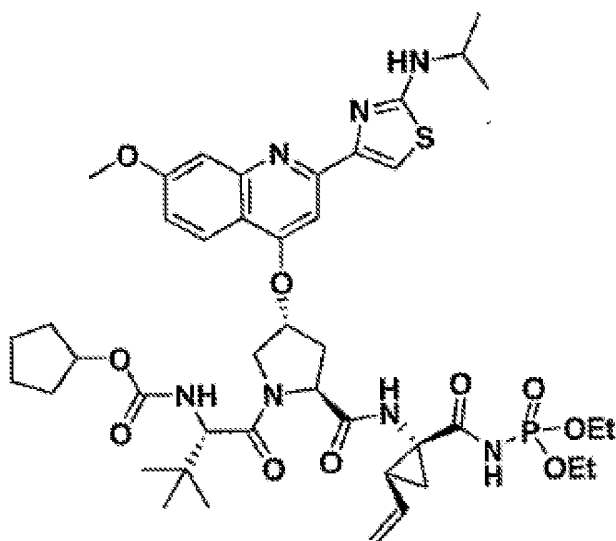


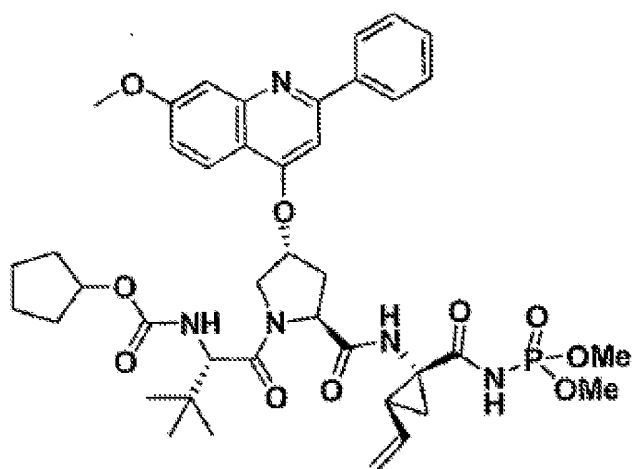
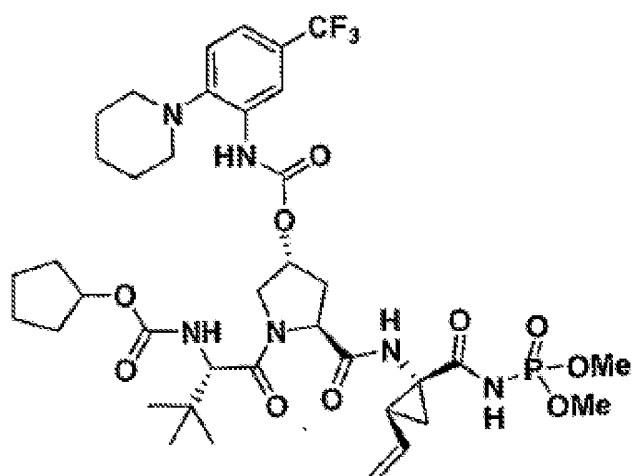
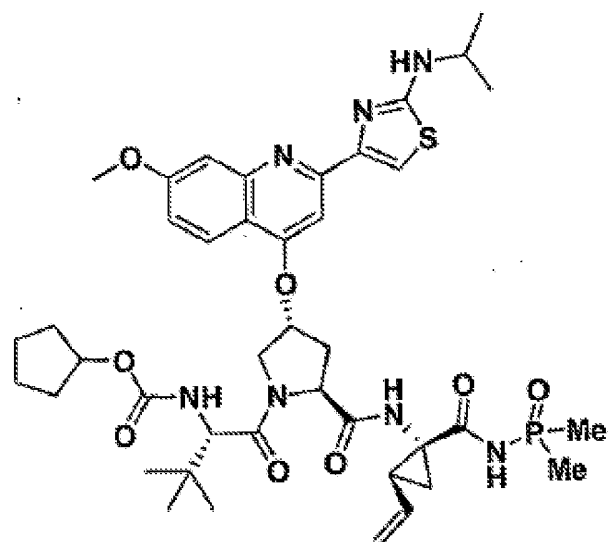


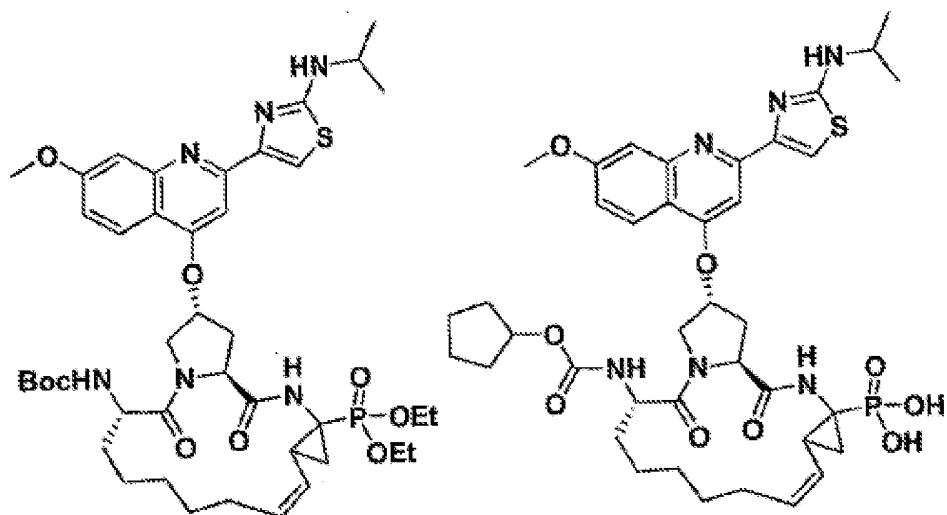
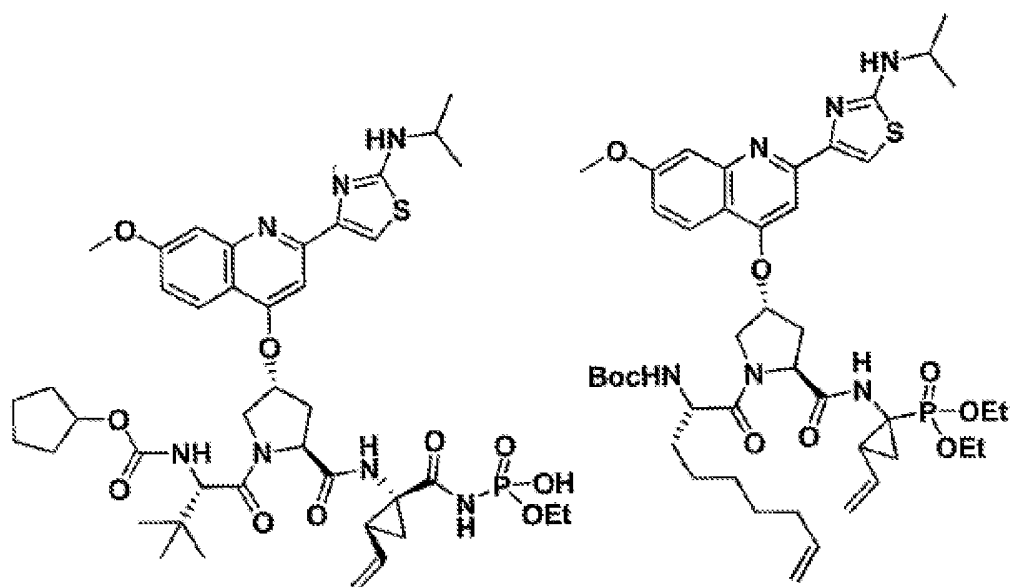


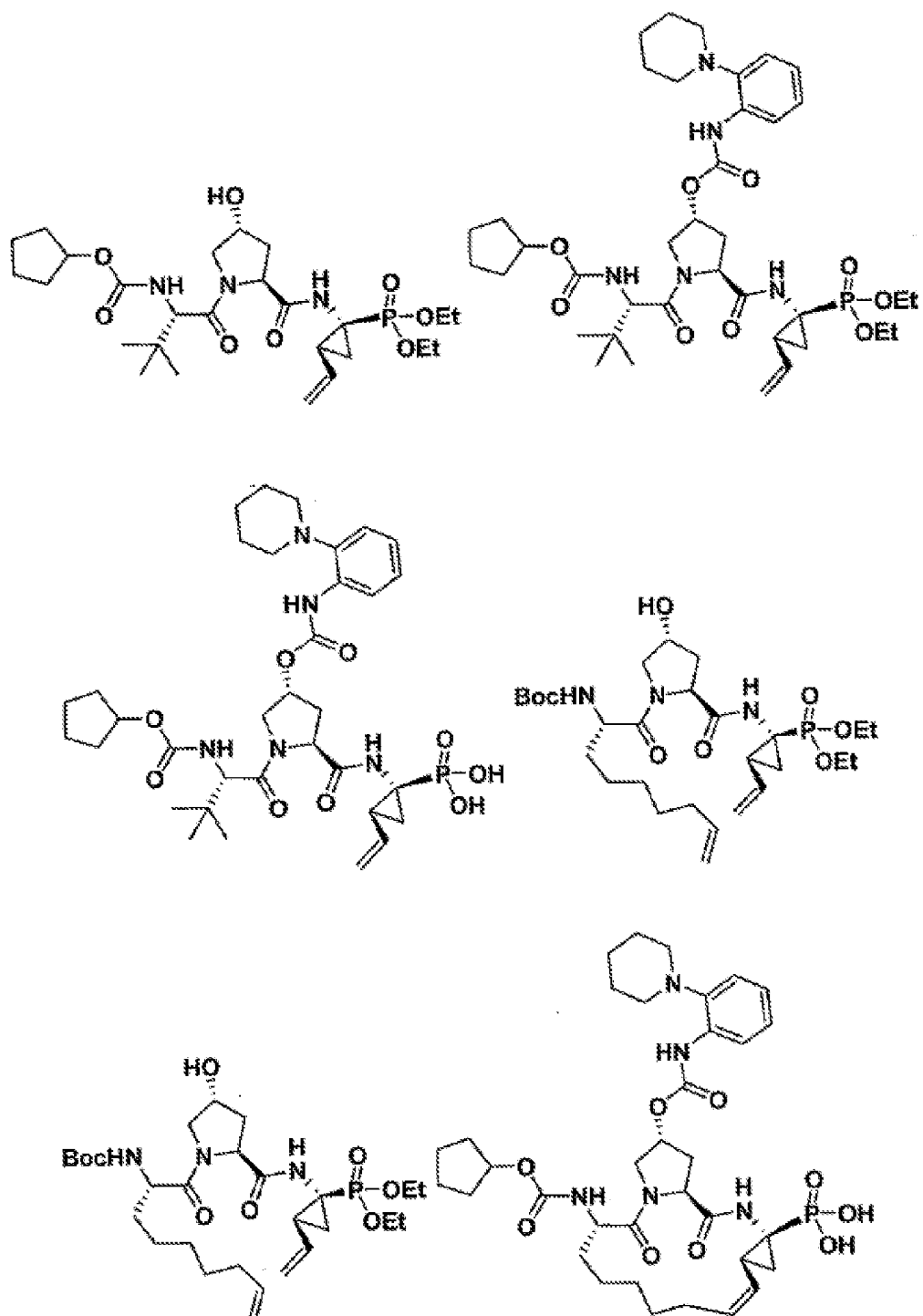


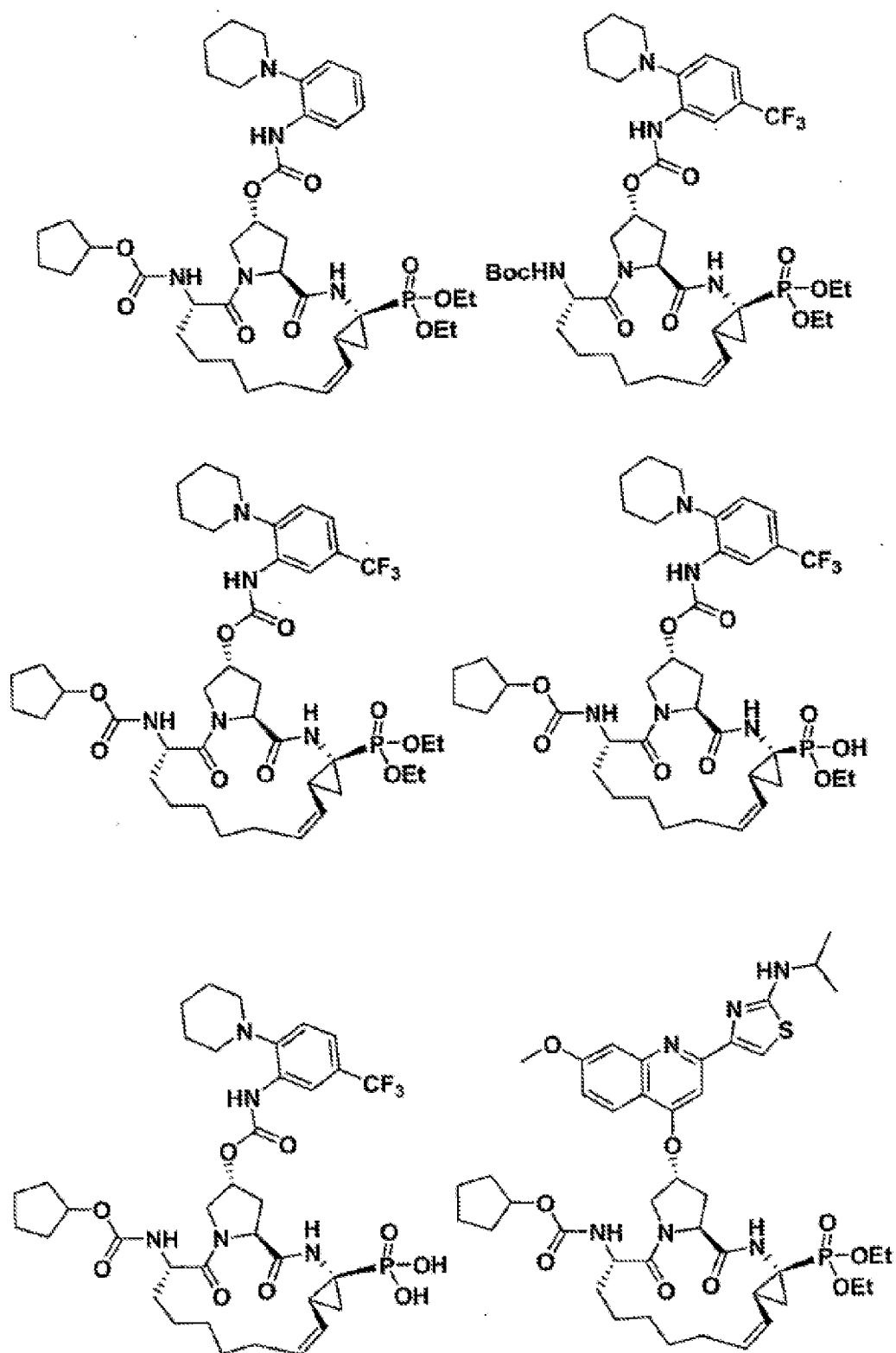


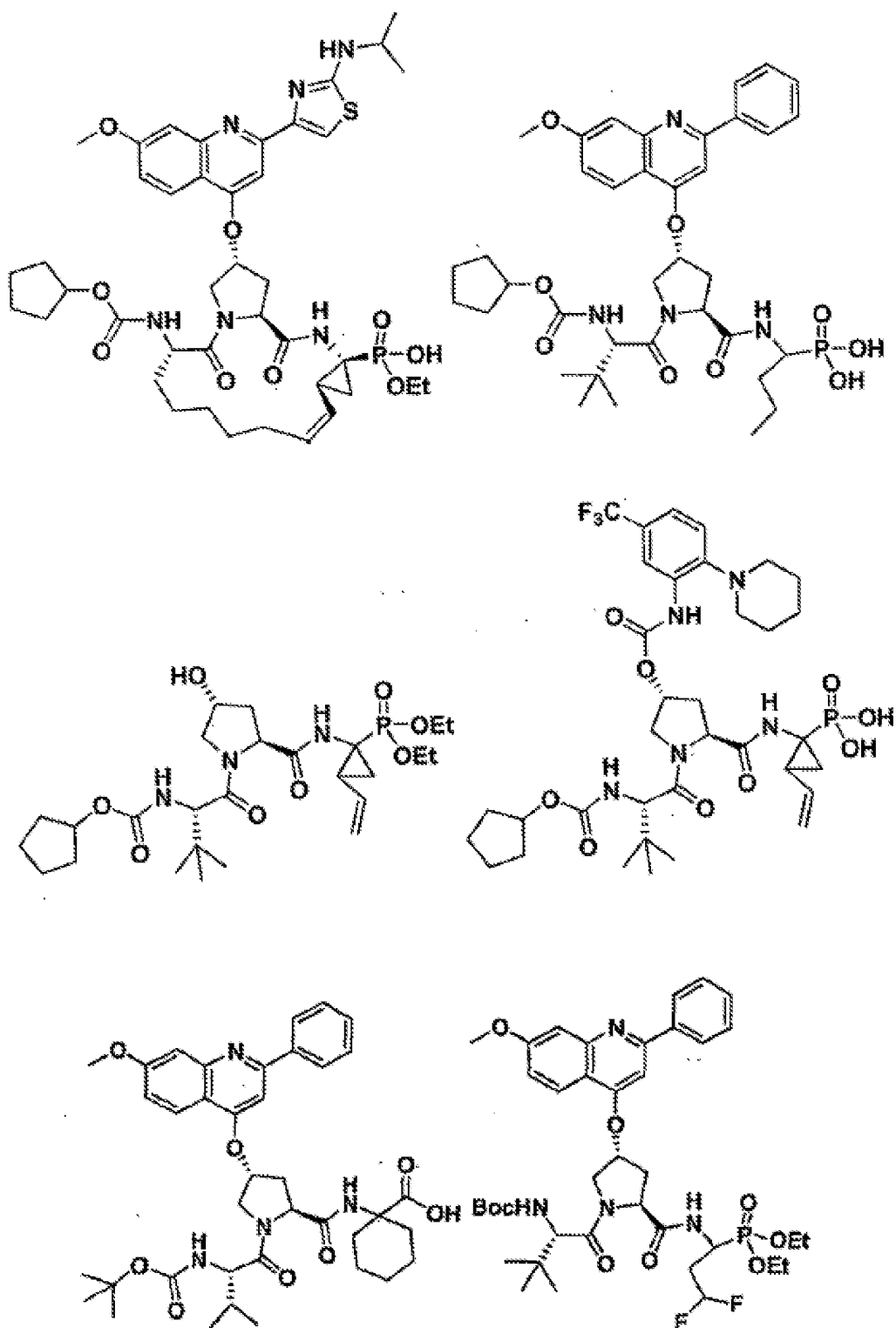


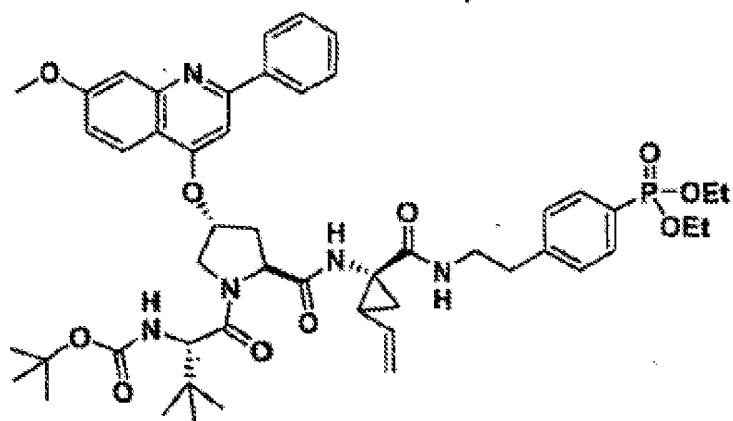
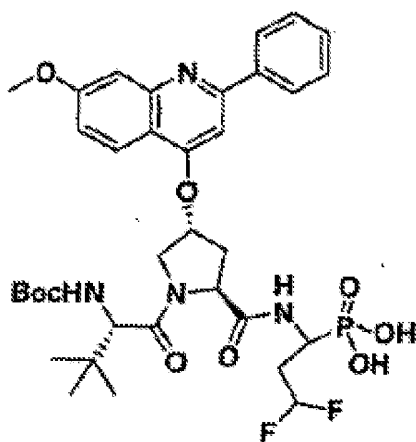




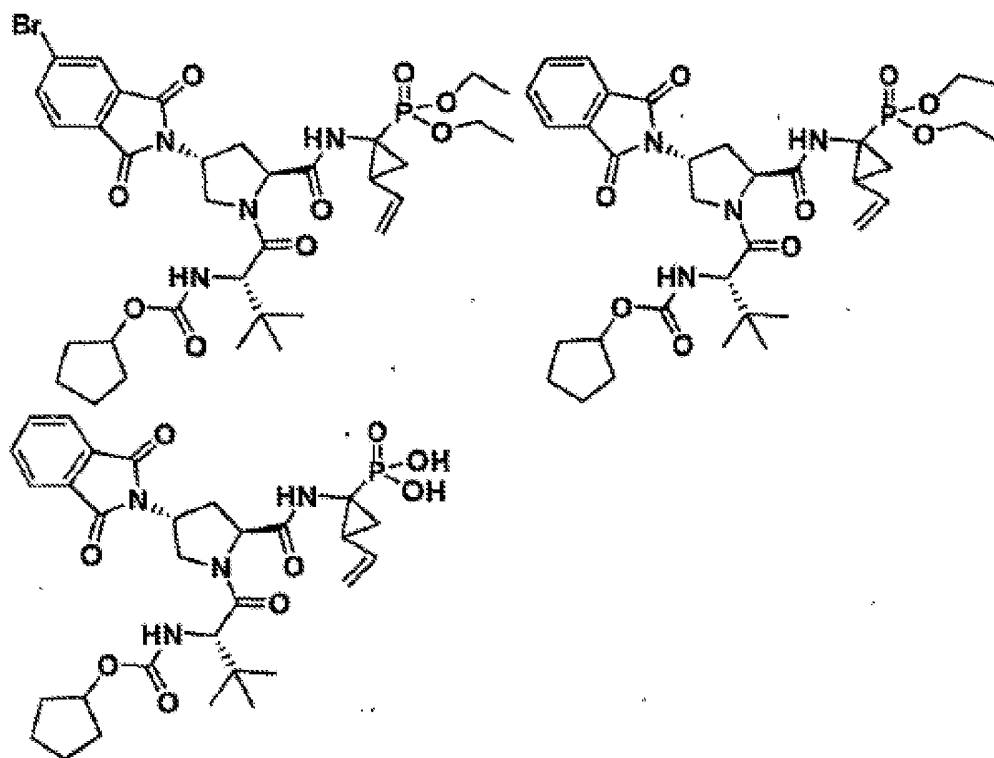




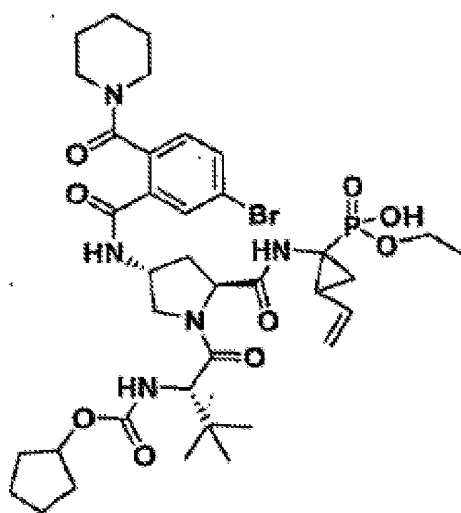




A presente invenção apresenta um composto seleccionado do grupo constituído por



A presente invenção apresenta um composto seleccionado do grupo constituído por



A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto descrito acima e pelo

menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica para uso no tratamento de distúrbios associados com VHC.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica adicionalmente contendo um análogo de nucleósido.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica adicionalmente contendo um interferão ou interferão peguilado.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica onde o referido análogo de nucleósido é seleccionado de ribavirina, viramidina levovirina, um L-nucleósido e isatoribina e o referido interferão é α -interferão ou interferão peguilado.

A presente invenção também fornece um método de tratamento de distúrbios associados com hepatite C, compreendendo o referido método administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos, inclusive enantiómeros dos mesmos, descritos acima.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto ou conjugado da invenção ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também se refere a um método

para aumentar a acumulação e retenção celular de um composto medicamentoso, dessa forma aumentando seu valor terapêutico e diagnóstico, compreendendo ligar o composto a um ou mais grupos fosfonato.

A presente invenção também fornece um método para inibir VHC, compreendendo administrar a um mamífero acometido de uma condição associada com actividade de VHC, uma quantidade de um composto da invenção, eficaz para inibir VHC.

A presente invenção também fornece um composto da invenção para uso em terapêutica médica (de preferência para uso na inibição de VHC ou no tratamento de uma condição associada a actividade de VHC), bem como o uso de um composto da invenção para a produção de um medicamento útil para inibir VHC ou para o tratamento de uma condição associada com actividade de VHC em um mamífero.

A presente invenção também fornece processos e novos intermediários presentemente descritos que são úteis para preparar compostos, inclusive enantiômeros dos mesmos, da invenção. Alguns dos compostos da invenção são úteis para preparar outros compostos da invenção.

Em um outro aspecto a invenção fornece um método de inibição da actividade de VHC em uma amostra compreendendo tratar a amostra com um composto ou conjugado da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Será feita agora referência detalhada a certas

realizações da invenção, cujos exemplos estão ilustrados nas estruturas e fórmulas anexas. Embora a invenção seja descrita em conjunto com as realizações enumeradas, deve ficar entendido que elas pretendem limitar a invenção a essas realizações. Pelo contrário, a invenção destina-se a cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes que possam estar incluídos no âmbito da presente invenção definida pelas realizações.

Composições da Invenção

Os compostos desta invenção excluem compostos já conhecidos. No entanto, como ficará ainda evidente abaixo em outras realizações faz parte da invenção o uso para fins antivirais de compostos até agora somente produzidos e usados como intermediários na preparação de compostos antivirais. No que diz respeito aos Estados Unidos, os compostos ou composições desta invenção excluem compostos que são previstos no 35 USC §102 ou óbvios segundo 35 USC §103.

Sempre que o composto descrito nesta invenção for substituído por mais de um do mesmo grupo indicado, por exemplo, " R_1 " ou " A^3 ", então fica entendido que os grupos podem ser iguais ou diferentes, isto é, cada grupo é independentemente seleccionado.

"Heterociclo" conforme aqui usado inclui a título exemplificativo e não limitativo os heterociclos descritos em Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), em particular nos Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 e 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley &

Sons, Nova Iorque, 1950 até hoje), em particular os Volumes 13, 14, 16, 19 e 28; e "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960).

Exemplos de heterociclos incluem a título exemplificativo e não limitativo piridilo, tiazolilo, tetraidrotiofenilo, tetraidrotiofenilo oxidado com enxofre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo pirrolinilo, tetraidrofuranilo, tetraidroquinolinilo, tetraidroisoquinolinilo, decaidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo 6H-1,2,5-tiadiazinilo 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizininilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo e isatinoílo.

A título exemplificativo e não limitativo, heterociclos ligados a carbono são ligados na posição 2, 3, 4, 5 ou 6 de uma piridina, na posição 3, 4, 5 ou 6 de uma

piridazina, na posição 2, 4, 5 ou 6 de uma pirimidina, na posição 2, 3, 5 ou 6 de uma pirazina, na posição 2, 3, 4 ou 5 de um furano, tetraidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetraidropirrol, na posição 2, 4 ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, na posição 3, 4 ou 5 de um isoxazol, pirazol ou isotiazol, na posição 2 ou 3 de uma aziridina, na posição 2, 3 ou 4 de uma azetidina, na posição 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma quinolina ou na posição 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma isoquinolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a carbono incluem 2-piridilo 3-piridilo 4-piridilo 5-piridilo 6-piridilo 3-piridazinilo 4-piridazinilo 5-piridazinilo 6-piridazinilo 2-pirimidinilo 4-pirimidinilo 5-pirimidinilo 6-pirimidinilo 2-pirazinilo 3-pirazinilo 5-pirazinilo 6-pirazinilo 2-tiazolilo 4-tiazolilo ou 5-tiazolilo.

A título exemplificativo e não limitativo, heterociclos ligados a azoto estão ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, na posição 2 de um isoindol ou isoindolina, na posição 4 de uma morfolina e na posição 9 de um carbazol ou carbolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a azoto incluem 1-aziridilo 1-azetédilo 1-pirrolilo 1-imidazolilo 1-pirazolilo e 1-piperidinilo.

Os grupos A³ e A² não são funcionalidades críticas e podem variar largamente. Quando não são H, sua função é servir de intermediário para a substância medicamentosa progenitora. Isto não significa que eles sejam biologicamente

inactivos. Pelo contrário, uma função principal desses grupos consiste em converter o fármaco principal em um pró-fármaco, com o que o fármaco principal é libertado mediante conversão do pró-fármaco *in vivo*. Como os pró-fármacos activos são absorvidos de forma mais eficiente que o fármaco progenitor possuem efectivamente muitas vezes maior potência *in vivo* que o fármaco principal. A³ ou A² são removidos *in vitro*, no caso de intermediários químicos ou *in vivo*, no caso de pró-fármacos. Com intermediários químicos, não é particularmente importante que os produtos com pró-funcionalidade resultantes, por exemplo, álcoois, sejam fisiologicamente aceitáveis, embora em geral seja mais desejável que os produtos sejam farmacologicamente inócuos.

O termo "PRT" é seleccionado dos termos "pró-fármacos" e "grupos protectores" definidos na presente descrição.

O termo "pró-fármaco" conforme aqui usado refere-se a qualquer composto que quando administrado num sistema biológico gera a substância medicamentosa, isto é, o ingrediente activo, como resultado de reacções químicas espontâneas, reacções químicas catalisadas por enzimas, fotólise e/ou reacções químicas metabólicas. Um pró-fármaco é portanto um análogo covalentemente modificado ou uma forma latente de um composto terapeuticamente activo.

"Porção de pró-fármaco" refere-se a um grupo funcional volátil que se separa do composto inibitório activo durante o metabolismo, sistematicamente, no interior de uma célula, por hidrólise, clivagem enzimática ou por algum outro

processo (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" em A Textbook of Drug Design e Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen & H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Enzimas que são capazes de um mecanismo de activação enzimática com os compostos tipo pró-fármaco de fosfonato da invenção incluem porém sem limitação, amidases, esterases, enzimas microbianas, fosfolipases, colinesterases e fosfases. As porções de pró-fármaco podem servir para aumentar a solubilidade, absorção e lipofilicidade para otimizar a distribuição, biodisponibilidade e eficácia do fármaco. Uma porção de pró-fármaco pode incluir um metabolito activo ou o próprio fármaco.

Porções de pró-fármaco exemplificativos incluem os ésteres aciloximetílicos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ e carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ hidroliticamente sensíveis ou voláteis onde R^9 é alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituído, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ ou arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ substituído. O éster aciloxialquílico foi usado pela primeira vez como uma estratégia de pró-fármaco para ácidos carboxílicos e em seguida aplicados a fosfatos e fosfonatos por Farquhar et al. (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; também Patentes US N^{os} 4816570, 4968788, 5663159 e 5792756. Subsequentemente, o éster aciloxialquílico foi usado para distribuir ácidos fosfónicos através das membranas celulares e para aumentar a biodisponibilidade oral. Uma variante semelhante do éster aciloxialquílico, o éster (carbonato) de alcóxicarboniloxialquilo, também pode aumentar a biodisponibilidade oral como porção de pró-fármaco nos

compostos das combinações da invenção. Um éster aciloximetílico exemplificativo é o pivaloiloxi-metoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Uma porção de pró-fármaco do tipo carbonato de aciloximetilo é o carbonato de pivaloiloximetilo (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

O grupo fosfonato pode ser uma porção de pró-fármaco do tipo fosfonato. A porção de pró-fármaco pode ser sensível à hidrólise, tal como, porém sem limitação, um grupo carbonato de pivaloiloximetilo (POC) ou POM. Alternativamente, a porção de pró-fármaco pode ser sensível à clivagem potencializada enzimática, tal como um grupo éster de lactato ou éster de fosfonamidato.

Foi relatado que ésteres arílicos de grupos fósforo, especialmente ésteres fenílicos, aumentam a biodisponibilidade oral (De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Também já foram descritos ésteres fenílicos contendo um éster carboxílico orto em relação ao fosfato (Khamnei e Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Foi relatado que ésteres benzílicos geram o ácido fosfónico progenitor. Em alguns casos, substituintes na posição orto ou para podem acelerar a hidrólise. Análogos benzílicos com um fenol acilado ou um fenol alquilado podem gerar o composto fenólico através da acção de enzimas, por exemplo, esterases, oxidases etc., que por sua vez sofre clivagem na ligação C-O benzílica para gerar o ácido fosfórico e a quinona metida intermediária. Exemplos desta classe de pró-fármacos estão descritos por Mitchell et al. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721. Foram descritas ainda outros pró-fármacos benzílicos contendo um grupo contendo

éster carboxílico preso ao metileno benzílico (Glazier WO 91/19721). Foi descrito que pró-fármacos contendo tio são úteis para a distribuição intracelular de fármacos tipo fosfonato. Estes pró-ésteres contêm um grupo etiltio no qual o grupo tiol ou é esterificado com um grupo acilo ou combinado com um outro grupo tiol para formar um dissulfureto. Desesterificação ou redução do dissulfureto gera o tio intermediário livre que subsequentemente se decompõe no ácido fosfórico e no epissulfureto (Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). Ésteres de fosfonato cíclicos também foram descritos como pró-fármacos de compostos contendo fósforo (Erion et al., Patente US Nº 6.312.662).

"Grupo protector" refere-se a uma porção do composto que mascara ou altera as propriedades de um grupo funcional do composto como um todo. Grupos protectores químicos e estratégias para protecção/desprotecção são bastante conhecidos na literatura. Vide, por exemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1991. Os grupos protectores geralmente são utilizados para mascarar a reactividade de certos grupos funcionais, para auxiliar a eficiência de reacções químicas desejadas, por exemplo, criar e romper ligações químicas de forma ordenada e planejada. Protecção de grupos funcionais de um composto altera outras propriedades físicas além da reactividade do grupo funcional protegido, tal como a polaridade, lipofilicidade (hidrofobicidade) e outras propriedades que podem ser medidas por ferramentas analíticas comuns. Os intermediários quimicamente protegidos

podem ser biologicamente activos ou inactivos.

Os compostos protegidos também podem apresentar propriedades alteradas e em alguns casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como passagem através das membranas celulares e resistência à degradação enzimática ou sequestro. Neste caso, compostos protegidos com os efeitos terapêuticos pretendidos podem ser chamados de pró-fármacos. Uma outra função de um grupo protector é converter o fármaco progenitor em um pró-fármaco, com o que o fármaco progenitor é libertado mediante conversão do pró-fármaco *in vivo*. Como pró-fármacos activos podem ser absorvidos de forma mais eficaz que o fármaco principal, os pró-fármacos podem ter maior potência *in vivo* que o fármaco progenitor. Os grupos protectores são removidos seja *in vitro*, no caso de intermediários químicos ou *in vivo*, no caso de pró-fármacos. Com intermediários químicos não é particularmente importante que os produtos resultantes depois da desprotecção, por exemplo, álcoois, sejam fisiologicamente aceitáveis, embora em geral seja mais desejável que os produtos sejam farmacologicamente inócuos.

Toda referência a qualquer dos compostos da invenção também inclui uma referência a um sal fisiologicamente aceitável do mesmo. Exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos da invenção incluem sais derivados de uma base apropriada, tal como um metal alcalino (por exemplo, sódio), um metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio), amónio e NX_4^+ (onde X é alquilo C_1-C_4). Sais fisiologicamente aceitáveis de um átomo de hidrogénio ou de um grupo amino incluem sais de ácidos carboxílicos orgânicos tais como os ácido acético, benzóico, láctico, fumárico,

tartárico, maléico, malónico, málico, isetionico, lactobiônico e succínico; ácidos sulfônicosulfônicos orgânicos, tais como os ácidos metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico e p-toluenossulfônico; e ácidos inorgânicos, tais como os ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico e sulfâmico. Sais fisiologicamente aceitáveis de um composto de um grupo hidróxi incluem o anião do referido composto em combinação com um catião adequado tal como Na^+ e NX_4^+ (onde X é independentemente seleccionado de H ou um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$).

Para uso terapêutico, sais de ingredientes activos dos compostos da invenção serão fisiologicamente aceitáveis, isto é, eles serão sais derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos ou bases que não são fisiologicamente aceitáveis também podem ser úteis, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto fisiologicamente aceitável. Todos os sais, derivados ou não de um ácido ou base fisiologicamente aceitável, estão dentro do âmbito da presente invenção.

"Alquilo" é hidrocarboneto $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos. Exemplos são metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo ($\underline{n}$ -Pr, $\underline{n}$ -propilo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo ($\underline{i}$ -Pr, $\underline{i}$ -propilo $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo ($\underline{n}$ -Bu, $\underline{n}$ -butilo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo ($\underline{i}$ -Bu, $\underline{i}$ -butilo $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo ($\underline{s}$ -Bu, $\underline{s}$ -butilo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo ($\underline{t}$ -Bu, $\underline{t}$ -butilo $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo ($\underline{n}$ -pentilo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-

1-butilo $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 2-metil-1-butilo $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 1-hexilo $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 2-hexilo $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 3-hexilo $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))$, 2-metil-2-pentilo $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 3-metil-2-pentilo $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 4-metil-2-pentilo $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 3-metil-3-pentilo $(-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$, 2-metil-3-pentilo $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 2,3-dimetil-2-butilo $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 3,3-dimetil-2-butilo $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

"Alcenilo" é hidrocarboneto $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um ponto de insaturação, isto é, uma ligação dupla carbono-carbono, sp^2 . Exemplos incluem, porém sem limitação, etileno ou vinilo $(-\text{CH}=\text{CH}_2)$, alilo $(-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)$, ciclopentenilo $(-\text{C}_5\text{H}_7)$ e 5-hexenilo $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)$.

"Alcinilo" é hidrocarboneto $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um ponto de insaturação, isto é, ligação tripla carbono-carbono, sp . Exemplos incluem, porém sem limitação, acetilenico $(-\text{C}\equiv\text{CH})$ e propargiló $(-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$,

"Alquileno" refere-se um radical hidrocarboneto saturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico de 1 - 18 átomos de carbono e tendo dois centros de radical monovalente derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo átomo de carbono ou de dois átomos de carbono diferentes de um alcano principal. Radicais alquileno típicos incluem, porém sem limitação, metileno $(-\text{CH}_2-)$, 1,2-etilo $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)$, 1,3-propilo $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$, 1,4-butilo $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ e outros.

"Alquenileno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico de 2 - 18 átomos de carbono e tendo dois centros de radical monovalente derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo átomo de carbono ou de dois átomos de carbono diferentes de um alqueno principal. Radicais alquenileno típicos incluem, porém sem limitação, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alquinileno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico de 2 - 18 átomos de carbono e tendo dois centros de radical monovalente derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo átomo de carbono ou de dois átomos de carbono diferentes de um alquino principal. Radicais alquinileno típicos incluem, porém sem limitação, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) e 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$).

"Arilo" significa um radical hidrocarboneto aromático monovalente de 6 - 20 átomos de carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um sistema de anel aromático principal. Grupos arilo típicos incluem, porém sem limitação, radicais derivados de benzeno, benzeno substituído, naftaleno, antraceno, bifenilo e outros.

"Arilalquilo" refere-se a um radical alquilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , é substituído por um radical arilo. Grupos arilalquilo

típicos incluem, porém sem limitação, benzilo 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo 2-naftiletan-1-ilo naftobenzilo 2-naftofeniletan-1-ila e outros. O grupo ariloalquilo compreende 6 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alquilo, inclusive grupos alcanilo alcenilo ou alcinilo, do grupo ariloalquilo tem 1 a 6 átomos de carbono e a porção arilo tem 5 a 14 átomos de carbono.

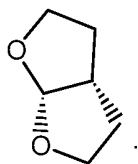
"Alquilo substituído", "arilo substituído" e "ariloalquilo substituído" significa alquilo, arilo e ariloalquilo respectivamente, em que um ou mais átomos de hidrogénio são independentemente substituídos com um substituinte não-hidrogénio. Substituintes típicos incluem, porém sem limitação, $-X$, $-R$, $-O^-$, $-OR$, $-SR$, $-S^-$, $-NR_2$, $-NR_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $NC(=O)R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)_2O^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)O_2RR$, $-P(=O)O_2RR$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-C(=O)R$, $-C(=O)X$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(NR)NRR$, onde cada X é independentemente um halogéneo: F, Cl, Br ou I; e cada R é independentemente $-H$, alquilo, arilo, heterociclo, um grupo protector ou uma porção de pró-fármaco. Os grupos alquileno, alquenileno e alquinileno também podem ser igualmente substituídos.

"Heterociclo" conforme aqui usado inclui a título exemplificativo e não limitativo os heterociclos descritos em Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), em particular os Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 e 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nova

Iorque, 1950 até hoje), em particular os Volumes 13, 14, 16, 19 e 28; e *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. Em uma realização específica da invenção "heterociclo" inclui um "carbociclo" como aqui definido, onde um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo (*por exemplo* O, N ou S).

Exemplos de heterociclos incluem a título exemplificativo e não limitativo piridilo, diidroipiridilo, tetraidropiridilo (piperidil), tiazolilo, tetraidrotiofenilo, tetraidrotiofenilo, oxidado com enxofre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetraidrofuranilo, tetraidroquinolinilo, tetraidroisoquinolinilo, idrodecaidroquinolinilo, octaidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazoli, purinilo, 4H-quinolizininilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo,

oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, e bis-tetraidrofurano:



A título exemplificativo e não limitativo, heterociclos ligados a carbono são ligados na posição 2, 3, 4, 5 ou 6 de uma piridina, na posição 3, 4, 5 ou 6 de uma piridazina, na posição 2, 4, 5 ou 6 de uma pirimidina, na posição 2, 3, 5 ou 6 de uma pirazina, na posição 2, 3, 4 ou 5 de um furano, tetraidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetraidropirrol, na posição 2, 4 ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, na posição 3, 4 ou 5 de um isoxazol, pirazol ou isotiazol, na posição 2 ou 3 de uma aziridina, na posição 2, 3 ou 4 de uma azetidina, na posição 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma quinolina ou na posição 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma isoquinolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a carbono incluem 2-piridilo 3-piridilo 4-piridilo 5-piridilo 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo ou 5-tiazolilo.

A título exemplificativo e não limitativo, heterociclos ligados a azoto são ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina,

piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, na posição 2 de um isoindol ou isoindolina, na posição 4 de uma morfolina e na posição 9 de uma carbazol ou β -carbolina. Ainda mais particularmente, heterociclos ligados a azoto incluem 1-aziridilo 1-azetedilo 1-pirrolilo 1-imidazolilo 1-pirazolilo e 1-piperidinilo.

"Carbociclo" refere-se a um anel saturado, insaturado ou aromático tendo 3 a 7 átomos de carbono como um monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como um biciclo e até cerca de 20 átomos de carbono como um policiclo. Carbociclos monocíclicos têm 3 a 6 átomos no anel, ainda mais tipicamente 5 ou 6 átomos no anel. Carbociclos bicíclicos têm 7 a 12 átomos no anel, por exemplo, dispostos como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6] ou 9 ou 10 átomos no anel dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6]. Exemplos de carbociclos monocíclicos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo e naftilo.

"Ligante" ou "ligação" refere-se uma porção química compreendendo uma ligação covalente ou uma cadeia ou grupo de átomos que prende covalentemente um grupo fosfonato a um fármaco. Ligadores incluem porções dos substituintes A¹ e A³, que incluem porções tais como: unidades repetitivas de alquiloxi (*por exemplo*, polietilenoóxi, PEG, polimetilenoóxi) e alquilomino (*por exemplo*, polietilenoamino, (JeffamineTM); e diácido éster e amidas que incluem succinato, succinamida, diglicolato, malonato e caproamida.

O termo "quiral" refere-se a moléculas que têm a propriedade de não-sobreposição a sua imagem especular, ao passo que o termo "aquiral" refere-se a moléculas que podem ser sobrepostas a sua imagem especular.

O termo "estereoisómeros" refere-se a compostos que têm constituição química idêntica, mas diferem quanto à disposição dos átomos ou grupos no espaço.

"Diastereómero" refere-se a um estereoisómero com dois ou mais centros de quiralidade e cujas moléculas não são imagens especulares umas das outras. Os diastereómeros possuem propriedades físicas diferentes, por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, propriedades espectrais e reactividades. As misturas de diastereómeros podem ser separadas por procedimentos analíticos de alta resolução tais como eletroforése e cromatografia.

"Enantiómeros" referem-se a dois estereoisómeros de um composto que são imagens especulares não-idênticas entre si.

O termo "tratamento" ou "tratar", quando se refere a uma doença ou condição inclui prevenir que a doença ou condição ocorra, inibir a doença ou condição, eliminar a doença ou condição, e/ou aliviar um ou mais sintomas da doença ou condição.

As definições estereoquímicas e convenções usadas neste relatório em geral obedecem a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nova Iorque; e Eliel, E. & Wilen, S.,

Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque. Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente activas, isto é, eles são capazes de girar o plano de polarização da luz polarizada ("plane-polarized light"). Para descrever um composto opticamente activo, são usados os prefixos D e L ou R e S para indicar a configuração absoluta da molécula em torno de seus centros quirais. Os prefixos d e l ou (+) e (-) são empregados para indicar o sinal de rotação da luz polarizada pelo composto, com (-) ou l indicando que o composto levogiro. Um composto com prefixo (+) ou d é dextrogiro. Para uma dada estrutura química, estes estereoisómeros são idênticos excepto que não são imagens especulares um do outro. Um estereoisómero específico também pode ser chamado de enantiómero e uma mistura de tais isómeros geralmente é chamada de mistura enantiomérica. Uma mistura 50:50 de enantiómeros é chamada de mistura racémica ou racemato, que pode ocorrer quando não tiver havido estereosselecção ou estereoespecificidade de uma reacção ou processo químicos. Os termos "mistura racémica" e "racemato" referem-se a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, sem actividade óptica.

Grupos protectores

No contexto da presente invenção, grupos protectores incluem porções de pró-fármaco e grupos protectores químicos.

Grupos protectores encontram-se disponíveis, são vulgarmente conhecidos e usados e são opcionalmente usados para impedir reacções secundárias com o grupo protegido durante procedimentos de síntese, isto é, vias ou métodos

para preparar os compostos da invenção. Na maioria das vezes a decisão de quais grupos proteger, quando protegê-los e a natureza do grupo protector químico "PG" vão depender da química da reacção a ser protegida (por exemplo, condições ácidas, básicas, oxidativas, redutoras ou outras condições) e do sentido pretendido da síntese. Os grupos PG não precisam ser e geralmente não são, iguais se o composto for substituído por vários PG. Em geral, o PG será usado para proteger grupos funcionais tais como grupos carboxilo, hidroxilo, tio ou amino e dessa forma impedir reacções secundárias ou então facilitar a eficiência sintética. A ordem de desprotecção para produzir grupos desprotegidos livres depende do sentido pretendido da síntese e das condições de reacção a ser encontradas e pode ocorrer em qualquer ordem determinada pelo versado.

Vários grupos funcionais dos compostos da invenção podem ser protegidos. Por exemplo, grupos protectores para grupos -OH (funções hidroxilo ácido carboxílico, ácido fosfónico ou outras funções) incluem "grupos formadores de éter ou éster". Grupos formadores de éter ou éster são capazes de funcionar como grupos protectores químicos nos esquemas de síntese descritos nesta invenção. No entanto, alguns grupos protectores de hidroxilo e tio não são grupos formadores de éter nem de éster, como ficará entendido pelos versados na técnica e estão incluídos nas amidas, discutidas abaixo.

Um número muito grande de grupos protectores de hidroxilo e grupos formadores de amida e reacções de clivagem química correspondentes estão descritos em Protective Groups

in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Vide também Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nova Iorque, 1994), que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Em particular, Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico e outros grupos protectores para ácidos vide Greene mencionado abaixo. Tais grupos incluem a título exemplificativo e não limitativo, ésteres, amidas, hidrazidas e outros.

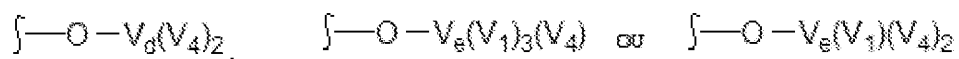
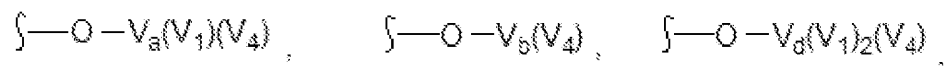
A^3 e A^2 podem ser H, alquilo ou um grupo formador de éter ou éster. "Grupo formador de éter" significa um grupo que é capaz de formar uma ligação covalente estável entre a molécula principal e um grupo tendo a fórmula:



onde V_a é um átomo tetravalente tipicamente seleccionado de C e Si; V_b é um átomo trivalente tipicamente seleccionado de B, Al, N e P, mais tipicamente N e P; V_c é um átomo divalente tipicamente seleccionado de O, S e Se, mais tipicamente S; V_1 é um grupo ligado a V_a , V_b ou V_c por uma ligação covalente simples estável, tipicamente V_1 é um grupo

A^2 ; V_2 é um grupo ligado a V_a ou V_b por uma ligação covalente dupla estável, contanto que V_2 não seja $=O$, $=S$ ou $=N-$, tipicamente V_2 é $=C(V_1)_2$ onde V_1 é como descrito acima; e V_3 é um grupo ligado a V_a por uma ligação covalente tripla estável, tipicamente V_3 é $\int C(V_1)$ onde V_1 é como descrito acima.

"Grupo formador de éster" significa um grupo que é capaz de formar uma ligação covalente estável entre a molécula principal e um grupo tendo a fórmula:



onde V_a , V_b e V_1 , são como descritos acima; V_d é um átomo pentavalente tipicamente seleccionado de P e N; V_e é um átomo hexavalente tipicamente S; e V_4 é um grupo ligado a V_a , V_b , V_d ou V_e por uma ligação covalente dupla estável, contanto que pelo menos um V_4 seja $=O$, $=S$ ou $=N-V_1$, tipicamente V_4 , quando diferente de $=O$, $=S$ ou $=N-$, é $=C(V_1)_2$ onde V_1 é como descrito acima.

Grupos protectores para funções $-OH$ (hidroxi, ácido ou outras funções) são realizações de "grupos formadores de éter ou éster".

Particularmente interessantes são grupos formadores de éter ou éster que são capazes de funcionar como grupos protectores nos esquemas de síntese apresentados neste relatório. No entanto, alguns grupos protectores de hidroxilo

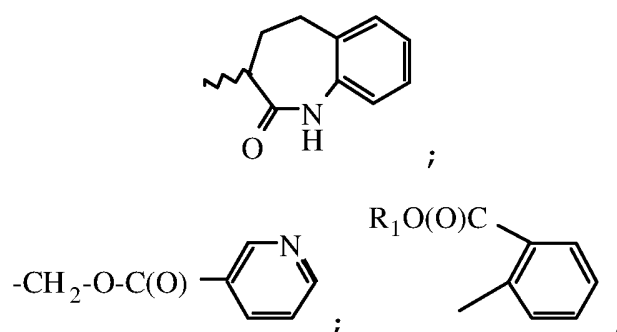
e tio não são grupos formadores de éter nem de éster, como ficará entendido pelos versados na técnica e estão incluídos nas amidas, discutidas abaixo e são capazes de proteger grupos hidroxilo ou tio de modo que a hidrólise da molécula principal produzida hidroxilo ou tio.

Em sua função de formação de éster, A^3 ou A^2 é tipicamente ligado qualquer grupo ácido tal como, a título exemplificativo e não limitativo, um grupo $-CO_2H$ ou $-C(S)OH$, dessa forma resultando em $-CO_2 A^2$ ou $-CO_2 A^3$. A^2 por exemplo é deduzido dos grupos éster relacionados no documento WO 95/07920.

Exemplos de A^2 incluem

heterociclo C_3-C_{12} (descrito acima) ou arilo. Estes grupos aromáticos são opcionalmente policíclicos ou monocíclicos. Exemplos incluem fenilo, espirilo, 2- e 3-pirrolilo, 2- e 3-tienilo, 2- e 4-imidazolilo, 2-, 4- e 5-oxazolilo, 3- e 4-isoxazolilo, 2-, 4- e 5-tiazolilo, 3-, 4- e 5-isotiazolilo, 3- e 4-pirazolilo, 1-, 2-, 3- e 4-piridinilo, e 1-, 2-, 4- e 5-pirimidinilo, C_3-C_{12} heterociclo ou arilo, substituída por halo, R_1 , $R_1-O-C_1-C_{12}$ alquilenos, C_1-C_{12} alcoxi, CN, NO_2 , OH, carboxilo, éster carboxílico, tiol, tioéster, C_1-C_{12} haloalquilo, (1 - 6 átomos de halogéneo), C_2-C_{12} alcenilo, ou C_2-C_{12} alcinilo. Tais grupos incluem 2-, 3- e 4-alcoxifenila (alquilo C_1-C_{12}), 2-, 3- e 4-metoxifenilo, 2-, 3- e 4-etoxifenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- e 3,5-dietoxifenilo, 2- e 3-carboetóxi-4-hidroxifenilo, 2- e 3-etóxi-4-hidroxifenilo, 2- e 3-etóxi-5-hidroxifenilo, 2- e 3-etóxi-6-hidroxifenilo, 2-, 3- e 4-O-acetilfenilo, 2-, 3- e 4-

dimetilaminofenilo, 2-, 3- e 4-metilmercaptofenilo, 2-, 3- e 4-halofenilo (inclusive 2-, 3- e 4-fluorfenilo e 2-, 3- e 4-clorofenil), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- e 3,5-dimetilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- e 3,5-biscarboxietilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- e 3,5-dimetoxifenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- e 3,5-dialofenilo (inclusive 2,4-difluorfenilo e 3,5-difluorfenil), 2-, 3- e 4-haloalquilfenila (1 a 5 átomos de halogéneo, alquilo C_1-C_{12} , inclusive 4-trifluormetilfenil), 2-, 3- e 4-cianofenilo, 2-, 3- e 4-nitrofenilo, 2-, 3- e 4-haloalquilbenzilo (1 a 5 átomos de halogéneo, alquilo C_1-C_{12} , inclusive 4-trifluormetilbenzilo e 2-, 3- e 4-triclorometilfenilo e 2-, 3- e 4-triclorometilfenil), 4-N-metilpiperidinilo, 3-N-metilpiperidinilo, 1-etilpiperazinilo, benzilo, alquilsalicilfenila (alquilo C_1-C_4 , inclusive 2-, 3- e 4-etilsalicilfenil), 2-, 3- e 4-acetilfenilo, 1,8-dihidroxi-naftilo ($-C_{10}H_6-OH$) e ariloxilo, etilo [arilo C_6-C_9 , (inclusive fenoxi etil)], 2,2'-dihidroxibifenilo, 2-, 3- e 4-N,N-dialquilaminofenol, $-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$, trimetoxibenzilo, trietoxibenzilo, 2-alquilo, piridinilo (alquilo C_{1-4});



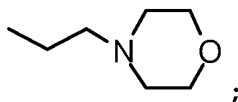
ésteres C_4-C_8 de 2-carboxifenilo; e alquilenos- C_1-C_4 arilo C_3-C_6 (inclusive benzilo $-CH_2$ -pirrolilo $-CH_2$ -tienilo $-CH_2$ -imidazolilo $-CH_2$ -oxazolilo $-CH_2$ -isoxazolilo $-CH_2$ -tiazolilo -

CH₂-isotiazolilo -CH₂-pirazolilo -CH₂-piridinila e -CH₂-pirimidinil) substituído na porção arilo com 3 a 5 átomos de halogéneo ou 1 a 2 átomos ou grupos seleccionados de halogéneo, alcoxi C₁-C₁₂ (inclusive metoxi e etoxi), ciano, nitro, OH, haloalquilo C₁-C₁₂ (1 a 6 átomos de halogéneo; inclusive -CH₂-CCl₃), alquilo C₁-C₁₂ (inclusive metilo e etilo), alcenilo C₂-C₁₂ ou alcinilo C₂-C₁₂;

alcoxi etilo [alquilo C₁-C₆ inclusive -CH₂-CH₂-O-CH₃ (metoxi etil)];

alquilo substituído por qualquer um dos grupos descritos acima para arilo, em particular OH ou com 1 a 3 átomos de halogéneo (inclusive -CH₃, -CH(CH₃)₂,

-C(CH₃)₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₅CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CF₃ e -CH₂CCl₃);



-N-2-propilmorfolino, 2,3-dihidro-6-hidroxiindeno, sesamol, catecol monoéster, -CH₂-C(O)-N(R¹)₂, -CH₂-S(O)(R¹), -CH₂-S(O)₂(R¹), -CH₂-CH(OC(O)CH₂R¹)-CH₂(OC(O)CH₂R¹), colesterilo enolpiruvato (HOOC-C(=CH₂)-), glicerol;

um monossacarídeo, dissacarídeo ou oligossacarídeo (3 a 9 resíduos monossacarídeo) de 5 ou 6 carbonos;

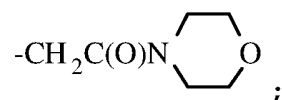
triglicerídeos tais como α-D-β-diglicerídeos (onde os ácidos gordos que compõem os lipídios de glicerídeo são C₆₋₂₆, C₆₋₁₈ ou C₆₋₁₀ ácidos gordos saturados ou insaturados naturais tais como os ácidos linoleico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, palmitoleico, linolênico e

outros ácidos gordos) ligados a acilo dos compostos principais através de um oxigénio glicerílico do triglicerídeo;

fosfolipídios ligados ao grupo carboxilo através do fosfato do fosfolipídio;

ftalidilo (mostrado na Figura 1 de Claiton et al., *Antimicrob. Agents Chemo.* 5(6):670-671 [1974]);

carbonatos cíclicos tais como ésteres (5-R_d-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metílicos (Sakamoto et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32(6)2241-2248 [1984]) onde R_d é R₁, R₄ ou arilo; e



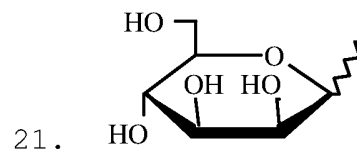
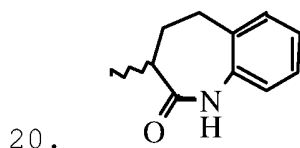
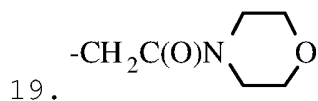
Os grupos hidroxilo dos compostos desta invenção são opcionalmente substituídos com um dos grupos III, IV ou V descritos no documento WO94/21604 ou com isopropilo.

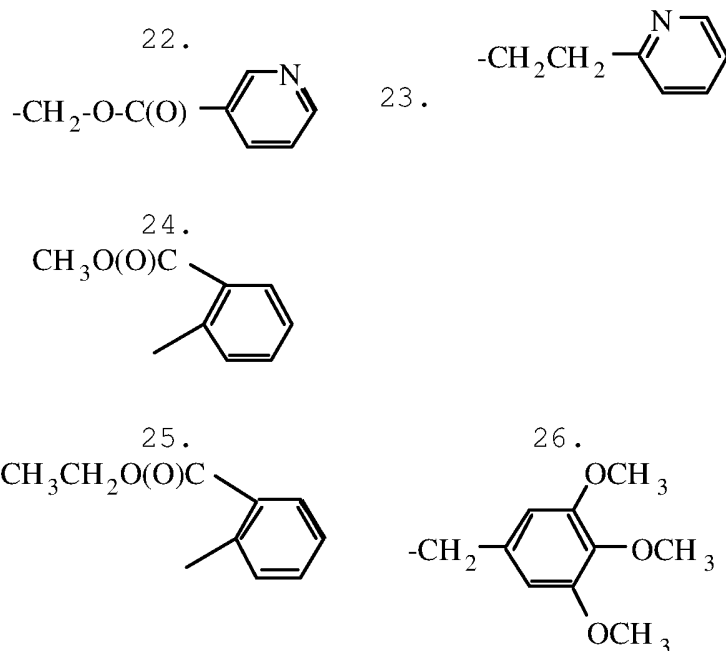
Como outras realizações, o Quadro A lista exemplos de porções éster A² que por exemplo podem ser ligadas via oxigénio a grupos -C(O)O- e -P(O)(O-)₂. Também são conhecidos vários amidatos que são directamente ligados a -C(O)- ou -P(O)₂. Ésteres das estruturas 1-5, 8-10 e 16, 17, 19-22 são sintetizados por reacção do composto desta invenção tendo um hidroxilo livre com o halogeneto (cloreto ou acilocloreto e outros) correspondente e N,N-diciclohexil-N-morfolina carboxamidina (ou uma outra base tal como DBU, trietilamina, CsCO₃, N,N-dimetilanilina e outras) em DMF (ou outro solvente tal como acetonitrilo ou N-metilpirrolidona). Quando A³ é fosfonato, os ésteres de estruturas 5-7, 11, 12, 21 e 23-26

são sintetizados por reacção do álcool ou sal de alcoxi do (ou das aminas correspondentes no caso de compostos tais como os 13, 14 e 15) com o monoclorofosfonato ou diclorofosfonato (ou um outro fosfonato activado).

QUADRO A

1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2$	10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
*	
2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$	11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$
3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$	12. $-\text{C}_6\text{H}_5$
4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
5. 3-colesterila	14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
6. 3-piridila	15. $-\text{NHR}_1$
7. N-etilmorfolino	16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$
8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$	18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-\text{CH}_2-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$

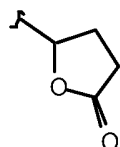




- centro quiral é (R), (S) ou racemato.

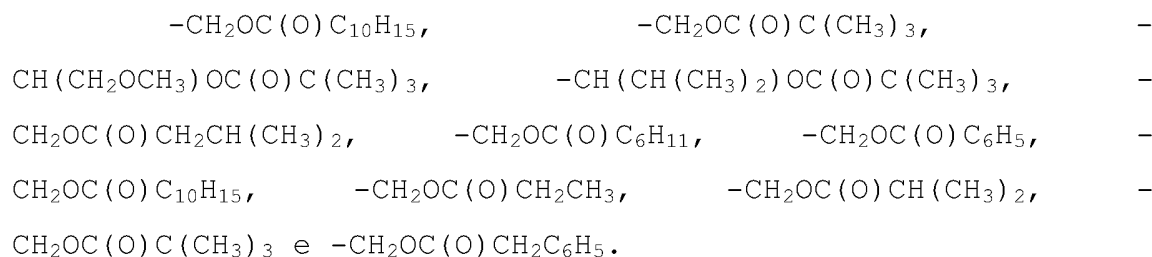
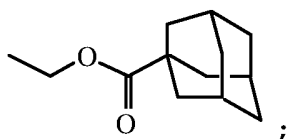
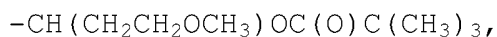
Outros ésteres que são adequados para uso nesta invenção estão descritos na Patente Europeia N° 632.048.

A² também inclui pró-funcionalidades formadoras de "éster duplo" tais como $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$,



$-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ ou grupos alquil- ou aril-aciloxialquilo da estrutura $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{O}((\text{CO})\text{R}_{37})$ ou $-\text{CH}(\text{R}_1)((\text{CO})\text{OR}_{38})$ (ligado ao oxigênio do grupo ácido) onde R_{37} e R_{38} são grupos alquilo, arilo ou alquilorilo (vide Patente US 4.,968.,788). Frequentemente R_{37} e R_{38} são grupos pesados ("bulki groups") tais como alquilo ramificado, arilo orto-substituído, arilo meta-substituído ou combinações dos mesmos, inclusive alquilos normais, secundários, iso- e terc-

alquilos de 1 - 6 átomos de carbono. Um exemplo é o grupo pivaloiloximetilo. Estes são particularmente usados com pró-fármacos para administração oral. Exemplos de tais grupos A² úteis são ésteres alquilociloximetílicos e seus derivados, que incluem



Para fins de pró-fármaco, o éster tipicamente escolhido é um éster até agora usado para fármacos antivirais, em particular os carbonatos cíclicos, ésteres duplos ou os ésteres ftalidílicos, arílicos ou alquílicos.

Como observado os grupos A³ ou A² são opcionalmente usados para impedir reacções secundárias com o grupo protegido durante procedimentos de síntese, de modo que funcionam como grupos protectores (PRT) durante a síntese. Na maioria das vezes a decisão de quais grupos proteger, quando protegê-los e a natureza do grupo protector químico "PG" vão depender da química da reacção a ser protegida (por exemplo, condições ácidas, básicas, oxidativas, redutoras ou outras condições) e do sentido pretendido da síntese. Os grupos PRT não precisam ser e geralmente não são, iguais se o composto

for substituído por vários PRT. Em geral, o PRT será usado para proteger grupos carboxilo, hidroxilo ou amino. A ordem de desprotecção para produzir grupos livres depende do sentido pretendido da síntese e das condições de reacção a ser encontradas e pode ocorrer em qualquer ordem determinada pelo versado.

Um número muito grande de grupos protectores de hidroxilo A^3 ou A^2 e grupos formadores de amida e reacções de clivagem química correspondentes estão descritos em "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Vide também Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nova Iorque, 1994), que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Em particular, Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico e outros grupos protectores A^2 para ácidos A^3 vide Greene mencionado abaixo. Tais grupos incluem a título exemplificativo e não limitativo, ésteres, amidas, hidrazidas e outros.

Em algumas realizações o grupo ácido protegido A^2 é um éster do grupo ácido e A^2 é o resíduo de uma funcionalidade contendo hidroxilo. Em outras realizações, um amino composto é usado para proteger a funcionalidade ácido. Os resíduos de funcionalidades contendo hidroxilo ou amino

adequadas estão apresentados acima ou podem ser encontrados no documento WO 95/07920. De particular interesse são os resíduos de aminoácidos, ésteres de aminoácido, polipeptídeos ou arilo álcoois. Resíduos de aminoácidos esterificados com aminoácido, polipeptídeo e carboxilo típicos estão descritos nas páginas 11-18 e no texto correspondente do documento WO 95/07920 como grupos L1 ou L2. O documento WO 95/07920 ensina expressamente os amidatos de ácidos fosfônicos, mas deve ficar entendido que tais amidatos são formados com qualquer um dos grupos ácidos aqui descritos e os resíduos de aminoácidos descritos no documento WO 95/07920.

Ésteres A^2 típicos para proteger funcionalidades ácidas A^3 também estão descritos no documento WO 95/07920, mais uma vez ficando entendido que os mesmos ésteres podem ser formados com os grupos ácidos desta invenção e com o fosfonato da publicação '920. Grupos éster típicos estão definidos pelo menos na publicação WO 95/07920 páginas 89-93 (como R^{31} ou R^{35}), no Quadro na página 105 e nas páginas 21-23 (como R^1). De particular interesse são ésteres de arilo não-substituído tal como fenilo ou ariloalquilo tal como arilo ou alquilorilo benzilo ou hidroxilo-, halo-, alcoxi-, carboxi-e/ou alquilestercarboxi-substituído, especialmente fenilo orto-etoxifenilo ou alquilestercarboxifenilo C_1-C_4 (salicilato alquilésteres C_1-C_{12}).

Os grupos ácidos protegidos A^3 , particularmente quando se usa os ésteres ou amidas da publicação WO 95/07920, são úteis como pró-fármacos para administração oral. No entanto, não é essencial que o grupo ácido A^3 seja protegido para que os compostos desta invenção sejam eficazmente

administrados por via oral. Quando os compostos da invenção tendo grupos protegidos, em particular amidatos de aminoácido ou ésteres arílicos substituídos e não-substituídos são administrados sistemicamente ou por via oral eles são capazes de clivagem hidrolítica *in vivo* para produzir o ácido livre.

Um ou mais dos hidroxilos ácidos são protegidos. Se mais de um hidroxilo ácido for protegido então emprega-se o mesmo grupo protector ou um grupo protector diferente, por exemplo, os ésteres podem ser diferentes ou iguais ou pode-se usar um amido e éster mistos.

Grupos protectores de hidroxilo A² típicos descritos em Greene (páginas 14-118) incluem éteres (Metil); éteres metílicos substituídos (Metoximetilo, Metiltiommetilo, *t*-Butiltiommetilo, (Fenildimetilsilil)metoximetilo, Benziloximetilo, *p*-Metoxibenziloximetilo, (4-Metoxifenóxi)metilo, Guaiacolmetilo, *t*-Butoximetilo, 4-Penteniloximetilo, Siloximetilo, 2-Metoxietoximetilo, 2,2,2-Tricloroetoximetilo, Bis(2-cloroetóxi)metilo, 2-(Trimetilsilil)etoximetilo, tetraidropiranilo, 3-Bromotetraidropiranilo, tetraidroptiopiranilo, 1-Metoxiciclohexilo, 4-Metoxitetraidropiranilo, 4-Metoxitetraidroptiopiranilo, 4-Metoxitetraidroptiopiranila *S,S*-Dióxido, 1-[(2-Cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 35, 1,4-Dioxan-2-ilo, tetraidrofuranilo, tetraidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-il)); éteres etílicos substituídos (1-Etoxietilo, 1-(2-Cloroetóxi)etilo, 1-Metil-1-metoxietilo, 1-Metil-1-benziloxietilo, 1-Metil-1-benzilóxi-2-fluoretilo, 2,2,2-Tricloroetilo, 2-Trimetilsililetilo, 2-

(Fenilselenil)etilo, *t*-Butilo, Alilo, *p*-Clorofenilo, *p*-Metoxifenilo, 2,4-Dinitrofenilo, Benzil); ésteres benzílicos substituídos (*p*-Metoxibenzilo, 3,4-Dimetoxibenzilo, *o*-Nitrobenzilo, *p*-Nitrobenzilo, *p*-Halobenzilo, 2,6-Diclorobenzilo, *p*-Cianobenzilo, *p*-Fenilbenzilo, 2- e 4-Picolilo, 3-Metil-2-picolila *N*-óxido, Difenilmetilo, *p,p'*-Dinitrobenzidrido, 5-Dibenzosuberilo, Trifenilmetilo, α -Naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, Di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, Tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-Bromofenacilóxi) fenildifenilmetilo, 4,4',4''-Tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-Tris(levuliniloxifenil)metilo, 4,4',4''-Tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(Imidazol-1-ilmetil) bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-Bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-Antrilo, 9-(9-Fenil)xantenooilo, 9-(9-Fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-Benzoditiolan-2-ilo, Benzisotiazolila *S,S*-Dioxido); éteres silílicos (Trimetilsililo, Trietilsililo, Triisopropilsililo, Dimetilisopropilsililo, Dietilisopropilsilil, Dimetiltexilsililo, *t*-Butildimetilsililo, *t*-Butildifenilsililo, Tribenzilsililo, Tri-*p*-xililsililo, Trifenilsililo, Difenilmetilsililo, *t*-Butilmetoxifenilsilil); ésteres (formiato, benzilformiato, acetato, Cloroacetato, Dicloroacetato, Tricloroacetato, Trifluoracetateo Metoxiacetato, Trifenilmetoxiacetato, Fenoxiacetato, *p*-Clorofenoxiacetato, *p*-poli-Fenilacetato, 3-Fenilpropionato, 4-Oxopentanoato (Levulinate), 4,4-(Etileneditio) pentanoato, Pivaloato, Adamantoato, Crotonato, 4-Metoxicrotonato, Benzoato, *p*-Fenilbenzoato, 2,4,6-Trimetilbenzoato (Mesitoato)); Carbonatos (Metilo, 9-Fluorenilmetilo, Etilo, 2,2,2-Tricloroetilo, 2-(Trimetilsilil)etilo, 2-

(Fenilsulfonil)etilo, 2-(Trifenilfosfonio)etilo, Isobutilo, Vinilo, Alilo, *p*-Nitrofenilo, Benzilo, *p*-Metoxibenzilo, 3,4-Dimetoxibenzilo, *o*-Nitrobenzilo, *p*-Nitrobenzilo, *S*-Benzila Tiocarbonato, 4-Etóxi-1-naftilo, Ditiocarbonato de Metilo); grupos com clivagem assistida (2-Iodobenzoato, 4-Azidobutirato, 4-Nitro-4-metilpentanoato, *o*-(Dibromometil)benzoato, 2-Formilbenzenossulfonato, 2-(Metiltiometóxi)etila Carbonato, 4-(Metiltiometóxi)butirato, 2-(Metiltiometoximetil) benzoato); ésteres diversos (2,6-Dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-Dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-Bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, Clorodifenilacetato, Isobutirato, Monossuccinoato, (*E*)-2-Metil-2-butenato (Tigloato), *o*-(Metoxicarbonil)benzoato, *p*-poli-Benzoato, α -Naftoato, Nitrato, Alquilo, *N,N,N',N'*-Tetrametilfosforodiamidato, *N*-Fenilcarbamato, Borato, Dimetilfosfinotioilo, 2,4-Dinitrofenilsulfenato); e Sulfonatos (Sulfato, Metanossulfonato (Mesilato), Benzilsulfonato, Tosilato).

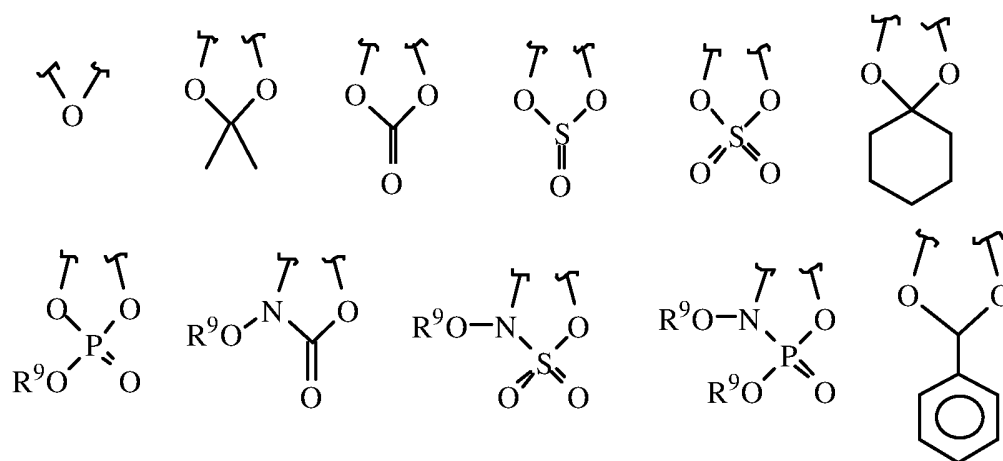
Mais tipicamente, grupos protectores de hidroxilo A² incluem éteres de metilo substituídos, éteres de benzilo substituídos, éteres de sililo e ésteres incluindo ésteres de ácido sulfónico, ainda mais tipicamente, éteres de trialquilsililo, tosilatos e acetatos.

Grupos protectores de 1,2-diol típicos (portanto, geralmente onde dois grupos OH são tomados junto com a funcionalidade protectora A²) estão descritos em Greene nas páginas 118-142 e incluem acetais e cetais cíclicos (Metileno, Etilideno, 1-*t*-Butiletilideno, 1-Feniletilideno,

(4-Metoxifenil) etilideno, 2,2,2-Tricloroetilideno, Acetonida (Isopropilideno), Ciclopentilideno, Ciclohexilideno, Cicloheptilideno, Benzilideno, *p*-Metoxibenzilideno, 2,4-Dimetoxibenzilideno, 3,4-Dimetoxibenzilideno, 2-Nitrobenzilideno); orto ésteres cíclicos (Metoximetileno, Etoximetileno, Dimetoximetileno, 1-Metoxietilideno, 1-Etoxietilidino, 1,2-Dimetoxietilideno, α -Metoxibenzilideno, derivado de 1-(*N,N*-Dimetilamino)etilideno, derivado de α -(*N,N*-Dimetilamino) benzilideno, 2-Oxaciclopentilideno); derivados silílicos (grupo Di-*t*-butilsilileno, 1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropildisiloxanilideno) e Tetra-*t*-butoxidissiloxano-1,3-diilideno), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, boronato de etilo e boronato de fenilo.

Mais tipicamente, grupos protectores de 1,2-diol incluem aqueles mostrados no Quadro B, ainda mais tipicamente, epóxidos, acetonidas, cetais cíclicos e arilo acetais.

Quadro B



onde R⁹ é C₁-C₆ alquilo.

A^2 também é H, um grupo protector para amino ou o resíduo de um composto contendo carboxilo em particular H, $-C(O)R_4$, um aminoácido, um polipeptídeo ou um grupo protector não $-C(O)R_4$, aminoácido ou polipeptídeo. A^2 formadores de amida são encontrados por exemplo no grupo A^3 . Quando A^2 é um aminoácido ou polipeptídeo ele tem a estrutura $R_{15}NHCH(R_{16})C(O)-$, onde R_{15} é H, um resíduo de aminoácido ou polipeptídeo ou R_{15} e R_{16} é como definido abaixo.

R_{16} é alquilo inferior ou alquilo inferior (C_1-C_6) substituído por amino, carboxilo amida, éster carboxílico, hidroxilo, C_6-C_7 arilo, guanidinilo, imidazolilo, indolilo, sulfidrilo, sulfóxido, e/ou alquilfosfato. R_{10} também é tomado junto com o aminoácido @@@N para formar um resíduo prolina ($R_{10} = -CH_2)_3-$). No entanto, R_{10} geralmente é o grupo lateral de um aminoácido natural tal como H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CHCH_3-CH_2-CH_3$, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-S-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-C_6H_4OH$, $-CH_2-CO-NH_2$, $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_4-NH_2$ e $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$. R_{10} também inclui 1-guanidinoprop-3-ilo, benzilo 4-hidroxibenzilo imidazol-4-ilo indol-3-ilo metoxifenilo e etoxifenilo. A^2 são resíduos de ácidos carboxílicos na maioria das vezes, mas quaisquer dos grupos protectores de amino típicos descritos por Greene nas páginas 315-385 são úteis. Eles incluem carbamatos (metilo e etilo 9-fluorenilmetilo, 9(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetraidrotioxantil)]metilo, 4-metoxifenacil); Etilo, (2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo substituída, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-

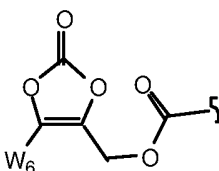
haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'- e 4'-piridil)etilo, 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinnamilo, 4-nitrocinnamilo, 8-quinolilo, *N*-hidroxipiperidinilo, alquilditio, benzilo, *p*-metoxibenzilo, *p*-nitrobenzilo, *p*-bromobenzilo, *p*-chorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 4-metilsulfinilbenzilo, 9-antrilmetilo, difenilmetil); grupos com clivagem assistida (2-metiltioetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-(*p*-toluenossulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)] metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, *m*-choro-*p*-aciloxibenzilo, *p*-(diidroxiboril)benzilo, 5-benzisoxazolilmetilo, 2-(trifluormetil)-6-cromonilmetil); grupos capazes de clivagem fotolítica (*m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibenzilo, *o*-nitrobenzilo, 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzilo, fenilo(*o*-nitrofenil)metil); derivados do tipo uréia (fenotiazinil-(10)-carbonilo, *N'*-*p*-toluenossulfonilaminocarbonilo, *N'*-fenilaminotiocarbonil); carbamatos diversos (*t*-amilo, *S*-benzila tiocarbamato, *p*-cianobenzilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, *p*-deciloxibenzilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)benzilo, 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-Iodoetilo, Isobornilo, Isobutilo, Isonicotinilo, *p*-(*p'*-Metoxifenilazo)benzilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo,

1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)etilo, fenilo, *p*-(fenilazo)benzilo, 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, 4-(trimetilamônio)benzilo, 2,4,6-trimetilbenzil); Amidas (*N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-choroacetilo, *N*-tricloroacetilo, *N*-trifluoracetilo, *N*-fenilacetilo, *N*-3-fenilpropionilo, *N*-picolinoilo, *N*-3-piridilcarboxamida, *N*-benzoilfenilalanilo, *N*-benzoilo, *N-p*-fenilbenzoil); amidas com clivagem assistida (*N-o*-nitrofenilacetilo, *N-o*-nitrofenoxiacetilo, *N*-acetoacetilo, (*N'*-ditiobenziloxycarbonilamino)acetilo, *N*-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, *N*-3-(*o*-nitrofenil)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-nitrofenóxi)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-fenilazofenóxi)propionilo, *N*-4-clorobutirilo, *N*-3-metil-3-nitrobutirilo, *N-o*-nitrocinnamoilo, *N*-acetilmetionine, *N-o*-nitrobenzoilo, *N-o*-(benzoiloximetil)benzoilo, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona); derivados do tipo imida cíclica (*N*-ftalimida, *N*-ditiassuccinoilo, *N*-2,3-difenilmaleoilo, *N*-2,5-dimetilpirrolilo, aduto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-substituída, 1,3-dibenzil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-substituída, 3,5-dinitro-4-piridonila 1-substituído); *N*-Alquilo, e *N*-Arilo, aminas (*N*-metilo, *N*-alilo, *N*-[2-(trimetilsilil)etóxi]metilo, *N*-3-acetoxipropilo, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il), sais de amônio quaternário, *N*-benzilo, *N*-di(4-metoxifenil)metilo, *N*-5-dibenzossuberilo, *N*-trifenilmetilo, *N*-(4-metoxifenil)difenilmetilo, *N*-9-fenilfluorenilo, *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, *N*-ferrocenilmetilo, *N*-2-picolilamina *N'*-óxido), derivados do tipo imina (*N*-1,1-dimetiltiometileno, *N*-benzilideno, *N-p*-metoxibenilideno, *N*-difenilmetileno, *N*-[(2-piridil)mesitil]metileno, *N*, (*N'*, *N'*-

dimetilaminometileno, *N,N'*-isopropilideno, *N-p*-nitrobenzilideno, *N*-salicilideno, *N*-5-clorosalicilideno, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, *N*-ciclohexilideno); derivados do tipo enamina (*N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)); derivados *N*-metálicos (derivados de *N*-borano, derivados de ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromo- ou -tungstênio)]carbenilo, quelato de *N*-cobre ou *N*-zinco); derivados do tipo *N-N* (*N*-nitro, *N*-nitroso, *N*-óxido); derivados do tipo *N-P* (*N*-difenilfosfinilo, *N*-dimetiltiofosfinilo, *N*-difeniltiofosfinilo, *N*-dialquilo, fosforilo, *N*-dibenzila fosforilo, *N*-difenilo fosforil); derivados do tipo *N-Si*; derivados de *N-S*; derivados do tipo *N*-Sulfenilo (*N*-benzenossulfenilo, *N*-*o*-nitrobenzenossulfenilo, *N*-2,4-dinitrobenzenossulfenilo, *N*-pentaclorobenzenossulfenilo, *N*-2-nitro-4-metoxibenzenossulfenilo, *N*-trifenilmetilsulfenilo, *N*-3-nitropiridinesulfenil); e derivados do tipo *N*-sulfonila (*N-p*-toluenossulfonilo, *N*-benzenossulfonilo, *N*-2,3,6-trimetil-4-metoxibenzenossulfonilo, *N*-2,4,6-trimetoxibenzenossulfonilo, *N*-2,6-dimetil-4-metoxibenzenossulfonilo, *N*-pentametilbenzenossulfonilo, *N*-2,3,5,6,-tetrametil-4-metoxibenzenossulfonilo, *N*-4-metoxibenzenossulfonilo, *N*-2,4,6-trimetilbenzenossulfonilo, *N*-2,6-dimetóxi-4-metilbenzenossulfonilo, *N*-2,2,5,7,8-pentametilchroman-6-sulfonilo, *N*-metanosulfonilo, *N*-trimetilsilietanosulfonilo, *N*-9-antracenossulfonilo, *N*-4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)benzenossulfonilo, *N*-benzilsulfonilo, *N*-trifluormetilsulfonilo, *N*-fenacilsulfonil).

Mais tipicamente, grupos amino protegidos incluem

carbamatos e amidas, ainda mais tipicamente, -NHC(O)R_1 ou $\text{-N=CR}_1\text{N(R}_1)_2$. Um outro grupo protector, também útil como um pró-fármaco no local de A^3 , particularmente para amino ou $\text{-NH(R}_5)$, é:



vide por exemplo Alexander, J. et al.; J. Med. Chem. 1996, 39, 480-486.

A^2 também é H ou o resíduo de um composto contendo amino, em particular um aminoácido, um polipeptídeo, um grupo protector, $\text{-NHSO}_2\text{R}_4$, NHC(O)R_4 , $\text{-N(R}_4)_2$, NH_2 ou $\text{-NH(R}_4)(\text{H})$, com o que por exemplo os grupos ácido carboxílico ou fosfónico de A^3 são feitos reagir com a amina para formar uma amida, como em -C(O)A^2 , $\text{-P(O)(A}^2)_2$ ou $\text{-P(O)(OH)(A}^2)$. Em geral, A^2 tem a estrutura $\text{R}_{17}\text{C(O)CH(R}_{16}\text{)NH-}$, onde R_{17} é OH, O A^2 , OR_5 , um aminoácido ou um resíduo de polipeptídeo.

Aminoácidos são compostos de baixo peso molecular, pelo menos da ordem de menos de cerca de 1.000 MW, que contêm pelo menos um grupo amino ou imino e pelo menos um grupo carboxilo. Geralmente os aminoácidos são encontrados na natureza, isto é, podem ser detectados em material biológico tal como bactérias ou outros micróbios, plantas, animais ou homem. Aminoácidos adequados são tipicamente alfa aminoácidos, isto é, compostos caracterizados por um átomo de azoto de amino ou imino separado do átomo de carbono de um grupo carboxilo por um único átomo de carbono alfa substituído ou não-substituído. De particular interesse são

resíduos hidrófobos tais como mono- ou di-alquilo ou arilo aminoácidos, cicloalquilaminoácidos e outros. Estes resíduos contribuem com a permeabilidade celular aumentando o coeficiente de distribuição do fármaco progenitor. Tipicamente, o resíduo não contém um substituinte sulfidrílo ou guanidino.

Resíduos de aminoácidos naturais são os resíduos naturalmente encontrados em plantas, animais ou micróbios, especialmente proteínas dos mesmos. Os polipeptídeos, mais tipicamente, serão substancialmente compostos de tais resíduos de aminoácidos naturais. Estes aminoácidos são glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido glutâmico, ácido aspártico, lisina, hidroxilisina, arginina, histidina, fenilalanina, tirosina, triptofano, prolina, asparagina, glutamina e hidroxiprolina.

Quando A^2 são resíduos de aminoácidos simples ou polipeptídeos eles geralmente são substituídos em A^3 . Estes conjugados são produzidos formando-se uma ligação amida entre um grupo carboxilo do aminoácido (ou aminoácido C-terminal de um polipeptídeo por exemplo) e azoto de amino. Da mesma forma, são formados conjugados entre A^3 e um grupo amino de um aminoácido ou polipeptídeo. Geralmente, somente um de qualquer local na molécula principal é amidado com um aminoácido como aqui descrito, embora faça parte do âmbito desta invenção introduzir aminoácidos em mais de um local permitido. Normalmente, um grupo carboxilo de A^3 é amidado com um aminoácido. Em geral, o grupo α -amino ou α -carboxilo do aminoácido ou o grupo amino ou carboxilo terminal de um

polipeptídeo são ligados às funcionalidades progenitoras, isto é, grupos carboxilo ou amino nas cadeias laterais do aminoácido geralmente não são usados para formar as ligações amida com o composto progenitor (embora esses grupos possam precisar ser protegidos durante a síntese dos conjugados como descrito mais adiante).

Com relação às cadeias laterais contendo carboxilo de aminoácidos ou polipeptídeos ficará entendido que o grupo carboxilo será opcionalmente bloqueado, por exemplo por A^2 , esterificado com A^2 ou amidado com A^2 . Da mesma forma, as cadeias laterais de amino R_{16} serão opcionalmente bloqueadas com A^2 ou substituídas com R_5 .

Tais ligações éster ou amida com grupos amino ou carboxilo da cadeia lateral, como os ésteres ou amidas com a molécula principal, são opcionalmente hidrolisáveis *in vivo* ou *in vitro* em condições ácidas ($\text{pH} < 3$) ou básicas ($\text{pH} > 10$). Alternativamente, eles são substancialmente estáveis no tracto gastrointestinal do homem mas são hidrolisados enzimaticamente no sangue ou em ambientes intracelulares. Os ésteres ou amidatos de aminoácido ou polipeptídeo também são úteis como intermediários para a preparação da molécula principal contendo os grupos amino ou carboxilo livres. O ácido ou base livre do composto principal, por exemplo, é facilmente formado a partir dos ésteres ou conjugados de aminoácido ou polipeptídeo desta invenção por procedimentos convencionais de hidrólise.

Quando um resíduo de aminoácido contém um ou mais centros quirais, é possível usar qualquer dos D, L, meso,

treo ou eritro (conforme apropriado) racematos, ~escalematos ou misturas dos mesmos. Em geral, se os intermediários forem hidrolisados não-enzimaticamente (como seria o caso em que as amidas são usadas como intermediários químicos para os ácidos livres ou as aminas livres), isómeros D são úteis. Por outro lado, isómeros L são mais versáteis visto que eles podem ser suscetíveis à hidrólise quanto não-enzimática quanto enzimática e são transportados de forma mais eficiente pelos sistemas de transporte de aminoácidos ou dipeptídilo no tracto gastrointestinal.

Exemplos de aminoácidos adequados cujos resíduos são representados por A² incluem os seguintes:

glicina;

Ácidos aminopolicarboxílicos, por exemplo, ácido aspártico, ácido β -hidroxiaspártico, ácido glutâmico, ácido β -hidroxiglutâmico, ácido β -metilaspártico, ácido β -glutâmico, ácido β,β -dimetilaspártico, ácido γ -hidroxiglutâmico, ácido β,γ -dihidroxiglutâmico, ácido β -fenilglutâmico, ácido γ -metileno-glutâmico, ácido 3-aminoadípico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2-aminosubérico e ácido 2-aminossebácico;

Aminoácido amidas tais como glutamina e asparagina;

Ácidos monocarboxílicos poliamino- ou polibásicos tais como arginina, lisina, β -aminoalanina, γ -aminobutirina, ornitina, citrulina, homoarginina, homocitrulina, hidroxilisina, alohidroxilsina e ácido diaminobutírico;

Outros resíduos de aminoácidos básicos tal como

histidina;

Ácidos diaminodicarboxílicos tais como ácido α, α' -diaminossuccínico, ácido α, α' -diaminoglutárico, ácido α, α' -diaminoadípico, ácido α, α' -diaminopimélico, ácido α, α' -diamino- β -hidroxipimélico, ácido α, α' -diaminossubérico, ácido α, α' -diaminoazeláico e ácido α, α' -diaminosebácico;

Iminoácidos tais como prolina, hidroxiprolina, alohidroxiprolina, γ -metilprolina, ácido pipecólico, ácido 5-hidroxipipecólico e ácido azetidina-2-carboxílico;

Um mono- ou di-alquilo (tipicamente $C_1 - C_8$ ramificado ou normal) aminoácido tal como alanina, valina, leucina, alilglicina, butirina, norvalina, norleucina, heptilina, α -metilserina, ácido α -amino- α -metil- γ -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- δ -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- ε -hidroxicapróico, isovalina, ácido α -metilglutâmico, ácido α -aminoisobutírico, ácido α -aminodietilacético, ácido α -aminodiisopropilacético, ácido α -aminodi-n-propilacético, ácido α -aminodiisobutilacético, ácido α -aminodi-n-butilacético, ácido α -aminoetilisopropilacético, ácido α -amino-n-propilacético, ácido α -aminodiisoamiacético, ácido α -metilaspártico, ácido α -metilglutâmico, ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico, isoleucina, aloisoleucina, terc-leucina, β -metiltriptofano e ácido α -amino- β -etil- β -fenilpropiônico;

β -fenilserinila;

Ácidos α -amino- β -hidroxilo alifáticos tais como serina, β -hidroxileucina, β -hidroxinorleucina, β -

hidroxinorvalina e ácido α -amino- β -hidroxisteárico;

α -Amino, α -, γ -, δ - ou ϵ -hidroxilo ácidos tais como resíduos homoserina, γ -hidroxinorvalina, δ -hidroxinorvalina e epsilon-hidroxinorleucina; canavina e canalina; γ -hidroxiornitina;

Ácido 2-hexosamínicos tal como ácido D-glucosamínico ou ácido D-galactosamínico;

α -Amino- β -tióis tais como penicilamina, β -tiolnorvalina ou β -tiolbutirina;

Outros resíduos de aminoácido contendo enxofre incluindo cisteína; homocistina, β -fenilmetionina, metionina, sulfóxido de S-alil-L-cisteína, 2-tiol histidina, cistationina e tiol éteres de cisteína ou homocisteína;

Fenilalanina, triptofano e α -aminoácidos substituídos no anel tais como os fenil- ou ciclohexilaminoácidos ácido α -aminofenilacético, ácido α -aminociclo-hexilacético e ácido α -amino- β -ciclohexilpropiónico; análogos e derivados de fenilalanina compreendendo fenilo substituída por arilo, alquilo inferior, hidroxilo, guanidino, éter oxialquílico, nitro, enxofre ou halo (por exemplo, tirosina, metiltirosina e o-cloro-, p-cloro-, 3,4-dicloro, o-, m- ou p-metil-, 2,4,6-trimetil-, 2-etóxi-5-nitro-, 2-hidroxilo-5-nitro- e p-nitro-fenilalanina); furil-, tienil-, piridil-, pirimidinil-, purinil- ou naftilalaninas; e análogos e derivados de triptofano que incluem quinurenina, 3-hidroxiquinurenina, 2-hidroxitriptofano e 4-carboxitriptofano;

Aminoácidos α -amino substituídos que incluem sarcosina (N-metilglicina), N-benzilglicina, N-metilalanina, N-benzilalanina, N-metilfenilalanina, N-benzilfenilalanina, N-metilvalina e N-benzilvalina; e

α -hidroxilo e α -hidroxilo aminoácidos substituídos que incluem serina, treonina, alotreonina, fosfoserina e fosfotreonina.

Polipeptídeos são polímeros de aminoácidos onde um grupo carboxilo de um monômero de aminoácido é ligado a um grupo amino ou imino do monômero de aminoácido seguinte por uma ligação amida. Polipeptídeos incluem dipeptídeos, polipeptídeos de baixo peso molecular (cerca de 1500 - 5000 MW) e proteínas. As proteínas opcionalmente contêm 3, 5, 10, 50, 75, 100 ou mais resíduos e adequadamente têm sequências substancialmente homólogas com proteínas humanas, animais, vegetais ou microbianas. Eles incluem enzimas (por exemplo, hidrogênio peroxidase) bem como imunogêneos tal como KLH ou anticorpos ou proteínas de qualquer tipo contra as quais se deseja criar uma resposta imunológica. A natureza e a identidade do polipeptídeo pode variar amplamente.

Os amidatos de polipeptídeo são úteis como imunogêneos produzir anticorpos contra o polipeptídeo (se não for imunogénico no animal ao qual ele for administrado) ou contra os epítopos no resto do composto desta invenção.

Anticorpos capazes de se ligar ao composto não-peptidílico progenitor são usados para separar o composto progenitor de misturas, por exemplo em diagnóstico ou na produção do composto progenitor. Os conjugados de composto

progenitor e polipeptídeo geralmente são mais imunogênicos que os polipeptídeos em animais bastante homólogos e portanto tornam o polipeptídeo mais imunogênico para facilitar a produção de anticorpos contra ele. Por conseguinte, o polipeptídeo ou proteína não precisa ser imunogênico em um animal tipicamente usado para produzir anticorpos, por exemplo, coelho, rato, cavalo ou rato, mas o conjugado produzido final deve ser imunogênico em pelo menos um destes animais. O polipeptídeo opcionalmente contém um sítio de clivagem de enzima peptidolítica na ligação peptídica entre os primeiro e segundo resíduos adjacentes ao heteroátomo ácido. Tais sítios de clivagem são flanqueados por estruturas de reconhecimento enzimático, por exemplo uma sequência particular de resíduos reconhecida por uma enzima peptidolítica.

Enzimas peptidolíticas para clivar os conjugados de polipeptídeo desta invenção são bastante conhecidos e em particular incluem carboxipeptidases. Carboxipeptidases digerem polipeptídeos removendo resíduos C-terminais e são específicos em muitos casos para sequências C-terminais particulares. As exigências de tais enzimas e seu substrato geralmente são bastante conhecidas. Por exemplo, um dipeptídeo (tendo um dado par de resíduos e um terminal carboxilo livre) é covalentemente ligado através de seu grupo α -amino aos átomos de fósforo ou carbono dos compostos desta invenção. Nas realizações em que A^3 é fosfonato espera-se que este peptídeo seja clivado pela enzima peptidolítica apropriada, deixando o carboxilo do resíduo de aminoácido proximal para clivar autocataliticamente a ligação

fosfonoamidato.

Grupos dipeptidilo adequados (indicados por seus códigos de letra simples) são AA, AR, AN, AD, AC, AE, AQ, AG, AH, AI, AL, AK, AM, AF, AP, AS, AT, AW, AY, AV, RA, RR, RN, RD, RC, RE, RQ, RG, RH, RI, RL, RK, RM, RF, RP, RS, RT, RW, RY, RV, NA, NR, NN, ND, NC, NE, NQ, NG, NH, NI, NL, NK, NM, NF, NP, NS, NT, NW, NY, NV, DA, DR, DN, DD, DC, DE, DQ, DG, DH, DI, DL, DK, DM, DF, DP, DS, DT, DW, DY, DV, CA, CR, CN, CD, CC, CE, CQ, CG, CH, CI, CL, CK, CM, CF, CP, CS, CT, CW, CY, CV, EA, ER, EN, ED, EC, EE, EQ, EG, EH, EI, EL, EK, EM, EF, EP, ES, ET, EW, EY, EV, QA, QR, QN, QD, QC, QE, QQ, QG, QH, QI, QL, QK, QM, QF, QP, QS, QT, QW, QY, QV, GA, GR, GN, GD, GC, GE, GQ, GG, GH, GI, GL, GK, GM, GF, GP, GS, GT, GW, GY, GV, HA, HR, HN, HD, HC, HE, HQ, HG, HH, HI, HL, HK, HM, HF, HP, HS, HT, HW, HY, HV, IA, IR, IN, ID, IC, IE, IQ, IG, IH, II, IL, IK, IM, IF, IP, IS, IT, IW, IY, IV, LA, LR, LN, LD, LC, LE, LQ, LG, LH, LI, LL, LK, LM, LF, LP, LS, LT, LW, LY, LV, KA, KR, KN, KD, KC, KE, KQ, KG, KH, KI, KL, KK, KM, KF, KP, KS, KT, KW, KY, KV, MA, MR, MN, MD, MC, ME, MQ, MG, MH, MI, ML, MK, MM, MF, MP, MS, MT, MW, MY, MV, FA, FR, FN, FD, FC, FE, FQ, FG, FH, FI, FL, FK, FM, FF, FP, FS, FT, FW, FY, FV, PA, PR, PN, PD, PC, PE, PQ, PG, PH, PI, PL, PK, PM, PF, PP, PS, PT, PW, PY, PV, SA, SR, SN, SD, SC, SE, SQ, SG, SH, SI, SL, SK, SM, SF, SP, SS, ST, SW, SY, SV, TA, TR, TN, TD, TC, TE, TQ, TG, TH, TI, TL, TK, TM, TF, TP, TS, TT, TW, TY, TV, WA, WR, WN, WD, WC, WE, WQ, WG, WH, WI, WL, WK, WM, WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR, YN, YD, YC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL, YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YY, YV, VA, VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI, VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW,

VY e VV.

Resíduos de tripeptídeo também são úteis como A². Quando A³ é fosfonato, a sequência -X⁴-pro-X⁵- (onde X⁴ é qualquer resíduo de aminoácido e X⁵ é um resíduo de aminoácido, um éster carboxílico de prolina ou hidrogénio) será clivada por carboxipeptidase luminal para dar X⁴ com um carboxilo livre, que por sua vez acredita-se que clive autocataliticamente a ligação fosfonoamidato. O grupo carboxilo de X⁵ é opcionalmente esterificado com benzilo.

As espécies de dipeptídeo ou tripeptídeo podem ser selecionadas em termos de propriedades de transporte conhecidas e/ou de susceptibilidade a peptidases que podem afetar o transporte para a mucosa intestinal ou outros tipos de células. Dipeptídeos e tripeptídeos sem um grupo α -amino são substratos de transporte para o transportador de peptídeo encontrado na membrana de borda em escova de células mucosas intestinais (Bai, J.P.F., "Pharm Res." 9:969-978 (1992)). Os peptídeos competentes de transporte podem portanto ser usado para aumentar a biodisponibilidade dos compostos de amidato. Di- ou tripeptídeos tendo um ou mais aminoácidos na configuração D também são compatíveis com o transporte de peptídeos e podem ser utilizados nos compostos de amidato desta invenção. Aminoácidos na configuração D podem ser usados para reduzir a susceptibilidade de um di- ou tripeptídeo à hidrólise por proteases comuns na membrana ciliar tal como a aminopeptidase N (EC 3.4.11.2). Além disso, di- ou tripeptídeos são alternativamente seleccionados em termos de sua resistência relativa à hidrólise por proteases encontradas no lúmen do intestino. Por exemplo, tripeptídeos

ou polipeptídeos sem asp e/ou glu são substratos fracos para a aminopeptidase A (EC 3.4.11.7), di- ou tripeptídeos sem resíduos de aminoácido no lado do terminal N de aminoácidos hidrófobos (leu, tir, phe, val, trp) são substratos fracos para a endopeptidase 24.11 (EC 3.4.24.11) e peptídeos sem um resíduo pro na penúltima posição em um terminal carboxilo livre são substratos fracos para a carboxipeptidase P (EC 3.4.17). Considerações semelhantes também podem ser aplicadas à selecção de peptídeos que são relativamente resistentes ou relativamente susceptíveis à hidrólise por peptidases citosólicas, renais, hepáticas, séricas ou outras peptidases. Tais amidatos de polipeptídeo fracamente clivados são imunógenos ou são úteis para serem ligados a proteínas para preparar imunógenos.

Compostos inibitórios de VHC

Os compostos da invenção incluem compostos com actividade inibitória de VHC. Os compostos da invenção opcionalmente contêm um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) grupos fosfonato, que podem ser uma porção de pró-fármaco.

O termo "composto inibitório de VHC" inclui os compostos que inibem o VHC.

Tipicamente, os compostos da invenção têm um peso molecular de cerca de 400 amu a cerca de 10000 amu; em uma realização específica da invenção, os compostos têm um peso molecular inferior a cerca de 5000 amu; em uma outra realização específica da invenção, os compostos têm um peso molecular inferior a cerca de 2500 amu; em uma outra realização específica da invenção, os compostos têm um peso

molecular inferior a cerca de 1000 amu; em uma outra realização específica da invenção, os compostos têm um peso molecular inferior a cerca de 800 amu; em uma outra realização específica da invenção, os compostos têm um peso molecular inferior a cerca de 600 amu; e em uma outra realização específica da invenção, os compostos têm um peso molecular inferior a cerca de 600 amu e um peso molecular superior a cerca de 400 amu.

Os compostos da invenção também têm tipicamente um $\log D$ (polaridade) menor que cerca de 5. Em uma realização a invenção oferece compostos tendo um $\log D$ menor que cerca de 4; em uma outra realização a invenção oferece compostos tendo um $\log D$ menor que cerca de 3; em uma outra realização a invenção oferece compostos tendo um $\log D$ maior que cerca de -5; em uma outra realização a invenção oferece compostos tendo um $\log D$ maior que cerca de -3; e em uma outra realização a invenção oferece compostos tendo um $\log D$ maior que cerca de 0 e menor que cerca de 3.

Substituintes seleccionados nos compostos da invenção estão presentes em um grau recorrente. Neste contexto, "substituinte recorrente" significa que um substituinte pode aparecer mais de uma vez. Devido à natureza recorrente de tais substituintes, teoricamente, um grande número pode estar presente em qualquer realização dada. Por exemplo, R^x contém um substituinte R^i . R^i pode ser R^2 , que por vez pode ser R^3 . Se R^3 é seleccionado igual a R^{3c} , então um segundo caso de R^x pode ser seleccionado. O versado na técnica da química médica sabe que o número total de tais substituintes é sensatamente limitado pelas propriedades

desejadas do composto pretendido. Tais propriedades incluem, a título exemplificativo e não limitativo, propriedades físicas tais como peso molecular, solubilidade ou log P, propriedades de aplicação tal como actividade contra o alvo pretendido e propriedades práticas tal como facilidade de síntese.

A título exemplificativo e não limitativo, A^3 , A^2 e R^1 são todos substituintes recorrentes em certas realizações. Tipicamente, cada um destes pode ocorrer independentemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ou 0, vezes em uma dada modalidade. Mais tipicamente, cada um destes pode ocorrer independentemente 12 ou menos vezes em uma dada modalidade. Mais tipicamente ainda, W^3 vai ocorrer 0 a 8 vezes, R^i vai ocorrer 0 a 6 vezes e R^3 vai ocorrer 0 a 10 vezes em uma dada modalidade. Ainda mais tipicamente, W^3 vai ocorrer 0 a 6 vezes, R^i vai ocorrer 0 a 4 vezes e R^3 vai ocorrer 0 a 8 vezes em uma dada modalidade.

Substituintes recorrentes são um aspecto desejado da invenção. O versado na técnica da química médica conhece a versatilidade de tais substituintes. Quando substituintes recorrentes estão presentes em uma realização da invenção, o número total será determinado da maneira descrita acima.

Sempre que um composto descrito nesta invenção for substituído por mais de um do mesmo grupo indicado, por exemplo, " R^1 " ou " A^3 ", então deve ficar entendido que os grupos podem ser iguais ou diferentes, isto é, cada grupo é independentemente seleccionado. As linhas onduladas indicam o local das ligações covalentes aos grupos, porções ou átomos

adjacentes.

Em uma realização da invenção, o composto está em uma forma isolada e purificada. Em geral, o termo "isolado e purificado" significa que o composto é substancialmente livre de materiais biológicos (por exemplo sangue, tecido, células etc.). Em uma realização específica da invenção, o termo significa que o composto ou conjugado da invenção é pelo menos cerca de 50% em peso livre de materiais biológicos; em uma outra realização específica, o termo significa que o composto ou conjugado da invenção é pelo menos cerca de 75 % em peso livre de materiais biológicos; em uma outra realização específica, o termo significa que o composto ou conjugado da invenção é pelo menos cerca de 90 % em peso livre de materiais biológicos; em uma outra realização específica, o termo significa que o composto ou conjugado da invenção é pelo menos cerca de 98 % em peso livre de materiais biológicos; e em uma outra modalidade, o termo significa que o composto ou conjugado da invenção é pelo menos cerca de 99 % em peso livre de materiais biológicos. Em uma outra realização específica, a invenção oferece um composto ou conjugado da invenção que foi preparado sinteticamente (por exemplo, *ex vivo*).

Acumulação celular

Em uma modalidade, a invenção oferece compostos capazes de se acumular em PBMC (células mononucleares de sangue periférico) humanas. PBMC refere-se a células sanguíneas tendo linfócitos e monócitos redondos. Fisiologicamente, as PBMC são componentes críticos do

mecanismo contra infecções. As PBMC podem ser isoladas e sangue total heparinizado de doadores saudáveis normais ou camadas leucocitárias, por centrifugação com gradiente de densidade tradicional e colhidas da interface, lavadas (por exemplo solução salina tamponada com fosfato) e armazenadas em meio de congelamento. As PBMC podem ser cultivadas em placas de vários compartimentos. Em vários momentos da cultura, o sobrenadante pode ser removido para avaliação ou células podem ser colhidas e analisadas (Smith R. et al. (2003) *Blood* 102(7):2532-2540). Os compostos desta realização podem ainda compreender um fosfonato ou uma pró-fármaco do tipo fosfonato. Mais tipicamente, o fosfonato ou pró-fármaco do tipo fosfonato pode ter a estrutura A³ descrita nesta invenção.

Tipicamente, os compostos da invenção demonstram meia-vida intracelular aumentada dos compostos ou metabolitos intracelulares dos compostos em PBMC humanas em comparação com análogos dos compostos não tendo o fosfonato ou a pró-fármaco do tipo fosfonato. Tipicamente, a meia-vida é aumentada em pelo menos cerca de 50%, mais tipicamente pelo menos na faixa de 50 - 100%, ainda mais tipicamente pelo menos cerca de 100%, mais tipicamente ainda mais de cerca de 100%.

Em uma realização da invenção a semi-vida intracelular de um metabolito do composto em PBMCs humanas é aumentada se comparada com um análogo do composto não tendo o fosfonato ou a pró-fármaco do tipo fosfonato. Em tais realizações, o metabolito pode ser gerado intracelularmente, por exemplo gerado no interior de PBMC humanas. O metabolito

pode ser um produto da clivagem de uma pró-fármaco do tipo fosfonato no interior de PBMCs humanas. A pró-fármaco do tipo fosfonato pode ser clivada para formar um metabolito tendo pelo menos uma carga negativa em pH fisiológico. A pró-fármaco do tipo fosfonato pode ser enzimaticamente clivada no interior de PBMC humana para formar um fosfonato tendo pelo menos um átomo de hidrogénio activo da forma P-OH.

Estereoisómeros

Os compostos da invenção podem ter centros quirais, por exemplo, átomos de carbono ou fósforo quirais. Os compostos da invenção incluem portanto misturas racémicas de todos os estereoisómeros, inclusive enantiómeros, diastereómeros e atropisómeros. Além disso, os compostos da invenção incluem isómeros ópticos enriquecidos ou resolvidos em todo e qualquer átomo quiral assimétrico. Em outras palavras, os centros quirais aparentes nas representações estão dados como os isómeros quirais ou misturas racémicas. Misturas racémicas e diastereoméricas, assim como os isómeros ópticos individuais isolados ou sintetizados, substancialmente livres de seus pares enantioméricos ou diastereoméricos, estão todas dentro do âmbito da invenção. As misturas racémicas são separadas em seus isómeros individuais substancialmente opticamente puros por meio de técnicas bastante conhecidas tais como, por exemplo, a separação de sais diastereoméricos formados com adjuvantes opticamente activos, por exemplo, ácidos ou bases seguida da conversão de volta para as substâncias opticamente activas. Na maioria dos casos, o isómero óptico desejado é sintetizado por meio de reacções estereoespecíficas, começando com o

estereoisómero apropriado do material de partida desejado.

Os compostos da invenção também podem existir como isómeros tautoméricos em certos casos. Embora esteja representada apenas uma estrutura de ressonância deslocalizada, todas estas formas estão contempladas no âmbito da invenção. Por exemplo, podem existir tautômeros de eno-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina e tetrazol e todas as suas formas tautoméricas possíveis estão dentro do âmbito da invenção.

Sais e hidratos

As composições da invenção opcionalmente compreendem sais dos compostos desta invenção, especialmente sais atóxicos farmacêuticamente aceitáveis contendo, por exemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} e Mg^{+2} . Estes sais podem incluir os sais derivados por combinação de catiões apropriados tais como iões de metal alcalino ou de metal alcalino terroso ou iões de amónio e amino quaternário com uma porção de anião ácido, tipicamente um ácido carboxílico. Sais monovalentes serão preferidos caso seja desejado um sal solúvel em água.

Sais metálicos são tipicamente preparados por reacção do hidróxido de metal com um composto desta invenção. Exemplos de sais metálicos que são preparados desta maneira são sais contendo Li^+ , Na^+ e K^+ . Um sal metálico menos solúvel pode ser precipitado da solução de um sal mais solúvel por adição do composto metálico adequado.

Além disso, os sais podem ser formados da adição de ácido de certos ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo,

HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 ou ácidos sulfônicos orgânicos, a centros básicos, tipicamente aminas ou a grupos ácidos. Finalmente, deve ficar entendido que as composições desta invenção compreendem compostos da invenção em sua forma não-ionizada, bem como em sua forma zwitteriônica e combinações com quantidades estequiométricas de água como em hidratos.

Também estão incluídos no âmbito desta invenção os sais dos compostos principais com um ou mais aminoácidos. Quaisquer dos aminoácidos descritos acima são adequados, especialmente os aminoácidos naturais encontrados como componentes de proteínas, embora o aminoácido seja tipicamente um aminoácido contendo uma cadeia lateral com um grupo básico ou ácido, por exemplo, lisina, arginina ou ácido glutâmico ou um grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina ou leucina.

Métodos de inibição de VHC

Um outro aspecto da invenção refere-se a métodos de inibição da actividade de VHC compreendendo a etapa de tratar uma amostra com suspeita de conter VHC com uma composição da invenção.

As composições da invenção podem agir como inibidores de VHC, como intermediários para tais inibidores ou ter outras utilidades como as descritas abaixo. Os inibidores geralmente vão se ligar a locais na superfície ou em uma cavidade do fígado. As composições que se ligam no fígado podem ser ligar com graus variáveis de reversibilidade. Os compostos que se ligam de forma substancialmente irreversível são candidatos ideais para uso

neste método da invenção. Uma vez marcadas, as composições que se ligam de forma substancialmente irreversível são úteis como sondas para a detecção de VHC. Por conseguinte, a invenção refere-se a métodos de detecção de NS3 em uma amostra com suspeita de conter VHC compreendendo as etapas de: tratar uma amostra com suspeita de conter VHC com uma composição compreendendo um composto da invenção ligado a um marcador; e observar o efeito da amostra sobre a actividade do marcador. Marcadores adequados são bastante conhecidos no campo de diagnósticos e incluem radicais livres estáveis, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminescentes e cromógenos. Os compostos desta invenção são marcados de maneira convencional usando grupos funcionais tais como hidroxilo ou amino.

No contexto da invenção, as amostras com suspeita de conter VHC incluem materiais sintéticos tais como organismos vivos; culturas de tecido ou células; amostras biológicas tais como amostras de material biológico (sangue, soro, urina, líquido cefalorraquidiano, lágrima, escarro, saliva, amostras de tecido e outros); amostras de laboratório; amostras de comida, água ou ar; amostras de bioprodutos tais como extractos de células, em particular células recombinantes sintetizando uma glicoproteína desejada; e outros. Tipicamente a amostra será uma amostra com suspeita de conter VHC. As amostras podem estar contidas em qualquer meio inclusive água e misturas de solvente orgânico/água. As amostras incluem organismos vivos tais como humanos e materiais sintéticos tais como culturas de células.

A etapa de tratamento da invenção compreende

adicionar a composição da invenção à amostra ou compreende adicionar um precursor da composição à amostra. A etapa de adição compreende qualquer método de administração descrito acima.

Se desejado, a actividade de VHC depois da aplicação da composição pode ser observada por qualquer método que inclui métodos directos e indirectos de detecção da actividade de VHC. Métodos quantitativos, qualitativos e semiquantitativos de determinação da actividade de VHC são todos contemplados. Tipicamente aplica-se um dos métodos de avaliação descritos acima, no entanto, também é possível aplicar qualquer outro método tal como observação das propriedades fisiológicas de um organismo vivo.

Muitos organismos contêm VHC. Os compostos desta invenção são úteis no tratamento ou na profilaxia de condições associadas com a activação de VHC em animais ou no homem.

No entanto, na avaliação de compostos capazes de inibir VHC deve-se ter em mente que os resultados de ensaios de enzimas podem não estar correlacionados com ensaios de cultura de células. Portanto, um ensaio à base de células deve ser a principal ferramenta de avaliação.

Métodos de avaliação para inibidores de VHC

As composições da invenção são avaliadas quanto à actividade inibitória contra VHC por qualquer uma das técnicas convencionais para avaliar a actividade enzimática. No contexto da invenção, tipicamente as composições são

primeiro avaliadas quanto à inibição de VHC *in vitro* e as composições mostrando actividade inibitória são então avaliadas quanto à actividade *in vivo*. As composições tendo K_i (constantes inibitórias) *in vitro* menor que cerca de 5×10^{-6} M, tipicamente menor que cerca de 1×10^{-7} M e de preferência menor que cerca de 5×10^{-8} M são preferidas para uso *in vivo*.

Métodos de avaliação ("screens") *in vitro* úteis já foram descritos em detalhe.

Formulações farmacêuticas

Os compostos desta invenção são formulados com veículos e excipientes convencionais, que são seleccionados segundo a prática usual. Os comprimidos vão conter excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes e outros. As formulações aquosas são preparadas em forma estéril e quando destinadas à distribuição por administração diferente da oral geralmente serão isotónicas. Todas as formulações vão conter opcionalmente excipientes tais como aqueles descritos em Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Excipientes incluem ácido ascórbico e outros antioxidantes, agentes quelantes tal como EDTA, hidratos de carbono tais como dextrina, hidroxialquilcelulose, hidroxialquilmetilcelulose, ácido esteárico e outros. O pH das formulações varia de cerca de 3 a cerca de 11, mas normalmente está entre cerca de 7 e 10.

Embora seja possível que os ingredientes activos sejam administrados isoladamente pode ser preferível que os mesmos sejam apresentados como formulações farmacêuticas. As

formulações, tanto para uso veterinário quanto para uso humano, da invenção compreendem pelo menos um ingrediente activo, definido acima, junto com um ou mais veículos aceitáveis e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. Os veículos devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes das formulações e serem fisiologicamente inócuos para o receptor.

As formulações incluem aquelas adequadas para as vias de administração precedentes. As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bastante conhecidos no campo da farmácia. As técnicas e formulações geralmente são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Estes métodos incluem a etapa de associar o ingrediente activo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes suplementares. Em geral as formulações são preparadas pela associação uniforme e íntima do ingrediente activo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e então, se necessário, moldagem do produto.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas tais como cápsulas, cápsulas de gelatina ou comprimidos contendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente activo; como um pó ou granulados; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente activo também pode ser administrado como um bolo, eletuário ou pasta.

Um comprimido é feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes suplementares. Comprimidos prensados podem ser preparados por compressão em uma máquina adequada do ingrediente activo em uma forma de escoamento livre tal como um pó ou granulados, opcionalmente misturado com um aglutinante, um lubrificante, um diluente inerte, um conservante, um tensioactivo ou um agente dispersante. Comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do ingrediente activo em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos ou sulcados e são opcionalmente formulados de maneira a proporcionar libertação lenta ou controlada do ingrediente activo.

Para administração no olho ou outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, as formulações são de preferência aplicadas como uma pomada ou creme tópico contendo os ingredientes activos em uma quantidade de, por exemplo, 0,075 a 20% p/p (incluindo os ingredientes activos em uma faixa entre 0,1% e 20% em incrementos de 0,1% p/p tal como 0,6% p/p, 0,7% p/p etc.), de preferência 0,2 a 15% p/p e de preferência 0,5 a 10% p/p. Quando formulados numa pomada, os ingredientes activos podem ser empregados com uma base de pomada parafínica ou uma base de pomada miscível em água. Alternativamente, os ingredientes activos podem ser formulados como um creme com uma base de creme de óleo em água.

Se desejado, a fase aquosa da base de creme pode incluir, por exemplo, pelo menos 30% p/p de um álcool

poliidrico, isto é, um álcool tendo dois ou mais grupos hidroxilo tal como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol (inclusive PEG 400) e misturas dos mesmos. As formulações tópicas podem desejavelmente incluir um composto que aumenta a absorção ou penetração do ingrediente activo através da pele ou de outras áreas afectadas. Exemplos destes aumentadores de penetração dérmica incluem sulfóxido de dimetilo e análogos afins.

A fase oleosa das emulsões desta invenção pode ser constituída por ingredientes conhecidos de maneira conhecida. Embora a fase possa compreender simplesmente um emulsionante (também conhecido como emulgente), ela desejavelmente compreende uma mistura de pelo menos um emulsionante com uma gordura ou um óleo ou com uma gordura e um óleo. De preferência, um emulsionante hidrófilo é incluído junto com um emulsionante lipofílico que age como estabilizante. Também é preferível incluir um óleo e uma gordura. Juntos, os emulsionantes com ou sem estabilizantes constituem a chamada cera emulsionante e a cera junto com o óleo e a gordura constituem a chamada base de pomada emulsionante que forma a fase dispersa oleosa das formulações de creme.

Emulgentes e estabilizantes de emulsão adequados para uso na formulação da invenção incluem Tween[®] 60, Span[®] 80, álcool cetoestearílico, álcool benzílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerilo e laurilsulfato de sódio.

A escolha de óleos ou gorduras adequados para a formulação baseia-se na obtenção das propriedades cosméticas

desejadas. O creme deve ser de preferência um produto não-gorduroso, que não mancha e lavável com consistência adequada para evitar vazamento dos tubos ou de outros recipientes. Podem ser usados ésteres alquílicos mono- ou dibásicos de cadeia linear ou ramificada tais como di-isoadipato, estearato de isocetilo , diéster de propilenoglicol de ácidos gordos de coco, miristato de isopropilo , oleato de decilo , palmitato de isopropilo , estearato de butilo, palmitato de 2-etil-hexila ou uma combinação de ésteres de cadeia ramificada conhecidos como Crodamol CAP, sendo os três últimos os ésteres preferidos. Estes podem ser usados isolados ou em combinação dependendo das propriedades desejadas. Alternativamente, são usados lipídios de alto ponto de fusão tal como vaselina mole e branca e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais.

As formulações farmacêuticas de acordo com a presente invenção compreendem um ou mais compostos da invenção junto com um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis e opcionalmente outros agentes terapêuticos. As formulações farmacêuticas contendo o ingrediente activo podem estar em qualquer forma adequada para o método de administração desejado. Quando usados para uso oral por exemplo, podem ser preparados comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou granulados dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, xaropes ou elixires. As composições destinadas a uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a produção de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes que incluem

agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, para fornecer uma preparação saborosa. Comprimidos contendo o ingrediente activo em mistura com um excipiente farmacêuticamente aceitável e atóxico que são adequados para a produção de comprimidos são aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio ou sódio, lactose, lactose mono-hidratada, croscarmellose sódica, povidona, fosfato de cálcio ou sódio; agentes de granulação ou desintegração, tais como amido de milho ou ácido alginico; agentes aglutinantes, tais como celulose, celulose microcristalina, amido, gelatina ou goma-arábica; e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não-revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas que incluem microencapsulação para retardar a desintegração e a absorção no tracto gastrointestinal e assim proporcionar acção contínua por um período mais longo. Por exemplo, é possível empregar um material de retardamento do tempo tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo isolado ou com uma cera.

As formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura onde o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo fosfato de cálcio ou caulino ou como cápsulas de gelatina mole onde o ingrediente activo é misturado com água ou com um meio oleoso, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

As suspensões aquosas da invenção contêm os materiais activos em mistura com excipientes adequados para a

produção de suspensões aquosas. Tais excipientes incluem um agente de suspensão, tal como carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanta e goma-arábica e agentes dispersantes ou humectantes tais como um fosfatídeo natural (por exemplo, lecitina), um produto da condensação de um óxido de alquilenos com um ácido gordo (por exemplo, estearato de polioxietileno), um produto da condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol), um produto da condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido gordo e um anidrido de hexitol (por exemplo, sorbitan monooleato de polioxietileno). A suspensão aquosa também pode conter um ou mais conservantes tal como p-hidroxilo-benzoato de etilo ou n-propilo, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes adoçantes, tal como sacarose ou sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do ingrediente activo em um óleo vegetal, tal como óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões orais podem conter um agente espessante, tal como cera de abelha, parafina sólida ou álcool cetílico. Agentes adoçantes, tais como aqueles descritos acima e agentes aromatizantes podem ser adicionados para proporcionar uma preparação oral saborosa. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

Os pós e granulados dispersíveis da invenção

adequados para a preparação de uma suspensão adequada pela adição de água oferecem o ingrediente activo em mistura com um agente dispersante ou humectante, um agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles apresentados acima. Excipientes adicionais, por exemplo agentes adoçantes, aromatizantes e corantes, também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como óleo de oliva ou óleo de amendoim, um óleo mineral, tal como parafina líquida ou uma mistura destes. Agentes emulsionantes adequados incluem gomas naturais, tais como goma-arábica e goma tragacanta, fosfatídeos naturais, tal como lecitina de soja, ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, tal como monooleato de sorbitano e produtos da condensação desses ésteres parciais com óxido de etileno, tal como sorbitan monooleato de polioxietileno. A emulsão também pode conter agentes adoçantes e aromatizantes. Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, tal como glicerol, sorbitol ou sacarose. Estas formulações também podem conter um demulcente, um conservante, um agente aromatizante ou um agente corante.

As composições farmacêuticas da invenção podem estar na forma de uma preparação injetável estéril tal como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injectável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando os agentes dispersantes ou humectantes e

agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injectável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injectável estéril em um diluente ou solvente atóxico parentéricamente aceitável, tal como uma solução em 1,3-butano-diol ou preparada como um pó liofilizado. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis podem ser convencionalmente empregados como solvente ou meio de suspensão. Para tanto pode ser empregado qualquer óleo doce fixo que inclui mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos gordos tal como ácido oleico também pode ser usado na preparação de injectáveis.

A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com o material veículo para produzir uma forma de dosagem simples vai variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo de administração particular. Por exemplo, uma formulação de libertação retardada destinada para administração oral ao homem pode conter aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de material veículo que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95% das composições totais (peso:peso). A composição farmacêutica pode ser preparada para oferecer quantidades facilmente mensuráveis para administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada para infusão intravenosa pode conter de cerca de 3 a 500 μg do ingrediente activo por mililitro de solução para que possa ocorrer a infusão de um volume adequado a uma taxa de cerca de 30 ml/h.

Formulações adequadas para administração ao olho incluem gotas oftálmicas onde o ingrediente activo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, especialmente em um solvente aquoso para o ingrediente activo. O ingrediente activo está de preferência presente nestas formulações em uma concentração de 0,5 a 20%, vantajosamente 0,5 a 10%, em particular cerca de 1,5% p/p.

Formulações adequadas para administração tópica na boca incluem trociscos compreendendo o ingrediente activo em uma base aromatizada, normalmente sacarose ou goma-arábica ou tragacanta; pastilhas compreendendo o ingrediente activo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose ou goma-arábica; e colutórios compreendendo o ingrediente activo em um veículo líquido adequado.

As formulações para administração rectal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada compreendendo por exemplo manteiga de cacau ou um salicilato.

Formulações adequadas para administração intrapulmonar ou nasal têm um tamanho de partícula por exemplo na faixa de 0,1 a 500 micrones (incluindo tamanhos de partícula em uma faixa entre 0,1 e 500 micrones em incrementos tal como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones etc.), que é administrada por inalação rápida através da passagem nasal ou por inalação pela boca para atingir os sacos alveolares. Formulações adequadas incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente activo. Formulações adequadas para administração por aerossol ou como pó seco podem ser preparados de acordo com métodos convencionais e podem ser

distribuídas com outros agentes terapêuticos tais como os compostos até agora usados no tratamento ou na profilaxia de condições associadas com actividade de VHC.

Formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações *spray* contendo além do ingrediente activo veículos que são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

Formulações adequadas para administração parentérica incluem soluções injectáveis estéreis aquosas e não-aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos e solutos que tornam a formulação isotónica com o sangue do receptor; e suspensões estéreis aquosas e não-aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes.

As formulações são apresentadas em recipientes com dose única ou com várias doses, por exemplo ampolas e frascos vedados e podem ser guardadas em um estado seco por congelamento (liofilizado) que requer somente a adição do veículo líquido estéril por exemplo água para injeção, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões injectáveis extemporâneas são preparadas a partir de pós, granulados e comprimidos estéreis do tipo há descrito. Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose diária ou uma subdose diária unitária, como mencionado acima ou uma fracção apropriada da mesma, do ingrediente activo.

Deve ficar entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima as formulações desta

invenção podem incluir outros agentes convencionais na técnica tendo em vista o tipo de formulação em questão, por exemplo as formulações adequadas para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

A invenção oferece ainda composições veterinárias compreendendo pelo menos um ingrediente activo definido acima junto com um veículo veterinário.

Veículos veterinários são materiais úteis para administração da composição e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos que aliás são inertes ou aceitáveis na literatura veterinária e são compatíveis com o ingrediente activo. Estas composições veterinárias podem ser administradas por via oral, parentérica ou por qualquer outra via desejada.

Os compostos da invenção também podem ser formulados para proporcionar libertação controlada do ingrediente activo para possibilitar uma administração menos frequente ou para melhorar o perfil farmacocinético ou toxicológico do ingrediente activo. Por conseguinte, a invenção também oferece composições compreendendo um ou mais compostos da invenção formulados para libertação constante ou controlada.

A dose eficaz do ingrediente activo depende pelo menos da natureza da condição sendo tratada, da toxicidade, se o composto está sendo profilaticamente (doses menores), do método de distribuição e da formulação farmacêutica e será determinada pelo médico usando estudos convencionais de aumento progressivo da dose. Acredita-se que esta varia de cerca de 0,0001 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por

dia. Tipicamente, de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia. Mais tipicamente, de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg/kg de peso corporal por dia. Mais tipicamente, de cerca de 0,05 a cerca de 0,5 mg/kg de peso corporal por dia. Por exemplo, a dose candidata diária para adultos pesando aproximadamente 70 kg vai variar de 1 mg a 1000 mg, de preferência entre 5 mg e 500 mg e pode adquirir a forma de uma dose única ou de várias doses.

Vias de administração

Um ou mais compostos da invenção (aqui chamados de ingredientes activos) são administrados por qualquer via apropriada para a condição a ser tratada. Vias adequadas incluem as vias oral, rectal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal e parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural) e outras. Será observado que a via preferida pode variar por exemplo com a condição do receptor. Uma vantagem dos compostos desta invenção é que eles são oralmente biodisponíveis e podem ser administrados por via oral.

Terapia combinada

Os ingredientes activos da invenção também são usados em combinação com outros ingredientes activos. Tais combinações são seleccionadas com base na condição a ser tratada, nas interacções dos ingredientes e nas propriedades farmacológicas da combinação.

Também é possível combinar qualquer composto da invenção com um ou mais outros ingredientes activos em uma

forma de dosagem unitária para administração simultânea ou sequencial a um paciente. A terapia combinada pode ser administrada como um programa simultâneo ou sequencial. Quando administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações.

A terapia combinada pode proporcionar "sinergia" e "efeito sinérgico", isto é, o efeito obtido quando os ingredientes activos usados juntos é maior que a soma dos efeitos que resultam do uso dos compostos separadamente. É possível obter um efeito sinérgico quando os ingredientes activos são: (1) co-formulados e administrados ou distribuídos simultaneamente em uma formulação combinada; (2) distribuídos alternadamente ou paralelamente como formulações separadas; ou (3) por algum outro programa. Quando distribuídos em terapia alternada, um efeito sinérgico pode ser obtido quando os compostos são administrados ou distribuídos sequencialmente, por exemplo, em comprimidos, pílulas ou cápsulas separadas ou por injeções diferentes em seringas separadas. Em geral, durante a terapia alternada, uma dosagem eficaz de cada ingrediente activo é administrada sequencialmente, isto é, sucessivamente, ao passo que na terapia combinada, dosagens eficazes de dois ou mais ingredientes activos são administradas em conjunto.

Metabolitos dos compostos da invenção

Também estão dentro do âmbito desta invenção os produtos metabólicos *in vivo* dos compostos descritos neste relatório. Tais produtos podem resultar por exemplo da oxidação, redução, hidrólise, amidação, esterificação e

outros do composto administrado, principalmente devido a processos enzimáticos. Por conseguinte, a invenção inclui compostos produzidos por um processo que compreende colocar um composto desta invenção em contacto com um mamífero por um período de tempo suficiente para produzir um produto metabólico. Tais produtos são tipicamente identificados preparando-se um composto radiomarcado (*por exemplo*, C^{14} ou H^3) da invenção, administrando-se o mesmo por via parentérica em uma dose detectável (*por exemplo*, maior que cerca de 0,5 mg/kg) a um animal tal como ratinho, rato, porquinho-da-índia, macaco ou ao homem, dando tempo suficiente para que o metabolismo ocorra (tipicamente cerca de 30 segundos a 30 horas) e isolando-se seus produtos de conversão da urina, do sangue ou de outras amostras biológicas. Estes produtos são facilmente isolados já que estão marcados (outros são isolados pelo uso de anticorpos capazes de se ligar a epítomos sobreviventes no metabolito). As estruturas dos metabolitos são determinadas de maneira convencional, *por exemplo*, por análise por MS ou RMN. Em geral, a análise dos metabolitos é feita da mesma maneira que em estudos convencionais do metabolismo de fármacos bastante conhecidos pelos versados na técnica. Os produtos de conversão, como eles não são encontrados *in vivo*, são úteis em ensaios diagnósticos para administração terapêutica dos compostos da invenção mesmo que eles não possuam qualquer actividade inibitória de VHC.

Receitas e métodos para determinar a estabilidade em secreções gastrointestinais substitutas são conhecidos. Os compostos são definidos nesta invenção como estáveis no

tracto gastrointestinal onde menos de cerca de 50 por cento em mole dos grupos protegidos são desprotegidos no suco intestinal ou gástrico substituto por incubação por 1 hora a 37°C. O simples facto de os compostos serem estáveis no tracto gastrointestinal não significa que eles não possam ser hidrolisados *in vivo*. Os pró-fármacos do tipo fosfonato da invenção são tipicamente estáveis no sistema digestivo mas são substancialmente hidrolisados no fármaco principal no lúmen digestivo, no fígado ou em outro órgão metabólico ou nas células em geral.

Métodos exemplificativos para fazer os compostos da invenção

A invenção também se refere a métodos para fazer as composições da invenção. As composições são preparadas por qualquer das técnicas aplicáveis da síntese orgânica. Muitas dessas técnicas são bastante conhecidas na literatura. No entanto, muitas das técnicas conhecidas estão explicadas em Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nova Iorque), Vol. 1, Ian T. Harrison & Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison & Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus & Leroi Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; e Vol. 6, Michael B. Smith; bem como em March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. Em 9 Volumes, Barri M. Trost, Editor-Chefe (Pergamon Press, Nova Iorque, 1993 no prelo).

Inúmeros métodos exemplificativos para a preparação

das composições da invenção estão dados abaixo. Estes métodos destinam-se a ilustrar a natureza destas preparações e não se destinam a limitar o âmbito dos métodos aplicáveis.

Em geral, as condições de reacção tais como temperatura, tempo de reacção, solventes, procedimentos de tratamento e outros, serão aquelas comuns na técnica para a reacção específica a ser realizada. O material de referência citado, junto com o material citado no mesmo, contém descrições detalhadas destas condições. Tipicamente as temperaturas serão de -100°C a 200°C , os solventes serão apróticos ou próticos e os tempos de reacção serão de 10 segundos a 10 dias. Tratamento consiste tipicamente em arrefecer bruscamente quaisquer reagentes não feitos reagir seguido de distribuição entre um sistema de água/camada orgânica (extracção) e separação da camada contendo o produto.

As reacções de oxidação e redução são tipicamente realizadas a temperaturas próximas da temperatura ambiente (cerca de 20°C), embora para reduções de hidreto metálico a temperatura geralmente seja reduzida para um valor entre 0°C e -100°C , os solventes são tipicamente apróticos para reduções e podem ser próticos ou apróticos para oxidações. Os tempos de reacção são ajustados para obter as conversões desejadas.

As reacções de condensação são tipicamente realizadas a temperaturas próximas da temperatura ambiente, embora para condensações cineticamente controladas sem equilíbrio temperaturas reduzidas (0°C a -100°C) também sejam

comuns. Os solventes podem ser próticos (comuns em reacções em equilíbrio) ou apróticos (comuns em reacções cineticamente controladas).

Técnicas de síntese tradicionais tal como remoção de subprodutos da reacção e uso de condições de reacção anidras (por exemplo, ambientes gasosos inertes) são comuns na técnica e serão aplicadas onde aplicáveis.

Os termos "tratado", "tratar", "tratamento" e outros, quando usados em relação a uma operação de síntese química, significam contactar, misturar, reagir, deixar reagir, colocar em contacto e outros termos comuns na literatura para indicar que uma ou mais entidades químicas são tratadas de maneira a serem convertidas em uma ou mais outras entidades químicas. Isto quer dizer que "tratar o composto um com o composto dois" é sinónimo de "deixar o composto um reagir com o composto dois", "colocar o composto um em contacto com o composto dois", "reagir o composto um com o composto dois" e outras expressões comuns na literatura de síntese orgânica para indicar de forma razoável que o composto um foi "tratado", "reagido", "deixado reagir" etc. com o composto dois. Por exemplo, tratar indica de que maneira razoável e usual químicos orgânicos são deixados reagir. Concentrações normais (0,01 M a 10 M, tipicamente 0,1 M a 1 M), temperaturas (-100°C a 250°C, tipicamente -78°C a 150°C, mais tipicamente -78°C a 100°C, ainda mais tipicamente 0°C a 100°C), frascos de reacção (tipicamente de vidro, plástico, metal), solventes, pressões, atmosferas (tipicamente ar para reacções insensíveis a oxigénio e água ou azoto ou árgon para reacções sensíveis a oxigénio ou água)

etc., são desejadas a menos que de outra forma indicado. Os conhecimentos de reacções semelhantes conhecidas na literatura da síntese orgânica são usados na escolha das condições e do aparelho de "tratamento" em um dado processo. Em particular, o versado na técnica da síntese orgânica escolhe as condições e o aparelho que ele espera que efectue com sucesso as reacções químicas dos processos descritos com base no conhecimento técnico.

Modificações de cada um dos esquemas exemplificativos e nos exemplos (doravante "esquemas exemplificativos") levam à produção de vários análogos dos materiais exemplificativos específicos. As referências acima mencionadas que descrevem métodos adequados de síntese orgânica são aplicáveis a estas modificações.

Em cada um dos esquemas exemplificativos pode ser vantajoso separar os produtos reaccionais uns dos outros e/ou dos materiais de partida. Os produtos desejados de cada etapa ou série de etapas é separado e/ou purificado (doravante purificado) até o grau desejado de homogeneidade por técnicas comuns na literatura. Tipicamente tais separações envolvem extracção multifásica, cristalização de um solvente ou mistura de solventes, destilação, sublimação ou cromatografia. Cromatografia pode envolver inúmeros métodos que incluem, por exemplo: fase invertida e fase normal; exclusão de tamanho; troca iónica; métodos e aparelhos de cromatografia líquida de pressão alta, média e baixa ; analítica de pequena escala; cromatografia em leito móvel simulado (SMB) e cromatografia em camada fina ou grossa preparatória, assim como técnicas de cromatografia em camada

finas e relâmpago de pequena escala.

Uma outra classe de métodos de separação envolve o tratamento de uma mistura com um reagente seleccionado para ligar ou então tornar separável um produto desejado, material de partida não reagido, reacção por produto ou outros. Estes reagentes incluem adsorventes ou absorventes tais como carvão activo, peneiras moleculares, meios de troca iónica ou outros. Alternativamente, os reagentes podem ser ácidos no caso de um material básico, bases no caso de um material ácido, reagentes fixadores tais como anticorpos, proteínas fixadoras, quelantes seletivos tais como crown éteres, reagentes de extracção iónica líquido/líquido (LIX) ou outros.

A escolha dos métodos de separação apropriados depende da natureza dos materiais envolvidos. Por exemplo, ponto de ebulição e peso molecular em destilação e sublimação, presença ou ausência de grupos funcionais em cromatografia, estabilidade dos materiais e meios ácidos e básicos em extracção multifásica e outros. O versado na técnica vai aplicar as técnicas com maior probabilidade de obter a separação desejada.

Um estereoisómero simples, por exemplo um enantiómero, substancialmente livre de seu estereoisómero pode ser obtido por resolução da mistura racémica usando um método tal como formação de diastereómeros usando agentes de resolução opticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) de E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). Misturas

racémicas de compostos quirais da invenção podem ser separadas e isoladas por qualquer método adequado, incluindo: (1) formação de sais diastereoméricos iónicos com compostos quirais e separação por cristalização fraccionada ou outros métodos, (2) formação de compostos diastereoméricos com reagentes de derivatização quirais, separação dos diastereómeros e conversão nos estereoisómeros puros e (3) separação dos estereoisómeros substancialmente puros ou enriquecidos directamente em condições quirais.

No método (1), sais diastereoméricos podem ser formados por reacção de bases quirais enantiomericamente puras tais como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) e outros com compostos assimétricos contendo funcionalidade ácida, tal como ácido carboxílico e ácido sulfónico. Os sais diastereoméricos podem ser induzidos a se separarem por cristalização fraccionada ou por cromatografia iónica. Para separação dos isómeros ópticos de amino compostos, a adição de ácidos carboxílicos ou sulfónicos quirais, tais como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico ou ácido láctico, pode resultar na formação dos sais diastereoméricos.

Alternativamente, pelo método (2), o substrato a ser resolvido é feito reagir com um enantiómero de um composto quiral para formar um par diastereomérico (Eliel, E. & Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., pág. 322). Compostos diastereoméricos podem ser formados por reacção de compostos assimétricos com reagentes de derivatização quirais enantiomericamente puros, tais como derivados mentílicos, seguido de separação dos diastereómeros

e hidrólise para produzir o xanteno livre, enantiomericamente puro. Um método de determinação da pureza óptica envolve produzir ésteres quirais, tal como um éster mentílico, por exemplo, (-) cloroformiato de mentila na presença de uma base ou éster de Mosher, acetato de α -metóxi- α -(trifluormetil)fenilo (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), da mistura racémica e analisar o espectro de RMN quanto à presença dos dois diastereómeros atropisoméricos. Diastereómeros estáveis de compostos atropisoméricos podem ser separados e isolados cromatografia de fase normal e de fase invertida seguida de métodos para separação de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoie, T., WO 96/15111). Pelo método (3), uma mistura racémica de dois enantiómeros pode ser separada por cromatografia usando uma fase estacionária quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman & Hall, Nova Iorque; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Enantiómeros enriquecidos ou purificados podem ser distinguidos por métodos usados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos, tal como rotação óptica ou dicroísmo circular.

Esquemas e exemplos

Os aspectos gerais destes métodos exemplificativos estão descritos abaixo e nos exemplos. Cada um dos produtos dos processos a seguir é opcionalmente separado, isolado e/ou purificado antes de ser usado em processos subsequentes.

Vários métodos exemplificativos para a preparação dos compostos da invenção são fornecidos, por exemplo, nos exemplos mais adiante. Estes métodos destinam-se a ilustrar a

natureza de tais preparações e não se destinam a limitar o âmbito dos métodos aplicáveis. Alguns compostos da invenção podem ser usados como intermediários para a preparação de outros compostos da invenção. Por exemplo, a interconversão de vários compostos do tipo fosfonato da invenção está ilustrada abaixo.

INTERCONVERSÕES DOS FOSFONATOS $R\text{-LINK-P(O)(OR}^1)_2$, $R\text{-LINK-P(O)(OR}^1)(\text{OH})$ E $R\text{-LINK-P(O)(OH)}_2$.

Os esquemas 32-38 a seguir descrevem a preparação de ésteres fosfonato da estrutura geral $R\text{-link-P(O)(OR}^1)_2$, onde os grupos R^1 podem ser iguais ou diferentes. Os grupos R^1 ligados a um éster fosfonato ou a precursores do mesmo, podem ser trocados usando transformações químicas estabelecidas. As reacções de interconversão de fosfonatos estão ilustradas no esquema **S32**. O grupo R no esquema 32 representa a subestrutura, isto é, a "estrutura ("scaffold") do fármaco, à qual o substituinte $\text{-P(O)(OR}^1)_2$ está preso, seja nos compostos da invenção ou em precursores dos mesmos. No instante na via sintética de conduzir uma interconversão de fosfonato, alguns grupos funcionais em R devem ser protegidos. Os métodos empregados para uma dada transformação de fosfonato dependem da natureza do substituinte R^1 e do substrato ao qual o grupo fosfonato está preso. A preparação e a hidrólise de ésteres fosfonato estão descritas em Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, pág. 9 ss.

Em geral, a síntese de ésteres fosfonato é obtida por acoplamento de uma amina ou álcool nucleofílico com o

precursor eletrofílico de fosfonato activado correspondente. Por exemplo, adição de clorofosfonato ao 5'-hidroxilo de nucleósido é um método bastante conhecido para a preparação de nucleósido fosfato monoésteres. O precursor ativado pode ser preparado por diversos métodos bastante conhecidos. Clorofosfonatos úteis para a síntese das pró-fármacos são preparados a partir do 1,3-propanodiol substituído (Wissner, et al., (1992) *J. Med Chem.* 35:1650). Clorofosfonatos são feitos por oxidação dos clorofosfolanos correspondentes (Anderson, et al., (1984) *J. Org. Chem.* 49:1304) que são obtidos por reacção do diol substituído por tricloreto de fósforo. Alternativamente, o agente clorofosfonato é feito por tratamento de 1,3-dióis substituídos com oxicloreto de fósforo (Patois, et al., (1990) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1577). Espécies de clorofosfonato também podem ser geradas in situ a partir de fosfitos cíclicos correspondentes (Silverburg, et al., (1996) *Tetrahedron lett.*, 37:771-774), que por sua vez podem ser feitos a partir do intermediário clorofosfolano ou fosforamidato. O intermediário fosforo-fluoridato preparado a partir de pirofosfato ou ácido fosfórico também pode agir como precursor na preparação de pró-fármacos cíclicas (Watanabe et al., (1988) *Tetrahedron lett.*, 29:5763-66).

As pró-fármacos do tipo fosfonato da presente invenção também podem ser preparadas a partir do ácido livre por reacções de Mitsunobu (Mitsunobu, (1981) *Synthesis*, 1; Campbell, (1992) *J. Org. Chem.* 57:6331) e outros reagentes de acoplamento de ácido incluindo, porém sem limitação, carbodiimidas (Alexander, et al., (1994)

Collect. Czech. Chem. Commun. 59:1853; Casara et al., (1992) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2:145; Ohashi et al., (1988) *Tetrahedron Lett.*, 29:1189) e sais de benzotriazoliloxitris-(dimetilamino)fosfônio (Campagne et al. (1993) *Tetrahedron Lett.* 34:6743).

Halogenetos de arilo sofrem reacção catalisada por Ni^{+2} com derivados de fosfito para dar compostos contendo fosfonato de arilo (Balthazar, et al. (1980) *J. Org. Chem.* 45:5425). Fosfonatos também podem ser preparados a partir de clorofosfonato na presença de um catalisador de paládio usando triflatos aromáticos (Petrakis et al. (1987) *J. Am. Chem. Soc.* 109:2831; Lu et al. (1987) *Synthesis* 726). Em um outro método, ésteres arilo fosfonato são preparados a partir de fosfatos de arilo em condições de rearranjo aniónico (Melvin (1981) *Tetrahedron Lett.* 22:3375; Casteel et al. (1991) *Synthesis*, 691). Sais N-alcoxi arílicos com derivados de metal alcalino de fosfonato de alquilo cíclico oferecem a síntese geral para ligantes de heteroaril-2-fosfonato (Redmore (1970) *J. Org. Chem.* 35:4114). Estes métodos mencionados acima também podem ser estendidos a compostos onde o grupo W^5 é um heterociclo. Pró-fármacos 1,3-propanílicos cíclicos de fosfonatos também são sintetizados a partir de diácidos fosfónicos e propano-1,3-dióis substituídos usando um reagente de acoplamento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) na presença de uma base (por exemplo, piridina). Outros agentes de acoplamento à base de carbodiimida como 1,3-disopropilcarbodiimida ou o reagente solúvel em água, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) também podem ser utilizados para a

síntese de pró-fármacos de fosfonato cíclico.

A conversão de um fosfonato diéster S32.1 no monoéster fosfonato S32.2 correspondente (esquema 32, reacção 1) é realizada por diversos métodos. Por exemplo, o éster S32.1 em que R^1 é um grupo aralquilo tal como benzilo é convertido no composto monoéster S32.2 por reacção com uma base orgânica terciária tal como diazabicyclooctano (DABCO) ou quinuclidina, como descrito em *J. Org. Chem.* (1995) 60:2946. A reacção é realizada em um solvente hidrocarboneto inerte tal como tolueno ou xileno, a cerca de 110°C. A conversão do diéster S32.1 em que R^1 é um grupo arilo tal como fenilo ou um grupo alcenilo tal como alilo, no monoéster S32.2 é efetuada por tratamento do éster S32.1 com uma base tal como hidróxido de sódio aquoso em acetonitrila ou hidróxido de lítio em tetraidrofurano aquoso. Diésteres fosfonato S32.1 em que um dos grupos R^1 é aralquilo, tal como benzilo e o outro é alquilo, são convertidos nos monoésteres S32.2 em que R^1 é alquilo por hidrogenação, por exemplo usando um catalisador de paládio sobre carbono. Fosfonato diésteres em que os dois grupos R^1 são alcenilo, tal como alilo são convertidos no monoéster S32.2 em que R^1 é alcenilo, por tratamento com clorotris(trifenilfosfina)ródio (catalisador de Wilkinson) em etanol aquoso ao refluxo, opcionalmente na presença de diazabicyclooctano, por exemplo usando o procedimento descrito em *J. Org. Chem.* (1973) 38:3224, para a clivagem de alila carboxilatos.

A conversão do diéster fosfonato S32.1 ou de um monoéster fosfonato S32.2 no ácido fosfónico S32.3 correspondente (esquema 32, reacções 2 e 3) pode ser

efetuada por reacção do diéster ou do monoéster com brometo de trimetilsililo, como descrito em *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1979) 739. A reacção é conduzida em um solvente inerte tal como, por exemplo, diclorometano, opcionalmente na presença de um agente sililante tal como bis(trimetilsilil)trifluoracetamida, à temperatura ambiente. Um monoéster fosfonato S32.2 em que R^1 é aralquilo tal como benzilo é convertido no ácido fosfónico S32.3 correspondente por hidrogenação sobre um catalisador de paládio ou por tratamento com cloreto de hidrogénio em um solvente etéreo tal como dioxano. Um monoéster fosfonato S32.2 em que R^1 é alcenilo tal como, por exemplo, alilo é convertido no ácido fosfónico S32.3 correspondente por reacção com um catalisador de Wilkinson em um solvente orgânico aquoso, por exemplo em acetonitrilo aquoso a 15% ou em etanol aquoso, por exemplo usando o procedimento descrito em *Helv. Chim. Acta.* (1985) 68:618. Hidrogenólise catalisada por paládio de ésteres fosfonato S32.1 em que R^1 é benzila está descrita em *J. Org. Chem.* (1959) 24:434. Hidrogenólise catalisada por platina de ésteres fosfonato S32.1 em que R^1 é fenilo está descrita em *J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78:2336.

A conversão de um monoéster fosfonato S32.2 em um dioéster fosfonato S32.1 (esquema 32, reacção 4) em que o grupo R^1 recém-introduzido é alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo ou aralquilo é efetuada por diversas reacções em que o substrato S32.2 é feito reagir com um hidroxilo composto R^1OH , na presença de um agente de acoplamento. Tipicamente, o segundo grupo fosfonato éster é

diferente do primeiro grupo fosfonato éster introduzido, isto é, R^1 é seguido da introdução de R^2 onde cada um de R^1 e R^2 é alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo ou aralquilo (esquema 32, reacção 4a) depois do que S32.2 é convertido em S32.1a. Agentes de acoplamento adequados são aqueles empregados para a preparação de carboxilato ésteres e incluem uma carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida, em cujo caso a reacção é de preferência conduzida em um solvente orgânico básico tal como piridina ou hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidino-fosfónio (PYBOP, Sigma), em cujo caso a reacção é efetuada em um solvente polar tal como dimetilformamida, na presença de uma base orgânica terciária tal como diisopropiletilamina ou Aldritiol-2 (Aldrich) em cujo caso a reacção é conduzida em um solvente básico tal como piridina, na presença de triarilo fosfina tal como trifenilfosfina. Alternativamente, a conversão do monoéster fosfonato S32.2 no diéster S32.1 é efetuada pelo uso da reacção de Mitsunobu, como descrito acima. O substrato é feito reagir com o hidroxilo composto R^1OH , na presença de dietila azodicarboxilato e uma triarilfosfina tal como trifenilfosfina. Alternativamente, o monoéster fosfonato S32.2 é transformado no dioéster fosfonato S32.1, onde o grupo R^1 introduzido é alcenilo ou aralquilo, por reacção do monoéster com o halogeneto onde R^1 é alcenilo ou aralquilo. A reacção de alquiloção é conduzida em um solvente orgânico polar tal como dimetilformamida ou acetonitrilo na presença de uma base tal como carbonato de cézio. Alternativamente, o monoéster fosfonato é transformado no dioéster fosfonato em um procedimento de duas etapas. Na primeira etapa, o

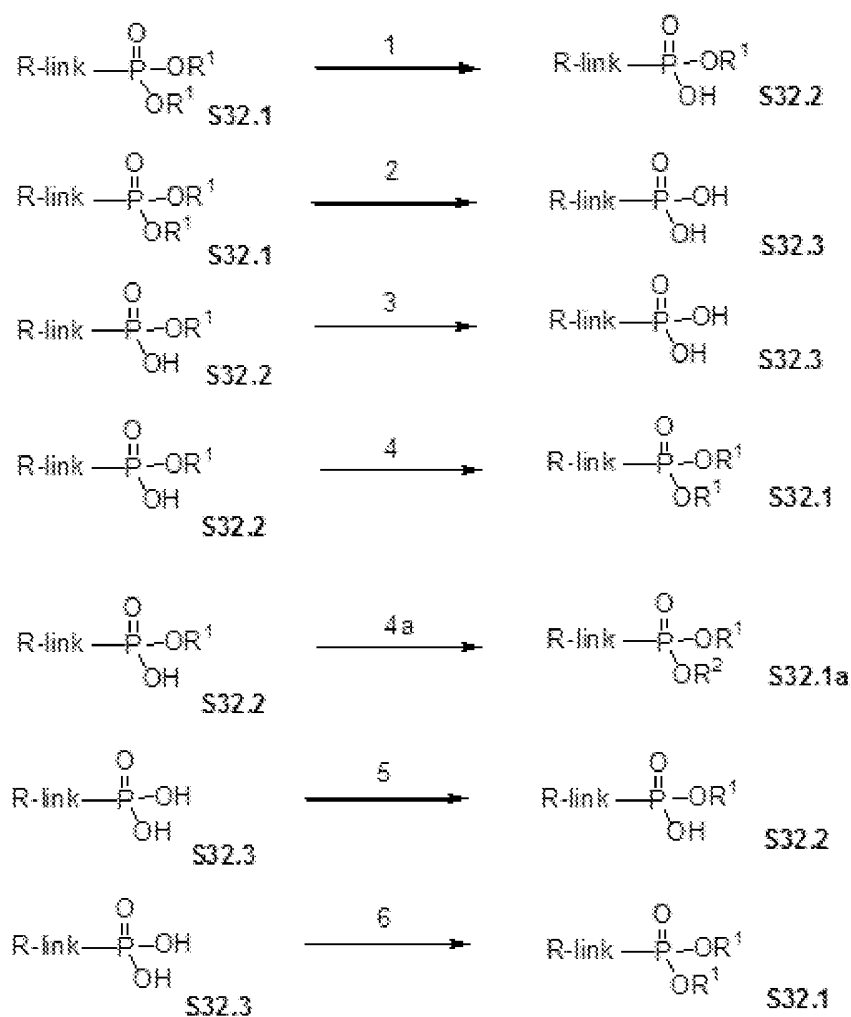
monoéster fosfonato S32.2 é transformado no cloro análogo $\text{RP(O)(OR}^1\text{)Cl}$ por reacção com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo e outros, como descrito em Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, pág. 17 e o produto $\text{RP(O)(OR}^1\text{)Cl}$ assim obtido é então feito reagir com o hidroxilo composto R^1OH , na presença de uma base tal como trietilamina, para dar o dioéster fosfonato S32.1.

Um ácido fosfónico R-link-P(O)(OH)_2 é transformado em um monoéster fosfonato $\text{RP(O)(OR}^1\text{)(OH)}$ (Esquema **32**, reacção **5**) pelos métodos descritos acima para a preparação do dioéster fosfonato $\text{R-link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ **S32.1**, com a diferença de que se emprega uma proporção de apenas um molar do componente R^1OH ou R^1Br . Dialquilo fosfonatos podem ser preparados de acordo com os métodos de: Quast et al. (1974) *Synthesis* 490; Stowell et al. (1990) *Tetrahedron Lett.* 3261; US 5663159.

Um ácido fosfónico R-link-P(O)(OH)_2 **S32.3** é transformado em um dioéster fosfonato $\text{R-link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ **S32.1** (Esquema **32**, reacção **6**) por uma reacção de acoplamento com o hidroxilo composto R^1OH , na presença de um agente de acoplamento tal como Aldrithiol-2 (Aldrich) e trifetilfosfina. A reacção é conduzida em um solvente básico tal como piridina. Alternativamente, ácidos fosfónicos S32.3 são transformados em ésteres fosfónicos S32.1 onde R^1 é arilo, por meio de uma reacção de acoplamento empregando, por exemplo, diciclohexilcarbodiimida em piridina a cerca de 70°C . Alternativamente, ácidos fosfónicos S32.3 são transformados em ésteres fosfónicos S32.1 em que R^1 é

alcenilo, por meio de uma reacção de alquiloção. O ácido fosfónico é feito reagir com o brometo de alcenilo R^1Br em um solvente orgânico polar tal como solução de acetonitrila à temperatura de refluxo, na presença de uma base tal como carbonato de cézio, para dar o éster fosfónico S32.1.

Esquema 32



Preparação de fosfonato carbamatos

Ésteres fosfonato podem conter uma ligação carbamato. A preparação de carbamatos está descrita em

Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzki, ed., Pergamon, 1995, Vol. 6, pág. 416ss e em Organic Functional Group Preparations, de S. R. Sandler & W. Karo, Academic Press, 1986, pág. 260ff. O grupo carbamoílo pode ser formado por reacção de um grupo hidroxilo de acordo com os métodos conhecidos na literatura, inclusive os ensinamentos de Ellis, US 2002/0103378 A1 e Hajima, US 6018049.

O esquema **33** ilustra vários métodos pelos quais a ligação carbamato é sintetizada. Como mostrado no esquema 33, na reacção geral que carbamatos, um álcool S33.1 é convertido no derivado ativado S33.2 onde Lv é um grupo deslocável tal como halo, imidazolilo benzotriazolilo e outros, como descrito neste relatório. O derivado activado S33.2 é então feito reagir com uma amina S33.3, para dar o produto carbamato S33.4. Os exemplos 1 - 7 no esquema 33 representam métodos pelos quais a reacção geral é efetuada. Os exemplos 8 - 10 ilustram métodos alternativos para a preparação de carbamatos.

O esquema 33, exemplo 1 ilustra a preparação de carbamatos empregando um derivado cloroformílico do álcool S33.5. Neste procedimento, o álcool S33.5 é feito reagir com fosgênio, em um solvente inerte tal como tolueno, a cerca de 0°C, como descrito em Org. Sin. Coll. Vol. 3, 167, 1965 ou com um reagente equivalente tal como triclorometóxi cloroformiato, como descrito em Org. Sin. Coll. Vol. 6, 715, 1988, para dar o cloroformiato S33.6. Este último composto é então feito reagir com o componente amina S33.3, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, para dar o carbamato

S33.7. Por exemplo, o composto cloroformílico **S33.6** é feito reagir com a amina **S33.3** em um solvente miscível em água tal como tetraidrofurano, na presença de hidróxido de sódio aquoso, como descrito em Org. Sin. Coll. Vol. 3, 167, 1965, para dar o carbamato **S33.7**. Alternativamente, a reacção é realizada em diclorometano na presença de uma base orgânica tal como diisopropiletilamina ou dimetilaminopiridina.

O esquema **33**, exemplo 2 representa a reacção do composto cloroformiato **S33.6** com imidazol para produzir a imidazolida **S33.8**. o produto imidazolida é então feito reagir com a amina **S33.3** para dar o carbamato **S33.7**. A preparação da imidazolida é realizada em um solvente apróptico tal como diclorometano a 0° e a preparação do carbamato é conduzida em um solvente similar à temperatura ambiente, opcionalmente na presença de uma base tal como dimetilaminopiridina, como descrito em *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 357.

O esquema **33** exemplo 3, representa a reacção do cloroformiato **S33.6** com um composto hidroxílico activado R"OH, para dar o carbonato éster misto **S33.10**. A reacção é conduzida em um solvente orgânico inerte tal como éter ou diclorometano, na presença de uma base tal como diciclohexilamina ou trietilamina. O componente hidroxilo R'"OH é seleccionado do grupo de compostos **S33.19** - **S33.24** mostrados no esquema **33** e compostos similares. Por exemplo, se o componente R'"OH for hidroxibenzotriazol **S33.19**, N-hidroxissuccinimida **S33.20** ou pentaclorofenol, **S33.21**, o carbonato misto **S33.10** será obtido pela reacção do cloroformiato com o composto hidroxílico em um solvente etéreo na presença de diciclohexilamina, como descrito em

Can. J. Chem., 1982, 60, 976. Uma reacção similar em que o componente $R'OH$ é pentafluorfenol **S33.22** ou 2-hidroxipiridina **S33.23** é realizada em um solvente etéreo na presença de trietilamina, como descrito em *Sin.*, 1986, 303 e *Chem. Ber.* 118, 468, 1985.

O esquema **33** exemplo 4 ilustra a preparação de carbamatos em que é empregado um alquiloxicarbonilimidazol **S33.8**. Neste procedimento, um álcool S33.5 é feito reagir com uma quantidade equimolar de carbonila diimidazol **S33.11** para preparar o intermediário S33.8. A reacção é conduzida em um solvente orgânico apróptico tal como diclorometano ou tetraidrofurano. O aciloxiimidazol S33.8 é então feito reagir com uma quantidade equimolar da amina $R'NH_2$ para dar o carbamato S33.7. A reacção é realizada em um solvente orgânico apróptico tal como diclorometano, como descrito em *Tet. Lett.*, 42, 2001, 5227, para dar o carbamato **S33.7**.

O esquema **33**, Exemplo 5 ilustra a preparação de carbamatos por meio de um intermediário alcóxicarbonilbenztriazol **S33.13**. Neste procedimento, um álcool ROH é feito reagir à temperatura ambiente com uma quantidade equimolar de cloreto de benztriazol carbonilo S33.12, para dar o produto alcóxicarbonílico S33.13. A reacção é realizada em um solvente orgânico tal como benzeno ou tolueno, na presença de uma amina orgânica terciária, tal como trietilamina, como descrito em *Synthesis.*, 1977, 704. O produto é então feito reagir com a amina $R'NH_2$ para dar o carbamato **S33.7**. A reacção é conduzida em tolueno ou etanol, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e cerca de 80°C como descrito em *Synthesis.*, 1977, 704.

O Esquema **33**, Exemplo **6** ilustra a preparação de carbamatos em que um carbonato $(R''O)_2CO$, **S33.14**, é feito reagir com um álcool **S33.5** para dar o intermediário alquiloxicarbonílico **S33.15**. Este último reagente é então feito reagir com a amina $R'NH_2$ para dar o carbamato **S33.7**. O procedimento em que o reagente **S33.15** é derivado do hidroxibenzotriazol **S33.19** está descrito em *Synthesis*, 1993, 908; o procedimento em que o reagente **S33.15** é derivado da N-hidroxissuccinimida **S33.20** está descrito em *Tet. Lett.*, 1992, 2781; o procedimento em que o reagente **S33.15** é derivado da 2-hidroxipiridina **S33.23** está descrito em *Tet. Lett.*, 1991, 4251; o procedimento em que o reagente **S33.15** é derivado do 4-nitrofenol **S33.24** está descrito em *Synthesis*, 1993, 103. A reacção entre quantidades equimolares do álcool ROH e o carbonato **S33.14** é conduzida em um solvente orgânico inerte à temperatura ambiente.

O Esquema **33**, Exemplo **7** ilustra a preparação de carbamatos a partir de alcóxicarbonil azidas **S33.16**. Neste procedimento, um alquilo cloroformiato **S33.6** é feito reagir com uma azida, por exemplo azida de sódio, para dar a alcóxicarbonil azida **S33.16**. Este último composto é então com uma quantidade equimolar da amina $R'NH_2$ para dar o carbamato **S33.7**. A reacção é conduzida à temperatura ambiente em um solvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido, for exemplo como descrito em *Synthesis*, 1982, 404.

O Esquema **33**, Exemplo **8** ilustra a preparação de carbamatos por meio da reacção entre um álcool ROH e o derivado cloroformílico de uma amina **S33.17**. Neste procedimento, que está descrito em Synthetic Organic

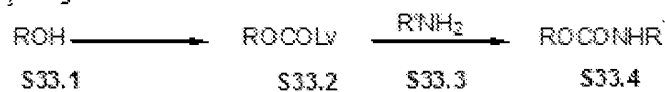
Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, pág. 647, os reagentes são combinados à temperatura ambiente em um solvente aprótico tal como acetonitrilo, na presença de uma base tal como trietilamina, para dar o carbamato **S33.7**.

O Esquema **33**, Exemplo **9** ilustra a preparação de carbamatos por meio da reacção entre um álcool ROH e um isocianato **S33.18**. Neste procedimento, que está descrito em Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, pág. 645, os reagentes são combinados à temperatura ambiente em um solvente aprótico tal como éter ou diclorometano e outros, para dar o carbamato **S33.7**.

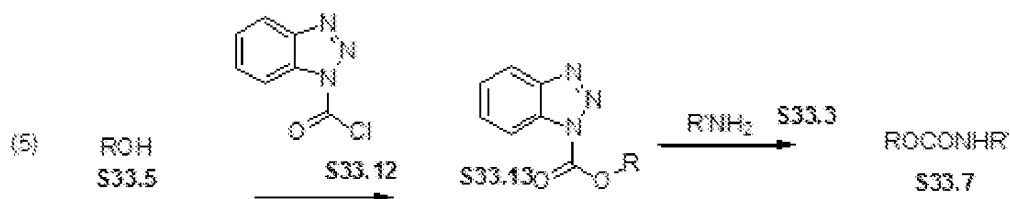
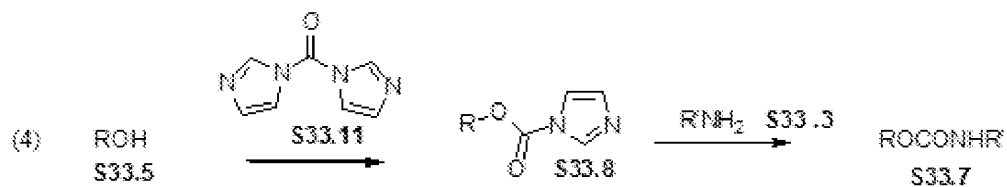
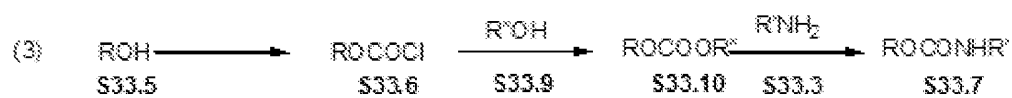
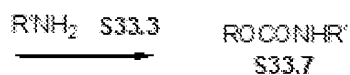
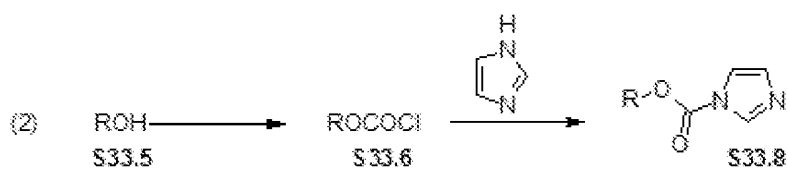
O Esquema **33**, Exemplo **10** ilustra a preparação de carbamatos por meio da reacção entre um álcool ROH e uma amina R'NH₂. Neste procedimento, que está descrito em *Chem. Lett.* 1972, 373, os reagentes são combinados à temperatura ambiente em um solvente orgânico aprótico tal como tetraidrofurano, na presença de uma base terciária tal como trietilamina e selênio. Monóxido de carbono é passado pela solução e a reacção continua para dar o carbamato **S33.7**.

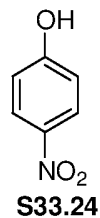
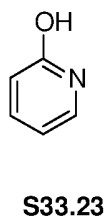
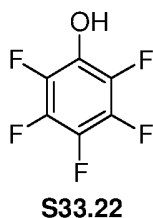
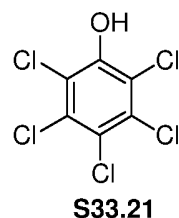
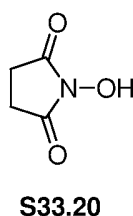
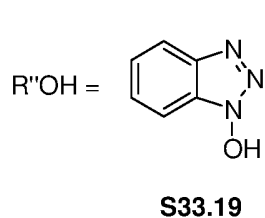
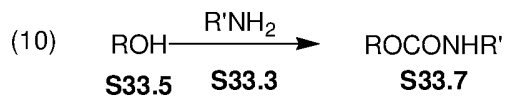
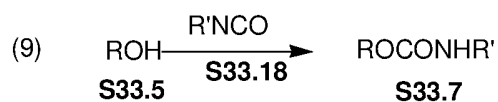
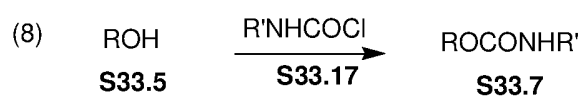
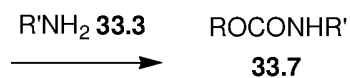
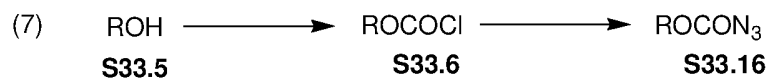
Esquema 33. Preparação de carbamatos

Reação geral:



Exemplo





Tradução: Esquema 33, Preparação de carbamatos e reacção geral; Exemplos

PREPARAÇÃO DE FOSFONATO BISAMIDATOS, MONOAMIDATOS, DIÉSTERES

E MONOÉSTERES CARBOALCOXI-SUBSTITUÍDOS

Encontram-se disponíveis vários métodos para a conversão de ácidos fosfónicos em amidatos e ésteres. Em um grupo de métodos, o ácido fosfónico é convertido em um intermediário ativado isolado tal como cloreto de fosforilo ou o ácido fosfónico é ativado *in situ* para reacção com uma amina ou hidroxilo composto.

A conversão de ácidos fosfónicos em cloretos de fosforilo é realizada por reacção com um cloreto de tionilo for exemplo como descrito em *J. Gen. Chem. USSR*, 1983, 53, 480, *Zh. Obschei Khim.*, 1958, 28, 1063 ou *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6144 ou por reacção com cloreto de oxalilo como descrito em *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3251 ou *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6144 ou por reacção com pentacloreto de fósforo, como descrito em *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 329 ou em *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372. Os cloretos de fosforila resultantes são então feitos reagir com aminas ou hidroxilo compostos na presença de uma base para dar os produtos do tipo amidato ou éster.

Ácidos fosfónicos são convertidos em derivados imidazolílicos activados por reacção com carbonilo diimidazol, como descrito em *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312 ou *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19:1885. Derivados de sulfoniloxi activados são obtidos pela reacção de ácidos fosfónicos com cloreto de triclorometilsulfonilo ou com cloreto de triisopropilbenzenossulfonilo, como descrito em *Tet. Lett.* (1996) 7857 ou *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8:663. Os derivados de sulfoniloxi activados são então feitos reagir com aminas ou hidroxilo compostos para dar amidatos ou

ésteres.

Alternativamente, o ácido fosfónico e a amina ou hidroxilo reagente são combinados da presença de um agente de acoplamento do tipo diimida. A preparação de amidatos e ésteres fosfónicos por meio de reacções de acoplamento na presença de diciclohexilo carbodiimida está descrita, por exemplo, em *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312 ou *Coll. Czech. Chem. Comm.* (1987) 52:2792. O uso de etildimetilaminopropil carbodiimida para activação e acoplamento de ácidos fosfónicos está descrito em *Tet. Lett.*, (2001) 42:8841 ou *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19:1885.

Foram descritos inúmeros reagentes de acoplamento adicionais para a preparação de amidatos e ésteres a partir de ácidos fosfónicos. Os agentes incluem Aldritiol-2 e PYBOP e BOP, como descrito em *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5214 e *J. Med. Chem.* (1997) 40:3842, mesitileno-2-sulfonil-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT), como descrito em *J. Med. Chem.* (1996) 39:4958, azida de difenilfosforilo, como descrito em *J. Org. Chem.* (1984) 49:1158, 1-(2,4,6-triisopropilbenzenossulfonil-3-nitro-1,2,4-triazol (TPSNT) como descrito em *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8:1013, hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfónio (BroP), como descrito em *Tet. Lett.*, (1996) 37:3997, 2-cloro-5,5-dimetil-2-oxo-1,3,2-dioxafosfinano, como descrito em *Nucleosides Nucleotides* 1995, 14, 871 e clorofosfato de difenilo, como descrito em *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1305.

Ácidos fosfónicos são convertidos em amidatos e ésteres por meio da reacção de Mitsunobu, onde o ácido

fosfónico e a amina ou hidroxilo reagente são combinados na presença de uma triarilo fosfonilo e um dialquilo azodicarboxilato. O procedimento está descrito em *Org. Lett.*, 2001, 3, 643 ou *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3842.

Ésteres fosfónicos também são obtidos pela reacção entre ácidos fosfónicos e compostos halo, na presença de uma base adequada. O método está descrito, por exemplo, em *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056 ou *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I*, 1993, 19, 2303 ou *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372 ou *Tet. Lett.*, 2002, 43, 1161.

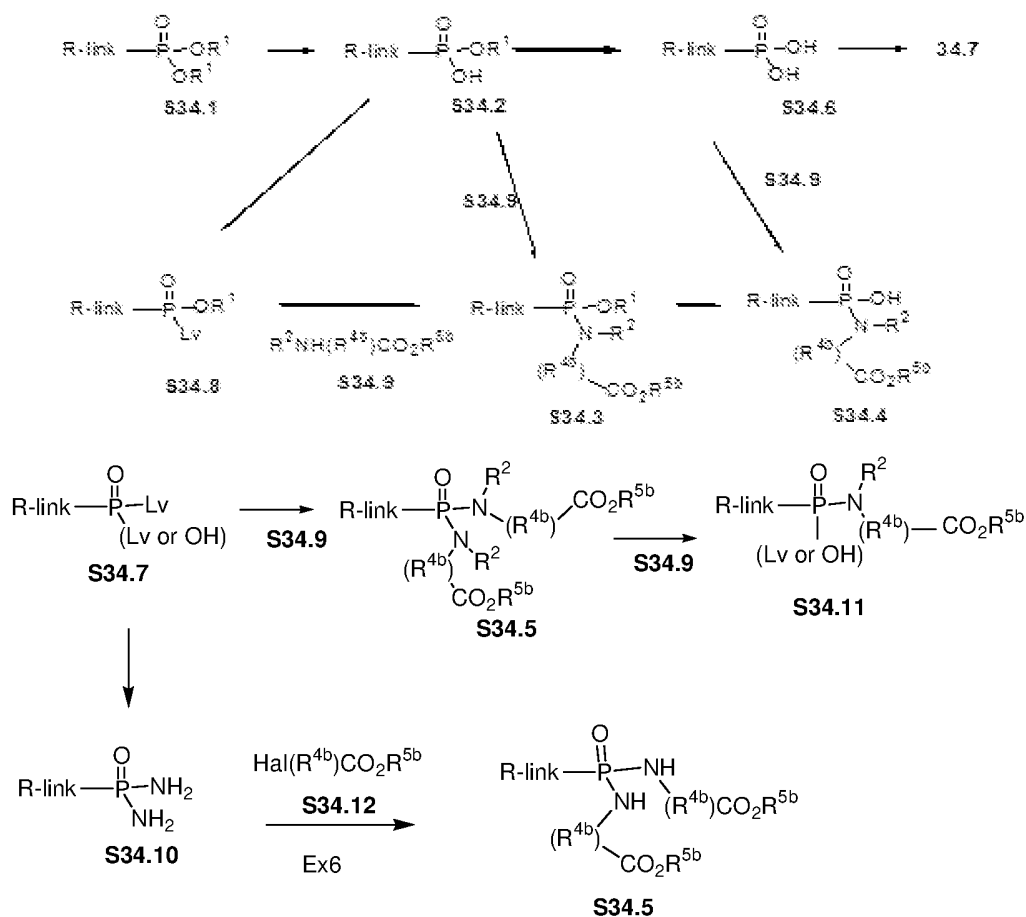
Os Esquemas **34–37** ilustram a conversão de ésteres fosfonato e ácidos fosfónicos em fosfonbisamidatos (Esquema **34**), fosfonamidatos (Esquema **35**), fosfonato monoésteres (Esquema **36**) e diésteres fosfonato, (Esquema **37**), carboalcoxi-substituídos. O Esquema 38 ilustra a síntese de reagentes do tipo gem-dialquilo amino fosfonato.

O Esquema **34** ilustra vários métodos para a conversão de fosfonato diésteres **S34.1** em fosfonbisamidatos **S34.5**. O diéster **S34.1**, preparado da maneira descrita anteriormente, é hidrolisado para dar o monoéster S34.2 ou o ácido fosfónico S34.6. Os métodos empregados para estas transformações estão descritos acima. O monoéster S34.2 é convertido no monoamidato **S34.3** por reacção com um aminoéster S34.9, onde o grupo R^2 é H ou alquilo; o grupo R^{4b} é uma porção alquileno divalente tal como, por exemplo, $CHCH_3$, $CHCH_2CH_3$, $CH(CH(CH_3)_2)$, $CH(CH_2Ph)$ e outros ou um grupo cadeia lateral presente em aminoácidos naturais ou modificados; e o grupo R^{5b} é C_1 – C_{12} alquilo, tal como metilo etilo propilo isopropilo

ou isobutilo; C_6-C_{20} arilo, tal como fenilo ou fenilo substituído; ou C_6-C_{20} ariloalquilo, tal como benzilo ou benzidrilo. Os reagentes são combinados na presença de um agente de acoplamento tal como uma carbodiimida, for exemplo diciclohexilo carbodiimida, como descrito em *J. Am. Chem. Soc.*, (1957) 79:3575, opcionalmente na presença de um agente de activação tal como hidroxibenzotriazol, para dar o produto amidato **S34.3**. A reacção formadora de amidato também é efetuada na presença de agentes de acoplamento tal como BOP, como descrito em *J. Org. Chem.* (1995) 60:5214, Aldrithiol, PYBOP e agentes de acoplamento similares usados para a preparação de amidas e ésteres. Alternativamente, os reagentes S34.2 e S34.9 são transformados no monoamidato S34.3 por meio de uma reacção de Mitsunobu. A preparação de amidatos por meio da reacção de Mitsunobu está descrita em *J. Med. Chem.* (1995) 38:2742. Quantidades equimolares dos reagentes são combinadas em um solvente inerte tal como tetraidrofurano na presença de uma triarilo fosfina e um dialquilo azodicarboxilato. O monoamidato éster S34.3 assim obtido é então transformado no amidato de ácido fosfónico S34.4. As condições usadas para a reacção de hidrólise dependem da natureza do grupo R^1 , como descrito anteriormente. O amidato de ácido fosfónico S34.4 é então feito reagir com um aminoéster S34.9, como descrito acima, para dar o produto bisamidato S34.5, onde os substituintes amino são iguais ou diferentes. Alternativamente, o ácido fosfónico S34.6 pode ser tratado simultaneamente com dois reagentes do tipo amino éster diferentes, isto é, S34.9 onde R^2 , R^{4b} ou R^{5b} são diferentes. A mistura resultante dos produtos bisamidato S34.5 pode ser então separada, por

exemplo por cromatografia.

Esquema 34



Um exemplo deste procedimento está mostrado no Esquema 34, Exemplo 1. Neste procedimento, um dibenzilo fosfonato **S34.14** é feito reagir com diazabicciclooctano (DABCO) em tolueno ao refluxo, como descrito em *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 2946, para dar o monobenzila fosfonato **S34.15**. O produto é então feito reagir com quantidades equimolares de alaninato de etilo **S34.16** e diciclohexilo carbodiimida em piridina, para dar o produto amidato **S34.17**. O grupo benzilo é então removido, por exemplo por hidrogenólise sobre um catalisador de paládio, para dar o

produto monoácido S34.18 que pode ser instável segundo *J. Med. Chem.* (1997) 40(23):3842. Este composto **S34.18** é então feito reagir em uma reacção de Mitsunobu com etila leucinato **S34.19**, trifenilo fosfina e dietilazodicarboxilato, como descrito em *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2742, para produzir o produto bisamidato **S34.20**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando no lugar do leucinato de etilo **S34.19** ou do alaninato de etilo **S34.16**, diferentes aminoésteres **S34.9**, são obtidos os produtos S34.5 correspondentes.

Alternativamente, o ácido fosfónico S34.6 é convertido no bisamidato S34.5 pelo uso das reacções de acoplamento descritas acima. A reacção é realizada em uma etapa, em cujo caso os substituintes relacionados com azoto presentes no produto S34.5 são os mesmos ou em duas etapas, em cujo caso os substituintes relacionados com azoto podem ser diferentes.

Um exemplo do método está mostrado no Esquema 34, Exemplo 2. Neste procedimento, um ácido fosfónico S34.6 é feito reagir em uma solução de piridina com um excesso de fenilalaninato etilo **S34.21** e dicitclohexilcarbodiimida, por exemplo como descrito em *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 1063, para dar o produto bisamidato **S34.22**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar do fenilalaninato de etilo, diferentes aminoésteres **S34.9**, são obtidos os produtos S34.5 correspondentes.

Como uma outra alternativa, o ácido fosfónico S34.6

é convertido no derivado S34.7 mono- ou bis-ativado, onde Lv é um grupo deslocável tal como cloro, imidazolilo triisopropilbenzenossulfonilóxi etc. A conversão de ácidos fosfónicos em cloretos **S34.7** (Lv = Cl) é efetuada por reacção com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo e outros, como descrito em Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, pág. 17. A conversão de ácidos fosfónicos em monoimidazolidas **S34.7** (Lv = imidazolil) está descrita em *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284 e em *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312. Alternativamente, o ácido fosfónico é ativado por reacção com cloreto de triisopropilbenzenossulfonilo como descrito em *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 10, 1885. O produto ativado é então feito reagir com o aminoéster S34.9, na presença de uma base, para dar o bisamidato S34.5. A reacção é realizada em uma etapa, em cujo caso os substituintes azoto presentes no produto S34.5 são os mesmos ou em duas etapas, via o intermediário S34.11, em cujo caso os substituintes azoto podem ser diferentes.

Exemplos destes métodos estão mostrados no Esquema 34, Exemplos 3 e 5. No procedimento ilustrado no Esquema 34, Exemplo 3, um ácido fosfónico S34.6 é feito reagir com dez equivalentes molares de cloreto de tionilo, como descrito em *Zh. Obschei Khim.*, 1958, 28, 1063, para dar o dicloro composto S34.23. O produto é então feito reagir à temperatura de refluxo em um solvente apróptico polar tal como acetonitrilo e na presença de uma base tal como trietilamina, com serinato de butilo **S34.24** para dar o produto bisamidato **S34.25**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de serinato de butilo **S34.24**, diferentes aminoésteres **S34.9**, são obtidos os produtos S34.5 correspondentes.

No procedimento ilustrado no Esquema 34, Exemplo 5, o ácido fosfónico S34.6 é feito reagir, como descrito em *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312, com carbonilo diimidazol para dar a imidazolida **S34.S32**. O produto é então feito reagir em solução de acetonitrilo à temperatura ambiente, com um equivalente molar de etila alaninato **S34.33** para dar o produto de monodeslocamento S34.S34. Este último composto é então feito reagir com carbonilo diimidazol para produzir o intermediário activado S34.35 e o produto é então feito reagir, nas mesmas condições, com N-metilalaninato de etilo **S34.33a** para dar o produto bisamidato **S34.36**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de etila alaninato **S34.33** ou N-metilalaninato de etilo **S34.33a**, diferentes aminoésteres **S34.9**, são obtidos os produtos **S34.5** correspondentes.

O intermediário monoamidato **S34.3** também é preparado a partir do monoéster **S34.2** primeiro convertendo o monoéster no derivado activado S34.8 onde Lv é um grupo deslocável tal como halo, imidazolilo etc., usando os procedimentos descritos acima. O produto **S34.8** é então feito reagir com um aminoéster **S34.9** na presença de uma base tal como piridina, para dar um produto intermediário monoamidato **S34.3**. Este último composto é então convertido, por remoção do grupo R¹ e acoplamento do produto com o aminoéster **S34.9**, como descrito acima, no bisamidato **S34.5**.

Um exemplo deste procedimento, em que o ácido fosfónico é activado por conversão do cloro derivado **S34.26**, está mostrado no Esquema 34, Exemplo 4. Neste procedimento, o éster monobenzílico fosfónico **S34.15** é feito reagir, em diclorometano, com cloreto de tionilo como descrito em *Tet. Letters.*, 1994, 35, 4097, para dar o cloreto de fosforila **S34.26**. O produto é então feito reagir em solução de acetonitrilo à temperatura ambiente com um equivalente molar de 3-amino-2-metilpropionato de etilo **S34.27** para dar o produto monoamidato **S34.28**. Este último composto é hidrogenado em acetato de etilo sobre um catalisador de 5% paládio sobre carbono para produzir o produto monoácido **S34.29**. O produto é submetido a um procedimento de acoplamento de Mitsunobu, com quantidades equimolares de alaninato de butilo **S34.30**, dietilazodicarboxilato de trifenilfosfina, e trietilamina em tetraidrofurano, para dar o produto bisamidato **S34.31**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de 3-amino-2-metilpropionato de etila **S34.27** ou alaninato de butila **S34.30**, diferentes aminoésteres **S34.9**, são obtidos os produtos **S34.5** correspondentes.

O derivado de ácido fosfónico activado **S34.7** também é convertido no bisamidato **S34.5** via o diamino composto **S34.10**. A conversão de derivados de ácido fosfónico activados tais como cloretos de fosforilo nos amino análogos **S34.10** correspondentes, por reacção com amoníaco, está descrita em Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976. O bisamino composto **S34.10** é então feito reagir a temperatura elevada com um haloéster **S34.12** (Hal =

halogéneo, isto é, F, Cl, Br, I), em um solvente orgânico polar tal como dimetilformamida, na presença de uma base tal como 4, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) ou carbonato de potássio, para dar o bisamidato **S34.5**. Alternativamente, **S34.6** pode ser tratado simultaneamente com dois reagentes amino éster diferentes, isto é, **S34.12** onde R^{4b} ou R^{5b} são diferentes. A mistura resultante de produtos bisamidato **S34.5** pode ser então separada, por exemplo por cromatografia.

Um exemplo deste procedimento está mostrado no Esquema 34, Exemplo 6. Neste método, um diclorofosfonato **S34.23** é feito reagir com amoníaco para dar a diamida **S34.37**. A reacção é realizada em solução aquosa, alcoólica aquosa ou alcoólica, à temperatura de refluxo. O diamino composto resultante é então feito reagir com dois equivalentes molares de 2-bromo-3-metilbutirato de etilo **S34.38**, em um solvente orgânico polar tal como N-metilpirrolidinona a cerca de 150°C, na presença de uma base tal como carbonato de potássio e opcionalmente na presença de uma quantidade catalítica de iodeto de potássio, para dar o produto bisamidato **S34.39**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de 2-bromo-3-metilbutirato de etilo **S34.38**, diferentes haloésteres **S34.12** são obtidos os produtos **S34.5** correspondentes.

Os procedimentos mostrados no Esquema 34 também se aplicam à preparação de bisamidatos em que a porção aminoéster incorpora diferentes grupos funcionais. O Esquema 34, Exemplo 7 ilustra a preparação de bisamidatos derivados de tirosina. Neste procedimento, a monoimidazolidina **S34.32** é

feita reagir com tirosinato de propilo **S34.40**, como descrito no Exemplo 5, para dar o monoamidato **S34.41**. O produto é feito reagir com carbonil diimidazol para dar a imidazolidina **S34.42** e este material é feito reagir com mais outro equivalente molar de tirosinato de propilp para produzir o produto bisamidato **S34.43**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de tirosinato de propilo **S34.40**, diferentes aminoésteres **S34.9**, são obtidos os produtos S34.5 correspondentes. Os aminoésteres empregados nos dois estágios do procedimento acima podem ser iguais ou diferentes, de modo que são preparados bisamidatos com os mesmos substituintes amino ou com substituintes amino diferentes.

O Esquema 35 ilustra métodos para a preparação de fosfonato monoamidatos.

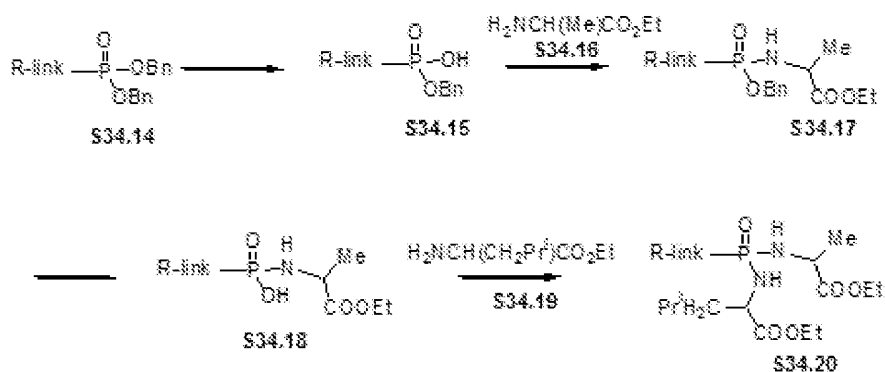
Em um procedimento, a monoéster fosfonato **S34.1** é convertido, como descrito no Esquema 34, no derivado activado S34.8. Este composto é então feito reagir, como descrito acima, com um aminoéster S34.9, na presença de uma base, para dar o produto monoamidato **S35.1**.

O procedimento está ilustrado no Esquema 35, Exemplo 1. Neste método, um fosfonato de monofenilo **S35.7** é feito reagir, por exemplo, com cloreto de tionilo como descrito em *J. Gen. Chem. USSR.*, 1983, 32, 367, para dar o cloro produto **S35.8**. O produto é então feito reagir, como descrito no Esquema 34, com alaninato de etilo **S3**, para dar o amidato **S35.10**.

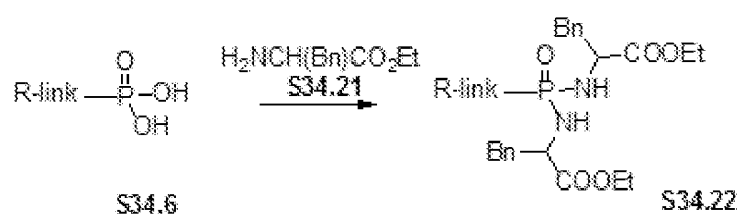
Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de alaninato de etila **S35.9**, diferentes aminoésteres **S34.9**, são obtidos os produtos S35.1 correspondentes.

Alternativamente, o monoéster fosfonato **S34.1** é acoplado, como descrito no Esquema 34, com um aminoéster **S34.9** para produzir o amidato S35.1. Se necessário, o substituinte R^1 é então alterado, por clivagem inicial para dar o ácido fosfônico S35.2. Os procedimentos para esta transformação dependem da natureza do grupo R^1 e estão descritos acima. O ácido fosfônico é então transformado no produto amidato de éster S35.3, por reacção com o hidroxilo composto R^3OH , onde o grupo R^3 é arilo, heterociclo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo etc., usando os mesmos procedimentos de acoplamento (carbodiimida, Aldrithiol-2, PYBOP, reacção de Mitsunobu etc.) descritos no Esquema 34 para o acoplamento de aminas e ácidos fosfônicos.

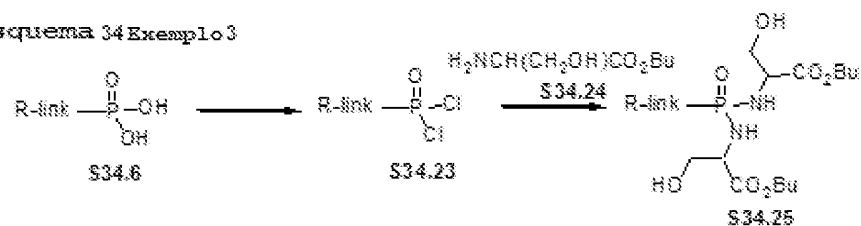
Esquema34Exemplos



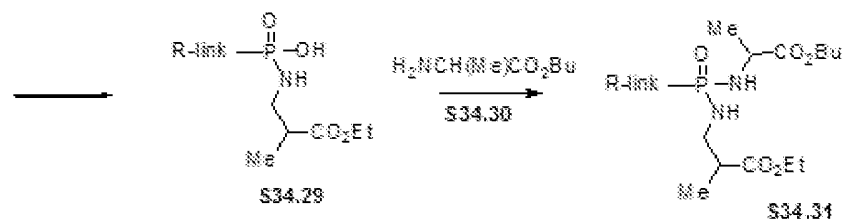
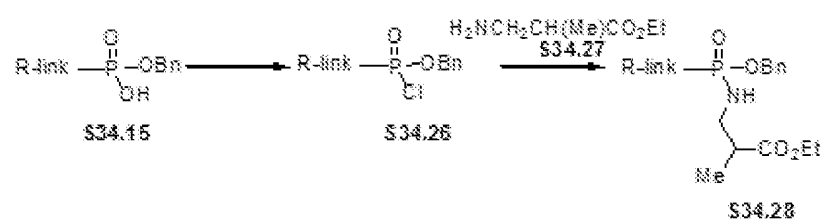
Esquema 34 Exemplo 2



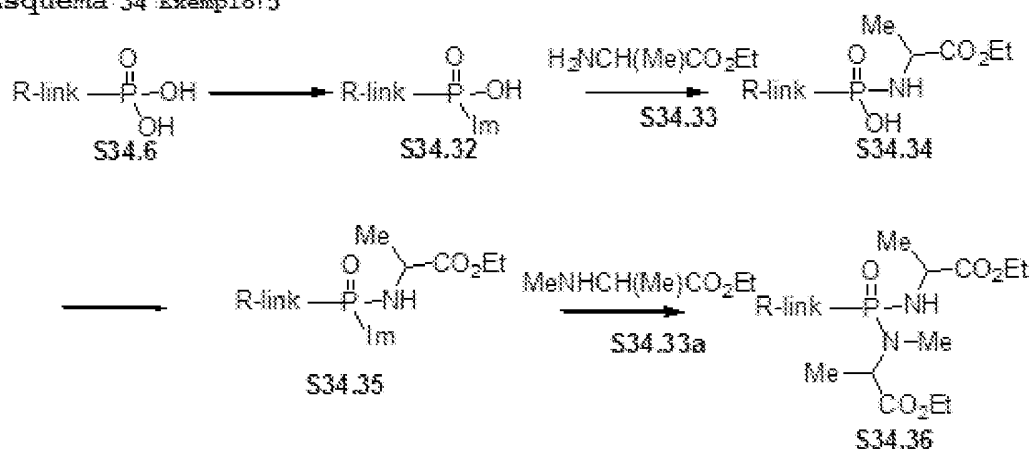
Esquema 34 Exemplo 3



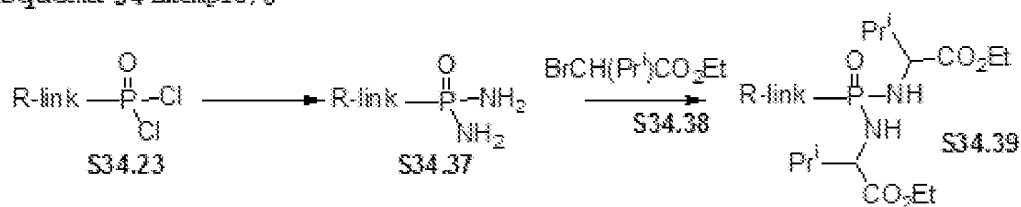
Esquema 34 Exemplo 4



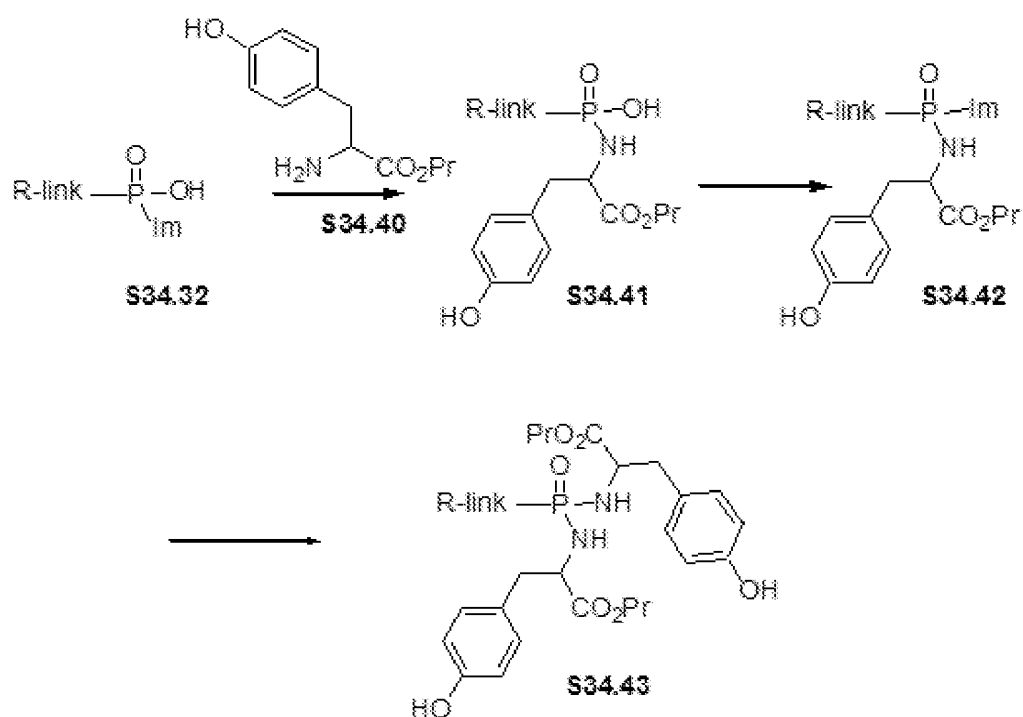
Esquema 34 Exemplo 5



Esquema 34 Exemplo 6



Esquema 34 Exemplo 7



Exemplos deste método estão mostrados no Esquema 35, Exemplos 2 e 3. Na sequência mostrada no Exemplo 2, um fosfonato de monobenzilo **S35.11** é transformado por reacção com alaninato de etilo, usando um dos métodos descritos acima, no monoamidato **S35.12**. O grupo benzilo é então removido por hidrogenação catalítica em solução de acetato de etilo sobre um catalisador de 5% paládio sobre carbono, para dar o amidato de ácido fosfónico **S35.13**. O produto é então feito reagir em solução de diclorometano à temperatura ambiente com quantidades equimolares de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e trifluoretanol **S35.14**, for exemplo como descrito em *Tet. Lett.*, 2001, 42, 8841, para dar o éster amidato **S35.15**.

Na sequência mostrada no Esquema 35, Exemplo 3, o monoamidato **S35.13** é acoplado, em solução de tetraidrofurano à temperatura ambiente, com quantidades equimolares de diciclohexil carbodiimida e 4-hidroxi-N-metilpiperidina **S35.16**, para produzir o produto amidato éster **S35.17**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar do produto alaninato de etilo **S35.12** diferentes monoácidos **S35.2** e no lugar de trifluoretanol **S35.14** ou 4-hidroxi-N-metilpiperidina **S35.16**, diferentes hidroxilo compostos R^3OH , são obtidos os produtos **S35.3** correspondentes.

Alternativamente, o éster fosfonato activado **S34.8** é feito reagir com amoníaco para dar o amidato **S35.4**. O produto é então feito reagir, como descrito no Esquema 34, com um haloéster **S35.5**, na presença de uma base, para produzir o

produto amidato **S35.6**. Se apropriado, a natureza do grupo R^1 é alterada, usando os procedimentos descritos acima, para dar o produto **S35.3**. O método está ilustrado no Esquema 35, Exemplo 4. Nesta sequência, o cloreto de monofenilfosforilo S35.18 é feito reagir, como descrito no Esquema 34, com amoníaco, para dar o amino produto **S35.19**. Este material é então feito reagir em solução de N-metilpirrolidinona a 170° com 2-bromo-3-fenilpropionato de butilo **S35.20** e carbonato de potássio, para dar o produto amidato **S35.21**.

Usando estes procedimentos, porém empregando, no lugar de 2-bromo-3-fenilpropionato de butilo **S35.20**, diferentes haloésteres **S35.5**, são obtidos os produtos S35.6 correspondentes.

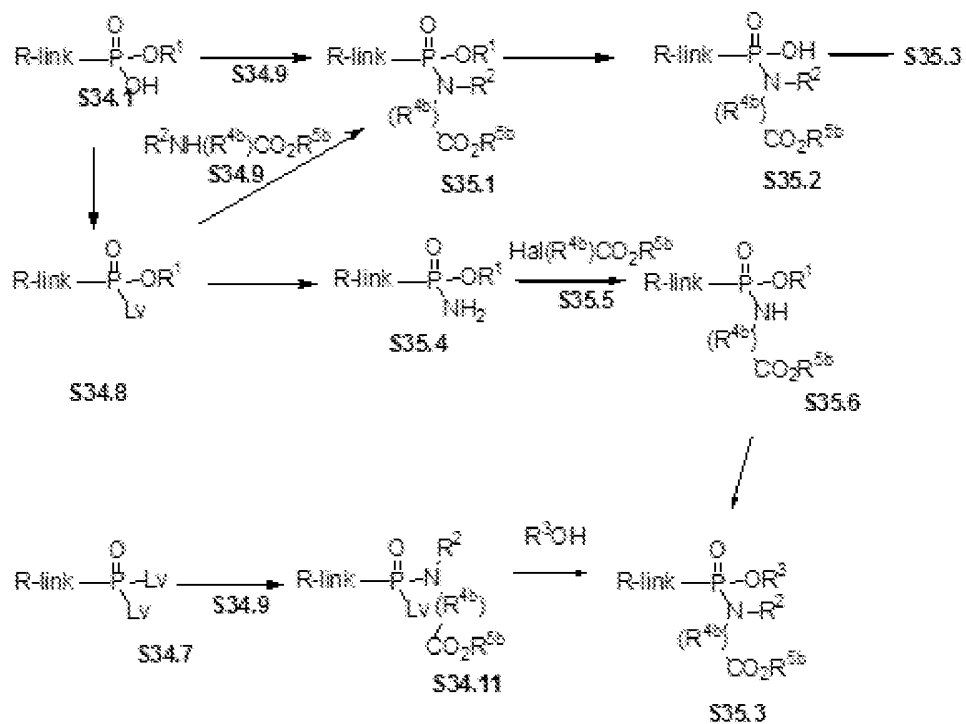
Os produtos monoamidato **S35.3** também são preparados a partir dos derivados de fosfonato duplamente ativados **S34.7**. Neste procedimento, cujos exemplos estão descritos em *Sinlett.*, 1998, 1, 73, o intermediário S34.7 é feito reagir com uma quantidade limitada do aminoéster S34.9 para dar o produto de mono-deslocamento S34.11. Este último composto é então feito reagir com o hidroxilo composto R^3OH em um solvente orgânico polar tal como dimetilformamida, na presença de uma base tal como diisopropiletilamina, para dar o monoamidato éster **S35.3**.

O método está ilustrado no Esquema 35, Exemplo 5. Neste método, o dicloreto de fosforilo S35.22 é feito reagir em solução de diclorometano com um equivalente molar de N-metilo tirosinato de etilo **S35.23** e dimetilaminopiridina, para gerar o monoamidato **S35.24**. O produto é então feito

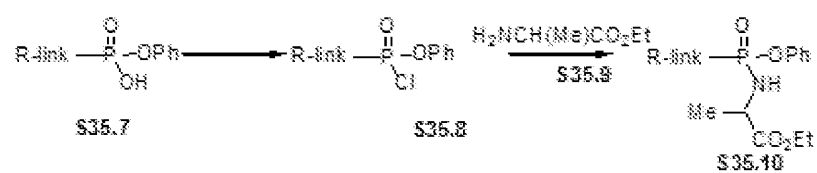
reagir com fenol **S35.25** em dimetilformamida contendo carbonato de potássio, para dar o produto éster amidato **S35.26**.

Usando estes procedimentos, porém empregando, no lugar de N-metilo tirosinato de etilo **S35.23** ou fenol **S35.25**, os aminoésteres **34.9** e/ou os hidroxilo compostos R^3OH , são obtidos os produtos S35.3 correspondentes.

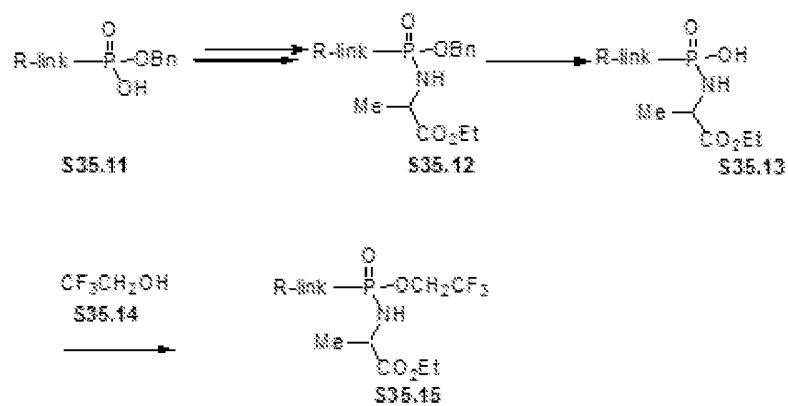
Esquema 35



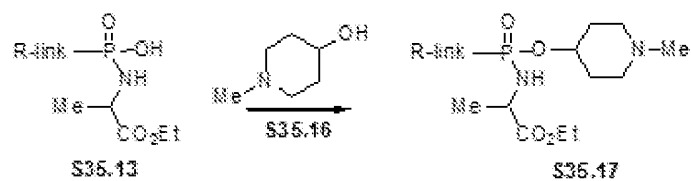
Esquema 35 Exemplo 1



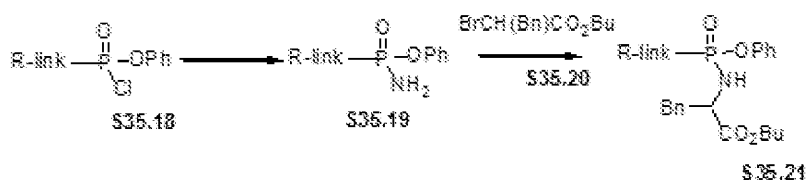
Esquema 35 Exemplo 2



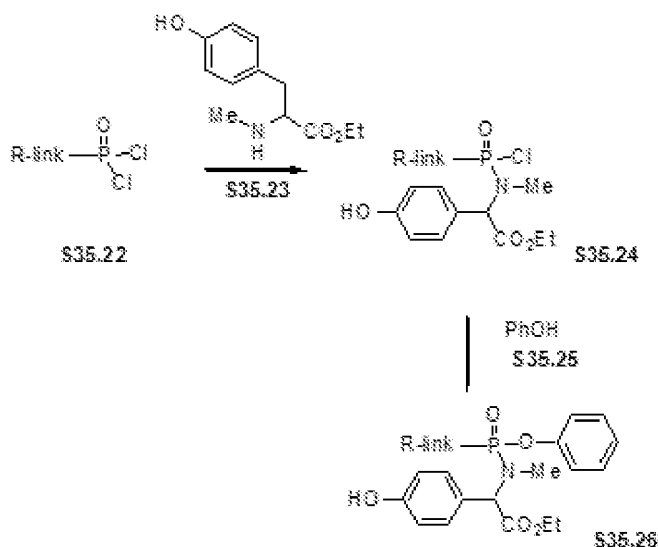
Exemplo 35 Exemplo 3



Esquema 35Exemplo4



Esquema 35Exemplo5



O Esquema 36 ilustra métodos para a preparação de fosfonato diésteres carboalcoxi-substituídos onde um dos grupos éster incorpora um substituinte carboalcoxi.

Em um procedimento, um monoéster fosfonato **S34.1**, preparado da maneira descrita acima, é acoplado, usando um dos métodos descritos acima, com um hidroxiéster S36.1, onde os grupos R^{4b} e R^{5b} são como descritos no Esquema 34. Por exemplo, quantidades equimolares dos reagentes são acopladas na presença de um carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida, como descrito em *Aust. J. Chem.*, 1963, 609, opcionalmente na presença de dimetilaminopiridina, como descrito em *Tet.*, 1999, 55, 12997. A reacção é conduzida em um solvente inerte à temperatura ambiente.

O procedimento está ilustrado no Esquema 36, Exemplo 1. Neste método, um fosfonato de monofenila **S36.9** é acoplado, em solução de diclorometano na presença de diciclohexilcarbodiimida, com 3-hidroxilo-2-metilpropionato de etilo **S36.10** para dar o dioéster fosfonato misto **S36.11**.

Usando este procedimento, porém empregando, no lugar de 3-hidroxilo-2-metilpropionato de etilo **S36.10**, diferentes hidroxiésteres **S33.1**, são obtidos os produtos **S33.2** correspondentes.

A conversão de um monoéster fosfonato **S34.1** em um diéster misto **S36.2** também é efetuada por meio de uma reacção de acoplamento de Mitsunobu com o hidroxiéster **S36.1**, como descrito em *Org. Lett.*, 2001, 643. Neste método, os reagentes **S34.1** e **S36.1** são combinados em um solvente polar tal como tetraidrofurano, na presença de uma triarilfosfina e um dialquilo azodicarboxilato, para dar o diéster misto **S36.2**. O substituinte R^1 é variado por clivagem, usando os métodos descritos anteriormente, para dar o produto monoácido **S36.3**. O produto é então acoplado, por exemplo usando métodos descritos acima, com o hidroxilo composto R^3OH , para dar o produto diéster **S36.4**.

O procedimento está ilustrado no Esquema 36, Exemplo 2. Neste método, um fosfonato de monoalilo **S36.12** é acoplado em solução de tetraidrofurano, na presença de trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato, com etila lactato **S36.13** para dar o diéster misto **S36.14**. O produto é feito reagir com cloreto de tris(trifenilfosfina) ródio (catalisador de Wilkinson) em acetonitrilo como descrito anteriormente, para remover o

grupo alilo e produzir o produto monoácido S36.15. Este último composto é então acoplado, em solução de piridina à temperatura ambiente, na presença de diciclohexilo carbodiimida, com um equivalente molar de 3-hidroxipiridina **S36.16** para dar o diéster misto **S36.17**.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar do etila lactato **S36.13** ou 3-hidroxipiridina, um hidroxiéster **S36.1** diferente e/ou um hidroxilo composto R^3OH diferente, são obtidos os produtos S36.4 correspondentes.

Os diésteres mistos S36.2 também são obtidos a partir dos monoésteres S34.1 via a intermediação dos monoésteres ativados S36.5. Neste procedimento, o monoéster **S34.1** é convertido no composto ativado S36.5 por reacção com, por exemplo, pentacloreto de fósforo, como descrito em *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 329 ou com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo ($Lv = Cl$) ou com cloreto de triisopropilbenzenossulfonilo em piridina, como descrito em *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 19, 1885 ou com carbonila diimidazol, como descrito em *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284. O monoéster ativado resultante é então feito reagir com o hidroxiéster **S36.1**, como descrito acima, para dar o diéster misto **S36.2**.

O procedimento está ilustrado no Esquema 36, Exemplo 3. Nesta sequência, um fosfonato de monofenilo **S36.9** é feito reagir, em solução de acetonitrilo a 70°C, com dez equivalentes de cloreto de tionilo para produzir o cloreto de fosforilo S36.19. O produto é então feito reagir com 4-carbamoil-2-hidroxibutirato de etilo **S36.20** em diclorometano

contendo trietilamina, para dar o diéster misto S36.21.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de 4-carbamoil-2-hidroxibutirato de etilo **S36.20**, diferentes hidroxieésteres **S36.1**, são obtidos os produtos S36.2 correspondentes.

Os fosfonato diésteres mistos também são obtidos por uma via alternativa para incorporação do grupo R^3O em intermediários **S36.3** onde a porção hidroxieéster já está incorporada. Neste procedimento, o intermediário monoácido **S36.3** é convertido no derivado activado **S36.6** onde Lv é um grupo deslocável tal como cloro, imidazol e outros, como descrito anteriormente. O intermediário activado é então feito reagir com o hidroxilo composto R^3OH , na presença de uma base, para dar o produto diéster misto **S36.4**.

O método está ilustrado no Esquema 36, Exemplo 4. Nesta sequência o fosfonato monoácido **S36.22** é feito reagir com cloreto de triclorometanossulfonilo em tetraidrofurano contendo colidina, como descrito em *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4648, para produzir o produto triclorometanossulfoniloxi S36.23. Este composto é feito reagir com 3-(morfolinometil)fenol **S36.24** em diclorometano contendo trietilamina, para dar o produto diéster misto S36.25.

Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de 3-(morfolinometil)fenol **S36.24**, diferentes álcoois R^3OH , são obtidos os produtos S36.4 correspondentes.

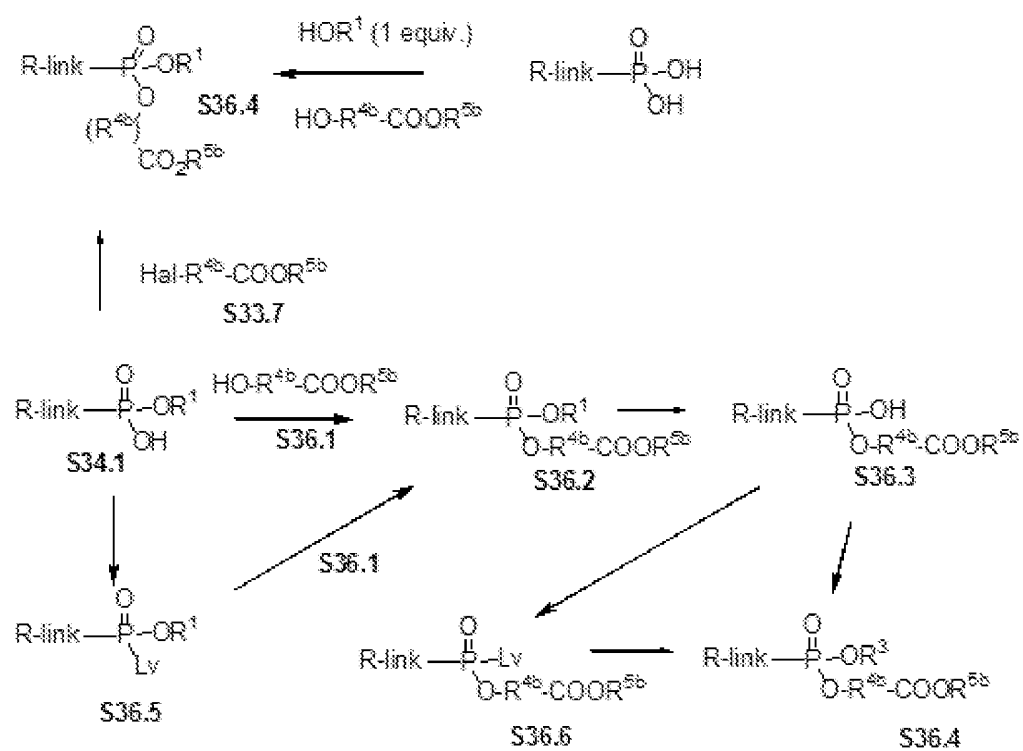
Os ésteres fosfonato S36.4 também são obtidos por

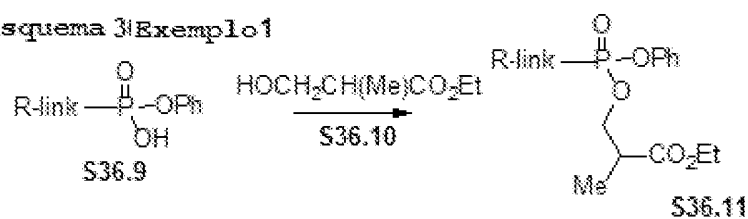
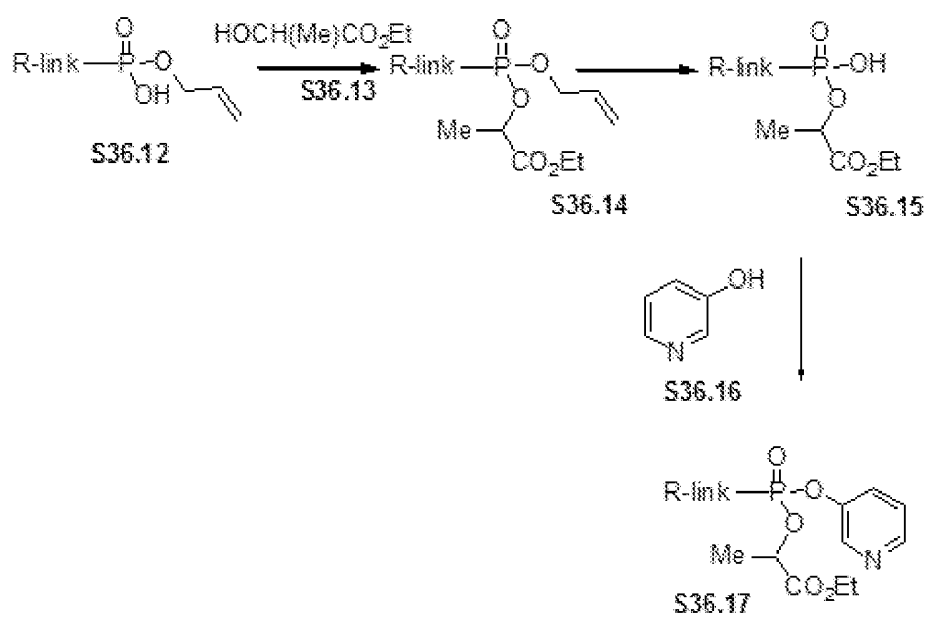
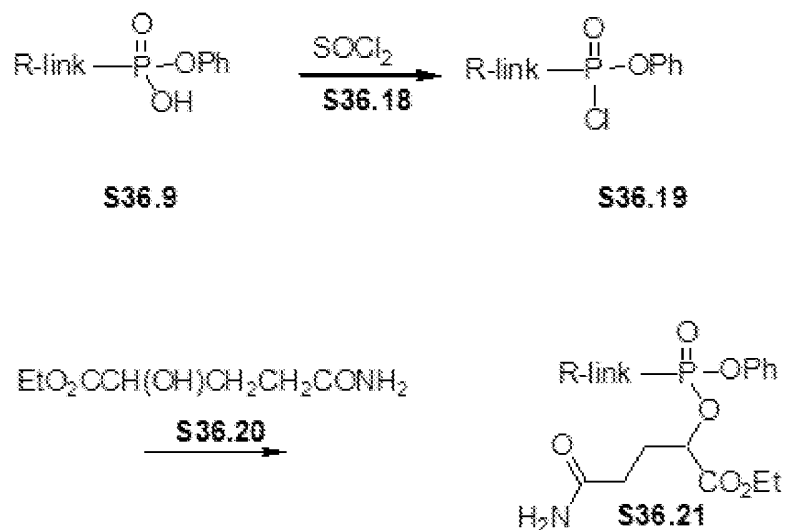
meio de reacções de alquilação efetuados nos monoésteres S34.1. A reacção entre o monoácido S34.1 e o haloéster S36.7 é realizada em um solvente polar na presença de uma base tal como diisopropiletilamina, como descrito em *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056 ou trietilamina, como descrito em *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372 ou em um solvente não-polar tal como benzeno, na presença de 18-coroa-6, como descrito em *Sin. Comm.*, 1995, 25, 3565.

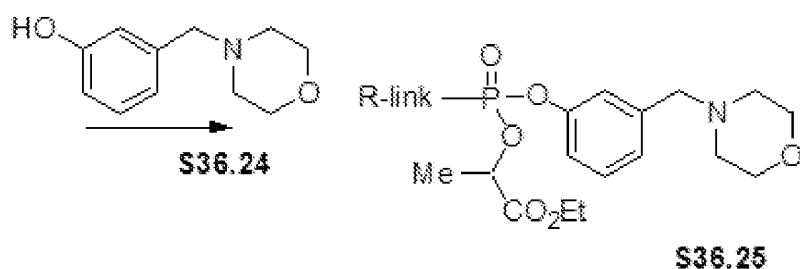
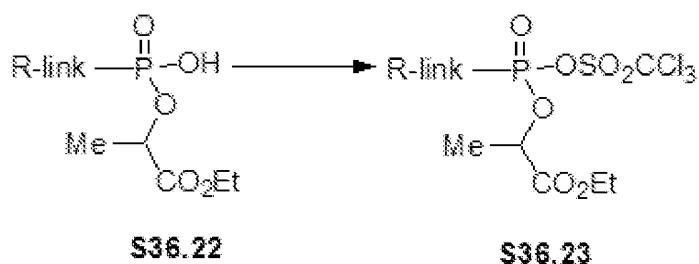
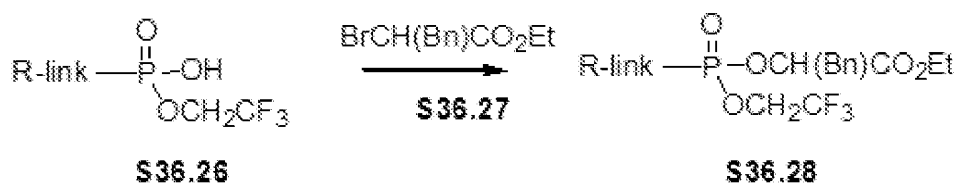
O método está ilustrado no Esquema 36, Exemplo 5. Neste procedimento, o monoácido S36.26 é feito reagir com etila 2-bromo-3-fenilpropionato **S36.27** e diisopropiletilamina em dimetilformamida a 80 °C para dar o produto diéster misto **S36.28**.

Usando o procedimento acima, porém empregando, no lugar de 2-bromo-3-fenilpropionato de etilo **S36.27**, diferentes haloésteres **S36.7**, são obtidos os produtos S36.4 correspondentes.

Esquema 36



Esquema 3 Exemplo 1**Esquema 3 Exemplo 2****Esquema 36 Exemplo 3**

Esquema 36 Exemplo 4**Esquema 36 Exemplo 5**

O Esquema 37 ilustra métodos para a preparação de fosfonato diésteres onde ambos os substituintes éster incorporam grupos carboalcoxi.

Os compostos são preparados directamente ou indirectamente a partir dos ácidos fosfónicos S34.6. Em uma alternativa, o ácido fosfónico é acoplado com o hidroxiéster S37.2, usando as condições descritas anteriormente nos Esquemas 34-36, tais como reacções de acoplamento usando diciclohexilcarbodiimida ou reagentes similares ou nas

condições da reacção de Mitsunobu, para dar o produto diéster S37.3 onde os substituintes éster são iguais.

Este método está ilustrado no Esquema 37, Exemplo 1. Neste procedimento, o ácido fosfónico S34.6 é feito reagir com três equivalentes molares de lactato de butilo **S37.5** na presença de Aldrithiol-2 e trifenilfosfina em piridina a cerca de 70 °C, para dar o diéster **S37.6**.

Usando o procedimento acima, porém empregando, no lugar de lactato de butilo **S37.5**, diferentes hidroxiésteres **S37.2**, são obtidos os produtos S37.3 correspondentes.

Alternativamente, os diésteres S37.3 são obtidos por alquilação do ácido fosfónico S34.6 com um haloéster S37.1. A reacção de alquilação é efetuada da maneira descrita no esquema 36 para a preparação dos ésteres S36.4.

Este método está ilustrado no Esquema 37, Exemplo 2. Neste procedimento, o ácido fosfónico S34.6 é feito reagir com um excesso de 3-bromo-2-metilpropionato de etilo **S37.7** e diisopropiletilamina em dimetilformamida a cerca de 80 °C, como descrito em *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056, para produzir o diéster S37.8.

Usando o procedimento acima, porém empregando, no lugar de 3-bromo-2-metilpropionato de etilo **S37.7**, diferentes haloésteres **S37.1**, são obtidos os produtos S37.3 correspondentes.

Os diésteres S37.3 também são obtidos por reacções de deslocamento de derivados ativados S34.7 do ácido fosfónico com os hidroxiésteres S37.2. A reacção de

deslocamento é efetuada em um solvente polar na presença de uma base adequada, como descrito no Esquema 36. A reacção de deslocamento é realizada na presença de um excesso do hidroxieéster, para dar o produto diéster S37.3 onde os substituintes éster são iguais ou sequencialmente com quantidades limitadas de hidroxieésteres diferentes, para preparar os diésteres S37.3 onde os substituintes éster são diferentes.

Os métodos estão ilustrados no Esquema 37, Exemplos 3 e 4. Como mostrado no exemplo 3, o dicloreto de fosforila S35.22 é feito reagir com três equivalentes molares de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propionato de etilo **S37.9** em tetraidrofurano contendo carbonato de potássio, para obter o produto diéster S37.10.

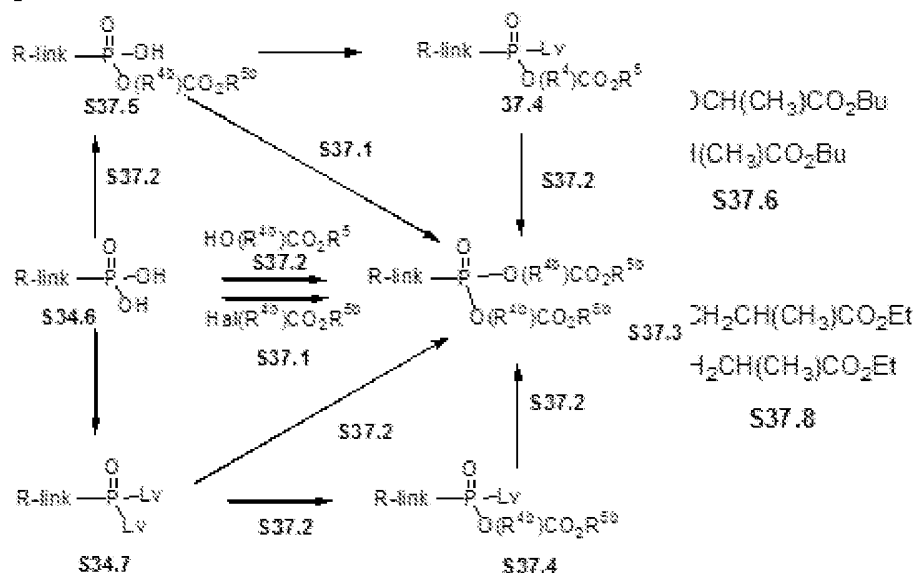
Usando o procedimento acima, porém empregando, no lugar de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propionato de etilo **S37.9**, diferentes hidroxieésteres **S37.2**, são obtidos os produtos S37.3 correspondentes.

O Esquema 37, Exemplo 4 representa a reacção de deslocamento entre quantidades equimolares do dicloreto de fosforilo S35.22 e 2-metil-3-hidroxipropionato de etilo **S37.11**, para dar o produto monoéster **S37.12**. A reacção é conduzida em acetonitrilo a 70° na presença de diisopropiletilamina. O produto **S37.12** é então feito reagir, nas mesmas condições, com um equivalente molar de etila lactato S37.13, para dar o produto diéster **S37.14**.

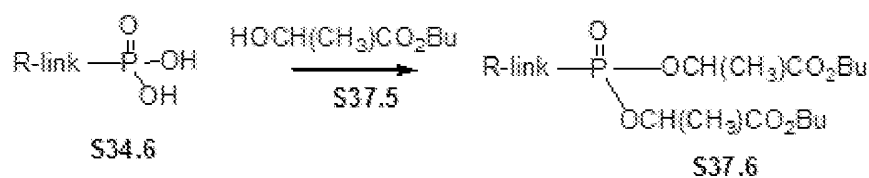
Usando os procedimentos acima, porém empregando, no lugar de 2-metil-3-hidroxipropionato de etilo **S37.11** e

lactato de etilo **S37.13**, reacções sequenciais com diferentes hidroxiésteres **S37.2**, são obtidos os produtos **S37.3** correspondentes.

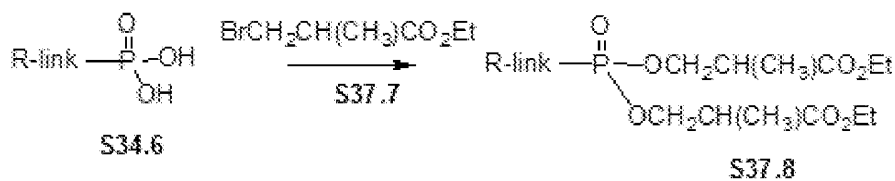
Esquema: 37



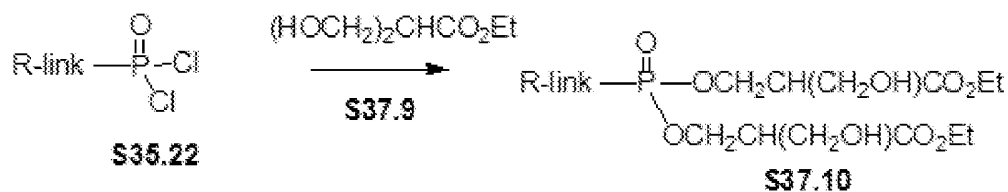
Esquema 37Exemplo1



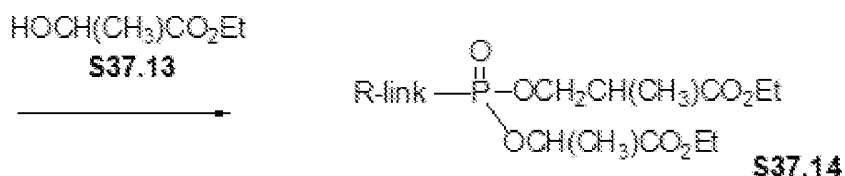
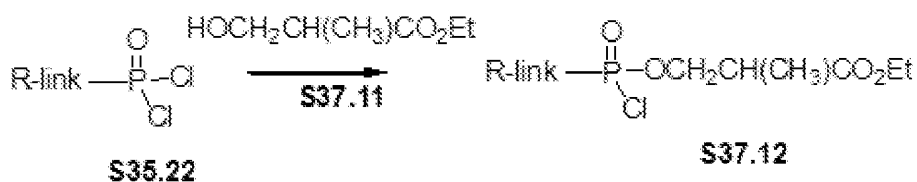
Esquema 37Exemplo2



Esquema 37 Exemplo 3



Esquema 37 Exemplo 4

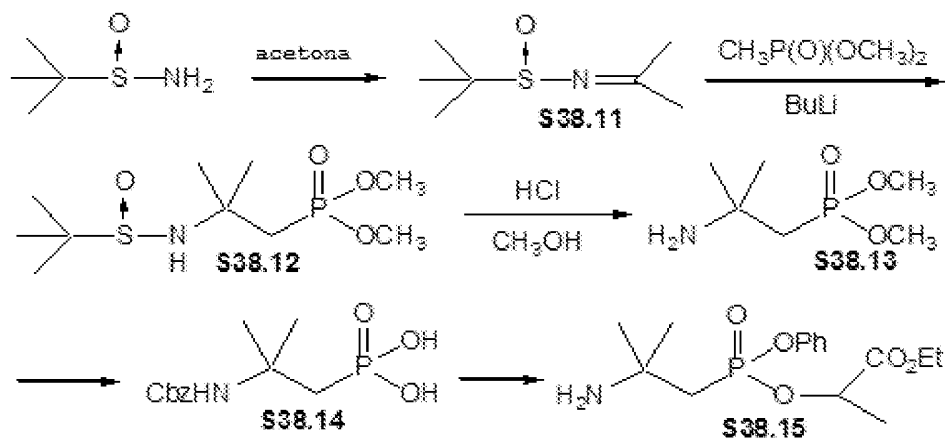


Tradução: Esquema, exemplo, ligação.

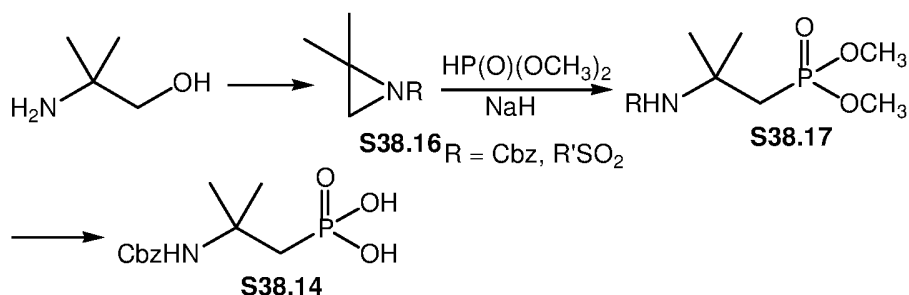
Intermediários do tipo ácido 2,2-Dimetil-2-aminoetilfosfônico podem ser preparados pela via no esquema 5. Condensação 2-metil-2-propanesulfinamida com acetona dá a sulfinilimina **S38.11** (*J. Org. Chem.* **1999**, 64, 12). A adição de dimetilmetilfosfonato de lítio a **S38.11** dá **S38.12**. Metanólise ácida de **S38.12** dá a amina **S38.13**. Proteção da amina com o grupo Cbz e remoção de grupos metila dá o ácido fosfônico **S38.14**, que pode ser convertido no **S38.15** (Esquema 38a) desejado usando métodos descritos acima. Uma síntese alternativa do composto **S38.14** também está mostrada no esquema 38b. 2-amino-2-metil-1-propanol comercialmente disponíveis é convertido nas aziridinas **S38.16** de acordo com métodos da literatura (*J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5813; *Sin. Lett.* **1997**, 8, 893). Abertura da aziridina com fosfito dá

S38.17 (*Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1623). Reproteção de **S38.17** dá **S38.14**.

Esquema 38a



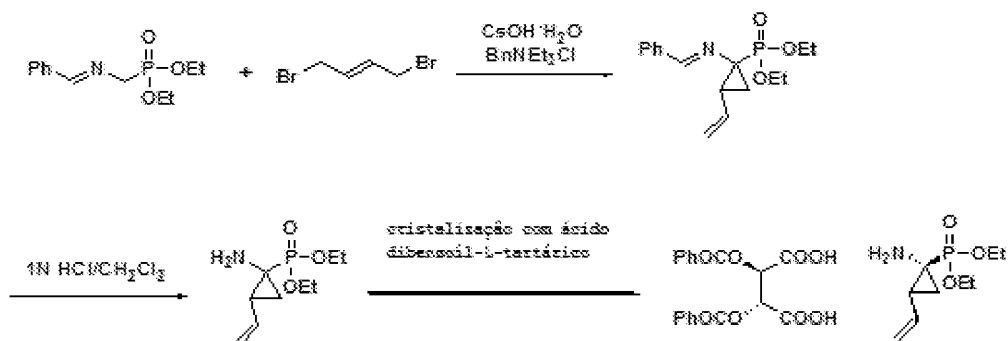
Esquema 38b



EXEMPLOS

Preparação de intermediários P1:

1. Síntese e resolução de sal dietil(1S, 2R)-1-amino-2-etenilciclopropano-1-fosfonato do ácido dibenzoil-L-tartárico



Uma solução de dietil-(N-benzilidenoaminometil)fosfonato (50 g, 196 mmol), trans-1,4-dibromo-2-buteno (50 g, 235 mmol) e cloreto de benziltriethylamônio (4,5 g, 19,6 mmol) em diclorometano (1,0 l) foi agitada à temperatura ambiente usando um agitador mecânico quando hidróxido de cézio monoidratado (82 g, 490 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por 18 horas e depois disso foi adicionada uma outra porção de hidróxido de cézio monoidratado (82 g, 490 mmol). A mistura resultante foi agitada por 24 horas. Os sais foram então removidos por filtração através de um chumaço de celite 521 e o filtrado foi deixado agitar com HCl aquoso 1 N à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura resultante foi filtrada através de um chumaço de celite 521 e as duas fases do filtrado foram separadas. A fracção orgânica foi extraída com HCl aquoso 1 N (250 ml x 1). As fracções aquosas foram lavadas com diclorometano (250 ml x 1) e as fracções aquosas combinadas foram agitadas com acetato de etilo (500 ml) enquanto 84 g (1 mol) de NaHCO₃ eram adicionados cuidadosamente seguidos de NaCl em excesso até a mistura ficar saturada. Depois que a mistura resultante foi filtrada através de um chumaço de celite 521 para remover o excesso de NaCl e um pouco de alcatrão, as duas camadas foram separadas e a fracção aquosa foi extraída mais uma vez com acetato de

etilo (250 ml x 2). Os extractos orgânicos foram lavados com solução saturada de NaCl (250 ml x 1), combinados, secos (MgSO_4) e concentrados para obter ~ 16,5 - 17 g da amina bruta.

A amina bruta foi parcialmente purificada por cromatografia em coluna usando 165 - 170 g de gel de sílica eluindo com acetato de etilo (100%, ~ 500 ml) seguido de 5% de metanol em acetato de etilo (~1200 ml). As fracções contendo o produto foram reunidas e concentradas, o que resultou em 11,5 -12 g de amina parcialmente purificada.

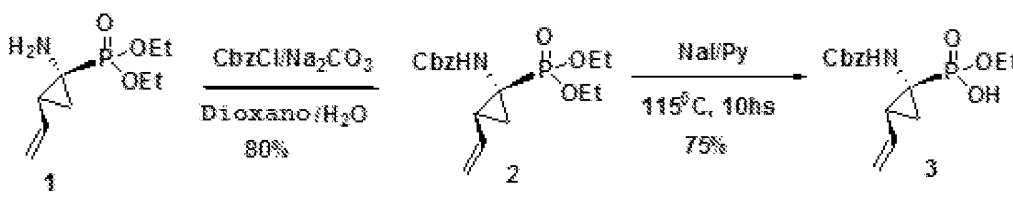
A esta amina foi adicionada uma solução de 18,8 - 19,6 g (1 mol eq.) de ácido dibenzoil-L-tartárico em 151,5 - 158 ml de acetonitrilo (5 vezes a quantidade do sal). A mistura foi aquecida até se transformar em uma solução e arrefecida lentamente à temperatura ambiente para obter sólidos. Depois de uma noite, os sólidos foram recolhidos por filtração e lavados com acetonitrilo. Os sólidos recristalizados da mesma quantidade de acetonitrilo mais uma vez à temperatura ambiente para dar 10,5 - 11,5 g de sal opticamente puro: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (br, 2H), 8,11 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,64 (tt, $J = 7,5$ and 1,2 Hz, 2H), 7,51 (br t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 5,94 (s, 2H), 5,82 (dt, $J = 17,1$ and 9,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 17,1$ and 1,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, $J = 10,5$ and 1,2 Hz, 1H), 4,11-4,26 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,33-1,47 (m, 2H), 1,37 (dt, $J = 10,2$ and 7,2 Hz, 6H); ^{31}P RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 22,55.

Analítico: A pureza óptica da amina pode ser determinada por ^{31}P RMN da amida de Mosher em DMSO-d_6 . O

material recristalizado (25 mg) foi dissolvido em uma mistura de NaHCO_3 aquoso saturado (5 ml) e NaCl aquoso saturado (5 ml) e a amina livre foi extraída por diclorometano (10 ml x 2). Os extractos foram lavados uma vez com uma mistura de NaHCO_3 aquoso saturado (5 ml) e NaCl aquoso saturado (5 ml), secos (MgSO_4) e concentrados. A uma solução do resíduo e N,N -dimetilaminopiridina ($\sim 3,5$ mg) em piridina (0,1 ml) foi adicionado cloreto de (R)-(-)- α -metóxi- α -(trifluorometil)fenilacetilo à temperatura ambiente. Depois de agitar por 1,5 hora, a piridina foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em HCl 0,5 N (10 ml) e acetato de etilo (10 ml). Depois da separação das duas fracções, a fracção orgânica foi lavada com água (10 ml x 1) e NaHCO_3 aquoso saturado (10 ml x 1), seca (MgSO_4) e concentrada. Na ^{31}P RMN do resíduo em DMSO-d_6 , a amida desejada aparece a 23,00 ppm ao passo que a amida indesejada surge a 22,79 ppm.

2. Preparação de intermediários de ácido fosfónico

P1:



A amina **1** (9,0 g, 41,1 mmol) foi dissolvida em dioxano (100 ml). Uma solução de Na_2CO_3 (13,1 g, 123,3 mmol) em H_2O (50 ml) foi adicionada à mistura reaccional e agitada por 5 minutos à temperatura ambiente. Depois que cloroformiato de benzila (8,4 g, 49,3 mmol) foi adicionado, a solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com

H₂O e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO₄. Concentração do filtrado de remoção por filtração sob vácuo do MgSO₄ deu um óleo do qual **2** foi isolado por cromatografia em coluna (SiO₂, 20% EtOAc em hexano) como um óleo transparente (11,6 g, 80%).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 5H), 6,05 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,15 (dt, J = 8,1, 26,4 Hz, 6H) ³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 23,7

O intermediário **2** (11,6 g, 32,9 mmol) e NaI (24,5 g, 164,3 mmol) foram dissolvidos em piridina (110 ml). A solução reaccional foi aquecida até 115°C por 10 horas. Depois de arrefecer para a temperatura ambiente, a solução reaccional foi concentrada para remover a piridina. H₂O (50 ml) foi adicionada ao material bruto. A camada aquosa foi lavada com éter dietílico (2 x 100 ml). Em seguida a fase aquosa teve o pH ajustado em pH = 2 por adição de HCl (aq.) 1 M. O produto **3** (7,5 g, 23,0 mmol) foi isolado por extracção com diclorometano e usado na etapa seguinte sem ulterior purificação.

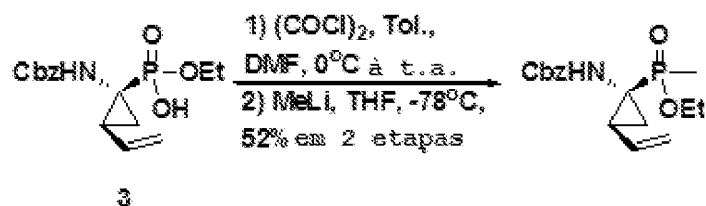
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,63 (br, 1H), 7,33 (s, 5H), 5,95 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,23 (dt, J = 8,1, 26,4 Hz, 3H) ³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 24,6

LC/MS = 326 (M⁺+1), 348 (M⁺+Na)

3. Preparação de intermediários de ácido fosfínico

P1:

A. Preparação de éster etílico do ácido (1-benziloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-metil-fosfínico:



O intermediário de ácido fosfónico éster monoetílico do ácido (1-Benziloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-fosfónico (415 mg, 1,28 mmol) foi dissolvido em tolueno (8 ml). Esta solução foi arrefecida para 0°C e (COCl)₂ (222 µl, 2,56 mmol) foi adicionada gota a gota. DMF (44 µl, 0,56 mmol) foi então adicionada. A reacção prosseguiu por 2 horas a 0°C e foi considerada completa por ³¹P RMN.

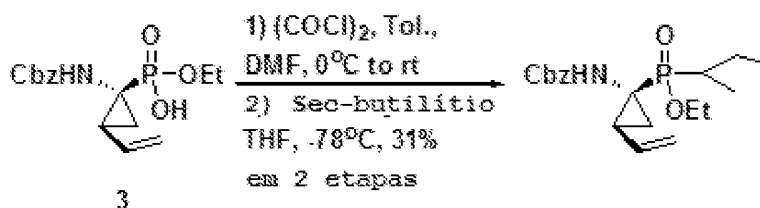
³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

A reacção foi concentrada para dar um óleo amarelo alaranjado e em seguida colocada em alto vácuo por 1 hora. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (6,4 ml) e esta solução foi arrefecida para -78°C. Uma solução 1,4 M de metil-lítio em éter dietílico (1,37 ml, 1,92 mmol) foi adicionada gota a gota. Depois de 40 minutos mais metil-lítio (456 µl, 0,64 mmol) foi adicionado gota a gota. Depois de 10 minutos a reacção foi arrefecida bruscamente a -78°C pela adição de NH₄Cl (aq.) saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com NH₄Cl (aq.) saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO₄. Concentração do filtrado da

remoção por filtração sob vácuo do MgSO_4 deu um óleo laranja do qual o produto foi isolado por cromatografia em coluna (SiO_2 , 100% EtOAc) como um óleo transparente (214 mg, 52% em 2 etapas).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,09 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,13 (dt, J = 8,1, 26,4 Hz, 3H) ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 53,7, 50,8 LC/MS = 324 ($\text{M}^+ + 1$), 346 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

B. Preparação de éster etílico do ácido (1-benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-sec-butil-fosfínico:



O intermediário de ácido fosfónico **3** (415 mg, 1,28 mmol) foi dissolvido em tolueno (8 ml). Esta solução foi arrefecida para 0°C e $(\text{COCl})_2$ (222 μl , 2,56 mmol) foi adicionado gota a gota. DMF (44 μl , 0,56 mmol) foi então adicionado. A reacção prosseguiu por 2 horas a 0°C e foi considerada completa por ^{31}P RMN.

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

A reacção foi concentrada para dar um óleo amarelo alaranjado e em seguida colocada em alto vácuo por 1 hora. O

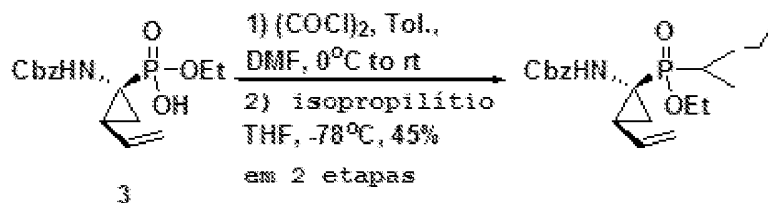
resíduo resultante foi dissolvido em THF (6,4 ml) e esta solução foi arrefecida para -78°C . Uma solução 1,4 M de sec-Butila lítio em ciclohexano (1,37 ml, 1,92 mmol) foi adicionada gota a gota. Depois de 40 minutos mais sec-butila lítio em ciclohexano (456 μl , 0,64 mmol) foi adicionado gota a gota. Depois de 10 minutos a reacção foi arrefecida bruscamente a -78°C pela adição de NH_4Cl (aq.) saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com NH_4Cl (aq.) saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 . Concentração do filtrado da remoção por filtração sob vácuo do MgSO_4 deu um óleo laranja do qual o produto foi isolado por cromatografia em coluna (SiO_2 , 60% EtOAc em hexano) como um óleo transparente (146 mg, 31% em 2 etapas).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,07 (dt, $J = 9,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 23,7$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,65-1,83 (m, 3H), 1,58 (m, 1H) 1,41 (m, 1H), 1,03-1,32 (m, 6H), 0,97 (dt, $J = 8,1, 26,4$ Hz, 3H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 54,9, 54,3, 50,8, 50,0

LC/MS = 366 ($\text{M}^+ + 1$), 388 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

C. Preparação de éster etílico do ácido (1-benziloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-isopropil-fosfínico:



O intermediário de ácido fosfínico **3** (415 mg, 1,28 mmol) foi dissolvido em tolueno (8 ml). Esta solução foi arrefecida para 0°C e (COCl)₂ (222 µl, 2,56 mmol) foi adicionado gota a gota. DMF (44 µl, 0,56 mmol) foi então adicionado. A reacção prosseguiu por 2 horas a 0°C e foi considerada completa por ³¹P RMN.

³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

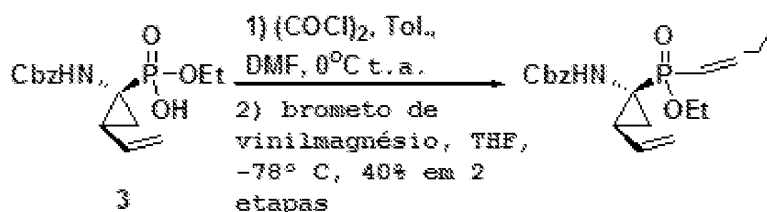
A reacção foi concentrada para dar um óleo amarelo alaranjado e em seguida colocada em alto vácuo por 1 hora. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (6,4 ml) e esta solução foi arrefecida para -78°C. Uma solução 0,7 M de isopropila lítio em pentano (2,74 ml, 1,92 mmol) foi adicionada gota a gota. Depois de 40 minutos mais isopropila lítio (912 µl, 0,64 mmol) foi adicionado gota a gota. Depois de 10 minutos a reacção foi arrefecida bruscamente a -78°C pela adição de NH₄Cl (aq.) saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com NH₄Cl (aq.) saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO₄. Concentração do filtrado da remoção por filtração sob vácuo do MgSO₄ deu um óleo laranja do qual o produto foi isolado por cromatografia em coluna (SiO₂, 100% EtOAc) como um óleo transparente (200 mg, 45% em 2 etapas).

¹H RMN (300MHz, CD₃CN) δ = 7,38 (s, 5H), 6,69 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,06 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,55 (m, 1H) 1,41 (m, 1H), 1,02-1,35 (m, 9H)

³¹P RMN (121,4 MHz, CD₃CN) δ 56,0, 53,8

LC/MS = 352 ($M^+ + 1$), 374 ($M^+ + Na$)

D. Preparação de éster etílico do ácido (1-benziloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-vinil- fosfínico



O intermediário de ácido fosfínico **3** (415 mg, 1,28 mmol) foi dissolvido em tolueno (8 ml). Esta solução foi arrefecida para $0^\circ C$ e $(COCl)_2$ (222 μl , 2,56 mmol) foi adicionado gota a gota. DMF (44 μl , 0,56 mmol) foi então adicionado. A reacção prosseguiu por 2 horas a $0^\circ C$ e foi considerada completa por ^{31}P RMN.

^{31}P RMN (121,4 MHz, $CDCl_3$) δ = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

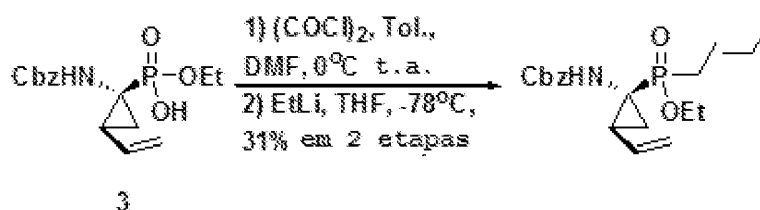
A reacção foi concentrada para dar um óleo amarelo alaranjado e em seguida colocada em alto vácuo por 1 hora. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (6,4 ml) e esta solução foi arrefecida para $-78^\circ C$. Uma solução 1,0 M de brometo de vinilmagnésio em tetraidrofurano (2,6 ml, 2,6 mmol) foi adicionada gota a gota. Depois de 40 minutos mais brometo de vinilmagnésio (2,6 ml, 2,6 mmol) foi adicionado gota a gota. Depois de 10 minutos a reacção foi arrefecida bruscamente a $-78^\circ C$ pela adição de $NH_4Cl_{(aq.)}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $NH_4Cl_{(aq.)}$ saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$. Concentração do filtrado da remoção por filtração sob vácuo

do MgSO_4 deu um óleo laranja do qual o produto foi isolado por cromatografia em coluna (SiO_2 , 100% EtOAc) como um óleo transparente (214 mg, 40% em 2 etapas).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,09-6,15 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,05 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,13 (dt, $J = 8,1, 26, 4$ Hz, 3H) ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 36,5, 34,6

LC/MS = 336 ($\text{M}^+ + 1$), 358 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

E. Preparação de éster etílico do ácido (1-benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etila fosfínico



O intermediário de ácido fosfínico **3** (208 mg, 0,64 mmol) foi dissolvido em tolueno (8 ml). Esta solução foi arrefecida para 0°C e $(\text{COCl})_2$ (111 μl , 1,28 mmol) foi adicionado gota a gota. DMF (22 μl , 0,28 mmol) foi então adicionado. A reacção prosseguiu por 2 horas a 0°C e foi considerada completa por ^{31}P RMN.

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

A reacção foi concentrada para dar um óleo amarelo alaranjado e em seguida colocada em alto vácuo por 1 hora. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (6,4 ml) e esta solução foi arrefecida para -78°C . Uma solução 1,7 M de EtLi

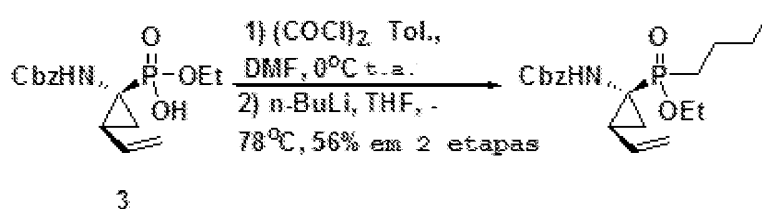
em éter dibutílico (566 μ l, 0,96 mmol) foi adicionada gota a gota. Depois de 40 minutos mais EtLi (189 μ l, 0,32 mmol) foi adicionado gota a gota. Depois de 10 minutos a reacção foi arrefecida bruscamente a -78°C pela adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 . Concentração do filtrado da remoção por filtração sob vácuo do MgSO_4 deu um óleo laranja do qual o produto desejado foi isolado por cromatografia em coluna (SiO_2 , 100% EtOAc) como um óleo transparente (67 mg, 31% em 2 etapas).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,09 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H diastereómero 1), 5,94 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H diastereómero 2), 5,65 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 1,13 (dt, J = 8,1, 26,4 Hz, 3H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 54,0, 53,6, 51,3, 50,8

LC/MS = 338 ($\text{M}^+ + 1$), 360 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

F. Preparação de éster etílico do ácido (1-Benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-butil-fosfínico:



O intermediário de ácido fosfínico **3** (386 mg, 1,19 mmol) foi dissolvido em tolueno (14,9 ml). Esta solução foi arrefecida para 0°C e $(\text{COCl})_2$ (155 μ l, 1,78 mmol) foi

adicionado gota a gota. DMF (20 μ l, 0,26 mmol) foi então adicionado. A reacção prosseguiu por 2 horas a 0°C e foi considerada completa por ^{31}P RMN.

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 39,0, 38,5, 37,4, 36,6, 17,0, 16,2, 16,1, 15,4.

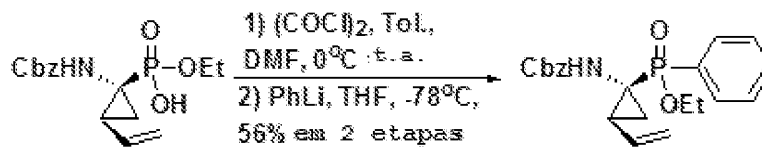
A reacção foi concentrada para dar um óleo amarelo alaranjado e em seguida colocada em alto vácuo por 1 hora. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (11,9 ml) e esta solução foi arrefecida para -78°C. Uma solução 2 M de n-BuLi em pentano (595 μ l, 1,19 mmol) foi adicionada gota a gota. Depois de 40 minutos mais n-BuLi (520 μ l, 1,04 mmol) foi adicionado gota a gota. Depois de 10 minutos a reacção foi arrefecida bruscamente a -78°C pela adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 . Concentração do filtrado da remoção por filtração sob vácuo do MgSO_4 deu um óleo laranja do qual o produto foi isolado por cromatografia em coluna (SiO_2 , 7/3 EtOAc:hexano) como um óleo transparente (243 mg, 56% em 2 etapas).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 5H), 6,12 (dt, J = 9,9, 16,8 Hz, 1H diastereómero 1), 5,96 (dt, J = 10,2, 16,8 Hz, 1H diastereómero 2), 5,33 (m, 2H), 5,09 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 2,01 (brd, J = 6,6 Hz, 1H), 1,50-1,90 (m, 6H), 1,37 (brd, J = 5,1 Hz, 2H), 1,26 (quart., J = 6,2 Hz, 3H), 0,9 (m, 3H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 52,8, 52,4, 50,2, 49,7

LC/MS = 366 ($\text{M}^+ + 1$), 388 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

G. Preparação de éster etílico do ácido (1-benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-fenil-fosfínico:



O intermediário de ácido fosfónico **3** (451 mg, 1,39 mmol) foi dissolvido em tolueno (17,4 ml). Esta solução foi arrefecida para 0°C e $(\text{COCl})_2$ (1,21 ml, 13,87 mmol) foi adicionado gota a gota. DMF (24 μl , 0,306 mmol) foi então adicionado. A reacção prosseguiu por 2 horas a 0°C e em seguida por 18 horas à temperatura ambiente. A reacção foi considerada completa por ^{31}P RMN.

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 39,3, 38,8, 37,6, 36,8, 17,2, 16,4, 16,3, 15,6.

A reacção foi concentrada para dar um óleo amarelo alaranjado e em seguida colocada em alto vácuo por 1 hora. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (13,9 ml) e esta solução foi arrefecida para -78°C . Uma solução 1,8 M de PhLi em Et_2O (1,2 ml, 2,17 mmol) foi adicionada gota a gota. Depois de 30 minutos a reacção foi arrefecida bruscamente a -78°C pela adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 que foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. Concentração do filtrado deu um óleo laranja do qual o produto desejado foi isolado por cromatografia em coluna (SiO_2 , 7/3 EtOAc:hexano) como um óleo transparente (243 mg, 56% em 2 etapas) com 73% de pureza por ^{31}P RMN.

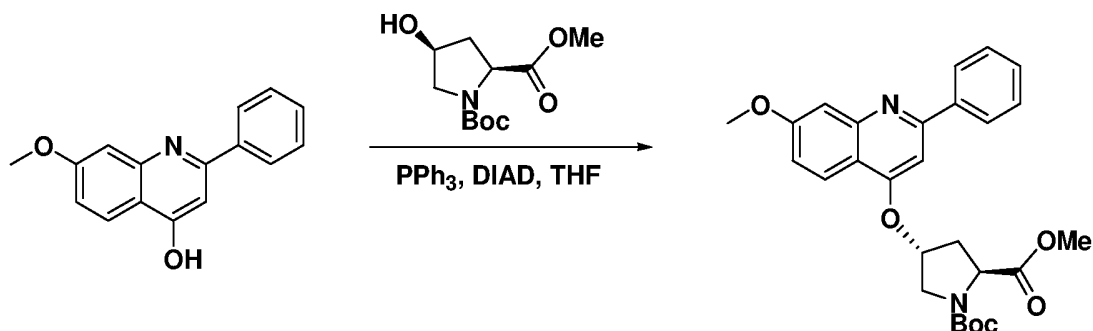
^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ = 7,75 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,20-7,44 (m, 7H), 6,18 (m, 1H), 5,39 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,80-5,30 (m, 4H), 4,0- 4,3 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 4H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 37,8, 37,4, 36,2, 36,0, 35,0, 34,7, 33,4, 33,3

LC/MS = 386 ($\text{M}^+ + 1$), 408 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

4. Preparação de intermediários dipeptídicos:

A. Síntese do intermediário fenilquinolina dipeptídeo:

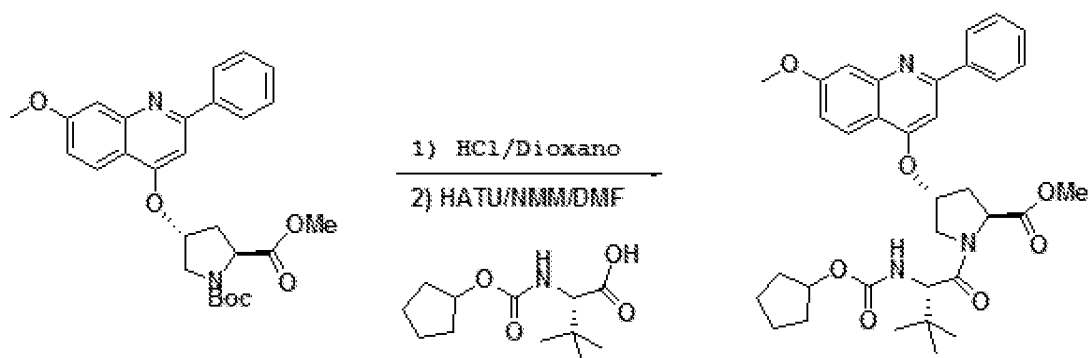


Etapa 1. Quinolína (7,6 g, 30,1 mmol), éster metílico de N-t-Boc-cis-4-hidroxilo-L-prolina (8,9 g, 36,3 mmol) e trifenilfosfina (17,4 g, 66,3 mmol) foram dissolvidos em THF (250 ml). Depois de arrefecer a solução reaccional para 0°C, DIAD (13,4 g, 66,3 mmol) foi adicionado em 15 minutos. A solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas e foi diluída com EtOAc (700 ml) e lavada com NaHCO_3 (aq.), H_2O e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 . Depois de concentração, o material bruto foi cristalizado para remover o óxido de trifenilfosfina usando EtOAc (100 ml) e hexano (50 ml) e o produto desejado foi

isolado por cromatografia em coluna (SiO_2 , 70% EtOAc em hexano) como um óleo (11,9 g, 85%).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8,03 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,79 (dd, $J = 8,7, 14,3$ Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J = 3,5, 10,7, 13,8$ Hz, 1H), 1,15 (s, 9H)

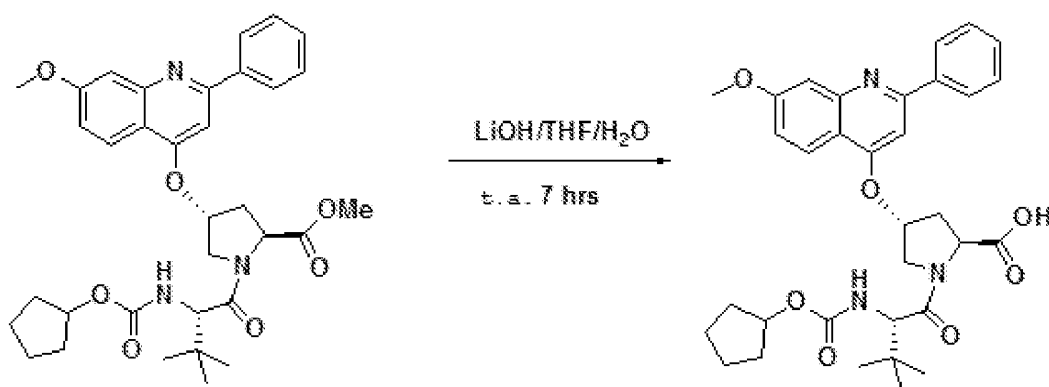
LC/MS = 479 ($\text{M}^+ + 1$), 501 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)



Etapa 2. O produto da reacção acima (9,6 g, 20,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano (20 ml). HCl 4,0 M em dioxano (50 ml) foi adicionado à solução reaccional lentamente e a solução reaccional foi deixada agitar à temperatura ambiente por 5 horas. Depois de concentração em alto vácuo por 30 minutos, o material bruto foi dissolvido em DMF (70 ml), 3 (6,1 g, 25,0 mmol), HATU (11,9 g, 31,2 mmol) e N-metilmorfilina (10,5 g, 104,0 mmol) foram adicionados à solução reaccional. A solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e foi diluída com EtOAc (500 ml) e lavada com NH_4Cl (aq.), NaHCO_3 (aq.) e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO_4 . Depois de concentração, o produto desejado (10,0 g, 80%) foi isolado por cromatografia em coluna (SiO_2 , 90% EtOAc em hexano) como um sólido.

^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,65 (m 1H), 7,52 (m 1H), 7,24 (dd, $J = 2,1, 9,6$ Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,99 (dd, $J = 9,0, 14,7$ Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,05 (s, 9H)

LC/MS = 604 ($\text{M}^+ + 1$), 626 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)



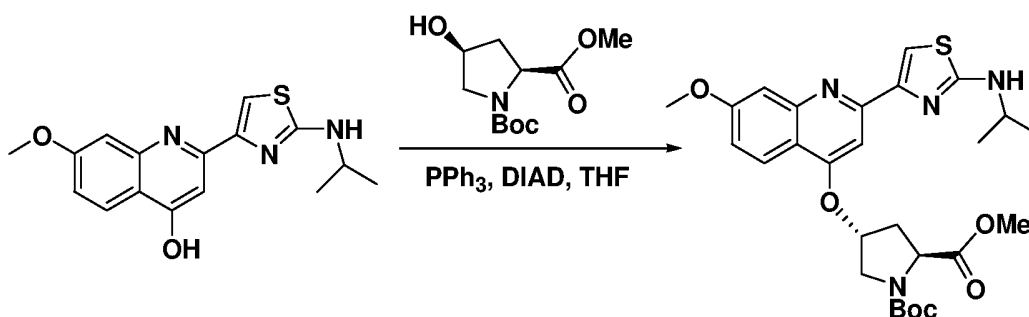
Etapa 3. O éster metílico (9,2 g, 15,3 mmol) foi dissolvido em THF (30 ml), MeOH (10 ml) e H_2O (10 ml). LiOH (1,8 g, 76,5 mmol) foi adicionado à solução reaccional e a solução reaccional foi deixada agitar à temperatura ambiente por 7 horas. Depois que EtOAc (150 ml) foi adicionado para diluir a solução reaccional, a fase aquosa teve o pH ajustado em $\text{pH} = 2$ por adição de $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ 1 M. Ácido dipeptídico (8,6 g, 95%) foi isolado por extracção com EtOAc (2 x 100 ml) e usado na etapa seguinte sem ulterior purificação.

^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (m 1H), 7,55 (m 1H), 7,24 (dd, $J = 2,1, 9,6$ Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H),

4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 9,0$, 14,7 Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 3,3$, 10,5, 13,8 Hz, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,05 (s, 9H)

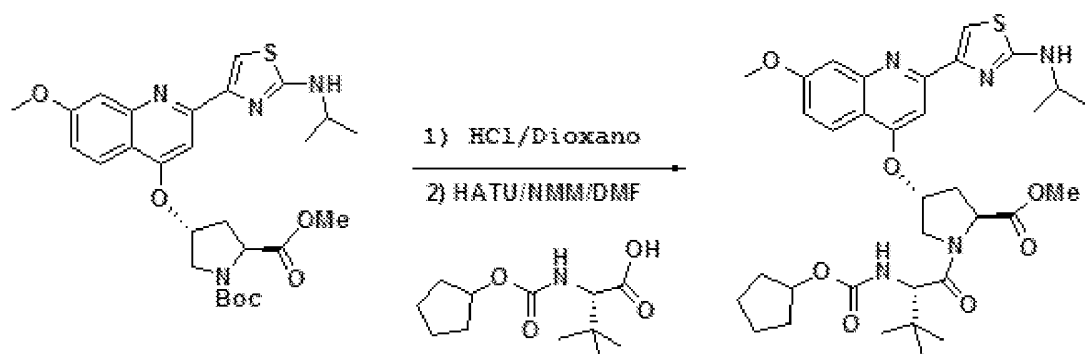
LC/MS = 590 ($M^+ + 1$), 612 ($M^+ + Na$)

B. Síntese de ácido 1-(2-ciclopentiloxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril)-4-[2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metóxi-quinolin-4-ilóxi]-pirrolidina-2-carboxílico:



Etapa 1. A uma solução de hidroxitiazol quinolina (20,0 g, 63,5 mmol) em THF (400 ml) foi adicionado éster metílico de *cis*-Boc-hidroxiprolina (18,7 g, 76,2 mmol) e trifetilfosfina (36,6 g, 139,7 mmol). A solução foi arrefecida para 0°C e DIAD (27 ml, 139,7 mmol) foi adicionado lentamente. A solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente por um período de 1 hora e agitada durante a noite. O solvente foi removido à pressão reduzida e a mistura reaccional bruta foi dissolvida em acetato de etilo e extraída com água seguida de salmoura. Os compostos orgânicos foram secos em $MgSO_4$, filtrados e o solvente foi removido à pressão reduzida. O material bruto foi eluído através de um tampão de gel de sílica com um gradiente rápido de (25% - 100%) acetato de etilo/hexano para dar 32,5 do produto

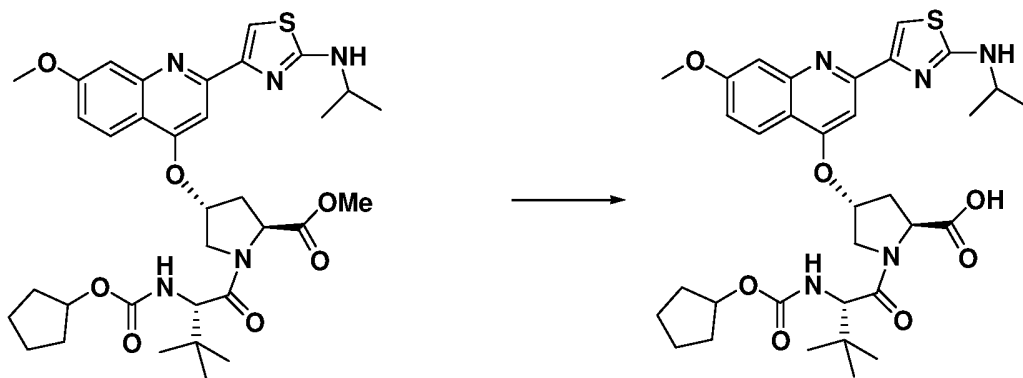
desejado como um sólido amarelo que tinha 10% -15% de contaminação por óxido de trifenilfosfina. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,98, (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (d, $J=9,1\text{Hz}$, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 5,57 (t, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3,97-3,84 (bs, 5H), 3,76-3,66 (bs, 5H), 2,77 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 6H). LC/MS: 543 ($\text{M}^+ + 1$).



Etapa 2. A uma solução de éster metílico (30,0 g, 55 mmol) em cloreto de metileno (150 ml) a 0°C foi adicionado HCl 4 N em dioxano (150 ml). Agitar a frio ou à temperatura ambiente por 1 hora. À medida que a reacção prossegue, o produto precipita da solução. Filtrar os sólidos e lavar repetidamente com éter dietílico para dar o sal HCl da amina (20,67 g, 78%) como um sólido cristalino amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, $J=9,5\text{Hz}$, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,02 (d, $J=3,9\text{Hz}$, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,36 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 6H), 1,33 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 6H). LC/MS: 443 ($\text{M}^+ + 1$).

A uma solução do sal HCl da amina (20,96 g, 43,8

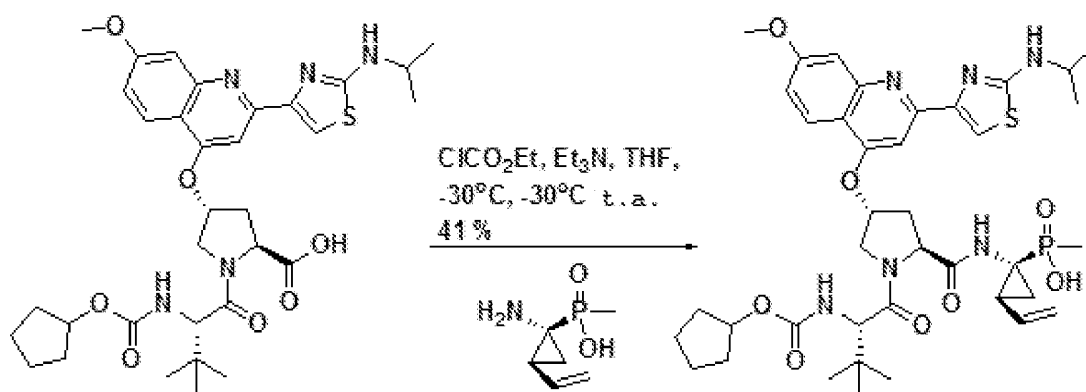
mmol) em DMF (300 ml) à temperatura ambiente foram adicionados ácido carboxílico de ciclopentilcarbamato-terc-leucina (13,0 g, 52,6 mmol) e HATU (25,0 g, 65,7 mmol). A reação foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente e em seguida base de Hunig (45 ml, 262 mmol) foi adicionada por 5 minutos. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, sendo monitorada por LCMS. Remover o solvente à pressão reduzida e diluir com acetato de etilo. Extrair a mistura reaccional com NaHCO₃ saturado, seguido e água e salmoura. Secar os compostos orgânicos em MgSO₄, filtrar os sólidos e remover o solvente sob pressão reduzida. Eluir o material bruto através de um tampão de sílica para remover o excesso de sais, remover o solvente e recrystalizar o produto com acetato de etilo e hexano para dar o éster metílico do dipeptídeo (23,5 g, 81%) como um sólido cristalino amarelo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98, (d, J= 9,1Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,27 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 4,81-4,71 (bs, 2H), 4,49 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 4,28 (d, J= 10 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,51 (m, 2H) 1,63-1,50 (m, 10H) 1,26 (d, J= 6,4 Hz, 6H), 1,07 (s, 9H). LC/MS: 668 (M⁺ + 1).



Etapa 3. A uma solução de éster metílico (21,0 g, 31,5 mmol) em THF (300 ml) e metanol (15 ml) foi adicionado pó de hidróxido de lítio (4,5 g, 187 mmol) em água (150 ml). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Remover os solventes orgânicos à pressão reduzida e ajustar o pH em 2 - 3 com 10% de HCl em água. Extrair a solução com acetato de etilo 2 x 250 ml. Combinar os compostos orgânicos e secar em MgSO_4 , filtrar e remover o solvente à pressão reduzida para dar o ácido carboxílico do dipeptídeo (19,3 g, 94%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD : δ 8,29 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,80 (t, $J = 9,1\text{ Hz}$, 1H), 4,77 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,19-4,04 (bs, 6H), 2,96 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,62-1,50 (bs, 8H), 1,35 (d, $J = 6,7\text{ Hz}$, 6H), 1,05 (s, 9H). LC/MS: 655 ($\text{M}^+ + 1$).

Seção B:

Exemplo 1: Preparação do composto 1.



Etapa 1. Uma solução de éster etílico do ácido (1-Benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-metil-fosfínico (100 mg, 0,308 mmol) em ACN (7,7 ml) foi arrefecida para 0°C e TMSI (220 μl , 1,54 mmol) foi adicionado gota a gota. A

reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por uma hora. A reacção foi então arrefecida para 0°C e mais TMSI (110 µl, 0,77 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A reacção foi arrefecida para 0°C e 2,6-lutidina (360 µl, 3,1 mmol) foi adicionada gota a gota. Esta foi seguida da adição de Et₃N (1 ml, 7,2 mmol) e MeOH (4 ml). A reacção foi então concentrada sob vácuo e o intermediário bruto foi usado directamente na reacção seguinte.

Etapa 2. Uma solução de dipeptídeo (81 mg, 0,123 mmol) em THF (2 ml) foi arrefecida para -30°C. Et₃N (34 µl, 0,246 mmol) foi adicionado a esta solução seguido de ClCO₂Et (18 µl, 0,185 mmol). A reacção foi agitada a uma temperatura entre -20°C e -30°C por 30 minutos. Mais Et₃N (34 µl, 0,246 mmol) e ClCO₂Et (18 µl, 0,185 mmol) foram adicionados à reacção. A reacção foi agitada por mais 30 minutos a uma temperatura entre -20°C e -30°C. Uma solução do produto bruto da etapa 1 em CH₂Cl₂ (2 ml) foi adicionada gota a gota a -30°C e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de NH₄Cl_(aq.) saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com NH₄Cl_(aq.) saturado, H₂O e salmoura. A fase orgânica foi então seca em Na₂SO₄, o qual foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). O composto 1 foi isolado desta solução por HPLC de fase invertida como um sólido amarelo (37 mg, 37%).

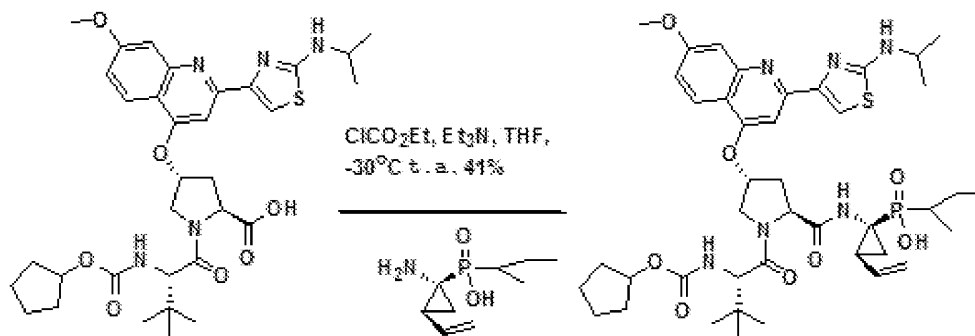
¹H RMN (300MHz, CD₃CN) δ = 8,50 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21

(dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,97 (dt, $J = 6,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,14 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,24-1,75 (m, 19H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CD_3CN) δ 46,6

LC/MS = 797 ($\text{M}^+ + 1$), 819 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

Exemplo 2: Preparação do composto 2.



Etapa 1. Uma solução de éster etílico do ácido (1-Benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-sec-butil-fosfínico (112 mg, 0,308 mmol) em ACN (7,7 ml) foi arrefecida para 0°C e TMSI (220 μl , 1,54 mmol) foi adicionada gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por uma hora. A reacção foi então arrefecida para 0°C e mais TMSI (110 μl , 0,77 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A reacção foi arrefecida para 0°C e 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol) foi adicionada gota a gota. Esta foi seguida da adição de Et_3N (1 ml, 7,2 mmol) e MeOH (4 ml). A reacção foi então concentrada sob vácuo e o produto bruto foi

usado directamente na reacção seguinte.

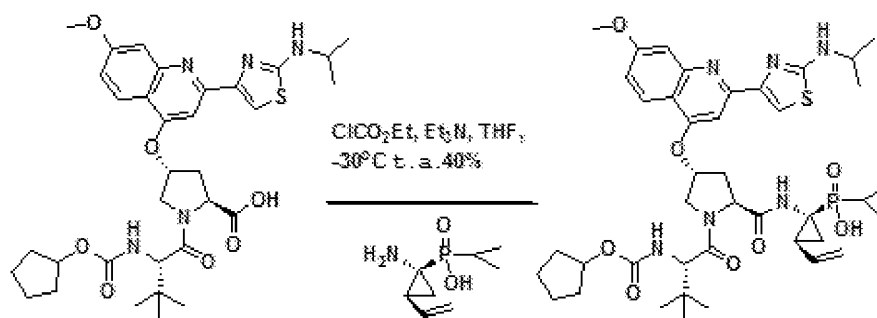
Etapa 2. Uma solução de dipeptídeo (81 mg, 0,123 mmol) em THF (2 ml) foi arrefecida para -30°C . Et_3N (34 μl , 0,246 mmol) foi adicionado a esta solução seguido de ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). A reacção foi agitada a uma temperatura entre -20°C e -30°C por 30 minutos. Mais Et_3N (34 μl , 0,246 mmol) e ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol) foram adicionados à reacção. A reacção foi agitada por mais 30 minutos a uma temperatura entre -20°C e -30°C . Uma solução do produto bruto da etapa 1 em CH_2Cl_2 (2 ml) foi adicionada gota a gota a -30°C e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado, H_2O e salmoura. A fase orgânica foi então seca em Na_2SO_4 , que foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). O composto **2** foi isolado desta solução por HPLC de fase invertida como um sólido amarelo (42 mg, 41%).

^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 6,01 (dt, $J = 6,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,76 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,60–1,82 (m, 9H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,22 (m, 6H), 1,04 (s, 9H), 0,99 (m, 3H)

³¹P RMN (121,4 MHz, CD₃OD) δ 52,4, 52,2

LC/MS = 839 (M⁺+1), 861 (M⁺+Na)

Exemplo 3: Preparação do composto 3.



Etapa 1. Uma solução de éster etílico do ácido (1-Benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-isopropil-fosfínico (108 mg, 0,308 mmol) em ACN (7,7 ml) foi arrefecida para 0°C e TMSI (220 µl, 1,54 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por uma hora. A reacção foi então arrefecida para 0°C e mais TMSI (110 µl, 0,77 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A reacção foi arrefecida para 0°C e 2,6-lutidina (360 µl, 3,1 mmol) foi adicionada gota a gota. Esta foi seguida da adição de Et₃N (1 ml, 7,2 mmol) e MeOH (4 ml). A reacção foi então concentrada sob vácuo e o produto bruto foi usado directamente na reacção seguinte.

Etapa 2. Uma solução de **6** (81 mg, 0,123 mmol) em THF (2 ml) foi arrefecida para -30°C. Et₃N (34 µl, 0,246 mmol) foi adicionado a esta solução seguido de ClCO₂Et (18 µl, 0,185 mmol). A reacção foi agitada a uma temperatura entre -20°C e -30°C por 30 minutos. Mais Et₃N (34 µl, 0,246 mmol) e ClCO₂Et (18 µl, 0,185 mmol) foram adicionados à reacção. A

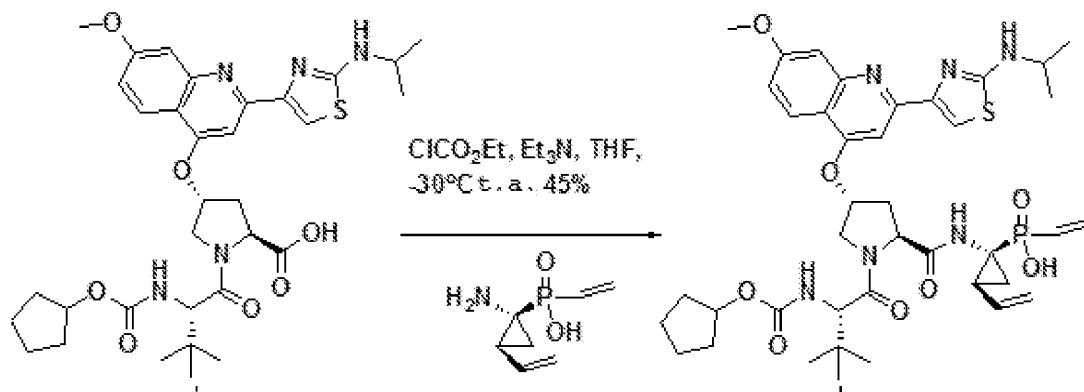
reacção foi agitada por mais 30 minutos a uma temperatura entre -20°C e -30°C . Uma solução do produto bruto da etapa 1 em CH_2Cl_2 (2 ml) foi adicionada gota a gota a -30°C e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado, H_2O e salmoura. A fase orgânica foi então seca em Na_2SO_4 , que foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). O composto **3** foi isolado desta solução por HPLC de fase invertida como um sólido amarelo (40 mg, 40%).

^1H RMN (300MHz, CD_3CN) δ 8,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,06 (dt, $J = 6,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,77 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,34 (m, 2H) 1,15 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), 0,99-1,03 (m, 3H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CD_3CN) δ 50,6

LC/MS = 825 ($\text{M}^+ + 1$), 847 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

Exemplo 4: Preparação do composto 4.



Etapa 1. Uma solução de éster etílico do ácido (1-Benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-vinil-fosfínico (103 mg, 0,308 mmol) em ACN (7,7 ml) foi arrefecida para 0°C e TMSI (220 μl , 1,54 mmol) foi adicionada gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por uma hora. A reacção foi então arrefecida para 0°C e mais TMSI (110 μl , 0,77 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A reacção foi arrefecida para 0°C e 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol) foi adicionada gota a gota. Esta foi seguida da adição de Et_3N (1 ml, 7,2 mmol) e MeOH (4 ml). A reacção foi então concentrada sob vácuo e o produto bruto foi usado directamente na reacção seguinte.

Etapa 2. Uma solução de dipeptídeo (81 mg, 0,123 mmol) em THF (2 ml) foi arrefecida para -30°C . Et_3N (34 μl , 0,246 mmol) foi adicionado a esta solução seguido de ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). A reacção foi agitada a uma temperatura entre -20°C e -30°C por 30 minutos. Mais Et_3N (34 μl , 0,246 mmol) e ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol) foi adicionado à reacção. A reacção foi agitada por mais 30 minutos a uma temperatura entre -20°C e -30°C . Uma solução do produto bruto da etapa 1 em CH_2Cl_2 (2 ml) foi adicionado gota a gota a -30°C e a

reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado, H_2O e salmoura. A fase orgânica foi então seca em Na_2SO_4 , que foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). O composto **4** foi isolado desta solução por HPLC de fase invertida como um sólido amarelo (45 mg, 45%).

^1H RMN (300MHz, CD_3CN) δ 8,25 (br, 1H), 8,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,84 (br, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,97 (m, 3H), 5,77 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 7,2, 14,1 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Hz, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CD_3CN) δ 30,2

LC/MS = 809 ($\text{M}^+ + 1$), 831 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

Exemplo 5: Preparação do composto 5.

Etapa 2. Uma solução de 15 (72 mg, 0,123 mmol) em THF (2 ml) foi arrefecida para -30°C. Et₃N (34 µl, 0,246 mmol) foi adicionado a esta solução seguido de ClCO₂Et (18 µl, 0,185 mmol). A reacção foi agitada a uma temperatura entre -20°C e -30°C por 30 minutos. Mais Et₃N (34 µl, 0,246 mmol) e ClCO₂Et (18 µl, 0,185 mmol) foi adicionado à reacção. A reacção foi agitada por mais 30 minutos a uma temperatura entre -20°C e -30°C. Uma solução do produto bruto da etapa 1

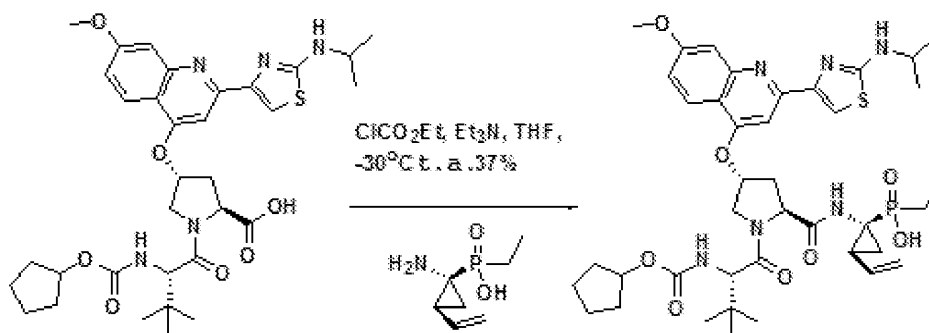
em CH_2Cl_2 (2 ml) foi adicionada gota a gota a -30°C e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado, H_2O e salmoura. A fase orgânica foi então seca em Na_2SO_4 , que foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). O composto **5** foi isolado desta solução por HPLC de fase invertida como um sólido amarelo (35 mg, 38%).

^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,49 (m 1H), 7,39 (m 1H), 7,24 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,97 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,76 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,42-1,78(m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CD_3OD) δ 41,2

LC/MS = 733 (M^++1), 755 (M^++Na)

Exemplo 6: Preparação do composto 6.



Etapa 1. Uma solução de éster etílico do ácido (1-Benziloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etil-fosfínico (104 mg, 0,308 mmol) em ACN (7,7 ml) foi arrefecida para 0°C e TMSI (220 µl, 1,54 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por uma hora. A reacção foi então arrefecida para 0°C e mais TMSI (110 µl, 0,77 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A reacção foi arrefecida para 0°C e 2,6-lutidina (360 µl, 3,1 mmol) foi adicionada gota a gota. Esta foi seguida da adição de Et₃N (1 ml, 7,2 mmol) e MeOH (4 ml). A reacção foi então concentrada sob vácuo e o material bruto foi usado directamente na reacção seguinte.

Etapa 2. Uma solução de dipeptídeo (81 mg, 0,123 mmol) em THF (2 ml) foi arrefecida para -30°C. Et₃N (34 µl, 0,246 mmol) foi adicionado a esta solução seguido de ClCO₂Et (18 µl, 0,185 mmol). A reacção foi agitada a uma temperatura entre -20°C e -30°C por 30 minutos. Mais Et₃N (34 µl, 0,246 mmol) e ClCO₂Et (18 µl, 0,185 mmol) foram adicionados à reacção. A reacção foi agitada por mais 30 minutos a uma temperatura entre -20°C e -30°C. Uma solução do produto bruto etapa 1 em CH₂Cl₂ (2 ml) foi adicionado gota a gota a -30°C e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente. A reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de NH₄Cl_(aq.) saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com NH₄Cl_(aq.) saturado, H₂O e salmoura. A fase orgânica foi então seca em Na₂SO₄, que foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). O composto **6** foi isolado desta

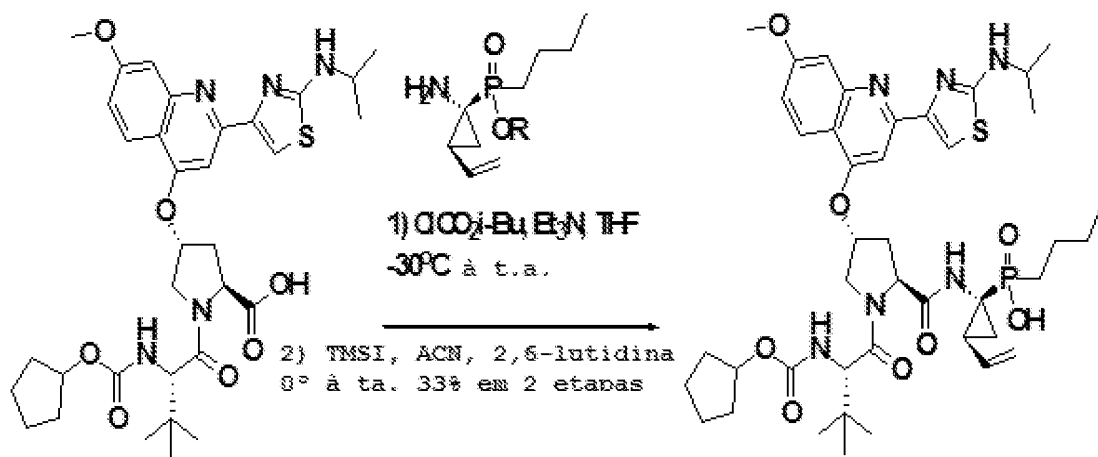
solução por HPLC de fase invertida como um sólido amarelo (37 mg, 37%).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 5,97 (dt, $J = 6,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,54 (m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (dt, $J = 7,8, 18,3$ Hz, 3H), 1,04 (s, 9H)

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 50,6

LC/MS = 811 ($\text{M}^+ + 1$), 834 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

Exemplo 7: Preparação do composto 7.



Etapa 1. Uma solução de éster etílico do ácido (1-Benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-butil-fosfínico (364 mg, 0,996 mmol) em ACN (25 ml) foi arrefecida para 0°C e TMSI (220 μl , 1,54 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por uma

hora. A reacção foi então arrefecida para 0°C e mais TMSI (711 µl, 4,98 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A reacção foi arrefecida para 0°C e 2,6-lutidina (1 ml, 10,1 mmol) foi adicionada gota a gota. Esta foi seguida da adição de Et₃N (1 ml, 7,2 mmol) e MeOH (4 ml). A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e em seguida concentrada sob vácuo. As misturas brutas foram usadas directamente na reacção seguinte.

Etapa 2. Uma solução do dipeptídeo de partida (100 mg, 0,153 mmol) em THF (2 ml) foi arrefecida para -30°C. Et₃N (32 µl, 0,230 mmol) foi adicionado a esta solução seguido de ClCO₂Et (22 µl, 0,23 mmol). A reacção foi agitada a uma temperatura entre -20°C e -30°C por 30 minutos. Mais Et₃N (32 µl, 0,23 mmol) e ClCO₂Et (22 µl, 0,23 mmol) foram adicionados à reacção. A reacção foi agitada por mais 30 minutos a uma temperatura entre -20°C e -30°C. Uma solução do produto bruto da etapa 1 em CH₂Cl₂ (2 ml) foi adicionada gota a gota a -30°C e reacção foi aquecida à temperatura ambiente. A reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de NH₄Cl_(aq.) saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com NH₄Cl_(aq.) saturado, H₂O e salmoura. A fase orgânica foi então seca em Na₂SO₄, que foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). Uma mistura dos produtos do acoplamento foi isolada por HPLC de fase invertida. Esta reacção de acoplamento foi repetida mais uma vez na mesma escala e as misturas isoladas dos produtos das duas reacções foram combinadas.

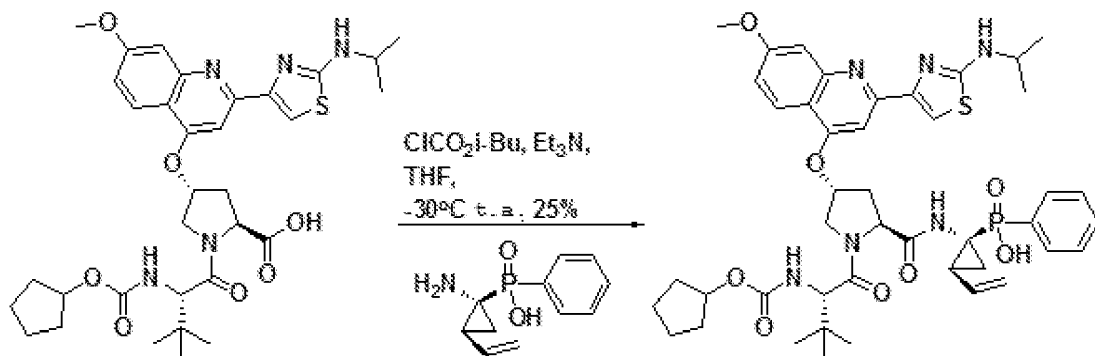
A mistura de produtos do acoplamento foi dissolvida em ACN (5,4 ml) e 2,6-lutidina (149 μ l, 1,29 mmol) foi então adicionada. Esta solução foi arrefecida para 0°C e TMSI (184 μ l, 1,29 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida arrefecida para 0°C. Mais 2,6-lutidina (125 μ l, 0,645 mmol) e TMSI (92 μ l, 0,645 mmol) foram adicionados e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente. A reacção foi então arrefecida para 0°C e Et₃N (1,5 ml, 20,4 mmol) foi adicionado gota a gota seguido de MeOH (5 ml). A reacção foi evaporada sob vácuo e em seguida dissolvida em MeOH (1,5 ml). O composto **7** foi isolado desta solução por HPLC de fase invertida como um sólido amarelo (86 mg, 33% em 2 etapas).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 2,1, 9 Hz, 1H), 5,93 (dt, J = 9,6, 19,5 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,11 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 7,2, 9,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 2,4, 9,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 7,5, 14,4 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 3,9, 10,2, 14,1 Hz, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 13H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,14-1,32 (m, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H),

³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 43,1

LC/MS = 839 (M⁺+1), 861 (M⁺+Na)

Exemplo 8: Preparação do composto 8.



Etapa 1. Uma solução de éster etílico do ácido (1-Benziloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-fenil-fosfínico (150 mg, 0,389 mmol) em ACN (10 ml) foi arrefecida para 0°C e TMSI (278 μl , 1,95 mmol) foi adicionado gota a gota. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por uma hora. A reacção foi arrefecida para 0°C e Et_3N (1,5 ml, 20,4 mmol) e MeOH (5 ml) foram adicionados gota a gota. A reacção foi então concentrada sob vácuo e o produto bruto foi usado directamente na reacção seguinte.

Etapa 2. Uma solução de dipeptídeo (50 mg, 0,076 mmol) em THF (2 ml) foi arrefecida para -30°C . Et_3N (16 μl , 0,114 mmol) foi adicionado a esta solução seguido de ClCO_2Et (15 μl , 0,114 mmol). A reacção foi agitada a uma temperatura entre -20°C e -30°C por 30 minutos. Mais Et_3N (16 μl , 0,114 mmol) e ClCO_2Et (15 μl , 0,114 mmol) foram adicionados à reacção. A reacção foi agitada por mais 30 minutos a uma temperatura entre -20°C e -30°C . Uma solução do produto bruto da etapa 1 em CH_2Cl_2 (2 ml) foi adicionada gota a gota a -30°C e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente. A reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado. A fase orgânica foi diluída com EtOAc e extraída com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ saturado, dH_2O e salmoura. A fase orgânica foi então seca em

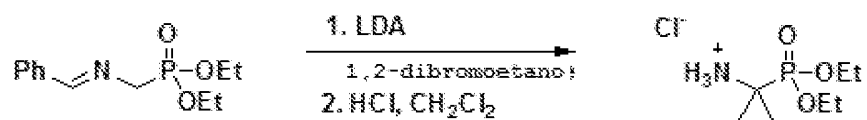
Na₂SO₄, que foi subsequentemente removido por filtração sob vácuo. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). O composto **8** foi isolado desta solução por HPLC de fase invertida como um sólido amarelo (17 mg, 25%).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 6,9, 11,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 2,1, 9 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 10,2, 19,5 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,22 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,18 (quint., J = 6,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (m, 4H), 5,60 (dd, J = 6,9, 14,1 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 3,6, 10,2, 13,8 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,40-1,66 (m, 9H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,03 (s, 9H)

³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 34,0

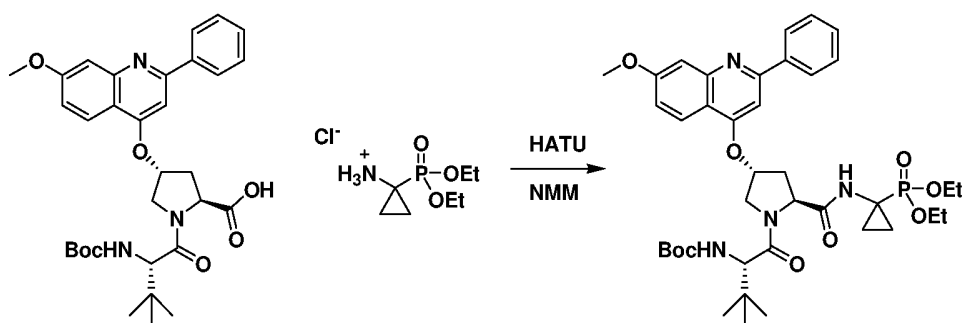
LC/MS = 859 (M⁺+1), 881 (M⁺+Na)

Exemplo 9: Preparação do composto 9.



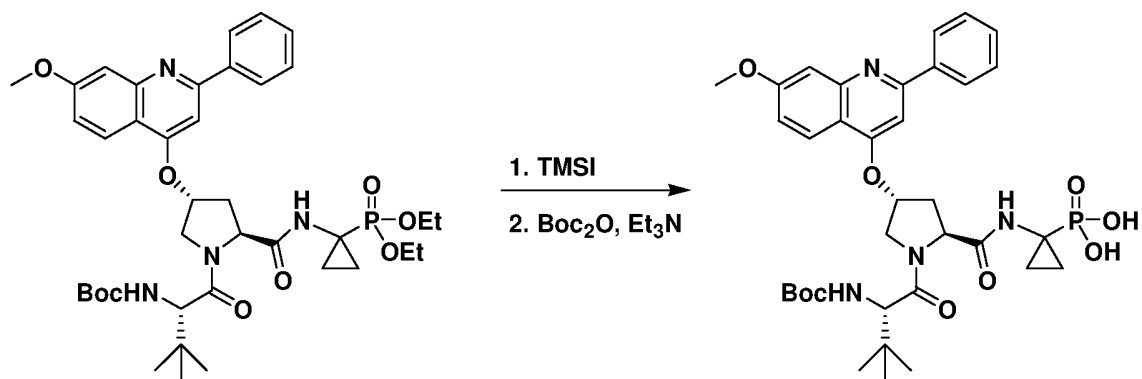
Etapa 1. Um balão de fundo redondo de 100 ml foi carregado com (8,5 ml de uma solução 1,8 M, 15,3 mmol) em THF (35 ml) em uma atmosfera de árgon. O balão foi arrefecido para -78°C e o iminofosfonato (1,96 g, 7,67 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 10 minutos e em seguida 1,2-dibromoetano (3,95 ml, 46 mmol) foi adicionado. A reacção foi agitada a -78°C por 6 horas e em seguida aquecida à

temperatura ambiente e agitada por 12 horas. A mistura foi então concentrada e arrefecida bruscamente com solução saturada de cloreto de amónio. A mistura foi extraída com éter, lavada com água e em seguida concentrada para dar 1,86 g de produção de alquiloção que continha aproximadamente 50% de impureza de iminofosfonato não feito reagir. A imina foi então recuperada em diclorometano (25 ml) e HCl 1 M (25 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. As camadas foram então separadas e a camada orgânica foi lavada com água. As camadas aquosas foram combinadas e concentradas para remover a água e fornecer o sal HCl desejado (1,27 g que contém aproximadamente 50% de impureza de aminofosfonato não-substituído).

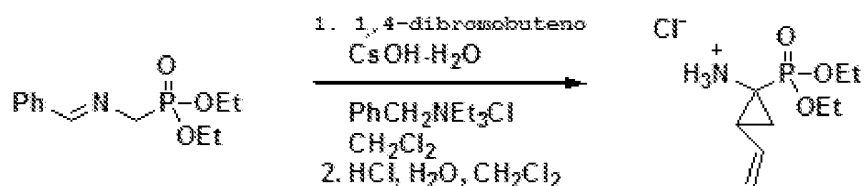


Etapa 2. Em um balão de fundo redondo de 50 ml foi colocado ácido carbocílico de dipeptídeo (1,13 g, 1,96 mmol), aminofosfonato da etapa 1 (0,436 g, 1,90 mmol) e HATU (1,04 g, 2,74 mmol) em diclorometano (20 ml). A reacção foi agitada à temperatura ambiente e NMM (0,65 ml, 5,88 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 12 horas e em seguida água foi adicionada. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e em seguida seca e concentrada. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna instantânea

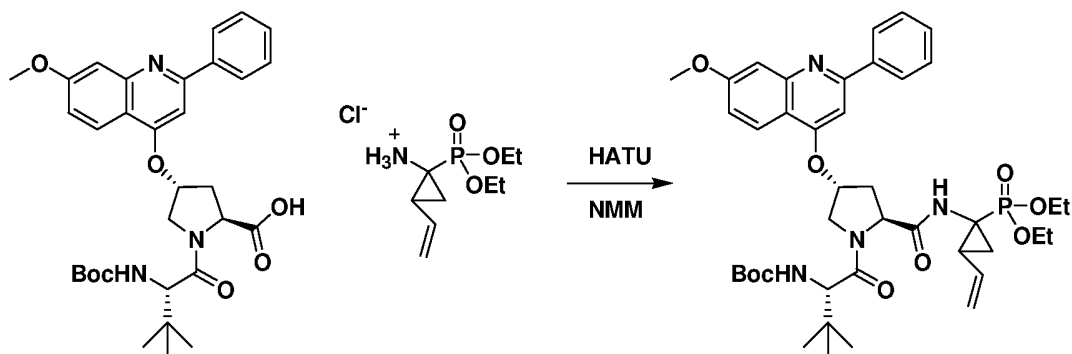
(EtOAc/Hex) para dar o produto desejado que também continha uma impureza do produto aminofosfonato não-substituído. Esta impureza foi removida realizando-se cromatografia flash usando 24% CH₂Cl₂ /38% EtOAc/ 38% acetona como eluente para dar o produto desejado com 30% de rendimento.



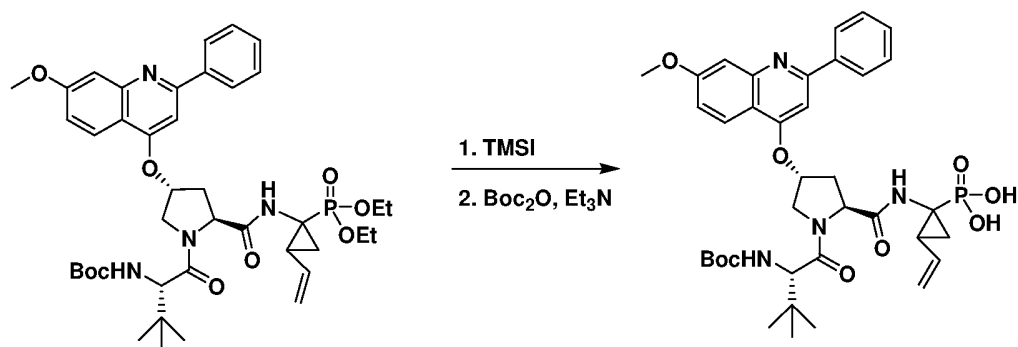
Etapa 3. O fosfonato de dietilodietilo da etapa 2 (27 mg, 0,036 mmol) foi azeotropado com tolueno 3 vezes e em seguida recuperado em acetonitrilo (2 ml). TMSI (0,02 ml, 0,144 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Mais 0,02 ml de TMSI foi então adicionado e a mistura reaccional foi agitada por mais 1 hora. A mistura foi então concentrada e azeotropado 3x com tolueno. A mistura reaccional bruta foi recuperada em diclorometano (1 ml) e anidrido de Boc (40 mg, 0,180 mmol) e trietilamina (0,035 ml, 0,252 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida concentrada. A reação foi purificada por HPLC para dar o composto desejado 9 (8 mg, 31%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (s, 9H), 1,19 (s, 9H), 1,28 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,08 (m, 2H), 8,38 (d, 1H).

Exemplo 10: Preparação do composto 10.

Etapa 1. Em um balão de fundo redondo, dois gargalos, 1 l, foram colocados iminofosfonato (10 g, 39,2 mmol), 1,4-dibromobuteno (20 g, 96 mmol) e cloreto de benziltriethylamônio (892 mg, 3,92 mmol) em diclorometano (400 ml). A reação foi agitada com um agitador mecânico e CsOH·H₂O (33 g, 196 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias até ficar completa segundo observado por TLC. A reação foi então filtrada, concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o produto de alquilação desejado (5,4 g, 17,6 mmol). Este produto de alquilação (1,50 g, 4,88 mmol) foi então recuperado em diclorometano (30 ml) e HCl 1 M (30 ml) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Éter (60 ml) foi então adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi extraída com água e os extractos aquosos foram combinados e concentrados para dar o sal de aminofosfonato desejado (1,07 g, 4,46 mmol).



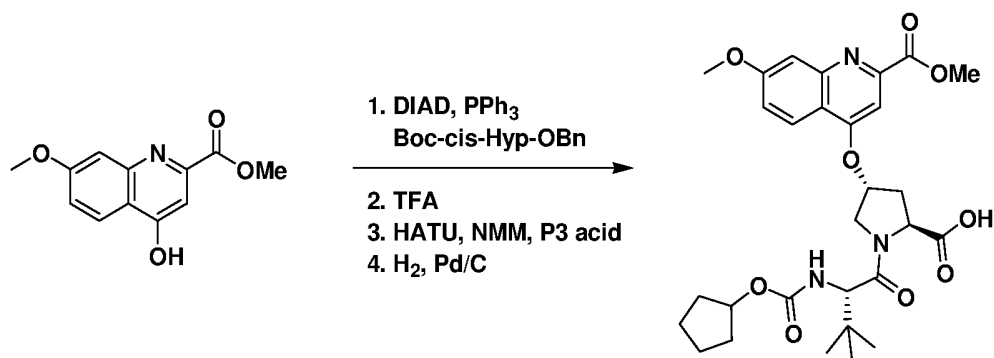
Etapa 2. Em um balão de fundo redondo de 50 ml foram colocados ácido carboxílico de dipeptídeo (1,2 g, 2,08 mmol), aminofosfonato (0,455 g, 2,08 mmol) e HATU (1,011 g, 2,91 mmol) em diclorometano (30 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente e NMM (1,2 ml, 10,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 12 horas e em seguida água foi adicionada. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e em seguida seca e concentrada. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna instantânea (EtOAC/Hex) para dar o produto desejado.



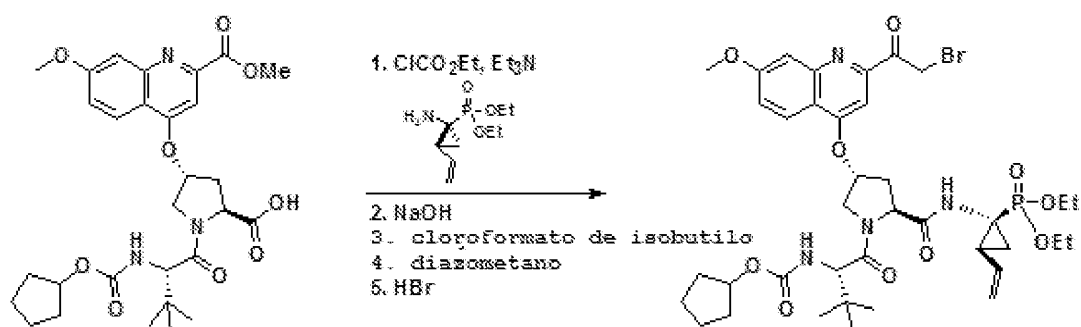
Etapa 3. O fosfonato de dietilo (41 mg, 0,052 mmol) foi azeotropado com tolueno 3 vezes e em seguida recuperado em acetonitrilo (2 ml). TMSI (0,03 ml, 0,21 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi então concentrada e azeotropada 3x com tolueno. A mistura reacional bruta foi então recuperada em diclorometano (1 ml) e anidrido de Boc (57 mg, 0,26 mmol) e trietilamina (0,050 ml, 0,37 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida concentrada. A reação foi purificada por HPLC para dar o composto desejado **10** (14 mg, 0,019 mmol). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (s, 9H), 1,08 (m, 9H), 2,42 (m, 1H), 2,68 (m,

1H), 3,95 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,74 (br s, 1H), 5,9 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,98 (m, 2H), 8,28 (d, 1H).

Exemplo 11: Preparação do composto 11.

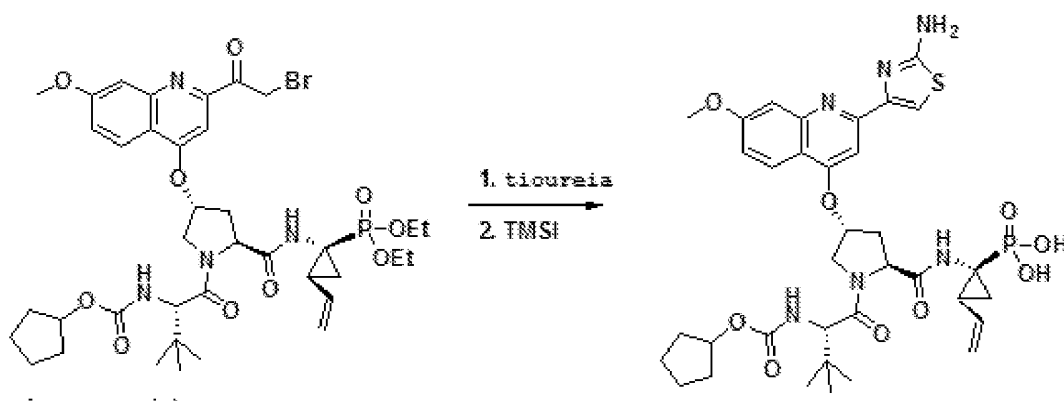


Etapa 1. A quinolina (2,33 g, 10 mmol) e éster benzílico de Boc-cis-hidroxiprolina (3,6 g, 11 mmol) foram recuperados em THF (100 ml). A esta mistura foram adicionados DIAD (4,3 ml, 22 mmol) e trifenilfosfina (5,8 g, 22 mmol). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e em seguida concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o produto de Mitsunobu (1,66 g, 30%). Esta Boc-amina (3,1 mmol) foi recuperada em DCM (30 ml) e tratada com TFA (30 ml). A reacção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, concentrada e azeotropada com tolueno (3 x 50 ml). O resíduo foi recuperado em DCM. HATU (1,65 g, 4,35 mmol), NMM (1,02 ml, 9,3 mmol) e o ácido carboxílico P3 (0,83 g, 3,41 mmol) foram adicionados e a reacção foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi então concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o dipeptídeo (1,71 g, 83%). Este éster benzílico foi então recuperado em metanol e acetato de etilo (10 ml cada). Paládio sobre carvão



Etapa 2. O ácido carboxílico de dipeptídeo 32 (2 g, 3,5 mmol) foi recuperado em THF (35 ml) e arrefecido para -40. Trietilamina (0,98 ml, 7,0 mmol) e etilcloroformiato (0,67 ml, 7,0 mmol) foram adicionados. A reacção foi monitorada por LC/MS quanto ao desaparecimento do material de partida. Aminofosfonato 33 (844 mg, 3,85 mmol) foi então adicionado em THF (10 ml) e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente. A reacção foi arrefecida bruscamente com NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o tripeptídeo (2,1 g, 78%). Este éster metílico foi recuperado em THF (30 ml), MeOH (10 ml) e água (10 ml) e arrefecido para 0°C. NaOH (54 ml de solução 1 M) foi adicionado e a mistura foi monitorada quanto ao desaparecimento do material de partida. A reacção foi então diluída com água e o pH foi ajustado em 2 usando HCl 1 N. A mistura foi então extraída com EtOAc e concentrada para dar o ácido carboxílico (2,0 g, 98%). O ácido carboxílico (2 g, 2,6 mmol) foi recuperado em THF a 0°C e trietilamina (0,4 ml, 2,9

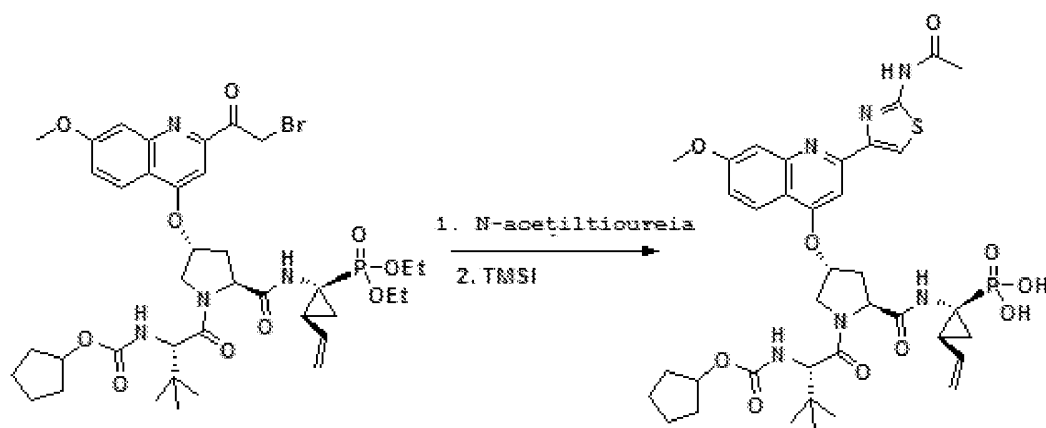
mmol) e isobutilcloroformiato (0,38 ml, 2,9 mmol) foram adicionados. A reacção foi agitada por 40 minutos. Diazometano (5,2 mmol) foi adicionado e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A mistura foi extraída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ e salmoura e em seguida seca, concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o diazocetona (1,12 g, 43%). A diazocetona (500 mg, 0,64 mmol) foi recuperada em THF (10 ml) e arrefecida para 0°C. HBr (0,41 ml de 48% HBr) foi adicionado e a reacção foi monitorizada por LC/MS. Depois de 1 hora, a mistura foi extraída com EtOAc, lavada com NaHCO₃, seca e concentrada para dar o intermediário α -bromocetona (490 mg, 92%).



Etapa 3. α -bromocetona (173 mg, 0,2 mmol) foi recuperada em isopropanol (3 ml) e tiouréia (32 mg, 0,42 mmol) foi adicionada. A reacção foi aquecida até 75°C por 1 hora e em seguida arrefecida e concentrada. O resíduo foi recuperado em acetato de etilo lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura e em seguida concentrado para dar o aminotiazol (141 mg, 84%). Este dietilfosfonato foi então recuperado em CH₃CN (5 ml) e 2,6-lutidina (58 mg, 0,55 mmol) foi adicionada. TMSI (0,078 ml, 0,55 mmol) foi adicionado e a

reacção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reacção foi então arrefecida bruscamente com TEA seguido de metanol. A mistura foi então concentrada e purificada por HPLC para dar o composto **11** (48,8 mg, 71%). ^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 1,02 (s, 9H), 1,26-1,48 (m, 15H), 2,06 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$), 7,30 (d, 1H, $J=9,3\text{Hz}$), 7,61 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J=9,6\text{Hz}$). ^{31}P RMN (300MHz) δ 20,42. LC/MS: 757 (M+1).

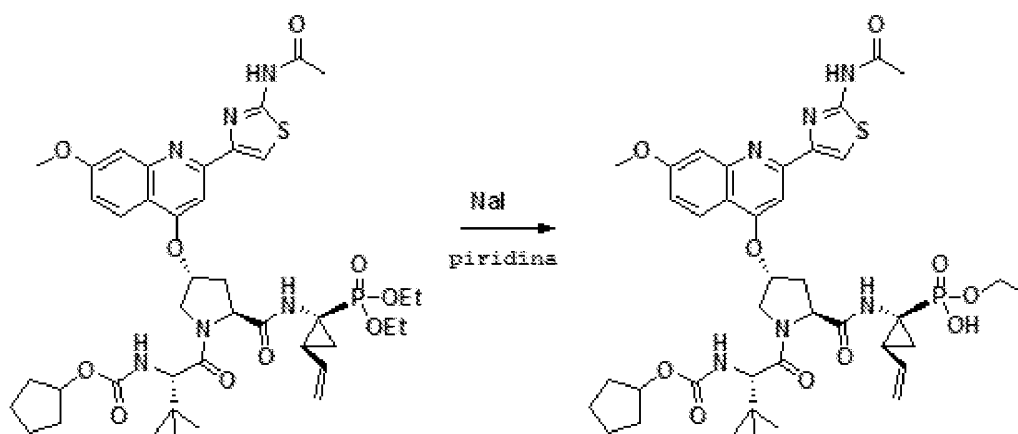
Exemplo 12: Preparação do composto 12.



O intermediário α -bromocetona do exemplo 11 (173 mg, 0,2 mmol) foi recuperado em isopropanol (3 ml) e acetiltiouréia (49 mg, 0,42 mmol) foi adicionada. A reacção foi aquecida até 75°C por 1 hora e em seguida arrefecida e concentrada. O resíduo foi recuperado em acetato de etilo lavado com NaHCO_3 saturado e salmoura e em seguida concentrado para dar o acetilaminotiazol (160 mg, 90%). Este intermediário de dietilfosfonato (80 mg) foi então recuperado em CH_3CN (5 ml) e 2,6-lutidina (58 mg, 0,55 mmol) foi adicionada. TMSI (0,078 ml, 0,55 mmol) foi adicionado e a

reacção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reacção foi então arrefecida bruscamente com TEA seguido de metanol. A mistura foi então concentrada e purificada por HPLC para dar o composto **12** (45,9 mg, 64%). ^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 1,02 (m, 11H), 1,25-1,72 (m, 15H), 2,08 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,2 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,08 (d, 1H $J=9,9\text{Hz}$), 5,23 (d, 1H, $J=17\text{Hz}$), 5,81 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, $J=7,2\text{Hz}$), 7,64 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $J=9,4\text{Hz}$), 8,63 (s, 1H). ^{31}P RMN (300MHz) δ 20,30. LC/MS: 799 (M+1).

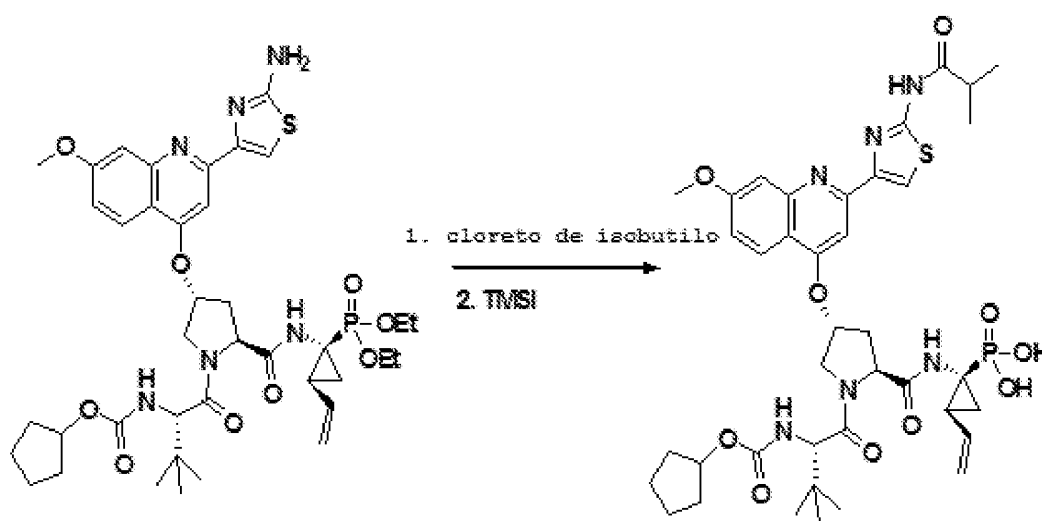
Exemplo 13: Preparação do composto 13.



O intermediário dietilfosfonato do exemplo 12 (80 mg, 0,09 mmol) foi recuperado em piridina (5 ml) e NaI (67 mg, 0,45 mmol) foi adicionado. A reacção foi aquecida até 95°C até seu término após 8 horas. A reacção foi então concentrada e o resíduo foi recuperado em EtOAc. Os compostos orgânicos foram lavados com HCl 1 M, secos, concentrados e purificados por HPLC para dar o composto **13** (36 mg, 48%). ^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 1,05 (m, 9H), 1,26-1,61 (m, 14H), 2,11

(m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,98-4,18 (m, 6H), 4,41 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, $J=11,7\text{Hz}$), 5,26 (d, 1H, $J=17,4\text{Hz}$), 5,80 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, $J = 9,6\text{ Hz}, 2\text{ Hz}$), 7,64 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7,86 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $9,3\text{Hz}$), 8,63 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz) δ 21,54. LC/MS: 827 (M+1).

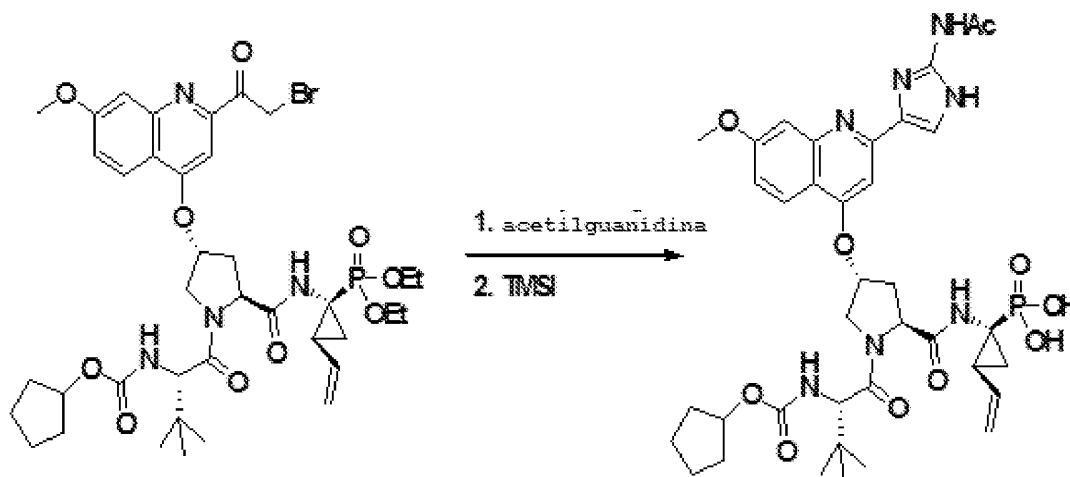
Exemplo 14: Preparação do composto 14.



O intermediário aminotiazol do exemplo 11 (152 mg, 0,19 mmol) foi recuperado em DCM (3 ml) e arrefecido para 0°C . Trietilamina (21 mg, 0,21 mmol) e cloreto de isobutirilo (22 mg, 0,21 mmol) foram adicionados. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A reacção foi diluída com DCM, lavada com NaHCO_3 e salmoura, concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o produto desejado (87 mg, 52%). O fosfonato de dietilodietilo 77 mg, 0,087 mmol) foi recuperado em CH_3CN . 2,6-lutidina (56 mg, 0,52 mmol) e TMSI (105 mg, 0,52 mmol) foram adicionados. A reacção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida arrefecida bruscamente com trietilamina e metanol. A

mistura foi então concentrada e purificada por HPLC para dar o composto desejado **14** (38,9 mg, 54%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (s, 11H), 1,20-1,73 (m, 16H), 2,08 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,07 (d, 1H, $J=9,9\text{Hz}$), 5,23 (d, 1H, $J=18,2\text{Hz}$), 5,81 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, $J=9,4\text{Hz}$, $2,3\text{Hz}$), 7,64 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 7,85 (s, 1H), 8,3 (d, 1H, $J=9,5\text{Hz}$), 8,63 (s, 1H). ^{31}P RMN (300MHz) δ 20,39. LC/MS: 827 (M+1).

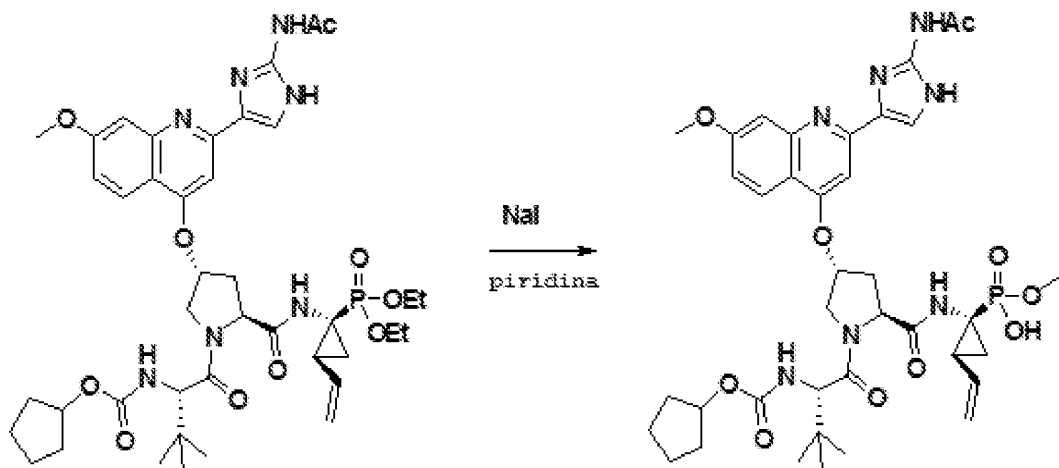
Exemplo 15: Preparação do composto 15.



1-acetilguanidina (92 mg, 0,91 mmol) foi recuperada em DMF (1 ml). Bromocetona do exemplo 11 (254 mg, 0,30 mmol) foi adicionada em DMF (1 ml). Esta reacção foi então agitada à temperatura ambiente por 5 dias e em seguida concentrada e purificada por cromatografia flash (MeOH: EtOAc) para dar o acetilaminoimidazol (146 mg, 57%). Este dietilfosfonato (131 mg, 0,16 mmol) foi então recuperado em CH_3CN (9 ml). 2,6-lutidina (0,1 ml, 0,94 mmol) e TMSI (0,13 ml, 0,94 mmol) foram adicionados à reacção agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reacção foi então arrefecida bruscamente com

triethylamina seguido de metanol e em seguida concentrada e purificada por HPLC para dar o diácido desejado **15** (19,5 mg, 16%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (s, 12H), 1,22-1,78 (m, 14H), 2,08 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 6H), 4,45 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,07 (d, 1H, $J=10,6\text{Hz}$), 5,25 (d, 1H, $J=17,2\text{Hz}$), 5,5,72 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, $J=9,3\text{Hz}$), 7,49 (d, 1H, $J=1,9\text{Hz}$), 7,65 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J=9,2\text{Hz}$), 8,29 (s, 1H). ^{31}P RMN δ 20,67. LC/MS: 782 (M+1).

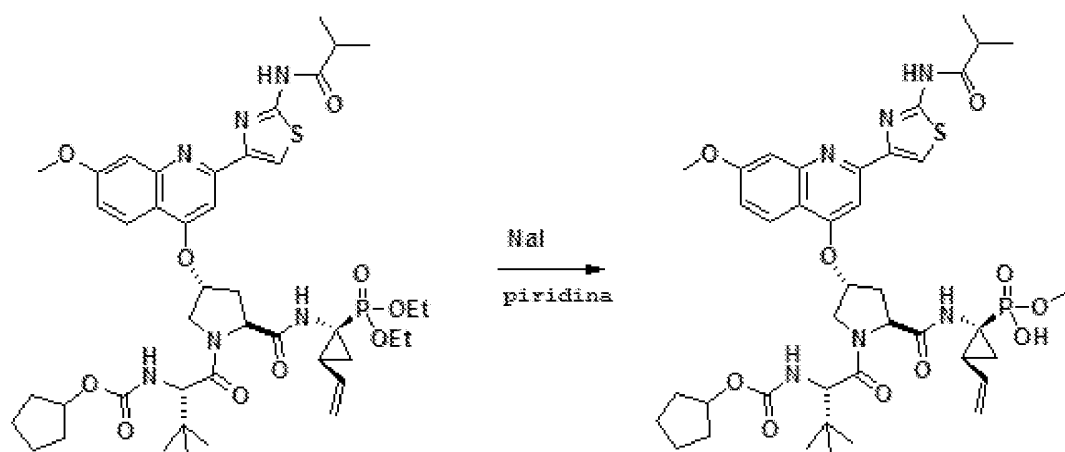
Exemplo 16: Preparação do composto 16.



O dietilfosfonato do exemplo 15 (95 mg, 0,11 mmol) foi recuperado em piridina (5 ml) e NaI (85 mg, 0,57 mmol) foi adicionado. A reacção foi aquecida até 95°C até seu término após 8 horas. A reacção foi então concentrada e o resíduo foi recuperado em EtOAc. Os compostos orgânicos foram lavados com HCl 1 M, secos, concentrados e purificados por HPLC para dar o monoácido **16** (17,5 mg. 19%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,05 (s, 12H), 1,26-1,62 (m, 15H), 2,11 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,98-4,19 (m, 8H), 4,45 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,09 (d, 1H, $J=11,7\text{Hz}$), 5,26 (d,

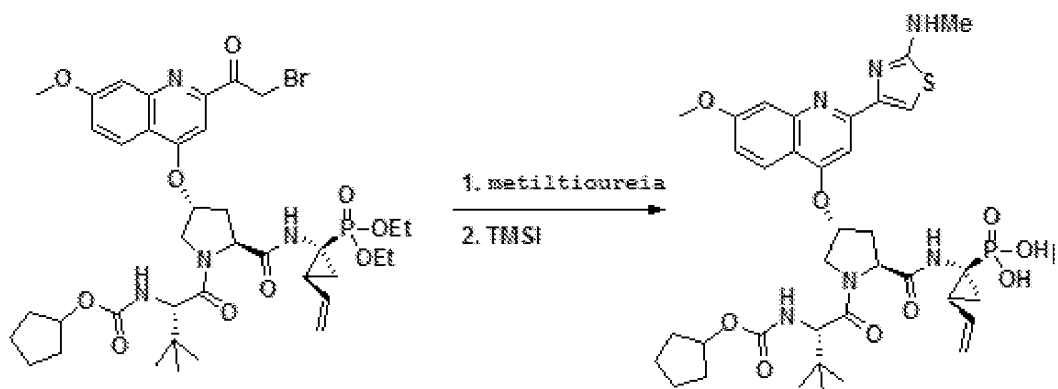
1H, J=16Hz), 5,71 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, J=9,3Hz, 2,4Hz), 7,49 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,66 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J=9Hz), 8,32 (s, 1H). ³¹P RMN (300 MHz) δ 21,66. LC/MS: 810 (M+1).

Exemplo 17: Preparação do composto 17.



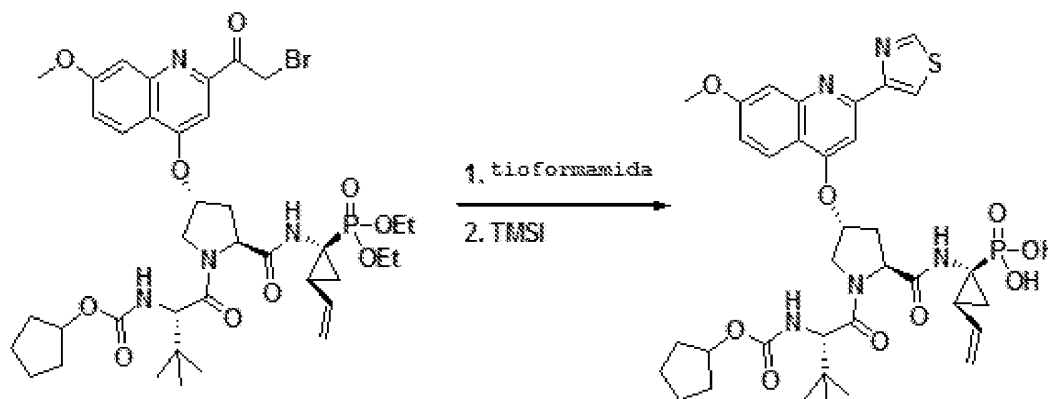
O dietilfosfonato do exemplo 14 (100 mg, 0,11 mmol) foi recuperado em piridina (5 ml) e NaI (85 mg, 0,57 mmol) foi adicionado. A reacção foi aquecida até 95°C até seu término após 8 horas. A reacção foi então concentrada e o resíduo foi recuperado em EtOAc. Os compostos orgânicos foram lavados com HCl 1 M, secos, concentrados e purificados por HPLC para dar o monoácido 17 (28 mg, 29%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (m, 12H), 1,15-1,61 (m, 17H), 2,11 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 7H), 4,41 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,09 (d, 1H, J=9,9Hz), 5,25 (d, 1H, J=17Hz), 5,8 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J=9,3Hz, 2,1Hz), 7,63 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,87 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J=9,3Hz), 8,63 (s, 1H). ³¹P δ 21,58. LC/MS: 855 (M+1).

Exemplo 18: Preparação do composto 18.



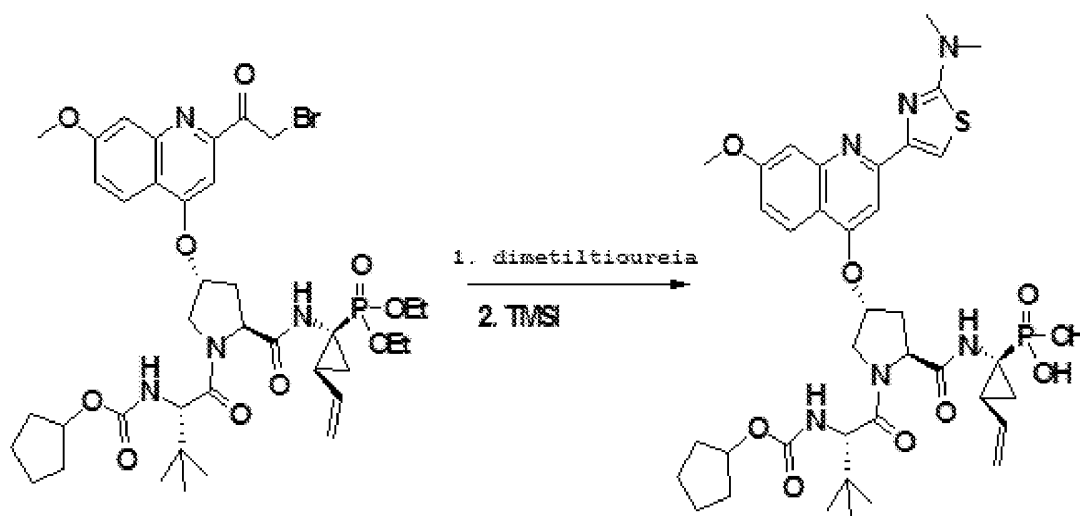
α -bromocetona do exemplo 11 (135 mg, 0,16 mmol) foi recuperada em isopropanol (3 ml) e metiltiourea (29 mg, 0,32 mmol) foi adicionada. A reacção foi aquecida até 75°C por 1 hora, arrefecida e concentrada. O resíduo foi recuperado em acetato de etilo, lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura e em seguida concentrado para dar o metilaminotiazol (121 mg, 90%). Este dietilfosfonato (100 mg) foi então recuperado em CH₃CN (5 ml) e 2,6-lutidina (78 mg, 0,73 mmol) foi adicionada. TMSI (0,1 ml, 0,73 mmol) foi adicionado e a reacção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reacção foi então arrefecida bruscamente com TEA seguido de metanol. A mistura foi então concentrada e purificada por HPLC para dar o diácido 18 (60,5 mg, 65%). ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,02 (s, 9H), 1,29-1,65 (m, 10H), 2,08 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 4,08-4,16 (m, 5H), 4,45 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, J=10,4Hz), 5,25 (d, 1H, J=17Hz), 5,78 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H, J=9,2Hz, 2,4Hz), 7,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=9,2Hz). ³¹P RMN (300 MHz) δ ? 20,65. LC/MS: 771 (M+1).

Exemplo 19: Preparação do composto 19.



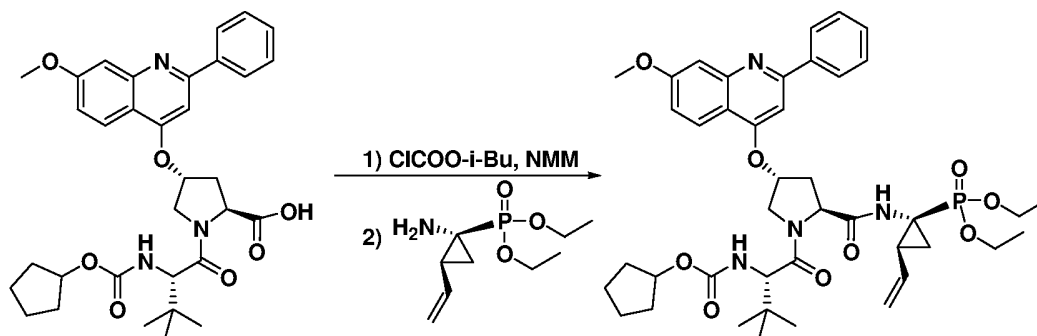
α -bromocetona (135 mg, 0,16 mmol) foi recuperada em isopropanol (3 ml) e tioformamida (20 mg, 0,32 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida até 75°C por 1 hora e em seguida arrefecida e concentrada. O resíduo foi recuperado em acetato de etilo, lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura e em seguida concentrado para dar o tiazol (115 mg, 89%). Este dietilfosfonato (100 mg) foi então recuperado em CH₃CN (5 ml) e 2,6-lutidina (80 mg, 0,75 mmol) foi adicionada. TMSI (0,1 ml, 0,75 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi então arrefecida bruscamente com TEA seguido de metanol. A mistura foi então concentrada e purificada por HPLC para dar o composto **19** (42 mg, 45%). ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,02 (s, 10H), 1,04-1,61 (m, 10H), 2,07 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 6H), 4,40 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 5,08 (d, 1h, J=11,9Hz), 5,25 (d, 1H, J=17,2 Hz), 5,84 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, J=9,3Hz, 2,3 Hz), 7,73 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,97 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J=9,3Hz), 9,13 (d, 1H, J=1,8Hz), 9,36 (d, 1H, J=1,5Hz). ³¹P RMN (300 MHz) δ 20,66. LC/MS: 742 (M+1).

Exemplo 20: Preparação do composto 20.



α -bromocetona (149 mg, 0,18 mmol) foi recuperada em isopropanol (3 ml) e N,N-dimetiltiouréia (37 mg, 0,36 mmol) foi adicionada. A reacção foi aquecida até 75°C por 1 hora e em seguida arrefecida e concentrada. O resíduo foi recuperado em acetato de etilo, lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura e em seguida concentrado para dar o dimetilaminotiazol (135 mg, 90%). Este dietilfosfonato (115 mg) foi então recuperado em CH₃CN (5 ml) e 2,6-lutidina (88 mg, 0,82 mmol) foi adicionada. TMSI (0,12 ml, 0,82 mmol) foi adicionado e a reacção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reacção foi então arrefecida bruscamente com TEA seguido de metanol. A mistura foi então concentrada e purificada por HPLC para dar o diácido 20 (53 mg, 49%). ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,03 (s, 9H), 1,32-1,60 (m, 9H), 2,07 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 5H), 4,60 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,06-5,31 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, J=9Hz, 2,2 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=2,5Hz), 8,24 (s, 1H). ³¹P RMN (300MHz) δ 20,49. LC/MS: 785 (M+1).

Exemplo 21: Preparação do composto 21.

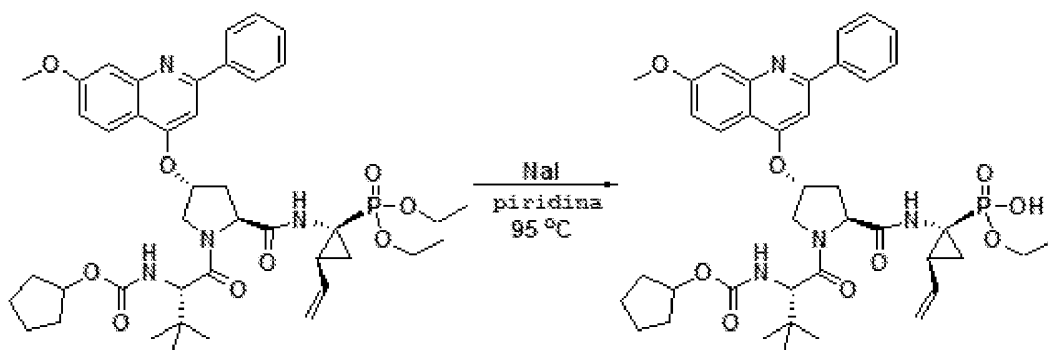


O sal tartarato de dibenzoilo (4,053 g, 7,80 mmol) do amino fosfonato foi dissolvido em uma mistura de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (45 ml) e salmoura (45 ml). Depois que a amina livre foi extraída com diclorometano (45 ml x 2), os extractos foram lavados com uma mistura de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (45 ml) e salmoura (45 ml), seguida de salmoura (30 ml), secos (MgSO₄) e concentrados para obter 1,63 g (95% de recuperação) da amina livre.

Uma solução de 2,80 g (4,75 mmol) do dipeptídeo reagente e 0,65 ml (5,91 mmol) de N-metilmorfolina em THF (50 ml) foi agitada em um banho de sal gelado à medida que 0,70 ml (5,40 mmol) de cloroformiato de isobutilo era adicionado gota a gota. Depois de 30 minutos, uma solução de 1,25 g (5,70 mmol) da amina livre em THF (5 ml) foi adicionada por meio de uma cânula. A mistura resultante foi agitada no banho salino gelado por 1 hora e guardada em frigorífico durante a noite. A mistura resultante foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em ácido cítrico a 5% (50 ml) antes de o produto ser extraído com acetato de etilo (70 ml x 2). Os extractos foram lavados solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml), secos (MgSO₄) e concentrados. O produto foi purificado por cromatografia usando 120 g de coluna de gel de

sílica usando "combi-flash" por eluição por gradiente com acetato de etil-hexano (1:1) a acetato de etilo (100%) para obter 2,08 g (56%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,01-8,09 (m, 3H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,99 (dt, $J = 16,8$ e $9,9$ Hz, 1H), 5,26-5,42 (m, 2H), 5,08-5,15 (m, 1H), 4,88-5,03 (m, 2H), 4,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,47 (br d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,00-4,21 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 2,94 (dt, $J = 14,1$ e $5,7$ Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 1,50-2,10 (m, 5H), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,20-1,34 (m, 10H), 0,98-1,07 (m, 1H), 1,04 (s, 9H); ^{31}P RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22,74; LC/MS: 791 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 22: Preparação do composto 22.

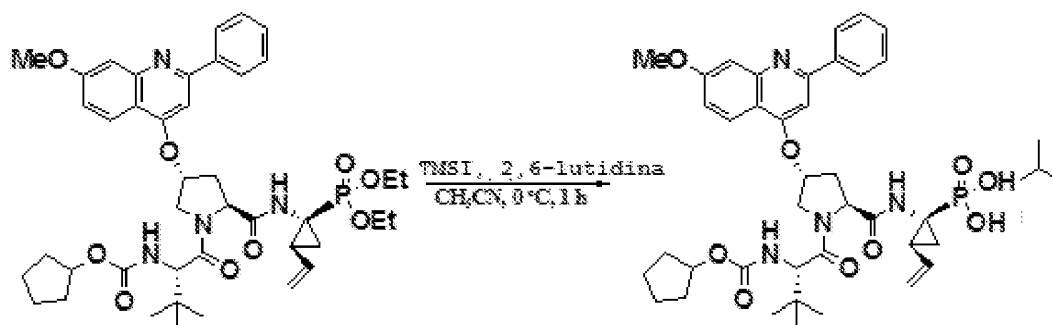


Vide exemplo 17.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 7,70-7,82 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,3$ e $2,1$ Hz, 1H), 5,98 (dt, $J = 17,1$ e $9,9$ Hz, 1H), 5,83 (br, 1H), 5,25 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,62-4,72 (m, 2H), 4,45 (br, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,06-4,20 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,31-1,70 (m, 12H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,01-1,08 (m, 2H), 1,05 (s,

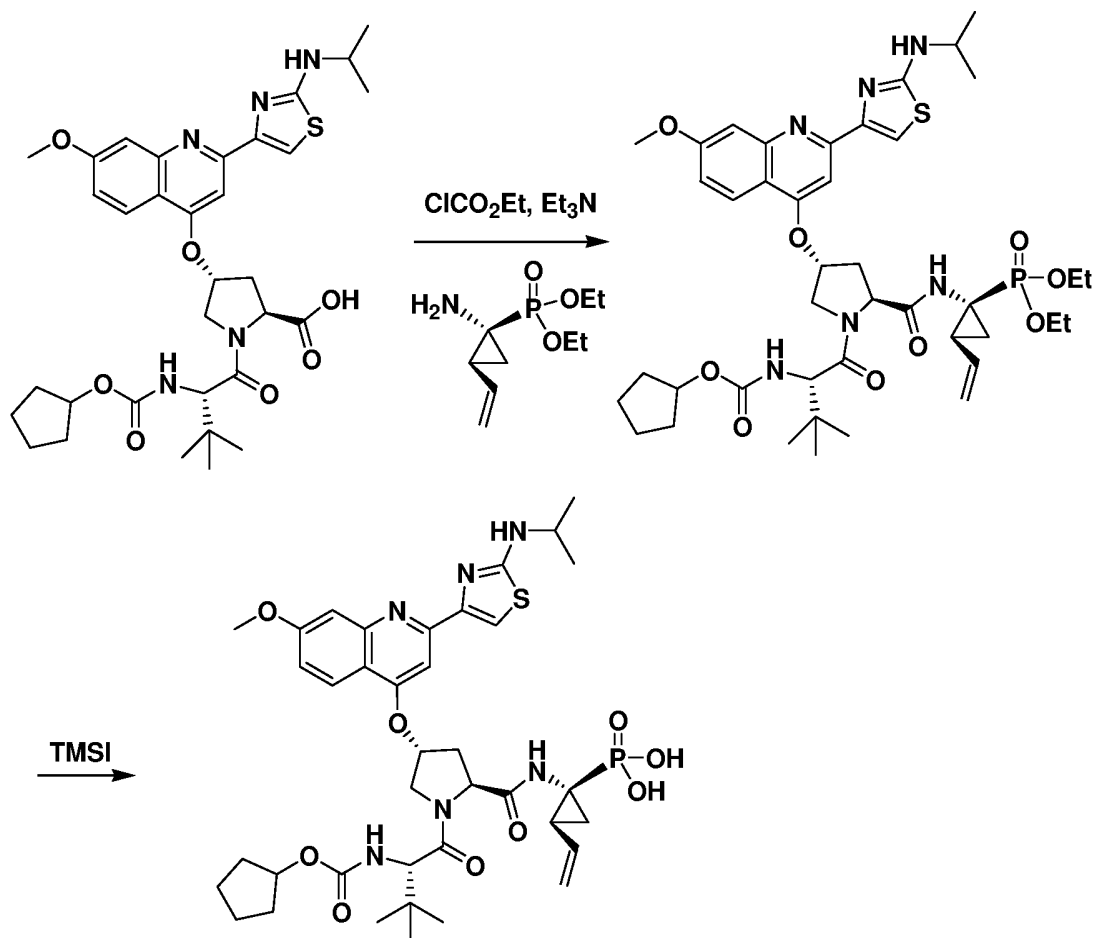
9H); ^{31}P RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 21,30; LC/MS: 763 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 23: Preparação do composto 23.



A uma solução de fosfonato de dietilo (3,60 g, 4,55 mmol) em 30 ml de CH_3CN a 0°C foram adicionados iodotrimetilsilano (3,24 ml, 22,78 mmol) e 2,6-lutidina. A mistura reaccional foi agitada a 0°C por 1 hora, concentrada e co-evaporada com tolueno. O resíduo foi tratado com metanol e evaporado. O produto bruto foi purificado por Gilson (0,1% TFA / CH_3CN / H_2O) para dar o ácido fosfónico **23** (1,68 g, 50%) como um sólido branco: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (s, amplo, 1H), 5,25 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 4,50 (s, amplo, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,00 (m, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 20,10.

Exemplo 24: Preparação do composto 24.



Ácido carboxílico (2,24 g, 3,42 mmol) foi recuperado em THF anidro (30 ml) em um balão de fundo redondo e arrefecido para -30°C . Cloroformiato de etilo (0,65 ml, 6,84 mmol) e trietilamina (1,4 ml, 10,26 mmol) foram adicionados e a reacção foi agitada com a temperatura mantida entre -20 e -30 por 30 minutos. O desaparecimento do material de partida foi monitorizado por LC/MS. O aminofosfonato B (0,93 g, 4,25 mmol) foi adicionado em THF (5 ml) e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A reacção foi então arrefecida bruscamente com solução saturada de NH_4Cl e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o

tripeptídeo (1,4 g, 48%). ^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 1,05 (s, 9H), 1,33 (m, 15H), 1,50-1,62 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,04-4,24 (m, 10H), 4,42 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,13 (dd, 1H, $J=10,5\text{Hz}$, $1,5\text{Hz}$), 5,30 (dd, 1H, $J=17\text{Hz}$, $1,5\text{Hz}$), 5,77 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, $J=9\text{Hz}$, $2,2\text{Hz}$), 7,75 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J=9,3\text{Hz}$), 8,54 (s, 1H). ^{31}P RMN (CD_3OD , 300MHz) δ 23,39. LC/MS: 856 (M+1).

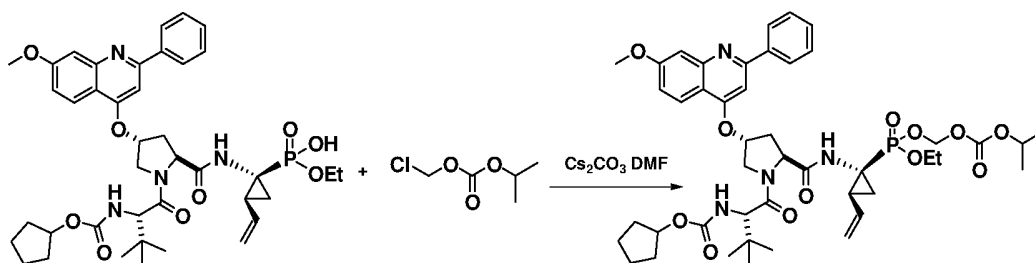
A uma solução de tripeptídeo (50 mg, 0,059 mmol) em 1 ml de piridina foi adicionada uma porção de NaI (45 mg, 0,029 mmol). A mistura em solução foi agitada a 95°C por 1 hora. A segunda porção de NaI (45 mg, 0,029 mmol) foi então adicionada e a mistura reaccional foi agitada a 95°C por mais 6 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 40°C e três gotas de uma solução 1 M de HCl foram adicionadas. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H_2O / CH_3CN) para dar **24** como um sólido amarelo (18 mg, 37%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,27 (d, $J=9,1\text{ Hz}$, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,33 (dd, $J=9,2$, $2,7\text{ Hz}$, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,76 (bs, 1H), 5,25 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 5,08 (d, $J=11,9\text{ Hz}$, 1H), 4,73-4,60 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 9H), 1,34 (d, $J=6,4\text{ Hz}$, 6H), 1,28 (t, $J=7,0\text{ Hz}$, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 21,3. LC/MS: 827 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 25: Preparação do composto 25.

O fosfonato de dietilo do exemplo **24** (380 mg, 0,45

mmol) foi recuperado em acetonitrilo (5 ml) e tratado com TMSI (0,32 ml, 2,23 mmol). A reacção foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos e monitorada por LC/MS. 2, 6-lutidina (1,5 ml) foi então adicionada, seguida de metanol (2 ml). A mistura foi concentrada e evaporada com tolueno (3 x 20 ml). O resíduo foi então purificado por HPLC para dar o diácido **25** (240 mg, 67%). ^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 1,04 (s, 9H), 1,34 (d, 6H, $J=6,3\text{Hz}$), 1,37-1,62 (m, 11H), 2,05 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,09-4,19 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H, $J=10,2\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$), 5,21 (dd, 1H, $J=17\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$), 5,76 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, $J=9\text{Hz}$, $J=2,2\text{Hz}$), 7,74 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J=9,6\text{Hz}$). ^{31}P RMN (300MHz, CD_3OD) δ 20,03. LC/MS: 799 (M+1).

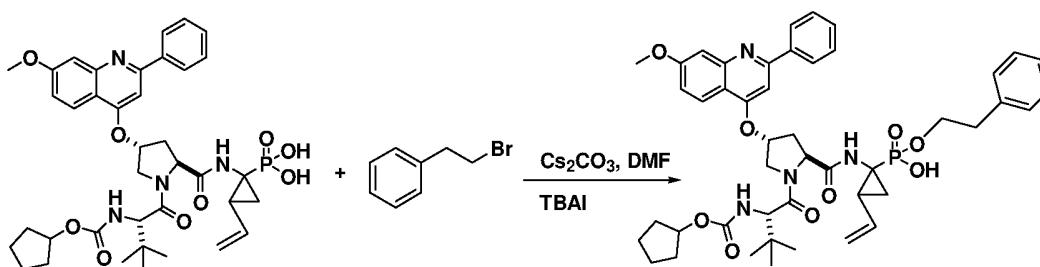
Exemplo 26: Preparação do composto 26.



O monoácido precursor do composto **22** (200 mg, 0,262 mmol) foi suspenso em 6 ml de DMF em uma atmosfera de N_2 . Cs_2CO_3 (427 mg, 1,31 mmol) seguido de carbonato de clorometil isopropilo (199 mg, 1,31 mmol) e iodeto de tetrabutilo amónio (TBAI) (9,6 mg, 0,026 mmol) foi adicionado. A solução foi aquecida a 55°C por 2 horas. A solução foi concentrada e purificada usando HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **26** (30 mg, 13%) como um sólido amarelo claro. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,10 (m, 3H), 7,59 (m, 3H), 7,40 (s, 1H),

7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,60 (m, 3H), 5,30 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J=9,0 Hz, 1H) 4,78 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 2H,) 1,50 (m, 2H) 1,40 (t, 3H), 1,3-1,2 (m, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 22,843, 22,717 (diastereómeros)

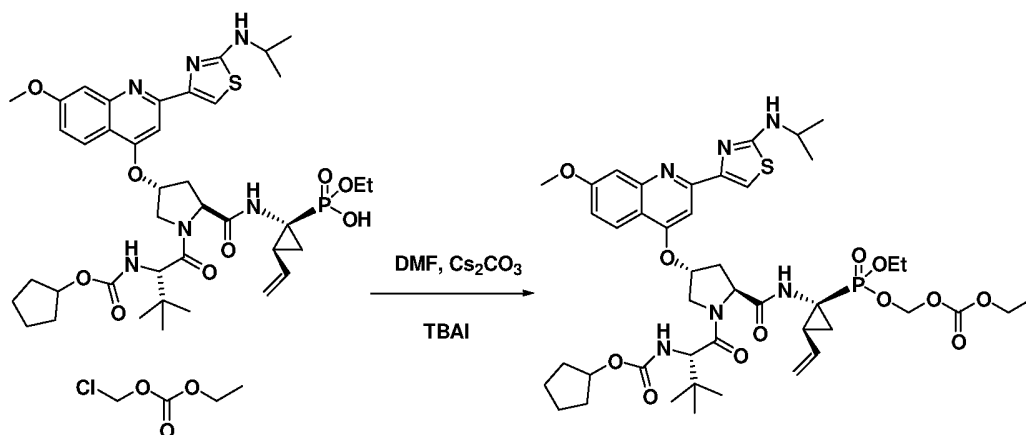
Exemplo 27: Preparação do composto 27.



O diácido do composto **23** (22,8 mg, 0,03 mmol) foi suspenso em 1 ml de DMF em uma atmosfera de N_2 . Cs_2CO_3 (17 mg, 0,05 mmol), iodeto de tetrabutilamónio (TBAI) (5 mg, 0,015 mmol) e (2-bromo-etil)-benzeno (7 μl , 0,05 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 1 hora, (2-bromo-etil)-benzeno (35 μl , 0,25 mmol) foi adicionado e a solução foi aquecida a 70°C por 8 horas. A reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente e purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **27** (2,2 mg, 8%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,40 (d, J=9,0 Hz, 1H) 8,10 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,78 (m, 3H) 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, J=9,0 Hz, 1H) 7,23 (s, 1H), 7,20 (m 1H), 5,90 (m, 1H), 5,80 (s, 1H) 5,60 (m, 3H), 5,30 (t, 1H), 5,18 (d, J=9,0 Hz, 1H) 4,78 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,30 (m, 3H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,92 (q, 2H), 2,70-2,6 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,62

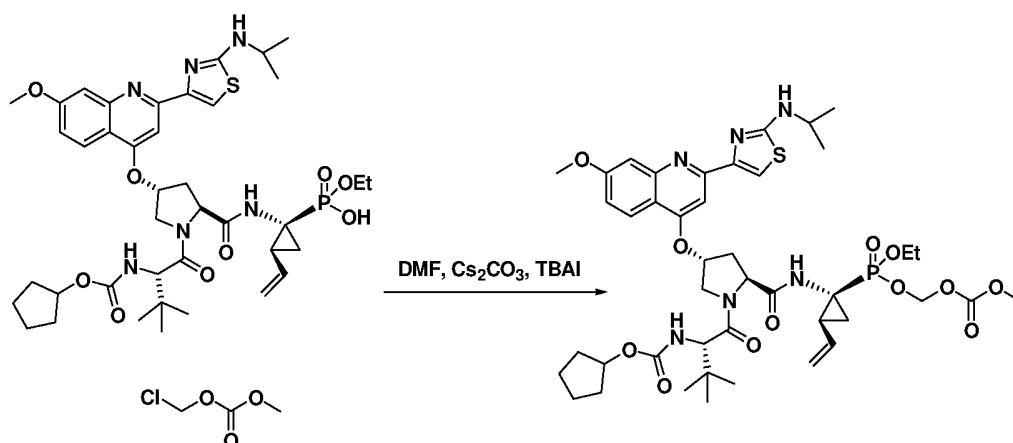
(m, 2H, 1,50 (m, 2H) m 1,40 (t, 3H), 1,3-1,2 (m, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 20,702 (s, 1P)

Exemplo 28: Preparação do composto 28.



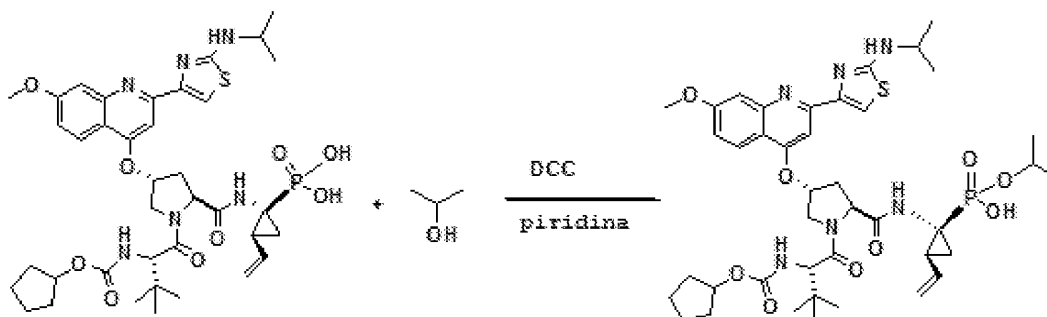
O monoácido (200 mg, 0,24 mmol) foi suspenso em 8 ml de DMF em uma atmosfera de N_2 . Cs_2CO_3 (394 mg, 1,21 mmol) seguido de cloroformiato de clorometiletilo (8) (167 mg, 1,21 mmol) e iodeto de tetrabutílo amônio (TBAI) (8,8 mg, 0,024 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 55°C por 2 horas. A solução foi concentrada e purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **28** (32,5 mg, 15%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,10 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,60 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,30 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,3-1,2 (m, 9H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 22,813, 22,697 (diastereómeros)

Exemplo 29: Preparação do composto 29.



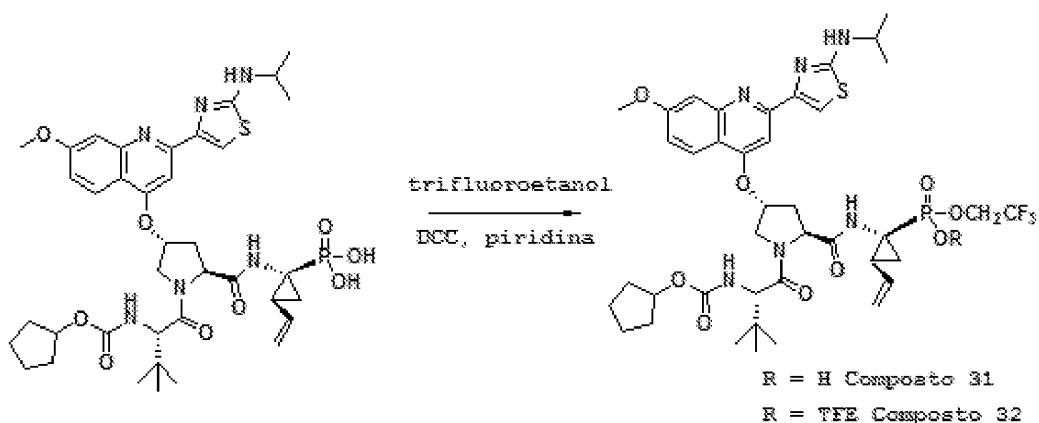
O monoácido (220 mg, 0,26 mmol) foi suspenso em 7 ml de DMF. Cs₂CO₃ (433 mg, 1,33 mmol) seguido de éster metílico do éster clorometílico do ácido carbônico (184 mg, 1,33 mmol) e iodeto de tetrabutílamônio (TBAI) (9,6 mg, 0,026 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 55°C por 2 horas e agitada por 8 horas à temperatura ambiente. A solução foi purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **29** (9 mg, 4%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,8 Hz, 3H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,10-5,82 (m, 1H), 5,63 (t, 2H), 5,45 (s, 1H) 5,30 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,70 (m, 1H) 4,43 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,39 (d, J=8,8 Hz, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 22,466, 22,059 (diastereómeros).

Exemplo 30: Preparação do composto 30.



O diácido (220 mg, 0,27 mmol) foi suspenso em 6 ml de piridina e isopropanol (49 mg, 0,83 mmol) foi adicionado. A solução foi aquecida a 55°C e DCC (11 mg, 0,54 mmol) foi adicionado. Depois de 2 horas, não houve formação de produto e a solução foi aquecida a 80°C. Depois de 1 hora, DCC (28 mg, 0,13 mmol) foi adicionado com agitação constante a 80°C. Depois de 10 horas, DCC (28 mg, 0,13 mmol) foi adicionado. Depois de 3 horas, a solução foi concentrada e purificada usando HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **30** (60 mg, 27%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,21 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,21 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,20-6,10 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,20 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,61-4,25 (m, 3H), 4,20 (d, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,39 (d, J=8,8 Hz, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 15,575.

Exemplo 31 e 32: Preparação do composto 31 e 32.



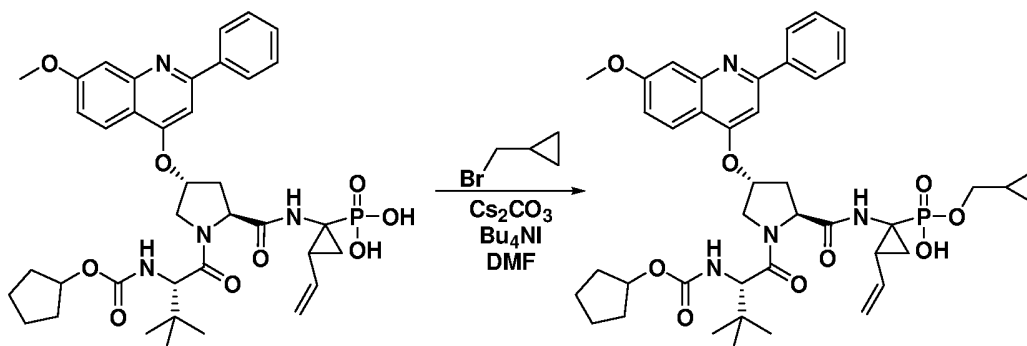
Tradução: trifluoroetanol, piridina, composto.

A um balão de fundo redondo foi adicionado diácido (112 mg, 0,14 mmol) em piridina (2 ml). Trifluoroetanol (0,081 ml, 1,12 mmol) e DCC (0,7 ml, 0,7 mmol) foram adicionados e a reação foi aquecida até 70°C. A reação foi monitorada por LC/MS e interrompida quando a proporção de mono-trifluoroetilo para bis-trifluoroetilo era aproximadamente 1:1. A reação foi arrefecida bruscamente com água, extraída com acetato de etilo e lavada com HCl 0,5 M e em seguida com solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi então seca, concentrada e purificada por HPLC para dar o produto mono TFE **31** (16,5 mg, 12% de rendimento) e o produto bis-TFE **32** (20 mg, 16% de rendimento).

31: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0,97-1,83 (m, 22H), 1,83-1,87 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 7H), 4,29 (m, 1H), 4,50 (br s, 2H), 4,67 (m, 2H), 5,03 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 5,18 (d, 1H, $J = 17,4$ Hz), 5,75 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,73 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz). ^{31}P RMN (300MHz) δ 18,89.

32: ^1H RMN (300MHz) δ 1,03 (s, 9H), 1,48 (d, 9H, $J=6,3\text{Hz}$), 1,47-1,80 (m, 17H), 2,14 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,94 (s, 4H), 4,24-4,45 (m, 7H), 4,71 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,09 (d, 1H, $J=7,2\text{Hz}$), 5,20-5,41 (m, 5H), 5,85 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, $J=9\text{Hz}$, 2,1Hz), 7,38 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$). ^{31}P RMN δ 26,07.

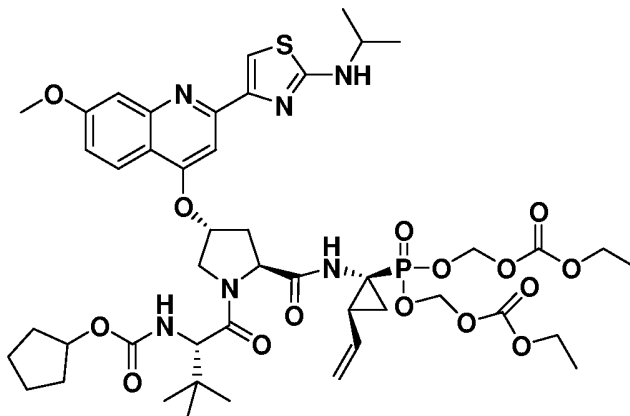
Exemplo 33: Preparação do composto 33.



Uma mistura de 24,5 mg (33,3 μmol) da mistura diastereomérica do diácido, 6,1 mg (16,5 μmol) de iodeto de tetra-*n*-butilamônio, 16,2 mg (49,7 μmol) de carbonato de cézio em 1 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente enquanto 5 μl (51,6 μmol) de brometo de ciclopropilmetilo era adicionado. Depois de a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 18 horas e a 70°C por 4 horas, mais 5 μl (51,6 μmol) do brometo foram adicionados e a mistura foi agitada a 70°C por 20 horas. Mais 12,0 mg (36,8 μmol) de carbonato de cézio foram adicionados e a mistura foi agitada a 70°C por 3,5 horas, antes de 12 μl (123,7 μmol) do brometo ser adicionado e agitado a 70°C por 1,5 hora. Depois de outra adição de 10 μl (103,1 μmol) do brometo e agitação da mistura a 70°C por 1,5 hora, a mistura foi filtrada. O produto no

filtrado foi purificado por HPLC e 6,2 mg (24%) do composto 33 foram obtidos depois de liofilização como uma mistura de dois diastereómeros: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,37 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,08-8,11 (m, 2H), 7,71-7,81 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (br d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,90-6,04 (m, 1H), 5,83 (br, 1H), 5,27 (t, J = 17,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,62-4,71 (m, 2H), 4,46 (br, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,04-4,12 (br, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,78-3,95 (m, 2H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,28-1,68 (m, 10H), 1,05-1,20 (m, 1H), 1,05 e 1,03 (dois s, 9H), 0,46-0,55 (m, 2H), 0,26-0,32 (m, 2H); ^{31}P RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 20,41, 20,55; LC/MS: 789 ($\text{M}^+ + 1$).

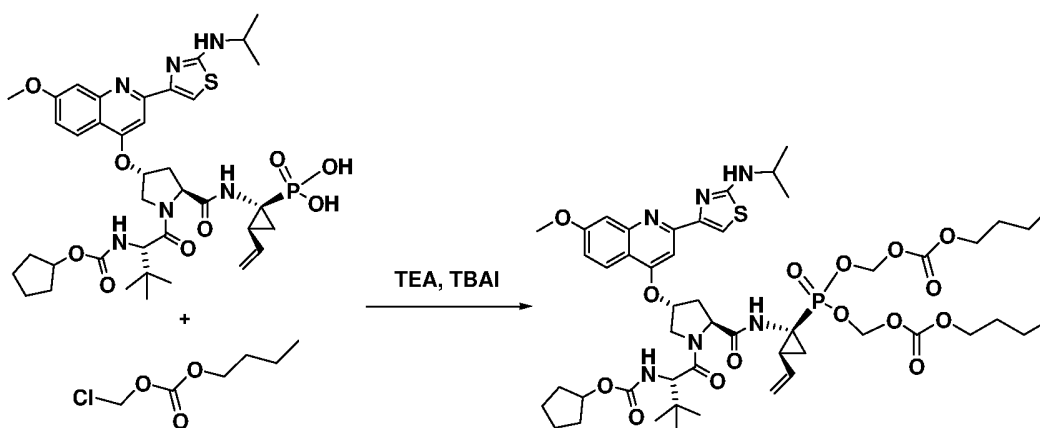
Exemplo 34: Preparação do composto 34.



Uma solução de 1,028 g (1,29 mmol) do diácido, 118,2 mg (0,32 mmol) e 2,7 ml (19,4 mmol) de trietilamina em 20 ml N-metilpirrolidona (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente enquanto 2,054 g (14,8 mmol) de éster etílico do ácido clorometílico do ácido carbônico eram adicionados. A mistura foi agitada a 50°C por 22 horas e arrefecida para a temperatura ambiente antes da filtração através de uma membrana-filtro. O filtrado por purificado por HPLC

preparatória e as fracções contendo produto puro foram liofilizadas para obter 284 mg (22%) do composto **34**: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (br, 1H), 7,31 (br, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,94 (dt, $J = 17,1$ e $9,7$ Hz, 1H), 5,60-5,74 (m, 4H), 5,15-5,44 (m, 5H), 5,00 (br, 1H), 4,65 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,35-4,44 (m, 2H), 4,13-4,26 (m, 4H), 3,96-4,05 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,66-3,77 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,00-2,21 (m, 1H), 1,47-1,88 (m, 10H), 1,35 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,20-1,38 (m, 6H), 1,04 (s, 9H); ^{31}P RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22,32 (~0,1P), 21,78 (~0,9P); LC/MS: 1003 ($\text{M}^+ + 1$).

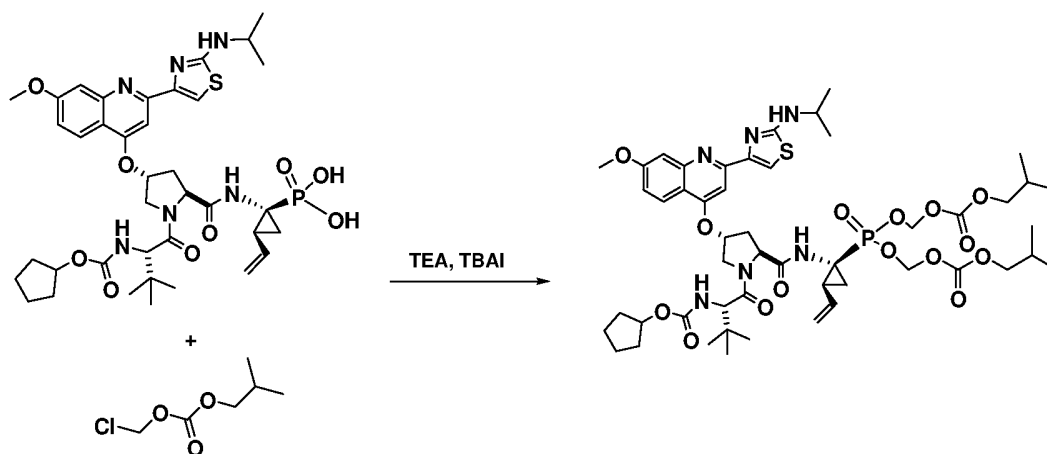
Exemplo 35: Preparação do composto 35.



O diácido (150 mg, 0,187 mmol) foi suspenso em 3 ml de DMF. Carbonato de butilclorometilo (311 mg, 1,87 mmol), trietilamina (390 μl , 2,80 mmol) e iodeto de tetrabutilamónio (TBAI) (17 mg, 0,05 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 50°C por 6 horas e a 70°C por 3 horas. A solução foi arrefecida para a temperatura ambiente, purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **35** como um sólido amarelo claro (45 mg, 23%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,07 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H),

7,36 (s, 1H), 7,06 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,00-5,84 (m, 1H), 5,68 (dd, 4H), 5,5 (s, 1H), 5,36 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J=10 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 7H), 1,33-1,31 (m, 8H), 1,06 (s, 9H), 0,93-0,87 (m, 6H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 23,245, 22,280

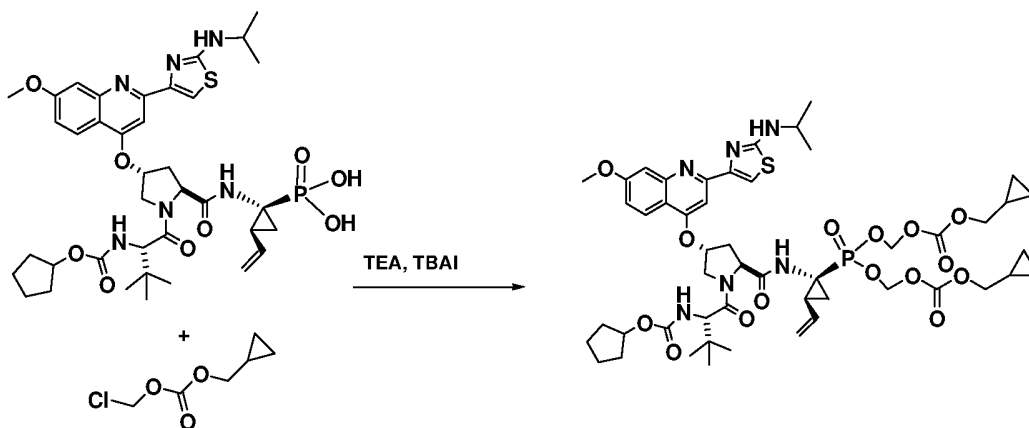
Exemplo 36: Preparação do composto 36.



O diácido (150 mg, 0,187 mmol) foi suspenso em 3 ml de DMF. Carbonato de clorometilisobutilo (311 mg, 1,87 mmol), trietilamina (390 μl , 2,80 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) (17 mg, 0,05 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 70°C por 5 horas. A solução foi arrefecida para a temperatura ambiente, purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **36** (30 mg, 15%) como um sólido amarelo claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,06 (d, J=9,7 Hz, 1H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 4H), 5,5 (s, 1H), 5,39 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J=10 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,95

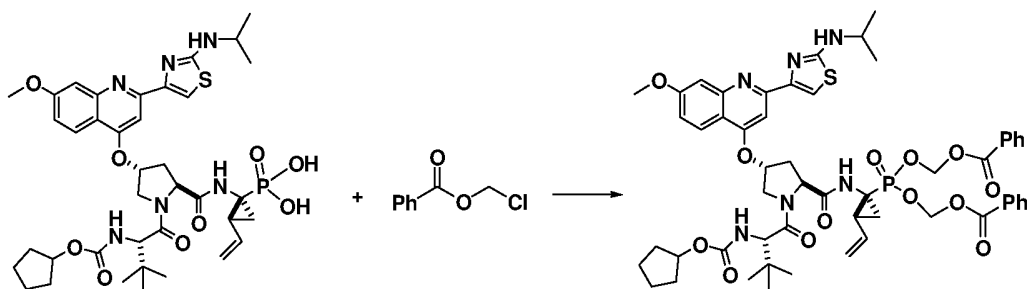
(s, 3H), 3,80 (m, 2H) 2,90 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,18(m, 1H), 1,64 (m, 7H), 1,33 (m, 8H), (1,06) (s, 9H), 0,88 (m, 6H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 22,406, 21,777.

Exemplo 37: Preparação do composto 37.



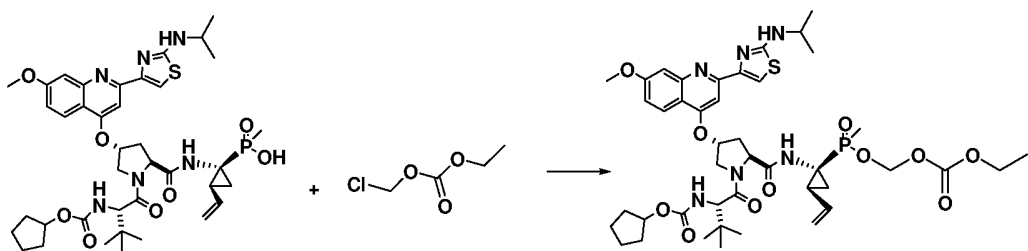
O diácido (150 mg, 0,187 mmol) foi suspenso em 3 ml de DMF. Carbonato de clorometilciclopropilmetilo (307 mg, 1,87 mmol), trietilamina (390 μl , 2,80 mmol) e iodeto de tetrabutil amônio (TBAI) (17 mg, 0,05 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 70°C por 5 horas. A solução foi arrefecida para a temperatura ambiente, purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **37** (35 mg, 18%) como um sólido amarelo claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34(s, 1H), 7,06(d, $J=9,7$ Hz, 1H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 4H), 5,50(s, 1H), 5,26 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,18(m, 1H), 1,64 (m, 7H), 1,35 (d, 6H), 1,09 (s, 9H), 0,59 (t, 2H). 0,29 (m, 2H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 21,772.

Exemplo 38: Preparação do composto 38.



O diácido (150 mg, 0,187 mmol) foi suspenso em 3 ml de DMF. Benzoato de clorometilo (319 mg, 1,87 mmol), trietilamina (390 μ l, 2,80 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) (17 mg, 0,05 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 70°C por 5 horas. A solução foi arrefecida para a temperatura ambiente, purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **38** (60 mg, 30%) como um sólido amarelo claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,48 (dd, 2H), 7,06 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 5,99 (m, 3H), 5,40 (s, 1H), 5,15 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 23,662, 22,873.

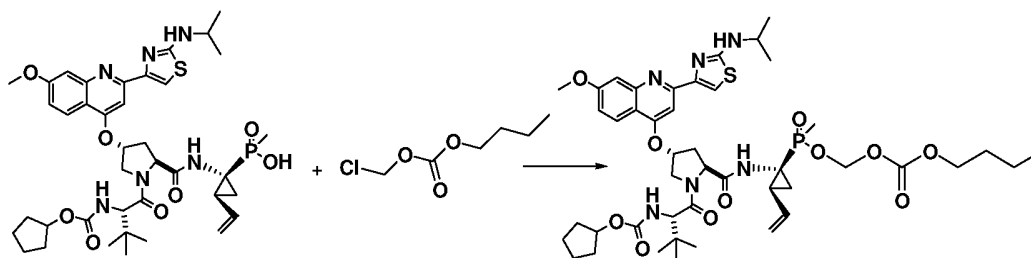
Exemplo 39: Preparação do composto 39.



O ácido fosfínico (83 mg, 0,102) foi suspenso em 1,5 ml de DMF. Cloroformiato de clorometileto (142 mg, 1,02 mmol), trietilamina (213 μ l, 1,53 mmol) e iodeto de

tetrabutylamônio (TBAI) (9 mg, 0,02 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 70°C por 2 horas. A solução foi arrefecida para a temperatura ambiente, purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **39**. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, $J=9,4$, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 53,082, 57,428.

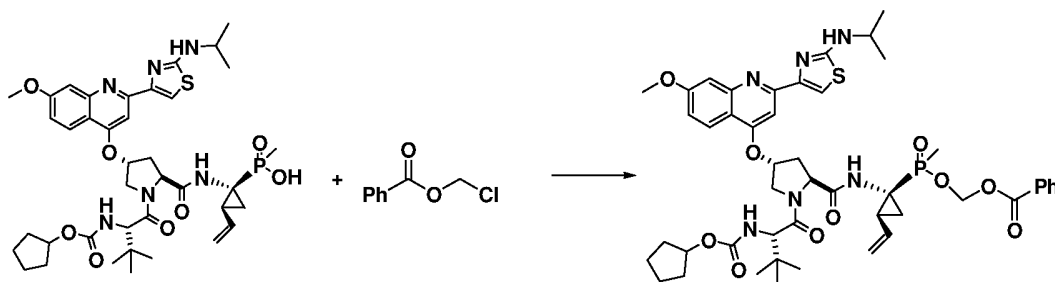
Exemplo 40: Preparação do composto 40.



O ácido fosfínico (63 mg, 0,079 mmol) foi suspenso em 1 ml de DMF. Carbonato de butilclorometilo (131 mg, 0,79 mmol), trietilamina (165 μl , 1,18 mmol) e iodeto de tetrabutylamônio (TBAI) (7 mg, 0,01 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 70°C por 2 horas. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente, purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **40**. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,06 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, $J=9,4$, 1H),

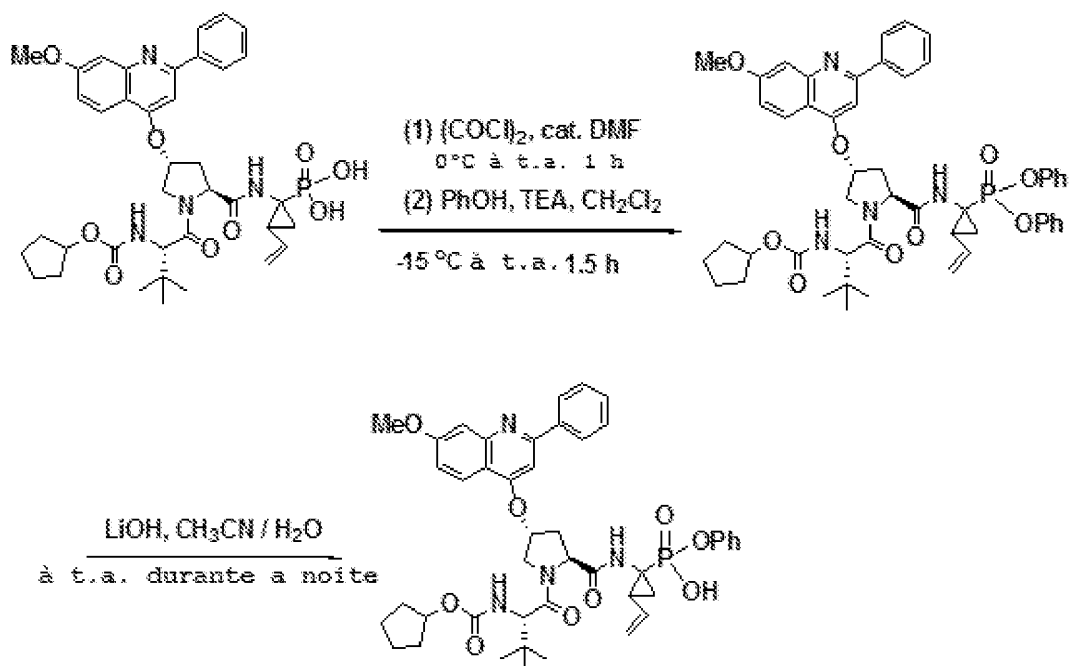
4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 53,060, 57,414.

Exemplo 41: Preparação do composto 41.



O ácido fosfínico (65 mg, 0,08 mmol) foi suspenso em 1,5 ml de DMF. Benzoato de clorometil (113 mg, 0,81 mmol), trietilamina (167 μl , 1,20 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) (7 mg, 0,02 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida a 70°C por 3 horas. A solução foi arrefecida para a temperatura ambiente, purificada usando uma HPLC de Gilson de fase invertida para dar o composto **41** (20 mg, 27%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,08 (dd, 2H), 7,63 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,18 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J=9,1$, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, $J=9,4$, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 52,994, 57,542.

Exemplo 42: Preparação do composto 42.



A uma solução de diácido (0,448 g, 6,10 mmol) em 6 ml de CH_2Cl_2 a 0°C foi adicionado cloreto de oxalilo (0,55 ml, 0,122 mol) e uma quantidade catalítica de DMF (150 μl). A mistura reaccional foi agitada a 0°C por 1 hora e aquecida à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido em um evaoirador rotativo, co-evaporado com tolueno e seco sob vácuo para dar um sólido amarelo pálido que foi dissolvido em 8 ml de CH_2Cl_2 e arrefecido para -15°C . Trietilamina (0,43 ml, 30,50 mmol) e fenol (0,574 g, 61,00 mmol) foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada a -15°C por 1 hora e aquecida à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi despejada em NH_4Cl aquoso e extraída com CH_2Cl_2 (3 x). As camadas orgânicas foram lavadas com H_2O , secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar o fosfonato de difenilo **42** (0,360 g, 67%, mistura diastereomérica 1:1) como um sólido esbranquiçado: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (m, 3H), 7,50 (m, 5H),

7,30 - 7,03

(m, 11H), 5,93 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,82-1,50 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 16,18, 15,49.

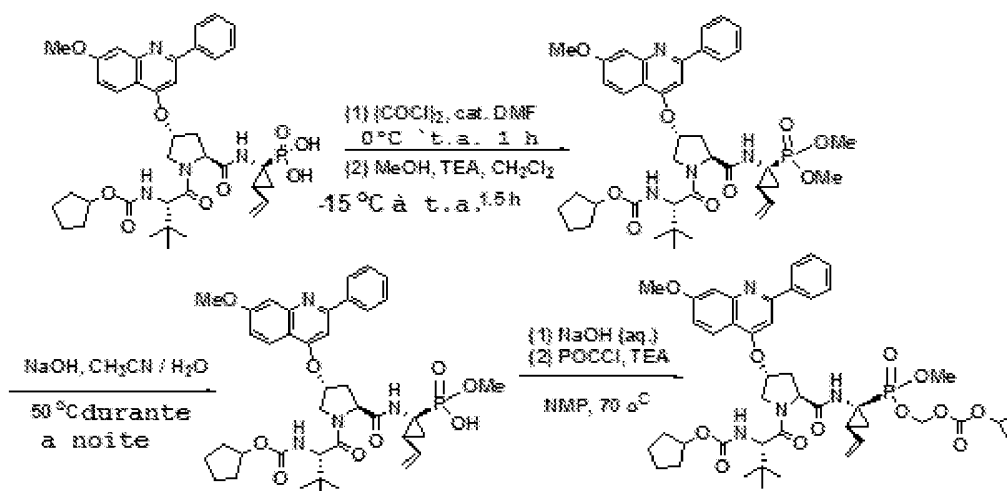
LC/MS: 888 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 43: Preparação do composto 43.

A uma solução de fosfonato de difenilo **42** (25 mg, 0,028 mmol) em 3 ml de solventes (1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) à temperatura ambiente foi adicionado LiOH (10 mg, 0,42 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, acidificada com HCl 6 N e concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC de Gilson (0,1% TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para dar o fosfonato de monofenilo **43** (13 mg, 60%) como um sólido branco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 12H), 1,00 (m, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 16,69.

LC/MS: 811 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 44: Preparação do composto 44.



A uma solução de diácido (0,15 g, 0,20 mmol) em 2 ml de CH_2Cl_2 a 0°C foram adicionados cloreto de oxalilo (0,36 ml, 4,00 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF (70 μL). A mistura reaccional foi agitada a 0°C por 1 hora e aquecida à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido em um evaporador rotativo, co-evaporado com tolueno e seco sob vácuo para dar um sólido amarelo pálido que foi dissolvido em 8 ml de CH_2Cl_2 e arrefecido para -15°C . Trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) e metanol (1,00 ml) foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada a -15°C por 0,5 hora e aquecida à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reaccional foi despejada em NH_4Cl aquoso e extraída com EtOAc (3 x). As camadas orgânicas foram lavadas com H_2O , secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (3% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar o fosfonato de dimetila **44** (0,132 g, 85%) como um sólido branco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,05 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,10 – 4,90 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,70 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 – 1,40 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 25,67.

LC/MS: 863 ($M^+ + 1$).

Exemplo 45: Preparação do composto 45.

A uma solução de fosfonato de dimetilo **44** (0,11 g, 0,14 mmol) em 3 ml de solventes (1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) à temperatura ambiente foi adicionado NaOH (0,11 g, 2,80 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 50°C e agitada durante a noite, acidificada com HCl 6 N e concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson HPLC (0,1% TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para dar o fosfonato de monometilo **45** (70 mg, 68%) como um sólido branco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (s, amplo, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,60 - 1,30 (m, 12 H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 22,49.

LC/MS: 749 ($M^+ + 1$).

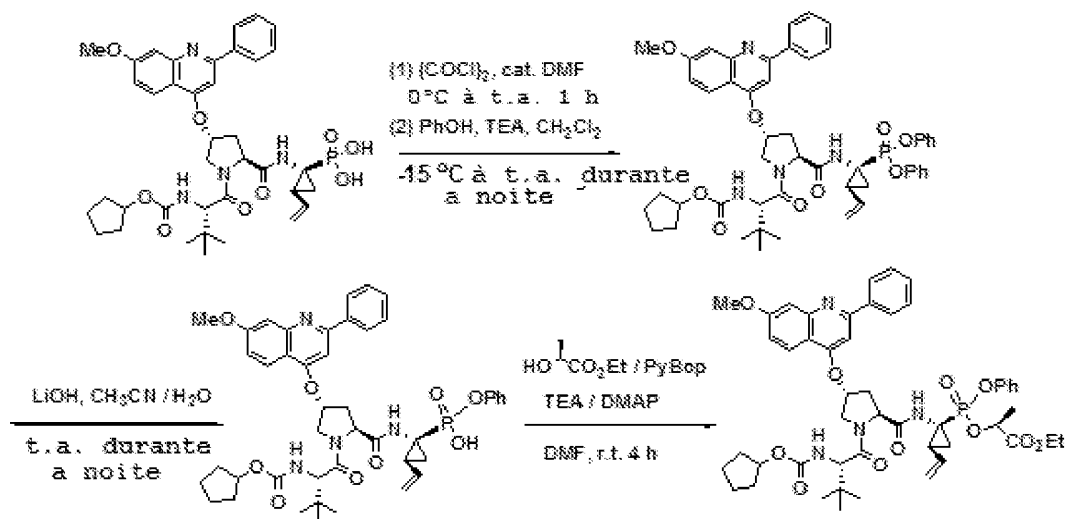
Exemplo 46: Preparação do composto 46.

A uma solução de fosfonato de monometilo **45** (50 mg, 0,07 mmol) em 0,3 ml de CH_3CN foi tratada com NaOH 1,0 N (0,14 ml, 0,14 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 0,5 hora e liofilizada. O sal de sódio foi suspenso em 1,0 ml de N-metilpirrolidinona e aquecido até 70°C. Trietilamina (37 μl , 0,27 mmol) e POCCl foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada a 70°C por 2 horas, arrefecida para a temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para dar o fosfonato de monometilo monoPOC **46** (8 mg, 13%, mistura diastereomérica

1:1) como um sólido branco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (m, 2H), 7,58 - 7,23 (m, 5H), 7,06 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 2H), 5,30 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 5,00 (s, amplo, 1H), 4,90 - 4,60 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,80 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,20 (m, 6H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 23,83, 23,23.

LC/MS: 865 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 47: Preparação do composto 47.



Tradução: a t.a., durante a noite

A uma solução de diácido (0,50 g, 0,68 mmol) em 10 ml de CH_2Cl_2 a 0°C foram adicionados cloreto de oxalilo (1,22 ml, 13,60 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF (180 μL). A mistura reaccional foi agitada a 0°C por 0,5 hora e aquecida à temperatura ambiente por 0,5 hora. O solvente foi removido em um evaporador rotativo, co-evaporado com tolueno e seco sob vácuo para dar o dicloridrato como um sólido amarelo pálido que foi dissolvido em 5 ml de CH_2Cl_2 e arrefecido para -15°C . Trietilamina (0,47 ml, 3,40 mmol) e fenol (0,64 g, 6,80 mmol) foram adicionados. A mistura

reaccional foi agitada a -15°C por 0,5 hora e aquecida à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi despejada em NH_4Cl aquoso e extraída com EtOAc (3 x). As camadas orgânicas foram lavadas com H_2O , secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar o fosfonato de difenilo **47** (0,392 g, 65%) como um sólido branco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,30 - 7,03 (m, 13H), 5,93 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,82 - 1,50 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 16,10. LC/MS: 888 ($\text{M}^+ + 1$).

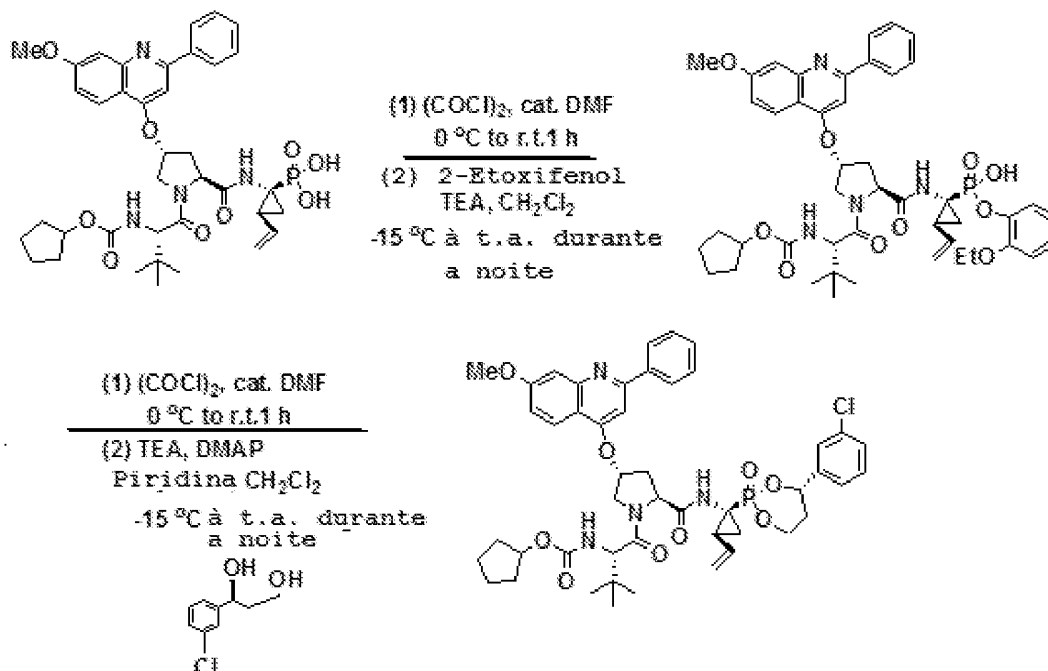
Exemplo 48: Preparação do composto 48.

A uma solução de fosfonato de difenilo (0,392 g, 0,44 mmol) em 6 ml de solventes (1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) à temperatura ambiente foi adicionado LiOH (0,11 g, 4,40 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, acidificada com HCl 6 N e concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson HPLC (0,1% $\text{TFA}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para dar o fosfonato de monofenilo **48** (0,197 g, 55%) como um sólido branco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,70 - 1,30 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 17,08. LC/MS: 811 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 49: Preparação do composto 49.

A uma solução de fosfonato de monofenilo **48** (85 mg, 0,10 mmol) e etila (S)-(-)-lactato em 1 ml de DMF foram adicionados PiBop (0,273 g, 0,52 mmol), trietilamina (73 µl, 0,52 mmol) e DMAP (3 mg). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e o solvente foi removido em um evaporador rotativo. A mistura reaccional foi despejada em NH₄Cl aquoso e extraída com EtOAc (3 x). O produto foi distribuído entre EtOAc (3 x) e salmoura e a camada orgânica foi concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson (CH₃CN/H₂O) para dar o monolactato **49** (60 mg, 63%, mistura diastereomérica 1:4, GS 331031) como um sólido esbranquiçado: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,06 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (m, 4H), 7,06 (m, 3H), 5,93 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,82 - 1,50 (m, 15H), 1,30 - 1,00 (m, 12H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 19,72, 19,48. LC/MS: 911 (M⁺ + 1).

Exemplo 50: Preparação do composto 50.



Tradução: a t.a., etoxifenol, durante a noite, piridina.

A uma solução de diácido (0,10 g, 0,14 mmol) em 1 ml de CH_2Cl_2 a 0°C foram adicionados cloreto de oxalilo (0,25 ml, 2,80 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF (50 μL). A mistura reaccional foi agitada a 0°C por 0,5 hora e aquecida à temperatura ambiente por 0,5 hora. O solvente foi removido em um evaporador rotativo, co-evaporado com tolueno e seco sob vácuo para dar o dicloridrato como um sólido amarelo pálido que foi dissolvido em 1,0 ml de CH_2Cl_2 e arrefecido para -15°C. Trietilamina (95 μL , 0,40 mmol) e 2-etoxifenol (0,188 g, 1,40 mmol) foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada a -15°C por 0,5 e aquecida à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi despejada em NH_4Cl aquoso e extraída com 15% MeOH / CH_2Cl_2 (3 x). as camadas orgânicas foram lavadas com H_2O e concentradas. O produto bruto foi purificado por Gilson (0,1% TFA/MeCN/ H_2O) para dar

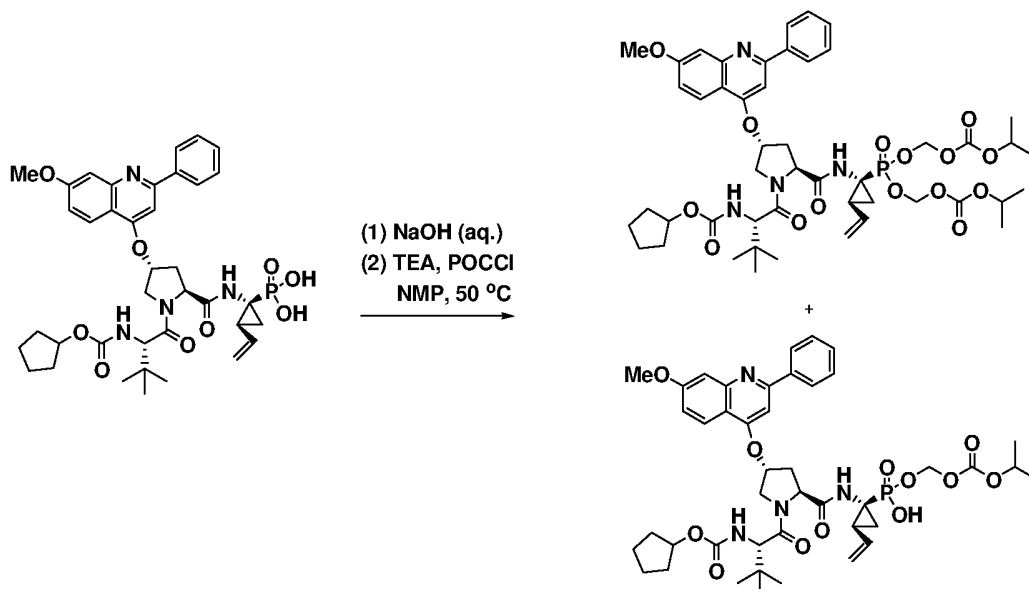
2-etoxifenilo monoácido **50** (23 mg, 20%) como um sólido branco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,00 – 6,75 (m, 4H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (s, amplo, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (m, 5H), 2,70 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,70 – 1,30 (m, 15H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 16,68. LC/MS: 855 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 51 e 52: Preparação do composto 51 e 52.

A uma solução de diácido (0,30 g, 0,41 mmol) em 3 ml de CH_2Cl_2 a 0°C foram adicionados cloreto de oxalilo (0,74 ml, 8,20 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF (100 μL). A mistura reaccional foi agitada a 0°C por 0,5 hora e aquecida à temperatura ambiente por 0,5 hora. O solvente foi removido em um evaporador rotativo, co-evaporado com tolueno e seco sob vácuo para dar o dicloridrato como um sólido amarelo pálido que foi dissolvido em 2,0 ml de CH_2Cl_2 , arrefecido para 0°C e tratado lentamente com piridina (67 μL , 0,82 mmol). A solução fria acima foi então adicionada lentamente a uma solução a -78°C de diol (0,23 g, 1,23 mmol) e trietilamina (0,40 ml, 2,87 mmol) em 1,0 ml de CH_2Cl_2 seguido da adição de DMAP (10 mg). A mistura reaccional foi agitada a -78°C por 0,5 hora, aquecida até 0°C por 1 hora e em seguida aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reaccional foi despejada em NH_4Cl aquoso e extraída com CH_2Cl_2 (3 x). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar o isômero A,

composto **51** (50 mg, 14%) e o isômero B, composto **52** (50 mg, 14%). ^1H RMN (CD_3OD) para o composto **51**: δ 8,10 (m, 3H), 7,57 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,57 (s, amplo, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 15,98. LC/MS: 885 ($\text{M}^+ + 1$). ^1H RMN (CD_3OD) para o composto **52**: δ 8,10 (m, 3H), 7,57 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,58 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,50 – 2,08 (m, 3H), 1,60 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 23,19. LC/MS: 885 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 53: Preparação do composto 53.



A uma solução de diácido (0,20 g, 0,27 mmol) em 1,0 ml de CH_3CN foi tratada com NaOH 1,0 N (0,55 ml, 0,55 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 0,5 hora e liofilizada. O

sal de sódio foi suspenso em 2,0 ml de N-metilpirrolidinona e aquecido até 70°C. Trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) e POCCl (0,415 g, 2,70 mmol) foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada a 70°C por 2 horas, arrefecida para a temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson (0,1% TFA/CH₃CN/H₂O) para dar o composto bisPOC fosfonato **53** (50 mg, 19%). ¹H RMN (CDCl₃) para bisPOC fosfonato: δ 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,65 (m, 4H), 5,40 – 5,20 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,80 – 1,50 (m, 12H), 1,25 (m, 12H), 1,03 (s, 9H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 21,60.

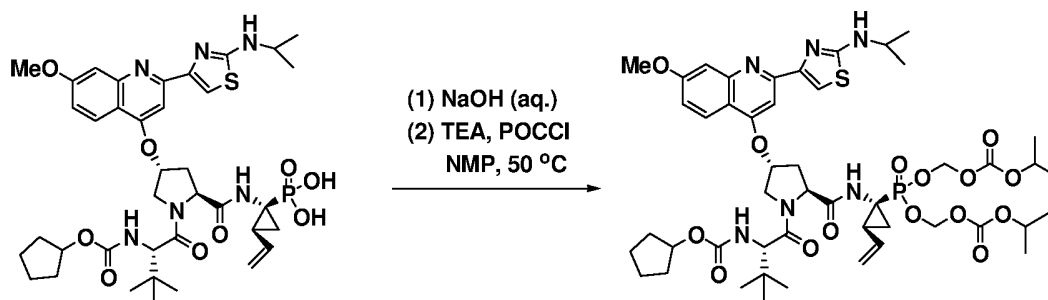
Exemplo 54: Preparação do composto 54.

Da mistura reaccional mencionada para o exemplo **53**, monoPOC fosfonato foi isolado por Gilson (0,1% TFA/CH₃CN/H₂O) para dar **54**.

LC/MS: 967 (M⁺ + 1). ¹H RMN (CD₃OD) para monoPOC fosfonato: δ 8,40 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,82 (s, amplo, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,20 – 5,00 (m, 2H), 4,95 – 4,50 (m, 4H), 4,20 – 4,00 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,65 (m, 12H), 1,2 (m, 6H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 17,59.

LC/MS: 851 (M⁺ + 1).

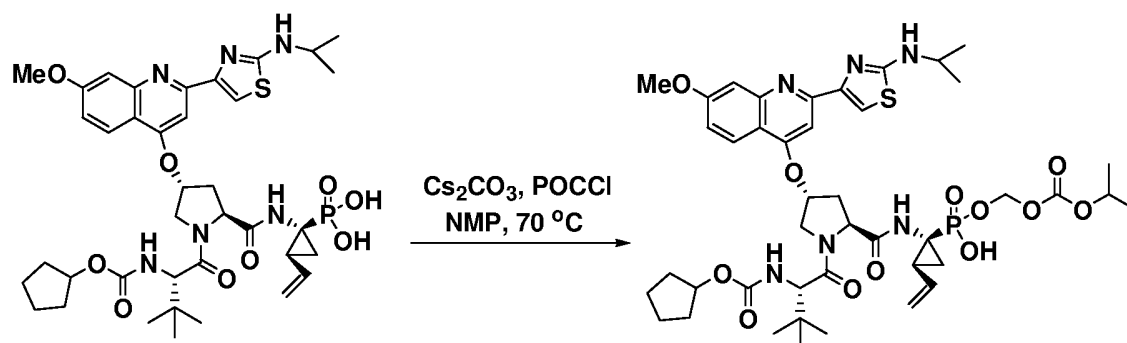
Exemplo 55: Preparação do composto 55.



A uma solução de diácido (0,15 g, 0,19 mmol) em 1,0 ml de CH_3CN foi tratada com NaOH 1,0 N (0,38 ml, 0,38 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 0,5 hora e liofilizada. O sal de sódio foi suspenso em 1,5 ml N-metila pirrolidinona e aquecido até 70°C. Trietilamina (0,10 ml, 0,76 mmol) e POCCl (0,286 g, 1,90 mmol) foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada a 70°C por 2 horas, arrefecida para a temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson (0,1% TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para dar bisPOC fosfonato **55** (35 mg, 18%) como um sólido amarelo pálido: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,70 (m, 4H), 5,45 – 5,20 (m, 3H), 4,90 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 12H), 1,40 (m, 18H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 21,55.

LC/MS: 1032 ($\text{M}^+ + 1$).

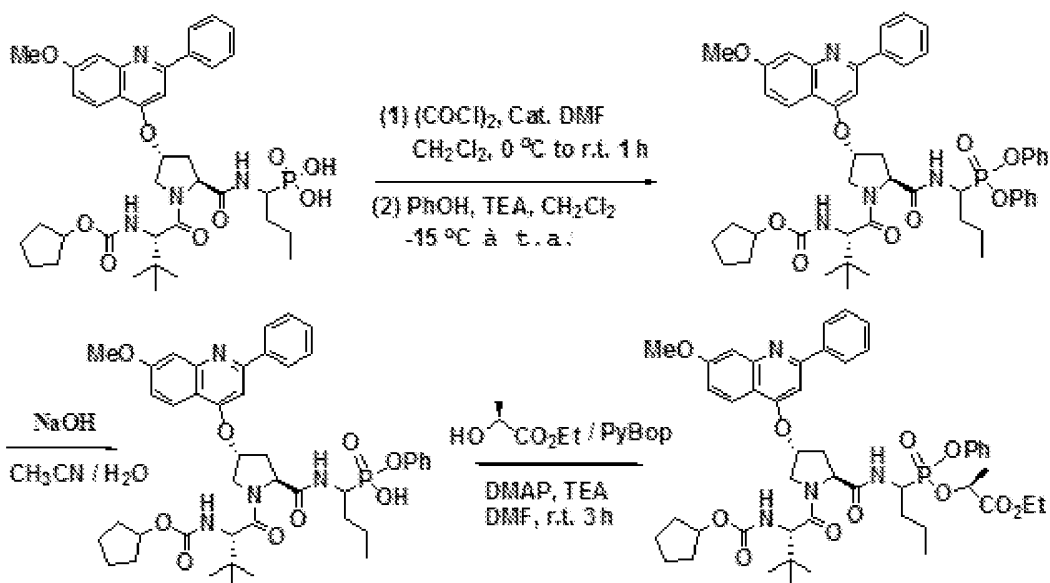
Exemplo 56: Preparação do composto 56.



O diácido (50 mg, 0,06 mmol) em 1,0 ml de N-metilpirrolidinona foi tratado com carbonato de césio (82 mg, 0,25 mmol) e aquecido até 70°C. POCCl (48 mg, 0,31 mmol) foi adicionado. A mistura reaccional foi agitada a 70°C por 2 horas, arrefecida para a temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson (0,1% TFA/CH₃CN/H₂O) para dar monoPOC fosfonato **56** (11 mg, 19%, GS 330334) como um sólido amarelo pálido: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,60 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,60 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,80 – 2,60 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,40-1,20 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 18,70.

LC/MS: 915 (M⁺ + 1).

Exemplo 57: Preparação do composto 57.



A uma solução de diácido (0,26 g, 0,36 mmol) em 3 ml de CH_2Cl_2 a 0°C foram adicionados cloreto de oxalilo (0,65 ml, 7,20 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF (100 μL). A mistura reaccional foi agitada a 0°C por 0,5 hora e aquecida à temperatura ambiente por 0,5 hora. O solvente foi removido em um evaporador rotativo, co-evaporado com tolueno e seco sob vácuo para dar o dicloridrato como um sólido amarelo pálido que foi dissolvido em 3 ml de CH_2Cl_2 e arrefecido para -15°C . Trietilamina (0,50 ml, 3,60 mmol) e fenol (0,338 g, 3,60 mmol) foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada a -15°C por 0,5 hora e aquecida à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura reaccional foi despejada em NH_4Cl aquoso, extraída com EtOAc (3 x) e concentrada para dar fosfonato de difenila como produto bruto que foi levado para a reacção da etapa seguinte sem purificação.

A uma solução de fosfonato de difenilo bruto em 4 ml de solventes (1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) à temperatura ambiente foi adicionado NaOH (0,143 g, 3,60 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, acidificada

com HCl 6 N e concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson HPLC (0,1% TFA/ CH₃CN/H₂O) para dar o fosfonato de monofenilo **57** (0,129 g, 45%) como um sólido amarelo pálido: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, amplo, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (s, amplo, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,90 - 1,60 (m, 14H), 1,00 (s, 9H), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 17,67.

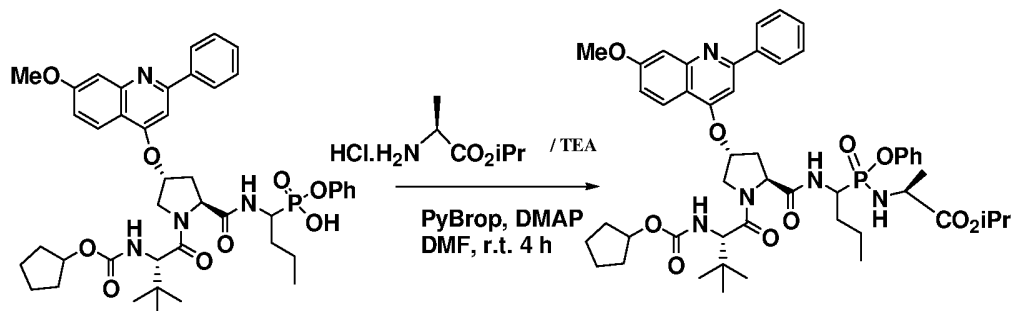
LC/MS: 801 (M⁺ + 1).

Exemplo 58: Preparação do composto 58.

A uma solução de fosfonato de monofenilo (0,10 g, 0,12 mmol) e etila (S)-(-)-lactate (0,148 g, 1,20 mmol) em 1 ml de DMF foram adicionados PiBop (0,325 g, 0,60 mmol), trietilamina (87 µl, 0,60 mmol) e DMAP (3 mg). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e o solvente foi removido em um evaporador rotativo. A mistura reaccional foi despejada em NH₄Cl aquoso e extraída com EtOAc (3 x). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (3% MeOH/CH₂Cl₂) para dar o monolactato **58** (28 mg, 25%) como um sólido esbranquiçado: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,10 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40 - 7,00 (m, 9H), 5,40 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,65 - 2,40 (m, 2H), 2,00 - 1,50 (m, 14H), 1,30 (m, 4H), 1,10 - 0,97 (m, 12H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 22,38.

LC/MS: 901 ($M^+ + 1$).

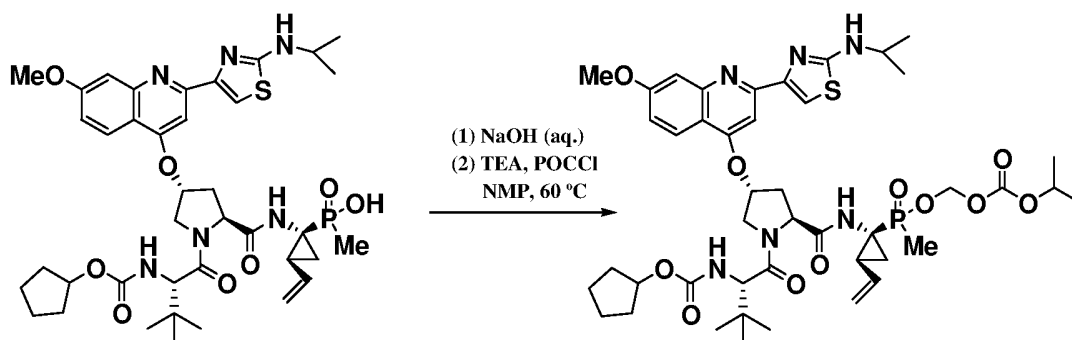
Exemplo 59: Preparação do composto 59.



A uma solução de fosfonato de monofenilo do exemplo **57** (30 mg, 0,04 mmol) e cloridrato de éster isopropílico de L-alanina (50 mg, 0,30 mmol) em 0,5 ml de DMF foram adicionados PiBrop (84 mg, 0,19 mmol), trietilamina (52 μ l, 0,37 mmol) e DMAP (3 mg). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e o solvente foi removido em um evaporador rotativo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e despejado em NH₄Cl aquoso. O produto foi extraído com EtOAc (3 x) e concentrado. O produto bruto foi purificado por Gilson (CH₃CN/H₂O) para dar o monofosfoamidato **59** (5 mg, 15%) como um sólido branco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (m, 3H), 5,40 (m, 2H), 5,00 - 4,80 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,90 - 1,45 (m, 14H), 1,30 (m, 6H), 1,10 (m, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,96 (m, 3H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 25,48.

LC/MS: 914 ($M^+ + 1$).

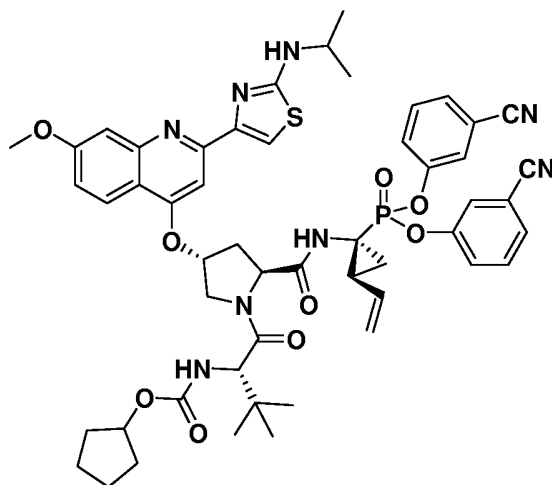
Exemplo 60: Preparação do composto 60.



A uma solução de ácido fosfínico (10 mg, 0,001 mmol) em 0,2 ml de CH₃CN foi tratada com NaOH 1,0 N (50 μ l, 0,004 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 0,5 hora e liofilizada. O sal de sódio foi suspenso em 0,3 ml N-metilpirrolidinona e aquecido até 70°C. Trietilamina (7 μ l, 0,004 mmol) e POCCl (19 mg, 0,01 mmol) foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada a 60°C por 1 hora, arrefecida para a temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por Gilson (0,1% TFA/CH₃CN/H₂O) para dar POC fosfinato **60** (4,5 mg, 39%, mistura diastereomérica 1:1) como um sólido amarelo pálido: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 – 5,60 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,30 (m, 14H), 1,02 (m, 12H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 57,17, 52,94.

LC/MS: 913 (M⁺ + 1).

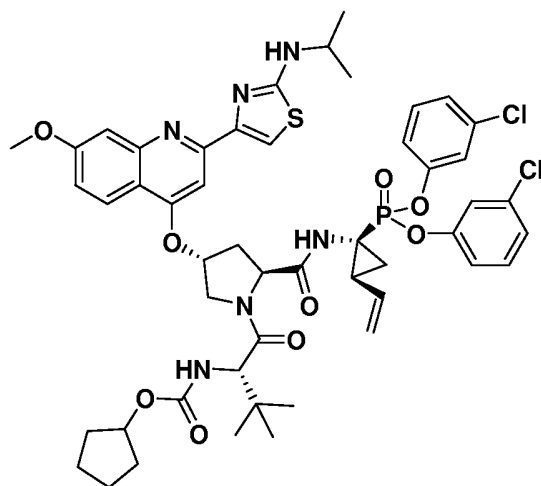
Exemplo 61: Preparação do composto 61.



A uma solução do precursor de diácido fosfônico (200 mg, 0,250 mmol) em 3 ml de piridina foi adicionado meta-cianofenol (350 mg, 2,5 mmol). A mistura em solução foi aquecida a 60°C em um banho de óleo por 10 minutos. À solução de ácido foi adicionada diciclohexilcarbodiimida (310 mg, 1,50 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 60°C por 2 horas usando um banho de óleo. A mistura reaccional foi então arrefecida para a temperatura ambiente e o solvente foi removido à pressão reduzida. A mistura bruta foi dissolvida em acetato de etilo e extraída com bicarbonato de sódio saturado seguido de salmoura. Os compostos orgânicos foram separados e secos em MgSO_4 , filtrados e o solvente foi removido à pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por cromatografia sobre gel de sílica (eluído com 0% a 10% metanol/diclorometano). O material purificado por então repurificado por HPLC preparatória de fase invertida (ACN/Água) para dar **61** como um sólido amarelo (42 mg, 17%), ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (s, 1H), 8,18 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,28 (bs, 10H), 5,92 (m, 2H), 5,37 (d, $J=17,1$, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,85-4,40 (bs, 3H), 4,14 (d, $J=9,2$ Hz 1H), 4,02 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,77 (m, 1H),

2,23 (q, $J=8,7$ Hz, 1H), 1,85-1,63 (bs, 7H), 1,48 (d, $J=6,4$ Hz, 6H), 1,35 (m, 5H), 0,94 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm:17,76 (s, 1P). LC/MS: 1001 ($\text{M}^+ + 1$).

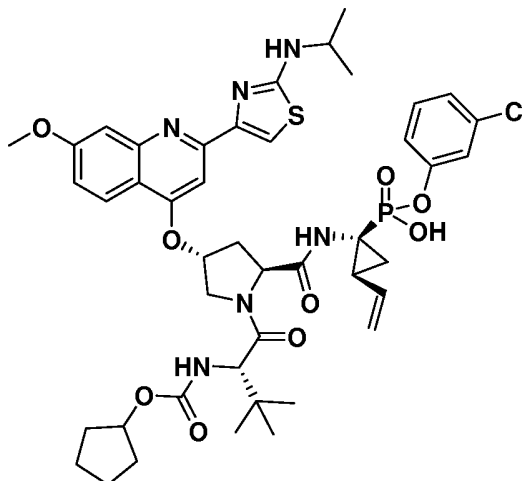
Exemplo 62: Preparação do composto 62.



A uma solução do precursor diácido fosfónico (100 mg, 0,125 mmol) em 1,5 ml de piridina foi adicionado meta-clorofenol (160 mg, 1,25 mmol). A mistura em solução foi aquecida a 60°C em um banho de óleo por 10 minutos. À solução de ácido foi adicionado diciclohexilcarbodiimida (154 mg, 0,75 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 60°C por 2 horas usando um banho de óleo. A mistura reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente e o solvente foi removido à pressão reduzida. A mistura bruta foi dissolvida e acetato de etilo e extraída com bicarbonato de sódio saturado seguido de salmoura. Os compostos orgânicos foram separados e secos em MgSO_4 , filtrados e o solvente foi removido à pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada cromatografia sobre gel de sílica (eluída com 0% a 10% metanol/diclorometano). O material purificado foi novamente purificado por HPLC preparatória de fase invertida HPLC (ACN/Água) para dar **62**

como um sólido amarelo (15 mg, 12%), ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 7,52-7,45 (bs, 10H), 7,23 (m, 1H), 5,78 (m, 2H), 5,37 (d, $J=16,8$, 1H), 5,19 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J=11$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (d, $J=11$ Hz), 3,58 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,22 (q, $J=8,3$ Hz, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,67-1,26 (bs, 13H), 0,94 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm:16,78 (s, 1P). LC/MS: 1019 ($\text{M}^+ + 1$).

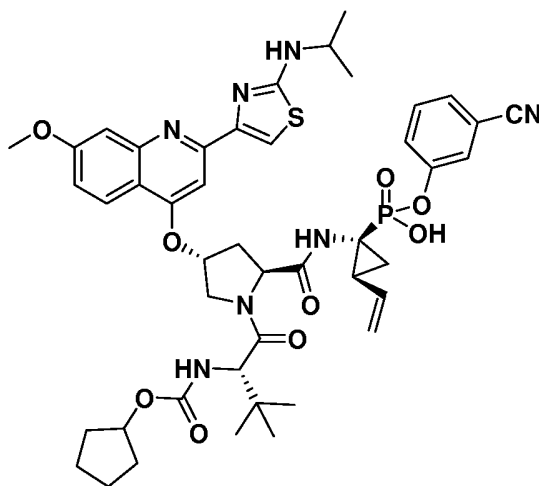
Exemplo 63: Preparação do composto 63.



A uma solução do composto **62** (50 mg, 0,049 mmol) em 3 ml de ACN a 0°C foi adicionado 1 ml de NaOH 1,0 M em água. A mistura em solução foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A mistura reaccional foi ajustada em pH = 2 com 10% HCl em água. A mistura bruta foi diluída em acetato de etilo e extraída com 10% HCl em água, seguido de salmoura. Os compostos orgânicos foram separados e secos em MgSO_4 , filtrados e o solvente foi removido à pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por HPLC preparatória de fase invertida (ACN/Água) para dar **63** como um

sólido amarelo (13 mg, 30%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,12 (m, 2H), 7,58-7,36 (bs, 4H), 7,19-6,94 (bs, 5H), 6,77 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,46 (m 1H), 5,22 (d, $J=19$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,75-4,44 (bs, 3H), 4,28-3,92 (bs, 7H), 3,16 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,90-1,30 (bs, 21H), 1,04 (s, 9H), 0,97 (m, 2H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm:13,75 (s, 1P). LC/MS: 909 ($\text{M}^+ + 1$).

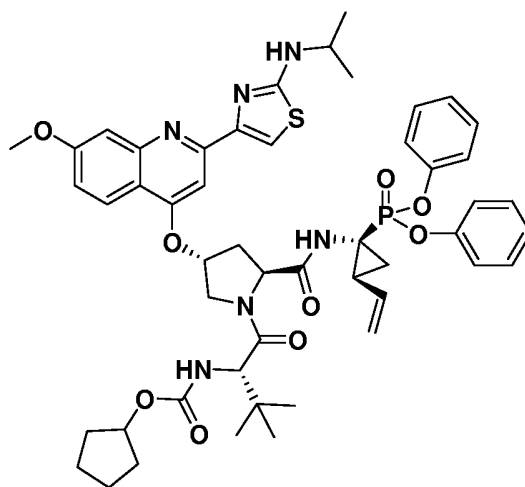
Exemplo 64: Preparação do composto 64.



A uma solução de **61** (50 mg, 0,049 mmol) em 3 ml de ACN a 0°C foi adicionado 1 ml de NaOH 1,0 M em água. A mistura em solução foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A mistura reaccional foi ajustada em pH = 2 com 10% HCl em água. A mistura bruta foi diluída em acetato de etilo e extraída com 10% HCl em água, seguido de salmoura. Os compostos orgânicos foram separados e secos em MgSO_4 , filtrados e o solvente foi removido à pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por HPLC preparatória de fase invertida (ACN/Água) para dar **64** como um sólido amarelo (6 mg, 13%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,25 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,73-7,24 (bs, 5H), 6,77 (d,

$J = 7,9$ Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,20 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,63-4,23 (bs, 3H), 4,12-3,98 (bs, 7H), 3,64 (s, 1H), 2,65-2,12 (bs, 3H), 1,92-0,99 (bs, 15H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm: 14,45 (s, 1P). LC/MS: 900 ($\text{M}^+ + 1$).

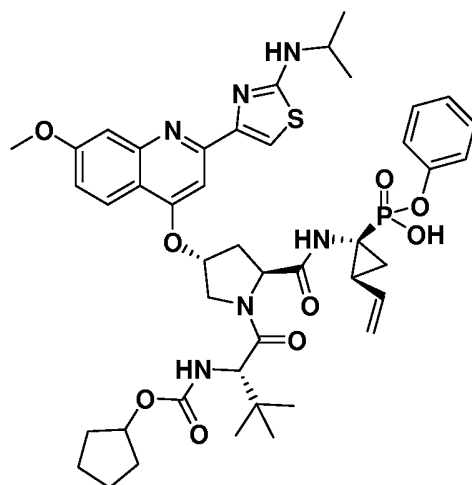
Exemplo 65: Preparação do composto 65.



A uma solução de ácido carboxílico de aminotiazolquinolina dipeptídeo (150 mg, 0,229 mmol) em 10 ml de THF a -50°C por 1 hora foi adicionado TEA (81 μl , 0,572 mmol) seguido de etilcloroformiato (32 μl , 0,240 mmol). Depois de 1 hora amino difenilfosfonato de vinilciclopropilo foi adicionado e a reação foi aquecida à temperatura ambiente lentamente e agitada durante a noite. O solvente foi removido à pressão reduzida e diluído com acetato de etilo. A mistura bruta foi extraída com acetato de etilo e 10% HCl seguido de salmoura. As camadas foram separadas e os compostos orgânicos foram secos em MgSO_4 , filtrados e evaporados. O material bruto foi então purificado por HPLC preparatória de fase invertida (ACN/Água) para dar **65** como um sólido amarelo (65 mg, 30%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,84

(s, 1H), 8,16 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H) 7,33-7,14 (bs, 10H), 5,95 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,35 (d, J= 16,4, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,87 (t, J= 10,5Hz, 1H), 4,68 (d, J= 12,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (d, J= 10,1 Hz, 1H), 3,58 (t, J= 6,7 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,27 (q, J=8,7 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,64-1,26 (bs, 8H), 0,93 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm:16,13 (s, 1P). LC/MS: 951 ($\text{M}^+ + 1$).

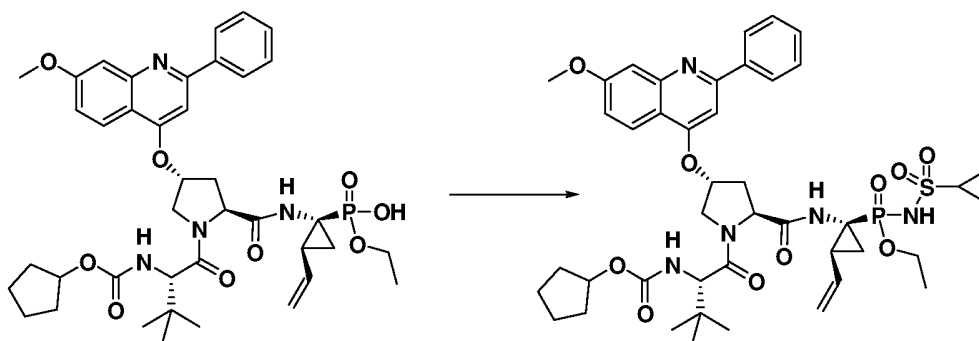
Exemplo 66: Preparação do composto 66.



A uma solução de **65** (36 mg, 0,038 mmol) em 5 ml de ACN a 0°C foi adicionado 0,54 ml de NaOH 1,0 M em água. A mistura em solução foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A mistura reaccional foi ajustada em pH = 2 com 10% HCl em água. A mistura bruta foi diluída em acetato de etilo e extraída com 10% HCl em água, seguido de salmoura. Os compostos orgânicos foram separados e secos em MgSO_4 , filtrados e o solvente foi removido à pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por HPLC preparatória de fase invertida (ACN/Água) para dar **66** como um sólido amarelo (13 mg, 39%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm:

8,29 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,33-7,10 (bs, 8H), 6,01 (m, 1H) 5,74 (s, 1H), 5,29 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,17-4,04 (bs, 7H), 4,13 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,63-1,33 (bs, 13H), 1,03 (s, 9H), 0,99 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm:17,57 (s, 1P). LC/MS: 875 ($\text{M}^+ + 1$).

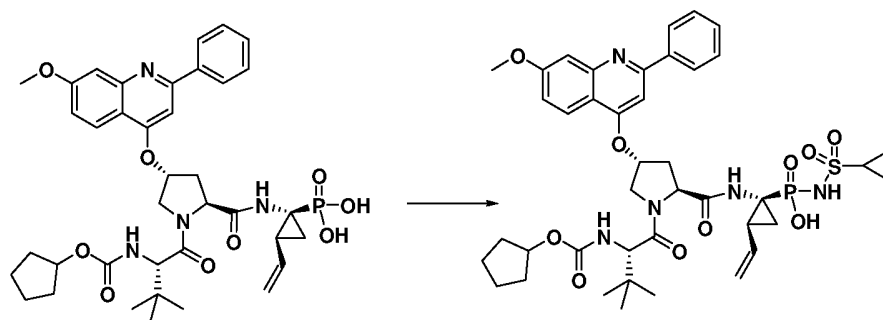
Exemplo 67: Preparação do composto 67.



Uma solução de 125,2 mg (164,1 μmol) do monoácido e 20 μl (258,3 μmol) de DMF em diclorometano (1,5 ml) foi agitada em um banho a 0°C enquanto 145 μl (1,66 mmol) de cloreto de oxalilo era adicionado gota a gota. Depois de agitar por 30 minutos a 0°C , a solução foi diluída com tolueno e concentrada. O resíduo foi seco sob vácuo por 30 minutos, dissolvido em acetonitrilo (1,5 ml) e agitado a 0°C enquanto 99,8 mg (823,7 μmol) de ciclopropilsulfonamida e 0,13 ml (869,3 μmol) de DBU eram adicionados. Depois de 1 hora a 0°C , 67 μL (869,7 μmol) de ácido trifluoracético foram adicionados a 0°C e a mistura foi filtrada por uma membrana-filtro. O filtrado foi purificado por HPLC preparatória seguida de cromatografia sobre gel de sílica usando uma coluna de 12 g para obter 64,8 mg (46%) do composto **67**: ^1H

RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,19-8,26 (m, 1H), 8,05-8,12 (m, 2H), 7,59-7,67 (br, 3H), 7,42-7,48 (br, 2H), 7,23 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,95-6,15 (m, 1H), 5,71 (br, 1H), 5,49-5,53 (m, 2H), 4,53-4,67 (m, 2H), 4,25 (br, 1H), 4,02-4,21 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,7-2,9 (m, 1H), 2,45-2,7 (m, 2H), 1,27-2,04 (m, 13H), 1,24 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,5 (s, 9H), 0,94-1,00 (m, 1H), 0,79-0,89 (m, 2H); ³¹P RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 17,21, 14,83 (~0,9P); LC/MS: 866 (M⁺ + 1).

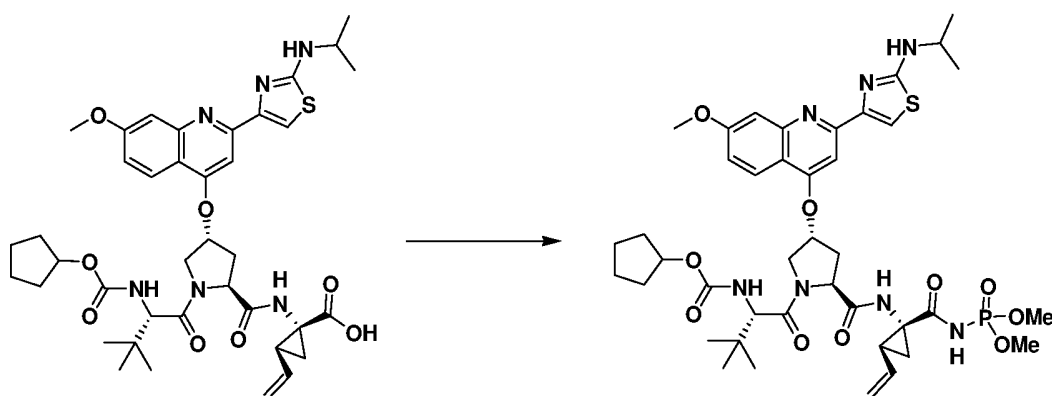
Exemplo 68: Preparação do composto 68.



Uma suspensão de 102,4 mg (139,4 μ mol) do diácido e 25 μ l (323 μ mol) de DMF em diclorometano (1,5 ml) foi agitada a 0°C enquanto 0,25 ml (2,87 mmol) de cloreto de oxalilo era adicionado. Depois que a mistura foi agitada por 30 minutos a 0°C e por 1 hora à temperatura ambiente, ela foi diluída com tolueno (1 ml) e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo diluído com tolueno e concentrado. Depois que o resíduo foi seco sob vácuo por 30 minutos, o resíduo foi dissolvido em acetonitrilo (1 ml) e agitado a 0°C, enquanto 17 mg (140,3 μ mol) de ciclopropilsulfonamida eram adicionados. Depois de 30 minutos, 0,1 ml (668,7 μ mol) de DBU foi adicionado. Depois de 1,5 hora a 0°C, várias gotas de água foram adicionadas à mistura seguidas de 50 μ l (649 μ mol) de ácido trifluoracético. A mistura foi filtrada por uma

membrana-filtro e o filtrado por purificado por HPLC preparatória para obter 15,0 mg (13%) do composto **68**: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,07-8,12 (m, 2H), 7,71-7,82 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,3$ e $2,1$ Hz, 1H), 5,98 (dt, $J = 17,1$ e $10,0$ Hz, 1H), 5,84 (br, 1H), 5,17 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,65-4,73 (m, 2H), 4,51 (br, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,39-3,52 (m, 1H), 2,77-3,03 (m, 2H), 2,46-2,70 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 1H), 1,32-1,98 (m, 10H), 0,96-1,26 (m, 3H), 1,05 (s, 9H); ^{31}P RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 12,81; LC/MS: 838 ($\text{M}^+ + 1$).

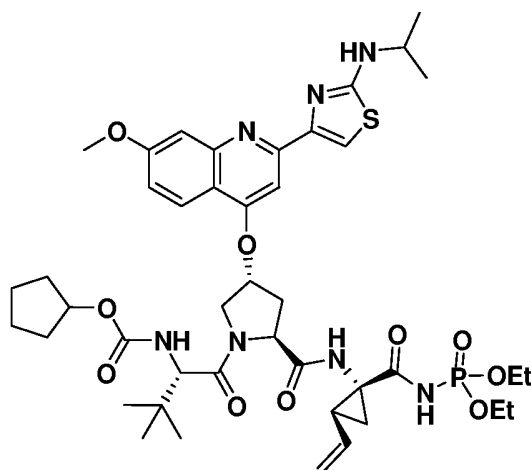
Exemplo 69: Preparação do composto 69.



A uma solução de ácido de tripeptídeo (75 mg, 0,0983 mmol) em 2 ml de THF foi adicionado CDI (40 mg, 0,246 mmol). A mistura em solução foi submetida a refluxo por 2 horas. À mistura arrefecida foi adicionado fosforamidato (49 mg, 0,392 mmol) seguido de DBU (103 μl , 0,69 mmol) e refluxada por 2 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H_2O / CH_3CN) para dar **69** como um sólido amarelo (24 mg, 28%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,60-8,45 (m, 1H),

8,10 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,85-5,70 (m, 2H), 5,55-5,30 (m, 2H), 5,25 (d, J=18 Hz, 1H), 5,11 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,73-4,50 (m, 3H), 4,22 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85-3,70 (m, 6H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 9H), 1,43 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,44. LC/MS: 871 (M⁺ + 1).

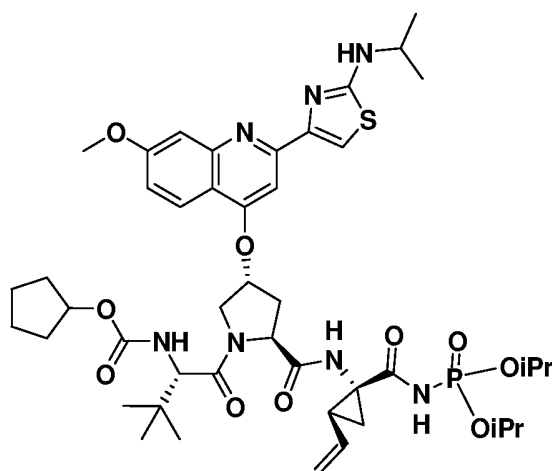
Exemplo 70: Preparação do composto 70.



A uma solução de ácido (150 mg, 0,197 mmol) em 3 ml de THF foi adicionado CDI (80 mg, 0,49 mmol). A mistura em solução foi colocada sob refluxo durante 2 horas. À mistura arrefecida foi adicionado o fosforamidato (121 mg, 0,79 mmol) seguido de DBU (200 (1, 1,38 mmol) e colocada sob refluxo durante 4 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H₂O / CH₃CN) para dar **70** como um sólido amarelo (60 mg, 34%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (8,70 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,85-5,70 (m, 2H),

5,50-5,40 (d, 1H), 5,25 (d, $J=18$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 3H), 4,30-4,00 (m, 10H), 4,02 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 6H), 1,42 (d, 6H), 1,40-1,25 (m, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): (-2,7. LC/MS: 899 ($\text{M}^+ + 1$).

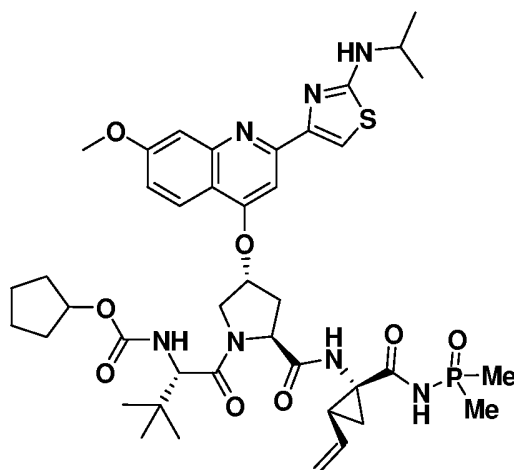
Exemplo 71: Preparação do composto 71.



A uma solução de ácido (200 mg, 0,262 mmol) em 3 ml de THF foi adicionado CDI (85 mg, 0,52 mmol). A mistura em solução foi colocada sob refluxo durante 2 horas. À mistura arrefecida foi adicionado o fosforamidato (142 mg, 0,79 mmol) seguido de DBU (275 (1, 1,83 mmol) e colocada sob refluxo durante 4 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 95% H_2O / CH_3CN) para dar **71** como um sólido amarelo (100 mg, 41%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (8,48-8,27 (m, 1H), 8,20-8,00 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,90-5,70 (m, 1H), 5,60 (bs, 1H), 5,50-5,05 (m, 3H), 4,85-4,55 (m, 3H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,80-3,50 (m, 2H), 2,75-2,60

(m, 2H), 1,80-1,50 (m, 8H), 1,42 (d, 6H), 1,35-1,20 (m, 12H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): (-4,9 e -5,2. LC/MS: 926 (M^+).

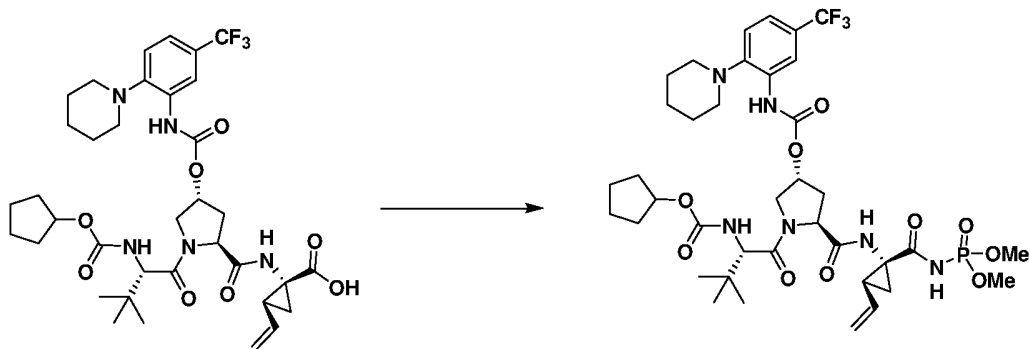
Exemplo 72: Preparação do composto 72.



A uma solução de ácido (200 mg, 0,262 mmol) em 2 ml de DCM foi adicionado CDI (88 mg, 0,524 mmol). A mistura em solução foi colocada sob refluxo durante 2 horas. À mistura arrefecida foi adicionada a fosforamida recém-preparada (2,62 mmol) seguida de DBU (195 (1, 1,31 mmol) e colocada sob refluxo durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H_2O / CH_3CN) para dar **72** como um sólido amarelo (9 mg, 4%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (11,2 (bs, 1H), 8,62 (bs, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,93-5,63 (m, 2H), 5,30 (d, $J=18$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,22 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,60-3,00 (m, 8H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,65-1,15 (m, 4H), 1,43 (d, $J=6,4$ Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz,

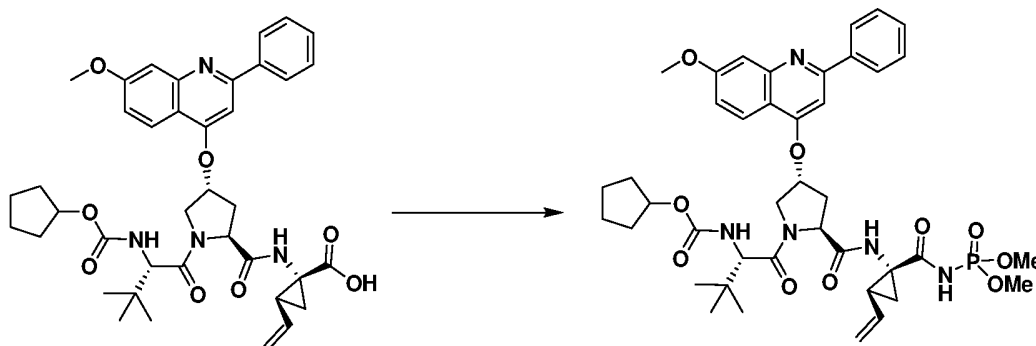
CDCl_3): (49,8. LC/MS: 839 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 73: Preparação do composto 73.



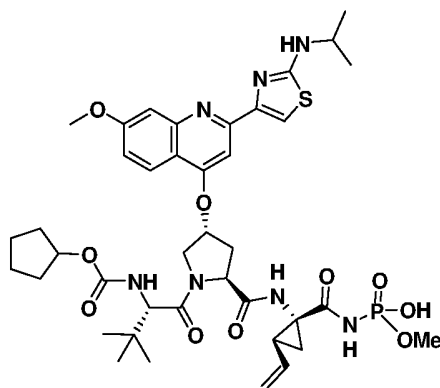
A uma solução de ácido (270 mg, 0,367 mmol) em 4 ml de DCM foi adicionado CDI (120 mg, 0,734 mmol). A mistura em solução foi colocada sob refluxo durante 2 horas. À mistura arrefecida foi adicionado o fosforamidato (185 mg, 1,47 mmol) seguido de DBU (385 (1, 2,57 mmol) e colocada sob refluxo durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 95% H_2O / CH_3CN) para dar **73** como um sólido branco (120 mg, 39%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (8,65 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 5,85-5,75 (m, 5H), 5,43 (bs, 2H), 5,28 (d, $J=17,1$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,35-4,18 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 6H), 2,95-2,80 (m, 6H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 6H), 1,75-1,55 (m, 8H), 1,55-1,43 (m, 3H), 1,02 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): (0,58. LC/MS: 844 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 74: Preparação do composto 74.



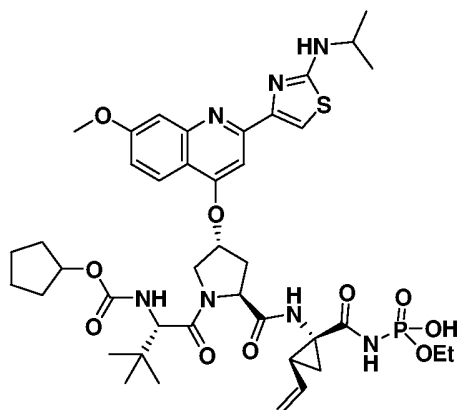
A uma solução de ácido (200 mg, 0,287 mmol) em 2 ml de DCM foi adicionado CDI (93 mg, 0,574 mmol). A mistura em solução foi colocada sob refluxo durante 1 h 30. À mistura arrefecida foi adicionado o fosforamidato (72 mg, 0,392 mmol) seguido de DBU (245 (1, 1,43 mmol) e colocada sob refluxo durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H₂O / CH₃CN) para dar **74** como um sólido branco (103 mg, 45%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (8,50 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,90 (bs, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,42 (bs, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (bs, 1H), 5,74 (qu, 1H), 5,58 (bs, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,25 (d, J=18 Hz, 1H), 5,15 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,75 (m, 6H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 8H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): (0,4. LC/MS: 807 (M⁺ + 1).

Exemplo 75: Preparação do composto 75.



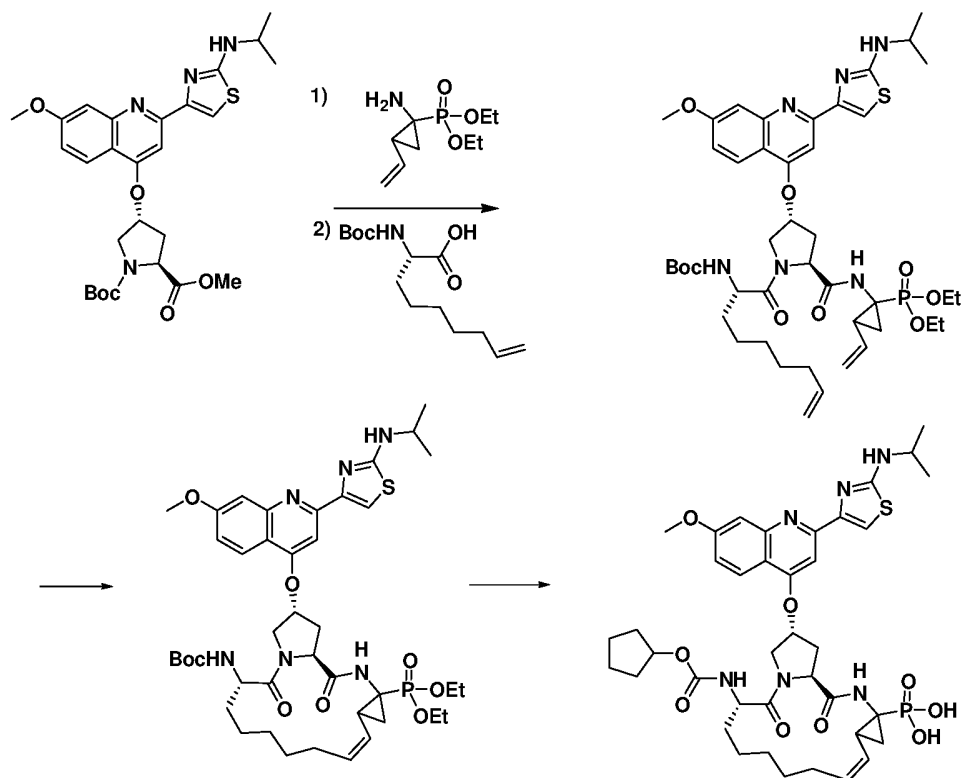
A uma solução de **69** (47 mg, 0,054 mmol) em 1 ml de piridina foi adicionada uma porção de NaI (40 mg, 0,270 mmol). A mistura em solução foi agitada a 95(C durante 1 hora. A segunda porção de NaI (40 mg, 0,270 mmol) foi então adicionada e a mistura reaccional foi agitada a 95(C por mais 1 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 40(C e três gotas de uma solução 1 M de HCl foram adicionadas. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H₂O / CH₃CN) para dar **75** como um sólido amarelo (27 mg, 58%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (9,23 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H), 5,85-5,76 (m, 2H), 5,27 (d, J=18 Hz, 1H), 5,09 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 3H), 4,15-4,05 (m, 3H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,43 (m, 6H), 1,50-1,30 (m, 3H), 1,35 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): (2,78. LC/MS: 856 (M⁺ + 1).

Exemplo 76: Preparação do composto 76.



A uma solução de **70** (7 mg, 0,008 mmol) em 0,5 ml de piridina foi adicionada uma porção de NaI (6 mg, 0,039 mmol). A mistura em solução foi agitada a 95°C por 1 hora. A segunda porção de NaI (6 mg, 0,039 mmol) foi então adicionada e a mistura reaccional foi agitada a 95°C durante a noite. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 40°C e três gotas de uma solução 1 M de HCl foram adicionadas. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H₂O / CH₃CN) para dar **76** como um sólido amarelo (2 mg, 29%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (9,20 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,85-5,78 (m, 2H), 5,27 (d, J=18 Hz, 1H), 5,09 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,70-4,50 (m, 4H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,10-3,95 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,45 (m, 6H), 1,45-1,18 (m, 5H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): (-4,5. LC/MS: 871 (M⁺ + 1).

Exemplo 77: Preparação do composto 77.



Etapa 1. A éster metílico (1,3 g, 2,39 mmol) dissolvido em 45 ml de uma mistura em solução 3/2/1 de THF/MeOH/H₂O foi adicionado LiOH (500 mg, 11,95 mmol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi então acidificada para pH 4 usando uma solução a 37% de HCl em H₂O e extraída 3x com DCM. A fase orgânica foi evaporada sob vácuo e azeotropada 3x com tolueno para dar o ácido intermediário. Ao ácido (2,39 mmol) em 40 ml de THF a -40(C foi adicionado TEA (500 (1, 3,58 mmol) seguido de etilcloroformiato (345 (1, 3,58 mmol). A solução foi agitada por 30 minutos a -40(C e foi adicionado mais um equivalente de TEA (333 (1, 2,39 mmol) e etilcloroformiato (228 (1, 2,39 mmol) A mistura foi agitada por mais 30 minutos e foi adicionada uma solução de amino fosfonato (915 mg, 3,58 mmol) com TEA (500 (1, 3,58 mmol) em 10 ml de THF. O solvente foi

evaporado sob vácuo e a mistura foi purificada por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO₂ (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar P1 fosfonato intermediário como um sólido laranja escuro (870 mg, 50%). LC/MS: 730 (M⁺ + 1). Etapa 2. Ao P1 fosfonato (450 mg, 0,617 mmol) dissolvido em 10 ml de DCM foram adicionados 5 ml de TFA. A mistura reaccional foi agitada por 30 minutos e o solvente foi concentrado sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 30°C e azeotropado 3x com tolueno para dar a amina livre. À amina (0,617) em 30 ml de THF foi adicionado NMM (200 mg, 1,85 mmol) seguido de HATU (350 mg, 0,92 mmol) e ácido (200 mg, 0,74 mmol). A solução foi agitada por 6 horas, arrefecida bruscamente por uma solução saturada de NH₄Cl em H₂O, extraída com DCM e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi dissolvido em 100 ml de EtOAc e lavado com uma solução saturada de NaHCO₃ em H₂O 3x. O EtOAc foi removido a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO₂ (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar P3 fosfonato intermediário como um sólido laranja escuro (510 mg, 94%). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): (8,24 (d, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 6,00 -5,90 (m, 2H), 5,67 (bs, 1H), 5,32 (dd, 1H), 5,15 (dd, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,33-3,90 (m, 8H), 2,85-2,65 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,65-1,15 (m, 16H), 1,22 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): (23,5 e 23,2 (ambos diastereómeros). LC/MS: 883 (M⁺ + 1).

Etapa 3. Ao P3 fosfonato intermediário (200 mg, 0,227 mmol) e catalisador G1 Grubb (56 mg, 0,068 mmol) em uma atmosfera de argon foram adicionados 24 ml de DCM

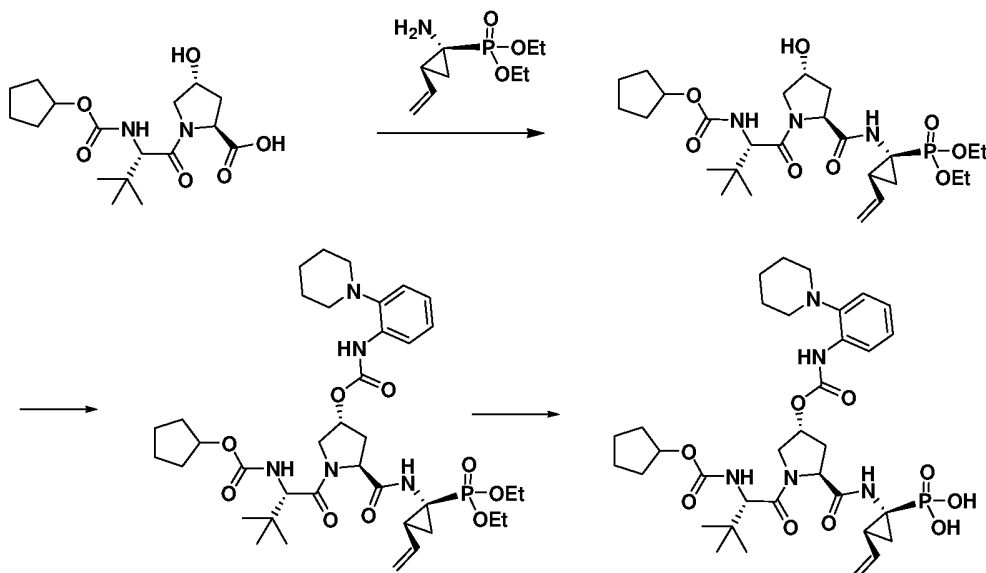
desgaseificado. A reação foi colocada sob refluxo durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, carregada seca sobre SiO₂ e purificada por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO₂ (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar o produto ciclizado como um sólido laranja escuro (64 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 5,82 (bs, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,35 (t, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,38-4,03 (m, 7H), 4,04 (s, 3H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,62-1,38 (m, 8H), 1,40-1,25 (m, 16H), 1,08 (s, 9H). LC/MS: 855 (M⁺ + 1).

Etapa 4. A uma solução de ciclopentanol (3 eq.) em 10 ml de THF foi adicionada uma solução de fosgênio a 20% em tolueno (5 eq.). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Os 2/3 da mistura foram concentrados sob vácuo a 40°C e dissolvidos em 2 ml de DCM. Este processo foi repetido 3x.

A uma solução do produto ciclizado (120 mg, 0,140 mmol) em 2 ml de DCM a 0°C foi adicionado TMSI (160 μl, 1,12 mmol). A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 30 °C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de DCM. Um terço do TEA (52 μl, 0,373 mmol) foi adicionado seguido da lenta adição do cloroformiato preparado acima. O equilíbrio de TEA (104 μl, 0,746 mmol) foi então adicionado à mistura. A mistura reaccional foi arrefecida bruscamente pela adição de uma solução 1 M de HCl em água até atingir pH 3. A mistura foi extraída com DCM, concentrada sob vácuo, dissolvida em 1

ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 0% a 60% H₂O / CH₃CN) para dar fosfonato de dietilo **77** como um sólido amarelo (3 mg, 3%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (8,31 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,33 (bdd, 1H), 5,84 (bs, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 5,38-5,25 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 4,38-4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,73-2,50 (m, 1H), 1,65-1,30 (m, 9H), 1,34 (d, J=6,4 Hz, 6H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): (21,2. LC/MS: 812 (M⁺ + 1).

Exemplo 78: Preparação do composto 78.



Etapa 1. Ao ácido de partida (1,2 g, 3,36 mmol) dissolvido em 30 ml de DMF foi adicionada amina (880 mg, 4,03 mmol), TBTU (2,16 g, 6,72 mmol) e DIPEA (1,14 ml, 10,08 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, arrefecida bruscamente por uma solução saturada de NH₄Cl em H₂O, extraída com DCM e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi dissolvido em 100 ml de EtOAc e lavado com uma solução saturada de NaHCO₃ em H₂O 3x. O EtOAc foi

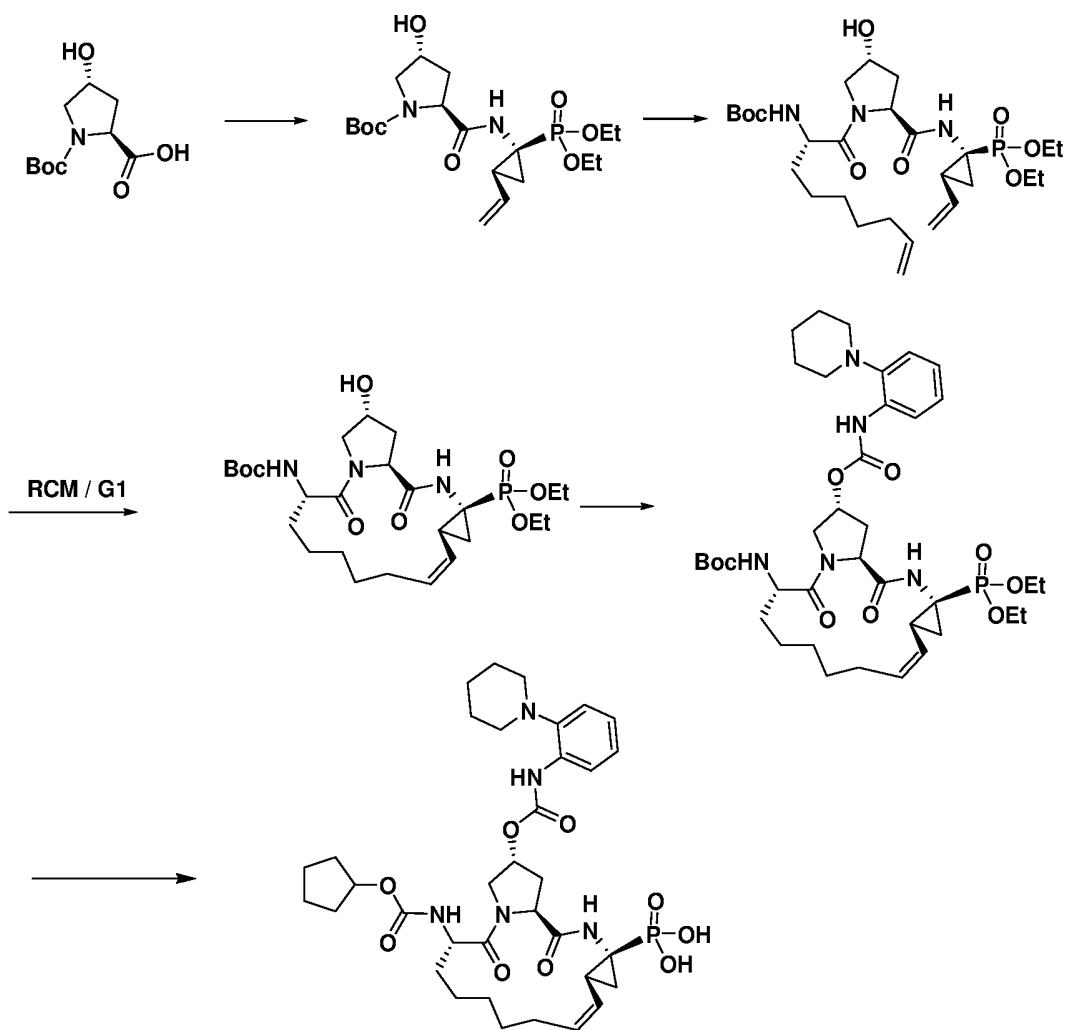
removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO₂ (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar o produto bruto como um sólido amarelo (950 mg, 51%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): (7,55 (s, 1H), 6,03 -5,88 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 5,33-5,20 (m, 1H), 5,13-4,98 (m, 2H), 4,62-4,45 (m, 2H), 4,30-3,93 (m, 7H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,50-2,20 (m, 2H), 1,90-1,50 (m, 11H), 1,38-1,20 (m, 9H), 1,02 (s, 9H). LC/MS: 558 (M⁺ + 1).

Etapa 2. Ao produto bruto obtido acima (130 mg, 0,233 mmol) dissolvido em 5 ml de THF foi adicionado DSC (120 mg, 0,466 mmol) seguido de NaH (dispersão a 60% em óleo mineral) (18 mg, 0,466 mmol). A reacção foi colocada sob refluxo durante 6 horas, arrefecida bruscamente por 30 ml de uma solução 1 M de HCl em água, extraída com EtOAc e seca usando sulfato de magnésio anidro. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1,5 ml de DCM e adicionada a um frasco de microondas. À solução foi adicionada 2-piperidin-1-il-fenilamina (82 mg, 0,466 mmol). O frasco de microondas foi selado e colocado no aparelho de microondas. A reacção foi aquecida até 65°C por 1 hora. A reacção foi purificada por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO₂ (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar carbamato como um sólido amarelo (146 mg, 83%).

Etapa 3. A uma solução de carbamato (146 mg, 0,192 mmol) em 5 ml de CH₃CN a 0°C foi adicionado TMSI (220 (l, 1,15 mmol) seguido de 2,6-lutidina (178 (l, 1,53 mmol). A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de

alto vácuo a 30°C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura reaccional foi então arrefecida bruscamente com MeOH. O MeOH foi evaporado sob vácuo. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H₂O / CH₃CN) para dar **78** como um sólido branco (45 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (7,62-7,58 (m, 2H), 7,40-7,22 (m, 3H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,43 (bs, 1H), 5,25 (dd, J=17, 1,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J=10,4, 1,8 Hz, 1H), 4,51 (bt, 1H), 4,35 (bd, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 5H), 1,80-1,60 (m, 9H), 1,60-1,40 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): (20,7. LC/MS: 704 (M⁺ + 1).

Exemplo 79: Preparação do composto 79.



Etapa 1. Ao ácido de prolina (905 mg, 3,92 mmol) dissolvido em 40 ml de DMF foi adicionado aminofosfonato de dietilo (1,03 g, 4,7 mmol), TBTU (2,2 g, 6,86 mmol) e DIPEA (1,8 ml, 15,68 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, arrefecida bruscamente com uma solução saturada de NH_4Cl em H_2O , extraída com DCM e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi dissolvido em 100 ml de EtOAc e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 em H_2O 3x. O EtOAc foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO_2 (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar o P1 intermediário como um

sólido amarelo (470 mg, 28%). Ao P1 fosfonato (470 mg, 0,73 mmol) dissolvido em 10 ml de DCM foram adicionados 5 ml de TFA. A mistura reaccional foi agitada por 30 minutos e o solvente foi concentrado sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 30 °C e azeotropada 3x com tolueno para dar o amina livre. À amina (0,73 mmol) em 30 ml de THF foi adicionado NMM (240 mg, 2,19 mmol) seguido de HATU (415 mg, 1,095 mmol) e ácido carboxílico (275 mg, 1,22 mmol). A solução foi agitada por 6 horas, arrefecida bruscamente com uma solução saturada de NH_4Cl em H_2O , extraída com DCM e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi dissolvido em 100 ml de EtOAc e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 em H_2O 3x. O EtOAc foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO_2 (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar tripeptídeo intermediário como um sólido laranja escuro (187 mg, 43%).

Etapa 2. Ao tripeptídeo intermediário (137 mg, 0,234 mmol) e catalisador G1 Grubb (56 mg, 0,058 mmol) em uma atmosfera de árgon foram adicionados 25 ml de DCM degaseificado. A reacção foi colocada sob refluxo durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, carregada seca sobre SiO_2 e purificada cromatografia sobre gel de sílica usando SiO_2 (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar o produto macrocíclico como um sólido amarelo (93 mg, 71%).

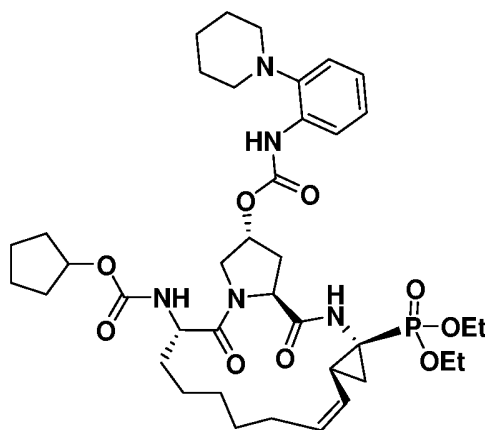
Etapa 3. Ao produto macrocíclico (110 mg, 0,197 mmol) dissolvido em 5 ml de THF foi adicionado DSC (101 mg, 0,394 mmol) seguido de NaH (dispersão a 60% em óleo mineral) (15 mg, 0,394 mmol). A reacção foi colocada sob refluxo durante 6 horas, arrefecida bruscamente com 30 ml de uma

solução 1 M de HCl em água, extraída com EtOAc e seca usando sulfato de magnésio anidro. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1,5 ml de DCM e adicionada a um frasco de microondas. À solução foi adicionada 2-piperidin-1-il-fenilamina (69 mg, 0,394 mmol). O frasco de microondas foi selado e colocado em um aparelho de microondas. A reação foi aquecida até 65°C por 1 hora. A reação foi purificada por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO₂ (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar carbamato como um sólido amarelo (50 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (8,10-7,90 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,80 (bs, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 5,50-5,33 (m, 2H), 4,63-4,40 (m, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H), 4,05-3,93 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 3H), 2,20-1,80 (m, 5H), 1,80-1,50 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (t, 6H), 1,60-1,40 (m, 8H). LC/MS: 761 (M⁺ + 1).

Etapa 4. A uma solução de carbamato (70 mg, 0,092 mmol) em 3 ml de CH₃CN a 0°C foi adicionado TMSI (105 (1, 0,736 mmol). A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 3/4 h. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 30 °C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de DCM. Um terço de TEA (38 (1, 0,276 mmol) foi adicionado seguido da lenta adição de cloroformiato. O equilíbrio de TEA (76 (1, 0,552 mmol) foi então adicionado à mistura. A mistura reaccional foi arrefecida bruscamente pela adição de duas gotas de uma uma solução 1 M de HCl. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H₂O / CH₃CN) para dar **79** como um sólido branco (32 mg, 49%).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): (7,73 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 3H), 5,65-5,58 (m, 1H), 5,51 (bs, 1H), 5,30 (bt, 1H), 4,85 (bs, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 4H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 5H), 1,98-1,78 (m, 5H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 8H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): (21,3. LC/MS: 716 ($\text{M}^+ + 1$).

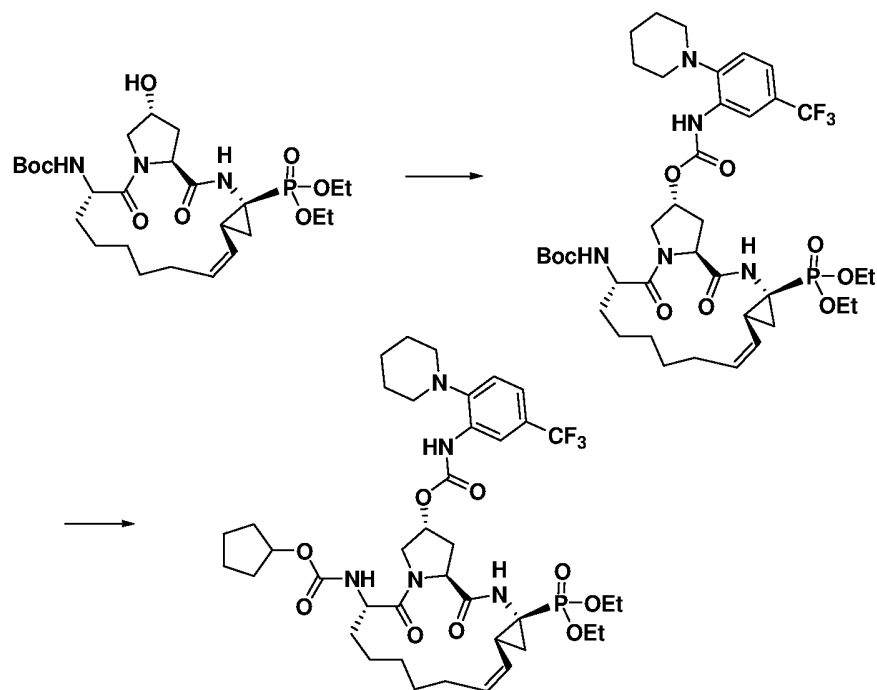
Exemplo 80: Preparação do composto 80.



A uma solução de N-Boc tripeptídeo obtido para o exemplo **79** (125 mg, 0,164 mmol) em 3 ml de DCM foram adicionados 3 ml of TFA. A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 3/4 h. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 40(C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de DCM. Um terço de TEA (38 (1, 0,276 mmol) foi adicionado seguido da lenta adição de cloroformiato. O equilíbrio de TEA (76 (1, 0,552 mmol) foi então adicionado à mistura. A mistura reaccional foi arrefecida bruscamente pela adição de duas gotas de uma solução 1 M de HCl. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 95% H_2O / CH_3CN) para dar

80 como um sólido branco (42 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (8,66 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,22 (bs, 2H), 5,67 (q, J=9,5 Hz, 1H), 5,47 (bs, 1H), 5,37 (t, J=10,0 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,95 (dd, J=3,9 Hz, 1H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 5H), 1,75-1,40 (m, 15H), 1,33 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): (23,8. LC/MS: 772 (M⁺ + 1).

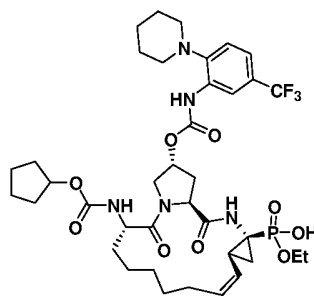
Exemplo 81: Preparação do composto 81.



Etapa 1. Ao álcool macrocíclico (300 mg, 0,538 mmol) dissolvido em 20 ml de THF foi adicionado DSC (275 mg, 1,076 mmol) seguido de NaH (dispersão a 60% em óleo mineral) (15 mg, 1,345 mmol). A reacção foi colocada sob refluxo durante 6 horas, arrefecida bruscamente com 30 ml de uma solução 1 M de HCl em água, extraída com EtOAc e seca usando sulfato de magnésio anidro. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo,

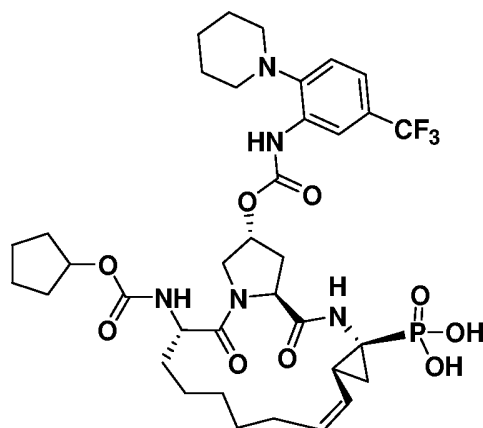
dissolvida em 3 ml de DCM e adicionada a um frasco de microondas. À solução foi adicionada 2-piperidin-1-il-5-trifluorometil-fenilamina (394 mg, 1,61 mmol). O frasco de microondas foi selado e colocado no aparelho de microondas. A reacção foi aquecida até 65 °C por 7 horas. A reacção foi purificada por sílica gel utilizando SiO₂ (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar o produto desejado como um sólido amarelo (350 mg, 79%).

Etapa 2. A uma solução de carbamato (350 mg, 0,423 mmol) em 3 ml de DCM foram adicionados 3 ml de TFA. A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 3/4 h. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 40 °C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de DCM. Um terço de TEA (200 µl, 1,4 mmol) foi adicionado seguido da lenta adição de cloroformiato. O equilíbrio de TEA (400 µl, 2,8 mmol) foi então adicionado à mistura. A mistura reaccional foi arrefecida bruscamente depois de 2 horas pela adição de uma solução saturada de NaHCO₃ em água. A mistura foi extraída com DCM, concentrada e purificada por cromatografia de fase normal usando SiO₂ para dar o produto desejado como um sólido branco (270 mg, 76%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (8,64 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 5,65 (q, J=10,1 Hz, 1H), 5,44 (bs, 1H), 5,34 (t, J=9,7 Hz, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,93 (dd, J=11,3, 3,3 Hz, 1H), 3,00-2,75 (m, 5H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,70-1,38 (m, 13H), 1,34 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): (23,7. LC/MS: 840 (M⁺ + 1).



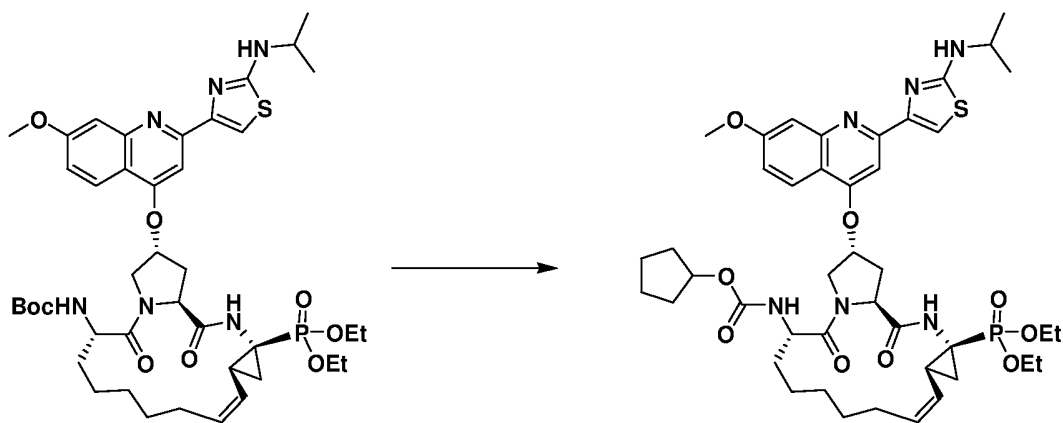
Etapa 3. A uma solução de carbamato (120 mg, 0,143 mmol) em 2 ml de piridina foi adicionada uma porção de NaI (110 mg, 0,71 mmol). A mistura em solução foi agitada a 95(C por 1 hora. A segunda porção de NaI (110 mg, 0,71 mmol) foi então adicionada e a mistura reaccional foi agitada a 95(C por mais 6 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 40(C e foram adicionadas três gotas de uma solução 1 M de HCl . A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 95% H₂O / CH₃CN) para dar **81** como um sólido branco (20 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (8,26 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 5,65 (q, J=9,5 Hz, 1H), 5,45 (bs, 1H), 5,34 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,92 (dd, J=11,9, 3,6 Hz, 1H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 5H), 1,65-1,30 (m, 16H), 1,27 (t, J=7,0 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): (22,4. LC/MS: 812 (M⁺ + 1).

Exemplo 82: Preparação do composto 82.

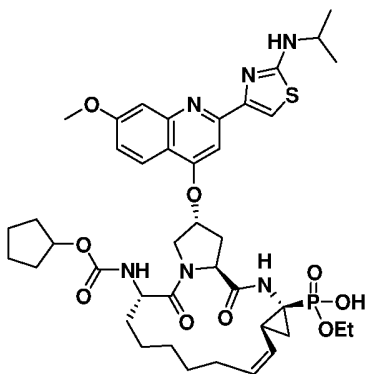


A uma solução de fosfonato de dietilo (150 mg, 0,179 mmol) em 3 ml de CH₃CN a 0°C foi adicionado TMSI (125 (1, 1,07 mmol). A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 3/4 h. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 30°C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH, evaporada e dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 95% H₂O / CH₃CN) para dar **82** como um sólido branco (20 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): (8,25 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,62 (q, J=9,8 Hz, 1H), 5,46 (bs, 1H), 5,30 (t, J=9,1 Hz, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,25 (bd, J=8,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,55-2,35 (m, 3H), 2,30-2,10 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 5H), 1,65-1,10 (m, 17H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): (21,5. LC/MS: 784 (M⁺ + 1).

Exemplo 83: Preparação do composto 83.

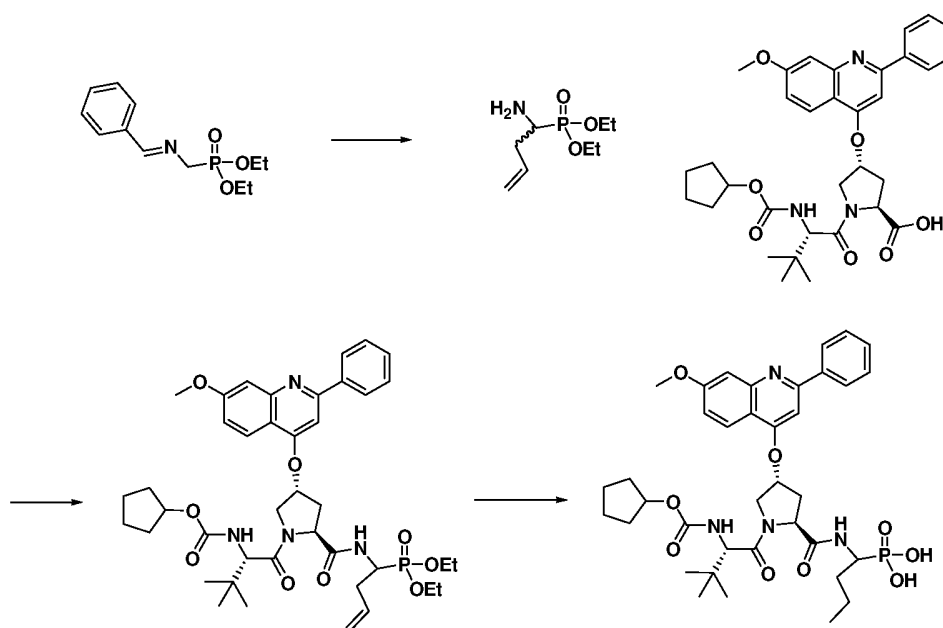


Etapa 1. A uma solução de fosfonato de dietilo macrocíclico (240 mg, 0,281 mmol) em 3 ml de DCM foram adicionados 3 ml de TFA. A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 3/4 h. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 40(C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de DCM. Um terço de TEA (131 (1, 0,94 mmol) foi adicionado seguido da lenta adição de cloroformiato. O equilíbrio de TEA (262 (1, 1,87 mmol) foi então adicionado à mistura. A mistura reaccional foi arrefecida bruscamente depois de 2 horas pela adição de uma solução saturada de NaHCO_3 em água. A mistura foi extraída com DCM, concentrada, dissolvida por 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H_2O / CH_3CN) para dar o produto desejado como um sólido amarelo (77 mg, 32%). LC/MS: 840 ($\text{M}^+ - 1$).



Etapa 2. A uma solução do intermediário obtido acima (62 mg, 0,072 mmol) em 1 ml de piridina foi adicionada uma porção de NaI (55 mg, 0,036 mmol). A mistura em solução foi agitada a 95 °C por 1 hora. A segunda porção de NaI (55 mg, 0,036 mmol) foi então adicionada e a mistura reaccional foi agitada a 95 °C por mais 6 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 40 °C e foram adicionadas três gotas de uma solução 1 M de HCl. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH. A mistura foi concentrada sob vácuo, dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 75% H₂O / CH₃CN) para dar **83** como um sólido amarelo (33 mg, 55%). LC/MS: 838 (M).

Exemplo 84: Preparação do composto 84.



Etapa 1. A uma solução a -78°C de dietil-(N-benzilidenoaminometil)fosfonato (12,9 g, 50,5 mmol) em 100 ml de THF foi adicionado LDA (30,8 ml, 55,6 mmol). A mistura foi

agitada de -78°C até atingir a temperatura ambiente durante 10 minutos e novamente arrefecida para -78°C . À mistura foi adicionado brometo de alilo (5,7 ml, 65,6 mmol) em 20 ml de THF. A solução foi agitada durante a noite de -78°C à temperatura ambiente, arrefecida bruscamente com EtOH e purificada por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO_2 (pré-tratada com 2% TEA / hexano) (eluída com 0% a 60% EtOAc / hexano) para dar o intermediário como um líquido amarelo pálido (3,3 g, 32%). A imina foi dissolvida em DCM 20 ml e hidrolisada usando 20 ml de uma solução 1 M de HCl em água para dar amina. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): (5,91-5,75 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 4H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,36 (t, 6H). ^{19}P RMN (300 MHz, CDCl_3): (28,4.

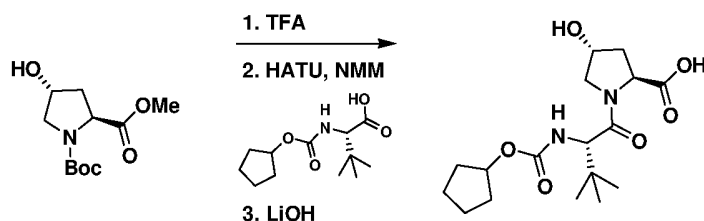
Etapa 2. A reacção de acoplamento foi feita da mesma maneira tal como a acima descrita acima.

O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO_2 (eluída com 0% a 100% EtOAc / hexano) para dar o produto desejado como um sólido amarelo (1,14 g, 35%). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): (23,4, 23,6.

Etapa 3. A um frasco purgado do produto obtido acima (385 mg, 0,495 mmol) e Pd/C em uma atmosfera de árgon foram adicionados 4 ml de MeOH. A reacção estava completa depois de 40 minutos. A mistura reaccional foi filtrada através de celite e o filtrado foi evaporado sob vácuo. Ao produto em 3 ml de CH_3CN a 0°C foi adicionado TMSI (425 (l, 2,97 mmol) seguido de 2,6-lutidina (345 (l, 2,97 mmol). A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 3/4 h. A

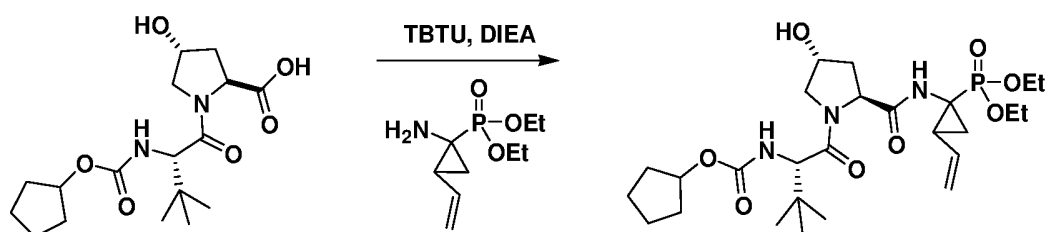
mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 30 °C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH, evaporada e dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 10% a 95% H₂O / CH₃CN) para dar **84** como um sólido branco (185 mg, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): (8,25 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,25-8,15 (m, 2H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,55 (bs, 1H), 7,26 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,78 (bs, 1H), 4,66 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-2,85 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 10H), 1,28-1,10 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,82 (t, J=7,3 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, DMSO): (20,8. LC/MS: 725 (M⁺ + 1).

Exemplo 85: Preparação do composto 85.

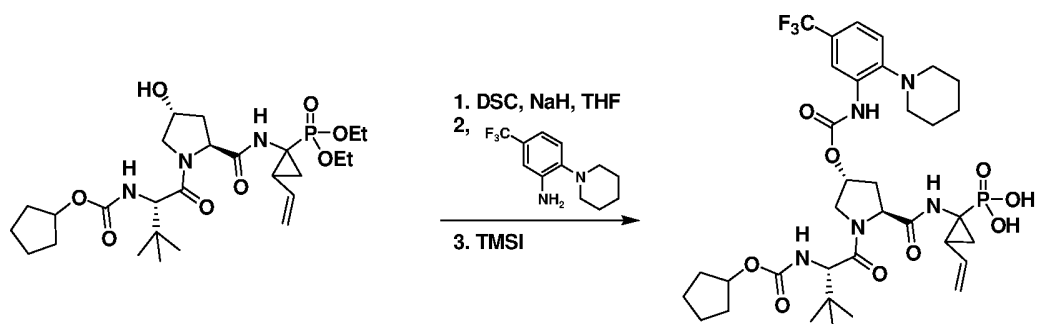


Etapa 1. Éster metílico de Boc-aminoproline (20 g, 81,5 mmol) foi dissolvido em DCM (100 ml) em um balão de fundo redondo. TFA (200 ml) foi adicionado e a reacção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi então concentrada e azeotropada com tolueno (2 x 100 ml). A mistura bruta foi então recuperada em DCM (600 ml). HATU (46,5 g, 122 mmol), NMM (28,9 g, 285 mmol) e ácido (23,8 g, 97,8 mmol) foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. A reacção foi então arrefecida bruscamente com água, diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ saturado e NH₄Cl saturado. A camada

orgânica foi então seca, concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o produto de acoplamento (21,6 g, 73%). Este éster metílico (21,6 g, 58,3 mmol) foi então recuperado em THF (100 ml), MeOH (100 ml) e água (100 ml). LiOH (12,2 g, 292 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reacção foi então diluída com água e o pH foi ajustado em 3 usando HCl 1 N. A mistura foi então extraída com EtOAc, seca e concentrada para dar o ácido carboxílico (20,2 g, 97%).

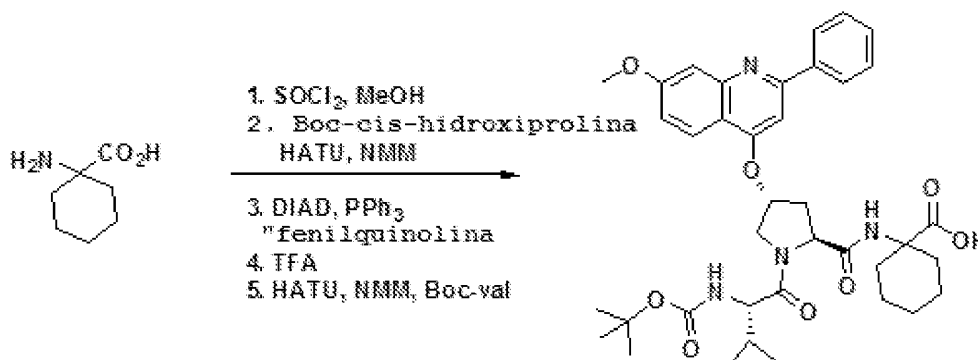


Etapa 2. Ácido carboxílico (7 g, 19,6 mmol) e aminofosfonato (5,6 g, 25,5 mmol) foram recuperados em DMF (200 ml). TBTU (12,6 g, 39 mmol) e DIEA (10,1 g, 78,4 mmol) foram adicionados e a reacção foi agitada à temperatura ambiente e monitorada por LC/MS até se encontrar concluída. A mistura foi então arrefecida bruscamente com água, diluída com DCM e lavada com NaHCO₃. A camada orgânica foi ainda lavada com NH₄Cl, HCl 1 M e salmoura, em seguida seca, concentrada e purificada por cromatografia flash (hexanos/acetato de etilo/methanol) para dar o tripeptídeo (4,3 g, 39%).



Etapa 3. Álcool (200 mg, 0,36 mmol) foi recuperado em THF (5 ml). NaH (43 mg, 1,08 mmol) e dissuccinimidacarbonilo (276 mg, 1,08 mmol) foram adicionados. A reacção foi colocada sob refluxo durante 6 horas até se encontrar concluída por análise por LC/MS. Acetato de etilo e HCl 1 M foram adicionados. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi então recuperado em DCM (1 ml) e a anilina (175 mg, 0,72 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida no microondas a 65(C por 1 hora. A reacção foi então concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o carbamato desejado (30 mg). Este dietilfosfonato foi então recuperado em acetonitrilo (1 ml) e foi adicionada 2,6-lutidina (11,6 mg, 0,11 mmol) A mistura foi arrefecida para 0(C e em seguida foi adicionado TMSI (22 mg, 0,11 mmol) . A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A reacção foi então arrefecida bruscamente com trietilamina, em seguida metanol e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC (acetonitrilo:água) para dar o diácido **85** desejado (1,6 mg), ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) (1,05 (m, 12H), 1,35-1,83 (m, 19H), 2,11 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 8,23 (s, 1H). ³¹P RMN (300MHz) (20,08. LC/MS: 772

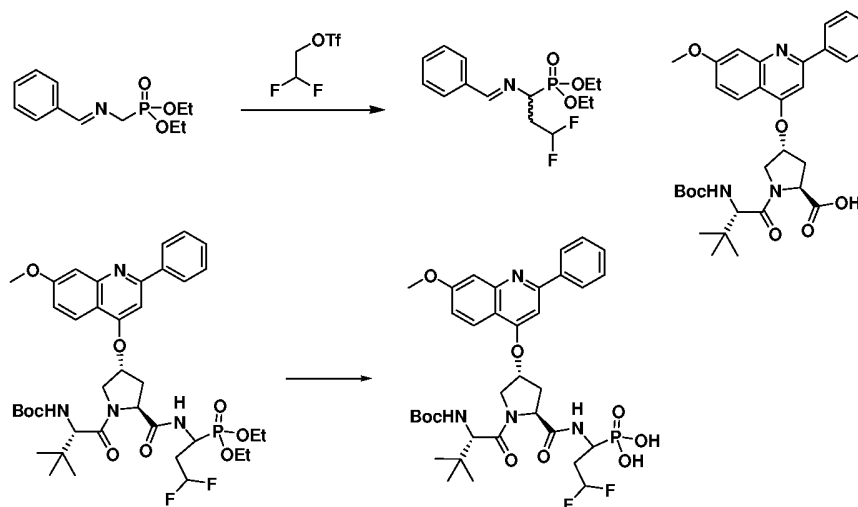
(M+1).

Exemplo 86: Preparação do composto 86.

Ácido 1-aminociclohexanocarboxílico (2,03 g, 14 mmol) foi recuperado em MeOH (50 ml). Cloreto de tionila (2,04 ml) foi adicionadoa gota a gota a 0°C. A reacção foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 3 dias depois do que foi concentrada e em seguida diluída com água. O pH foi ajustado em 9 com Na_2CO_3 saturado e em seguida a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi seca e concentrada para dar o éster metílico. Este amino-éster (0,56 g, 3,6 mmol) foi recuperado em DCM em um balão de fundo redondo. Boc-cis-hidroxirolina (0,84 g, 3,6 mmol), HATU (1,9 g, 5,1 mmol) e NMM (1,2 ml), 10,8 mmol) foram adicionados e a reacção foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. A reacção foi então arrefecida bruscamente com NH_4Cl saturado. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o dipeptídeo (0,59 g, 44%). Este álcool (1,6 mmol) foi recuperado em THF (16 ml). A fenilquinolina (0,4 g), DIAD (0,31 g) e PPh_3 (0,42 g) foram adicionados. A reacção foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas e em seguida concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o intermediário desejado (200

mg, 21%). Esta Boc-amina (0,33 mmol) foi recuperada em DCM (3 ml) e TFA (6 ml) foi adicionado. A reacção foi monitorada por LC/MS até se encontrar concluída e em seguida concentrada e azeotropada com tolueno (2 x 15 ml). O resíduo foi então recuperado em DCM. HATU (189 mg, 0,5 mmol), NMM (1,5 ml) e Boc-valina (86 mg, 0,4 mmol) foram adicionados e a reacção foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. A reacção foi arrefecida bruscamente com água e diluída com DCM. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃, seca, concentrada e purificada por cromatografia flash para dar o tripeptídeo (93 mg, 40%). Este éster metílico de tripeptídeo (0,13 mmol) foi recuperado em THF:água:metanol (0,5 ml cada) e foi adicionado LiOH (218 mg, 5,2 mmol). A reacção foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e em seguida diluída com água. O pH foi ajustado em 2 usando HCl 1 N e a mistura foi então extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por HPLC para dar o ácido desejado **86** (21 mg, 23% de rendimento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) (0,97 (m, 7H), 1,08 (s, 9H), 1,25-1,99 (m, 10H), 2,06 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 5H), 4,76 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,03 (m, 1H), 8,38 (d, 1H). LC/MS: 689 (M+1).

Exemplo 87: Preparação do composto 87.



Etapa 1. A uma solução a -78°C de fosfonato de dietil-(N-benzilidenoaminometil) (200 mg, 0,784 mmol) em 1 ml de THF foi adicionado LDA (480 (1, 0,863 mmol). A mistura foi agitada de -78°C à temperatura ambiente por 10 minutos e novamente arrefecida para -78°C . À mistura foi adicionado triflato (251 mg, 1,176 mmol) em 0,5 ml de THF. A solução foi agitada por 20 minutos de -78°C à temperatura ambiente, arrefecida bruscamente com EtOH e purificada cromatografia sobre gel de sílica usando SiO_2 (pré-tratado com 2% TEA / hexano) (eluído com 20% a 60% EtOAc / hexano) para dar o produto alquilado como um líquido amarelo pálido (150 mg, 60%). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): (8,38 (dd, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,20-5,58 (m, 1H), 4,30-4,07 (m, 4H), 4,00-3,60 (m, 1H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 6H). LC/MS: 320 ($\text{M}^+ + 1$).

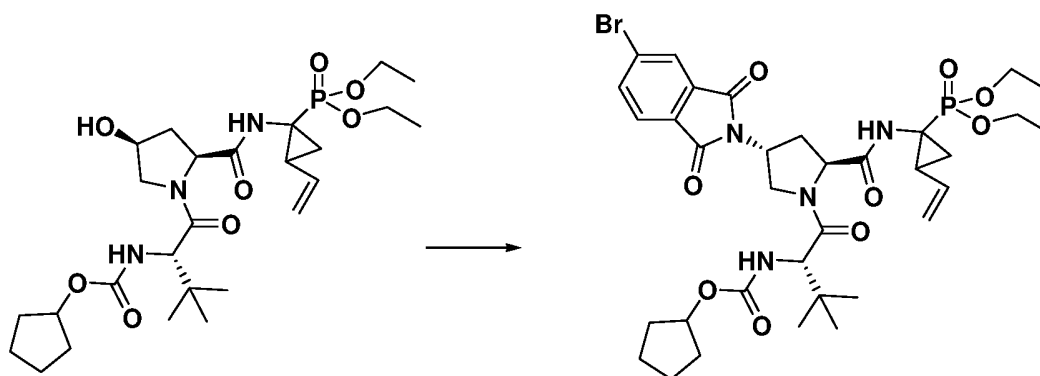
Etapa 2. Hidrólise de imina e HATU / acoplamento experimental foram descritos acima.

O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando SiO_2 (eluída com 20% a 100% EtOAc

/ Hex) para dar o tripeptídeo acoplado como um sólido amarelo pálido (310 mg, 45 %). Ambos os diastereómeros foram separados e isolados. ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): (21,7 (A) e 22,1 (B). LC/MS: 791 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 3. A uma solução de tripeptídeo seco (120 mg, 0,139 mmol) em 2 ml de CH_3CN a 0 °C foi adicionado TMSI (81 (1, 0,556 mmol). A mistura em solução foi agitada à temperatura ambiente por 1/2 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo usando uma bomba de alto vácuo a 30 °C e azeotropada 3x com tolueno. A mistura reaccional foi então dissolvida em 3 ml de DCM seguido da adição de Boc_2O (175 (1, 0,695 mmol). A mistura em solução foi agitada por 10 minutos e TEA (148 (1, 0,973 mmol) foi adicionado durante 20 minutos e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. A reacção foi então acidificada até pH 3 usando uma solução 1 M de HCl em H_2O e extraída 3x com 10% EtOH em DCM. A fase orgânica foi evaporada sob vácuo. A mistura bruta foi dissolvida em 1 ml de MeOH e purificada por HPLC de fase invertida (eluída com 0% a 100% H_2O / CH_3CN) para dar **87** como um sólido branco (30 mg, 29%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): (8,40 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=9,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,13 (td, 1H), 5,82 (bs, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,65-2,10 (m, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,05 (s, 9H). LC/MS: 735 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 102: Preparação do composto 102.



Etapa 1. A uma solução de éster *cis*-hidroxiprolinametílico (20 g, 81 mmol) em DCM (200 ml) foi adicionado TFA (40 ml). A reação foi agitada por 2 horas com monitoramento por LC/MS. Extrair o solvente e co-evaporar com tolueno 2x e em seguida clorofórmio 3x. Remover o excesso de TFA colocando a mistura reaccional em alto vácuo por 5 horas o que deu o sal de TFA ((21 g) como um óleo viscoso laranja. LC/MS: 260 ($M^+ + 1$).

A uma solução de sal de TFA (10,0 g, 40,7 mmol) em DMF (125 ml) foram adicionados ácido ciclopentiloxycarbonil-terc-leucinacarboxílico (12 g, 48 mmol) e HATU (23 g, 61 mmol). A mistura reaccional foi arrefecida para 0°C e foi lentamente adicionada durante 5 minutos base de Hunig (28 ml, 163 mmol) . A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Remover o solvente à pressão reduzida e diluir com acetato de etilo. Extrair os compostos orgânicos com bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura. Purificação do produto sobre gel de sílica (10-100% acetato de etilo/hexano) para dar o dipeptídeo (14,2 g, 94%) como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (5,51(d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44 (d, $J= 9,1$ Hz, 1H), 3,96-3,91 (bs, 4H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H),

1,89-1,47 (bs, 10H), 1,09 (s, 9H). LC/MS: 371 ($M^+ + 1$).

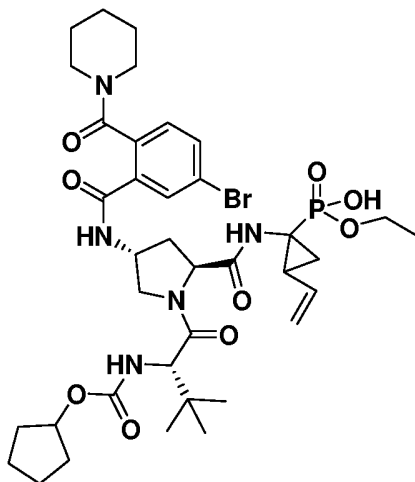
Etapa 2. A uma solução de éster metílico (15,2 g, 41 mmol) em 200 ml de THF e 20 ml de metanol foi adicionado hidróxido de lítio (4 g, 167 mmol) em 120 ml água. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os compostos orgânicos foram removidos à pressão reduzida e o pH foi ajustado em 2 - 3 usando 10% HCl. Extrair a solução ácida com acetato de etilo, secar em $MgSO_4$, filtrar e remover o solvente sob pressão reduzida para dar o ácido (14,6 g, 100%) como um sólido branco. O produto foi usado como tal na reacção seguinte. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): (5,51(d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 1,89-1,47 (bs, 10H), 1,09 (s, 9H).LC/MS: 357 ($M^+ + 1$).

Etapa 3. A uma solução de ácido (2,0 g, 5,61 mmol) em DMF (20 ml) foram adicionados dietilfosfonato de vinilo ciclopropilamino racémico (1,20 g, 5,1 mmol) e HATU (2,32 g, 6,12 mmol). A reacção foi arrefecida para 0 °C por 10 minutos e em seguida foi adicionada durante 5 minutos base de Hunig (3,1 ml, 17,8 mmol). A reacção foi deixada aquecer à temperatura ambiente e a agitação continuou por 1 hora. Remover o solvente à pressão reduzida e diluir com acetato de etilo. Extrair as substâncias orgânicas com bicarbonato de sódio, água e em seguida salmoura. Secar as substâncias orgânicas em $MgSO_4$, filtrar e remover o solvente à pressão reduzida. Purificada sobre sílica (0 - 5% metanol/DCM) para dar o tripeptídeo (694 mg, 23%) como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): (5,99 (m, 1H), 5,37-5,02 (bs, 5H), 4,66

(m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,36-4,01 (bs, 6H), 3,94 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,01-1,47 (bs, 10H), 1,36 (m, 7H), 1,04 (s, 9H). LC/MS: 558 ($M^+ + 1$).

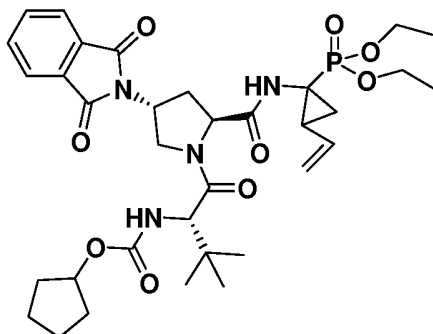
Etapa 4. A uma solução do precursor hidroxiprolina tripeptídeo (200 mg, 0,359 mmol) em 4 ml de DMF à temperatura ambiente foi adicionado 4-bromoftalimida (97 mg, 0,430 mmol) e trifetilfosfina (206 mg, 0,789 mmol). Sonicar até dissolver e adicionar DIAD (152 mg, 0,789 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante a noite. Remover o solvente à pressão reduzida e extrair com acetato de etilo e água. Separar as camadas e secar em $MgSO_4$, filtrar e extrair ("strip"). Purificar usando cromatografia sobre gel de sílica eluindo (10 - 100% acetato de etilo em hexano). Purificar ainda por HPLC de fase invertida (ACN/Água) para dar **102** como um sólido branco (98 mg, 36%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): (7,95 (s, 1H), 7,88 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J= 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,37 (d, $J= 15,5$ Hz, 1H), 5,31-5,07 (bs, 5H), 4,91 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,23-4,03 (bs, 7H), 3,81 (t, $J= 7,9$ Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,68-1,50 (bs, 8H), 1,30 (q, $J= 7,0$ Hz, 6H), 1,10 (s, 1H), 0,99 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, $CDCl_3$): (22,92 (s, 1P), 22,75 (s, 1P). LC/MS: 766 ($M^+ + 1$).

Exemplo 103: Preparação do composto 103.



Uma solução de **102** (85 mg, 0,111 mmol) em 2 ml de piperidina foi aquecida a 80°C durante a noite em um vaso de pressão. O solvente foi removido à pressão reduzida e purificado por HPLC preparatória de fase invertida (ACN/Água) para dar **103** (48,5 mg, 53%) como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (7,71 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,30-5,15 (bs, 2H), 4,97 (d, $J=11,3$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,98-3,71 (bs, 3H), 3,16-3,05 (bs, 3H), 2,40-2,20 (bs, 2H), 2,15-1,15 (bs, 8H), 1,02 (s, 9H), ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): (15,86 (s, 1P), 14,91 (s, 1P). LC/MS: 824 ($\text{M}^+ + 1$).

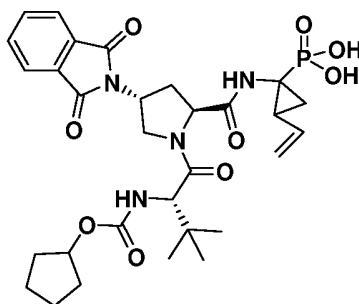
Exemplo 104: Preparação do composto 104.



A uma solução de hidroxiprolina tripeptídeo (50 mg,

0,08 mmol) em 1 ml de DMF à temperatura ambiente foram adicionadas ftalimida (16 mg, 0,107 mmol) e trifenilfosfina (46 mg, 0,176 mmol). Sonicar até dissolver e adicionar DIAD (34 (1, 0,176 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante a noite. Remover o solvente à pressão reduzida e extrair com acetato de etilo e água. Separar as camadas e secar em MgSO_4 , filtrar e extrair ("strip"). Purificar usando cromatografia sobre gel de sílica eluindo (10 - 100% acetato de etilo em hexano). Purificar ainda por HPLC de fase invertida (ACN/Água) para dar **104** como um sólido branco (37,4 mg, 69%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (7,85 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,31-5,12 (bs, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,26-4,08 (bs, 3H), 3,88 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,87-1,25 (bs, 10H), 1,10 (s, 1H), 1,00 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): (ppm: 22,95 (s, 1P), 22,76 (s, 1P). LC/MS: 687 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 105: Preparação do composto 105.



A uma solução de **104** (30 mg, 0,04 mmol) em 1,0 ml de acetonitrilo, foi adicionada 2,6-lutidina (25 (1, 7 eq) e a solução foi arrefecida para 0°C com agitação. TMS-I (20 (1, 5 eq) foi adicionado lentamente e a mistura reaccional foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante 1 hora. A reacção foi monitorizada por LCMS. Arrefecer bruscamente a

reacção com 1,0 ml de metanol, agitando por 30 minutos. Extrair os solventes e diluir com acetonitrilo. Purificar por HPLC preparatória de fase invertida (ACN/Água) para dar **105** como um sólido branco (6 mg, 24%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): (7,88 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,08 (m, 2H), 5,27-4,77 (bs, 5H), 4,28 (m, 2H), 4,07-3,89 (bs, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H) 2,03 (m, 1H), 1,68-1,24 (bs, 10H), 1,03 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): (?ppm: 18,82 (s, 1P), 18,48 (s, 1P). LC/MS: 631 ($\text{M}^+ + 1$).

Descrição de Ensaaios Biológicos

Avaliação de Inibidores de Protease

Potência enzimática de NS3

A protease NS3 purificada é complexada com o peptídeo NS4A e em seguida incubada com diluições seriadas de composto (DMSO usado como solvente). As reacções têm início com a adição de substrato peptídico duplamente marcado e o aumento cinético resultante na fluorescência é medido. É feita regressão não-linear dos dados de velocidade para calcular IC_{50}s . A actividade é inicialmente testada contra a protease do genótipo 1b. Dependendo da potência obtida contra o genótipo 1b, mais genótipos (1a, 2a, 3) e ou enzimas resistentes ao inibidor de protease (mutantes D168Y, D168V ou A156T) podem ser testados. BILN-2061 é usado como controlo durante todos os ensaios.

Potência e citotoxicidade do replicação

Células Huh-luc (replicação do genótipo 1b de I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET de Bartenschlager replicando de forma estável) são tratadas com diluições seriadas de composto

(DMSO é usado como solvente) por 72 horas. O número de cópias de replicação é medido por bioluminescência e regressão não-linear é realizada para calcular as EC_{50} s. Placas paralelas tratadas com as mesmas diluições do fármaco são analisadas quanto à citotoxicidade usando o ensaio de viabilidade celular Promega CellTiterc-Glo. Dependendo da potência atingida contra o replicação 1b, os compostos podem ser testados contra um replicação do genótipo 1a e/ou replicações resistentes ao inibidor codificando as mutações D168Y ou A156T. BILN-2061 é usado como controle durante todos os ensaios.

Efeito de Proteínas Séricas sobre a Potência do Replicação

Os ensaios com replicões são conduzidos em meio de cultura de células normais (DMEM + 10%FBS) suplementado com concentrações fisiológicas de albumina sérica humana (40 mg/ml) ou (-ácido glicoproteína (1 mg/ml). As EC_{50} s na presença de proteínas séricas humanas são comparadas com a EC_{50} no meio normal para determinar o desvio na potência.

Selectividade Enzimática

A inibição de proteases mamíferas incluindo elastase pancreática suína, elastase leucocitária humana, protease 3 e catepsina S são medidas em K_m para os respectivos substratos para cada enzima. A IC_{50} para cada enzima é comparada com a IC_{50} obtida com a NS3 1b protease para calcular a selectividade. Compostos representativos da invenção revelaram actividade.

Citotoxicidade em células MT-4

Células MT4 são tratadas com diluições consecutivas

de compostos por um período de cinco dias. A viabilidade celular é medida no final do período de tratamento usando o ensaio Promega CellTiterc-Glo e regressão não-linear é efectuada para calcular CC_{50} .

Concentração de composto associada a Células em EC_{50}

Culturas de Huh-luc são incubadas a concentrações iguais à EC_{50} . Em diversos pontos de tempo (0 - 72 horas), as células são lavadas 2x com meio frio e extraídas com 85% de acetonitrilo; sendo que uma amostra do meio em cada ponto de tempo pode ser igualmente extraída. Os extractos de células e meio são analisados por LC/MS/MS para determinar a concentração molar dos compostos em cada fracção. Compostos representativos da invenção revelaram actividade.

Solubilidade e estabilidade

A solubilidade é determinada com uma alíquota de 10 mM de solução mãe de DMSO ao se preparar o composto a uma concentração final de 100 (M nas soluções de meio de teste (PBS, pH 7,4 e 0,1 N HCl, pH 1,5) com uma concentração total de DMSO de 1%. As soluções de meio de teste são incubadas à temperatura ambiente com agitação por 1 hora. As soluções são então centrifugadas e os sobrenadantes recuperados são analisados por HPLC/UV. A solubilidade vai ser calculada comparando-se a quantidade de composto detectado na solução de teste definida com a quantidade detectada em DMSO a mesma concentração. A estabilidade dos compostos depois de 1 hora de incubação com PBS a 37°C será igualmente determinada.

Estabilidade em Hepatócitos Humanos, Caninos e de Ratos Criopreservados

Cada composto é incubado por até 1 hora em suspensões de hepatócitos (100 (1, 80.000 células por poço) a 37°C. Os hepatócitos criopreservantes são reconstituídos no meio de incubação sem soro. A suspensão é transferida para placas de 96 poços (50 (1/compartimento). Os compostos são diluídos até 2 (M no meio de incubação e em seguida são adicionados às suspensões de hepatócitos para dar início à incubação. Amostras são recolhidas em 0, 10, 30 e 60 minutos depois do início da incubação e a reação é arrefecida bruscamente com uma mistura que consiste em 0,3% de ácido fórmico em 90% de acetonitrilo/10% de água. A concentração do composto em cada amostra é analisada usando LC/MS/MS. desaparecimento da semi-vida do composto na suspensão de hepatócitos é determinada por ajustamento dos dados de concentração-tempo com uma equação exponencial monofásica. Os dados serão também tratados para representar a depuração hepática intrínseca e/ou a depuração hepática total.

Estabilidade na Fracção S9 Hepática do Homem, Cão e Rato

Cada composto é incubado por até 1 hora em suspensão de S9 (500 (1, 3 mg de proteína/ml) a 37°C (n = 3). Os compostos são adicionados à suspensão de S9 para dar início à incubação. Amostras são recolhidas a 0, 10, 30 e 60 minutos depois do início da incubação. A concentração do composto em cada amostra é analisada usando LC/MS/MS. O desaparecimento da semi-vida do composto na suspensão de S9 é determinada por ajustamento dos dados de concentração-tempo com uma equação exponencial monofásica.

Permeabilidade de Caco-2

Os compostos são analisados através dum serviço contratado (Absorption Systems, Exton, PA). Os compostos são

fornechos ao contratante numa forma cega. Tanto a permeabilidade normal (A-para-B) como a permeabilidade invertida (B-para-A) serão medidas. Monocamadas de Caco-2 são cultivadas para efeitos de confluência sobre membranas de policarbonato, microporosas, revestidas com colagénio, em placas de 12 poços Costar Transwell®. Os compostos são doseados sobre o lado apical da permeabilidade normal (A-para-B) e são aplicados sobre o lado basolateral para permeabilidade invertida (B-para-A). As células são incubadas a 37°C com 5% CO₂ numa incubadora humidificada. No começo da incubação e 1 hora e 2 horas depois da incubação, é retirada uma aliquota de 200 µl da câmara receptora e colocada em tampão de ensaio fresco. A concentração do composto em cada amostra é determinada por LC/MS/MS. A permeabilidade aparente, Papp, é calculada.

Ligação de Proteína Plasmática

A ligação de proteína plasmática é medida por diálise de equilíbrio. Cada composto bloqueado em plasma completo a uma concentração final de 2 µM. O plasma bloqueado e tampão fosfato são colocados em lados opostos das células de diálise reunidas, que serão então giradas lentamente num banho de água a 37°C. No final da incubação, a concentração do composto no plasma e no tampão fosfato é determinada. A percentagem não-ligada é calculada usando a seguinte equação:

$$\% \text{ não-ligada} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

onde C_f e C_b são concentrações livres e ligadas determinadas como as concentrações no tampão e no plasma pós-

diálise, respectivamente.

Perfil de CYP450

Cada composto é incubado com cada uma de 5 enzimas CYP450 humanas recombinantes, que incluem CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19 na presença e na ausência de NADPH. Amostras sucessivas serão tiradas da mistura de incubação no começo da incubação e em 5, 15, 30, 45 e 60 minutos depois do início da incubação. A concentração do composto na mistura de incubação é determinada por LC/MS/MS. A percentagem do composto restante após incubação em cada momento de tempo é calculada por meio de comparação com a amostra no início da incubação.

Estabilidade em Plasma de Rato, de Cão, de Macaco e de Ser Humano

Os compostos serão incubados por até 2 horas em plasma (rato, cão, macaco ou humano) a 37°C. Os compostos são adicionados ao plasma a concentrações finais de 1 e 10 ug/ml. Aliquotas são recolhidas em 0, 5, 15, 30, 60 e 120 minutos depois da adição do composto. A concentração dos compostos e dos principais metabolitos em cada momento de tempo são medidas por LC/MS/MS.

PRTs Exemplificativos

A título de exemplo porém sem limitação, as realizações da invenção são abaixo apresentadas na forma de Quadros. As definições usadas nesta secção (PRTs exemplificativos") aplicam-se somente às estruturas nesta secção. PRT exemplificativo inclui R^x.

A título de exemplo porém sem limitação, as realizações da invenção são abaixo apresentadas na forma de Quadros (Quadro Y). Estas modalidades têm a fórmula geral "MBF3"

MBF3: Sc.K1.K2.K3

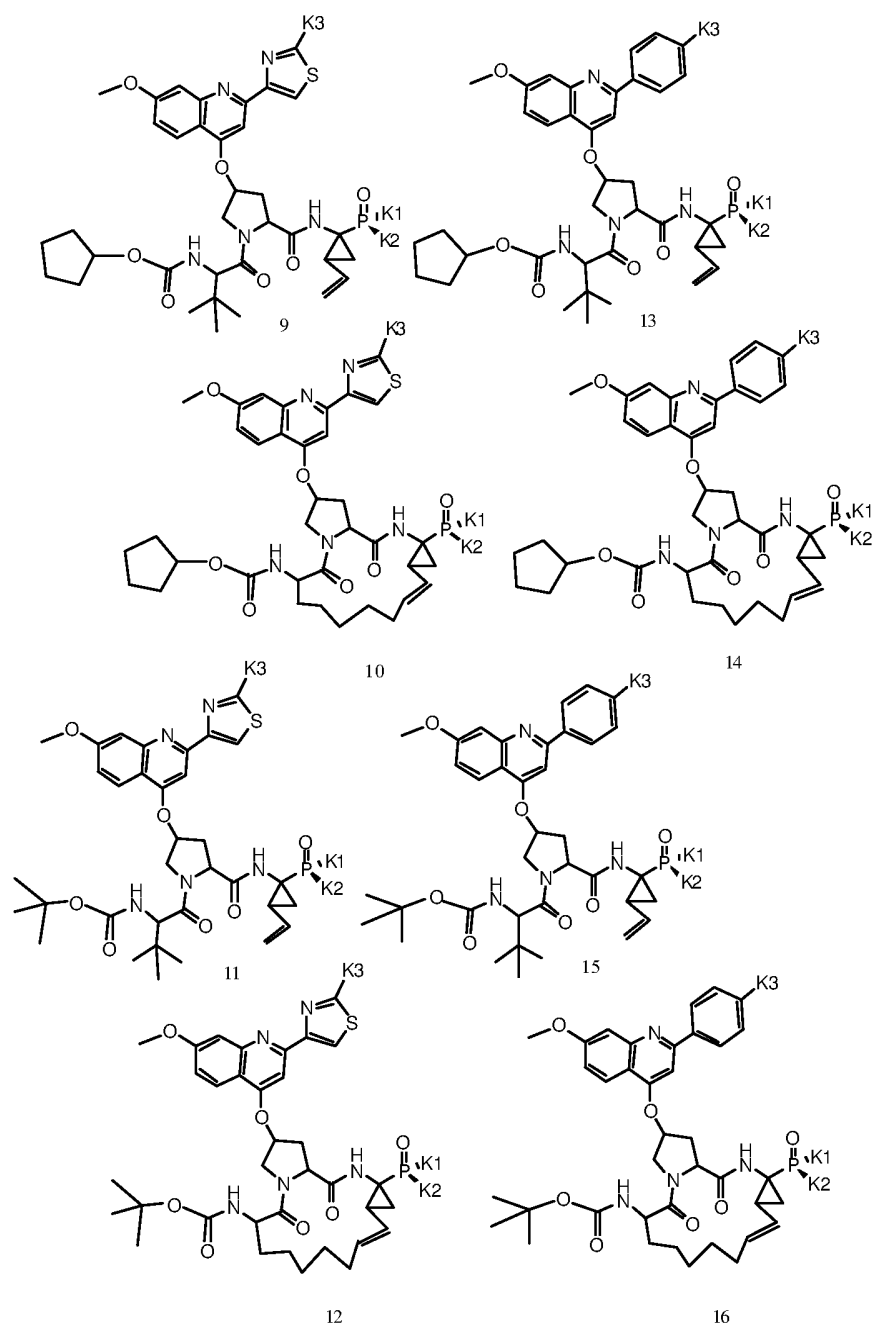
Cada realização de MBF3 está representada como um núcleo substituído (Sc). Sc está igualmente descrito nos Quadros 1.3 a 1.6 abaixo. Sc também é descrito por qualquer fórmula apresentada neste relatório que contém pelo menos um K1, K2 e K3 onde cada um representa um ponto de ligação covalente a Sc. Para as realizações descritas no Quadro Y, Sc é um núcleo designado por um número e cada substituinte é designado por ordem numérica. Os Quadros 1.3 a 1.6 apresentam uma relação de núcleos usados na formação das modalidades do Quadro Y. Cada núcleo (Sc) é representado por uma designação numérica nos Quadros 1.3 a 1.6 e esta designação aparece primeiro no nome de cada modalidade como números 9 a 40. Da mesma forma, os Quadros 2a a 6k indicam os grupos substituintes seleccionados por uma designação numérica e entendem-se como ligados a Sc em K1, K2, ou K3 conforme indicado. Compreende-se que K1, K2, K3 não representam átomos, mas apenas pontos de ligação ao núcleo original Sc. Por conseguinte, um composto da fórmula MBF3 inclui compostos com grupos Sc baseados nos compostos do Quadro Y abaixo. Em todos os casos os compostos da fórmula MBF3 possuem grupos K1, K2 e K3 no núcleo Sc e os grupos K1, K2 e K3 correspondentes estão indicados, como apresentado nos Quadros abaixo.

Por conseguinte, cada realização mencionada no

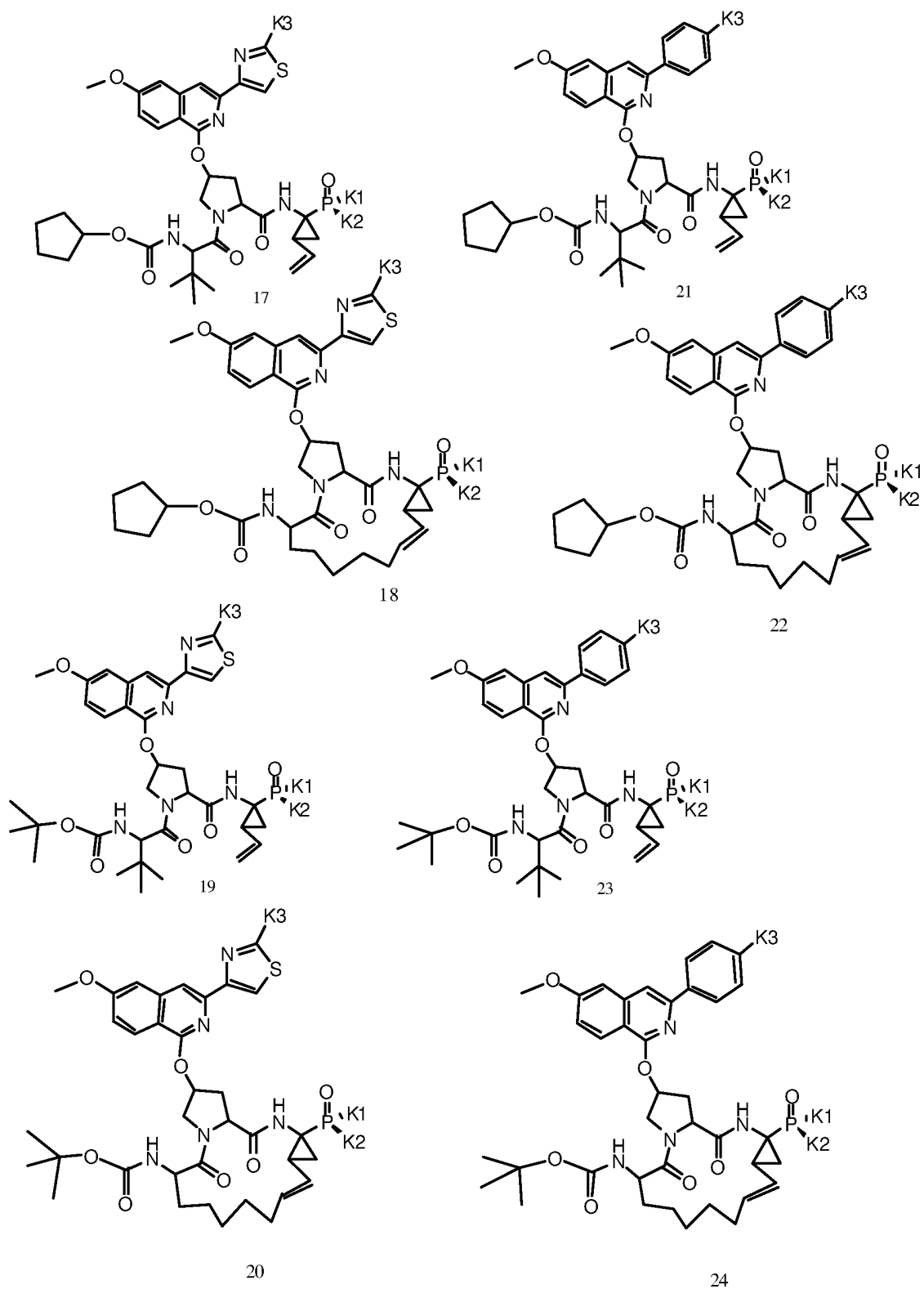
Quadro Y é representada por um número designando o núcleo dos Quadros 1.3 a 1.6, seguido de um número designando cada grupo substituinte K1, seguido da designação do substituinte K2, seguido da designação do substituinte K3, conforme incluído no Quadro 1.7. Em forma de Quadro gráfico, cada modalidade do Quadro Y aparece como um nome tendo a sintaxe:

Cada grupo Sc é apresentado com vários substituintes K1, K2 e K3. Cada grupo K1, K2 e K3 indicado no Quadro Y é um substituinte, como indicado, do núcleo Sc indicado no Quadro Y. Deve ficar entendido que K1, K2 e K3 não representam grupos ou átomos mas são simplesmente designações de conectividade. O ponto da ligação covalente ao núcleo (Sc) é designado por K1, K2 e K3 de fórmula MBF3. As realizações de K1, K2 e K3 no Quadro 1.7 são designadas pelos números 1 a 4. Por exemplo existem 32 itens nos Quadros 1.3 a 1.6 para Sc numerados de 9 a 40. Cada item é designado como o identificador de Sc (isto é, 9 - 40). Em qualquer caso, os itens do Quadro 1.7 começam sempre com um número. A escolha do ponto de ligação encontra-se presentemente descrita A título de exemplo porém sem limitação, o ponto de ligação é seleccionado a partir dos representados nos esquemas e exemplos.

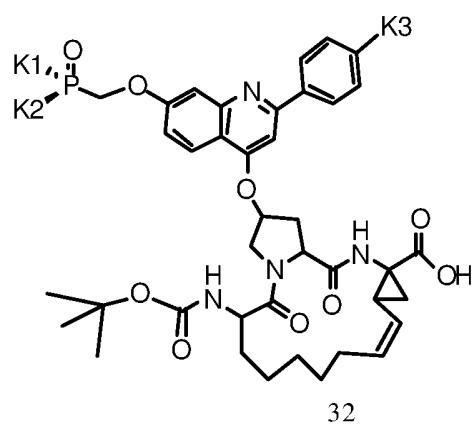
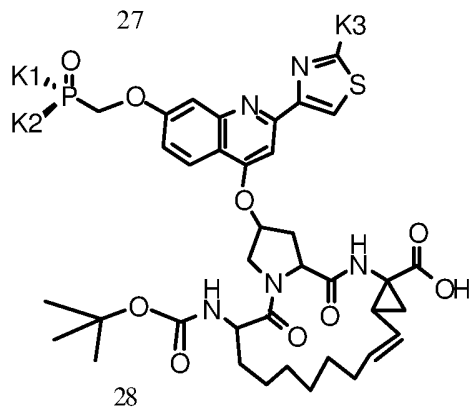
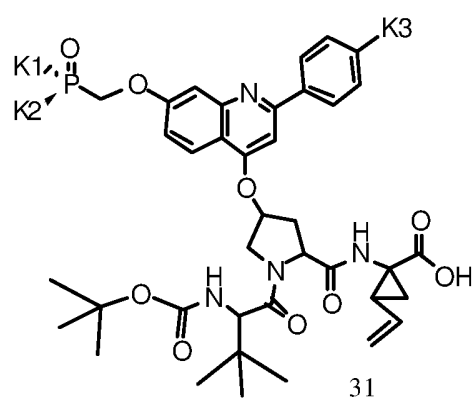
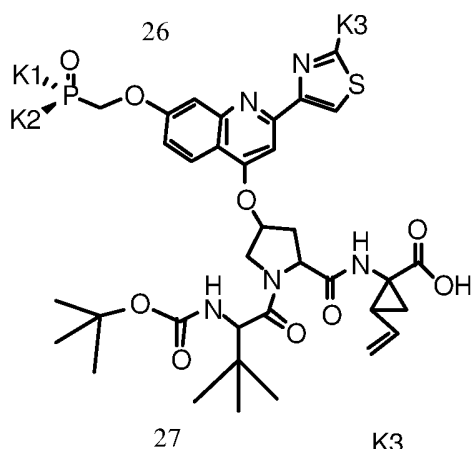
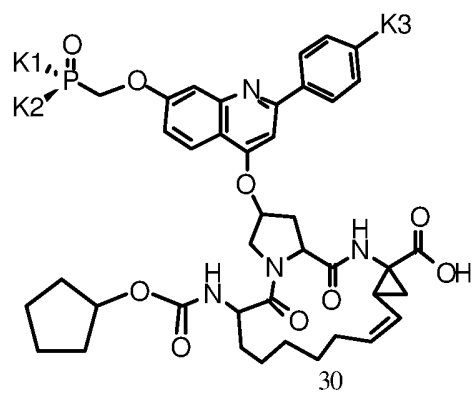
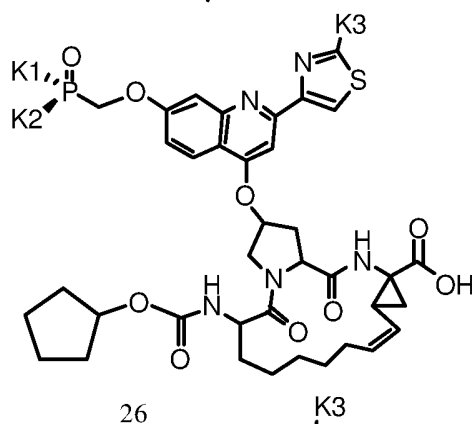
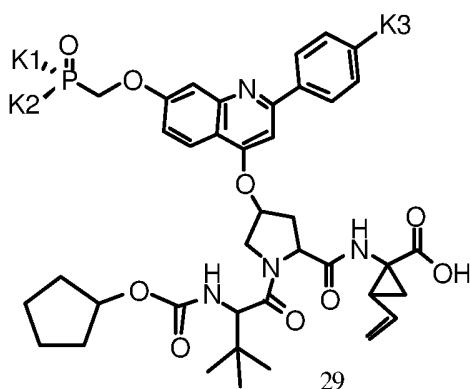
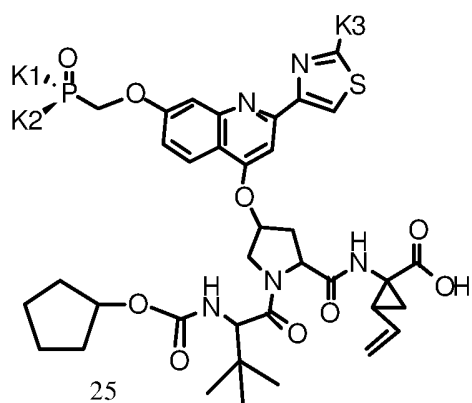
Quadro 1.3



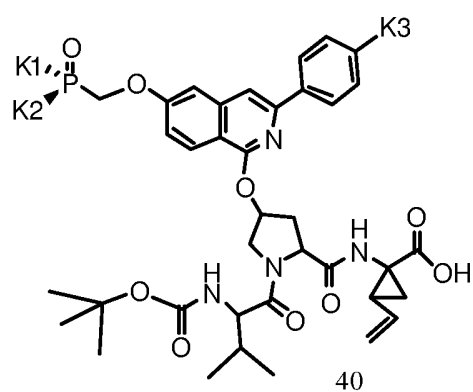
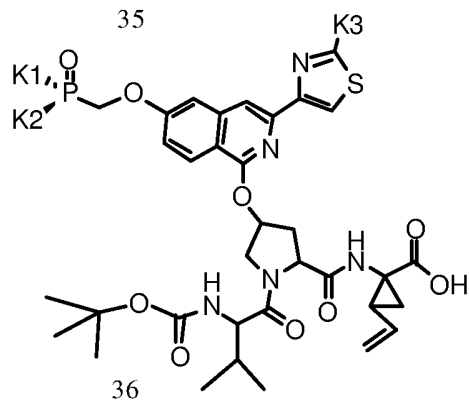
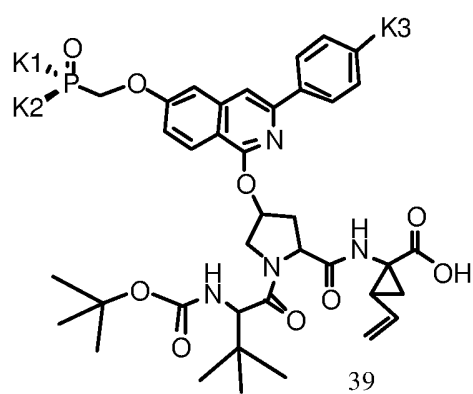
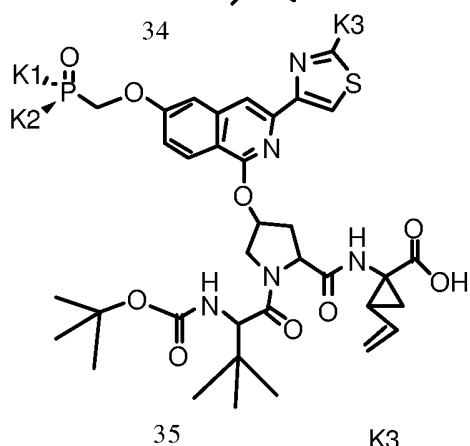
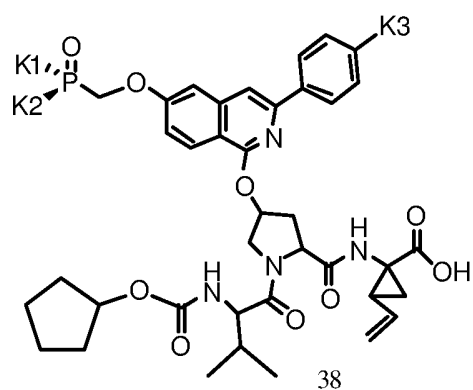
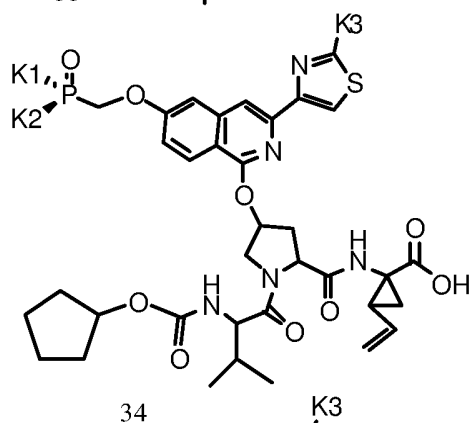
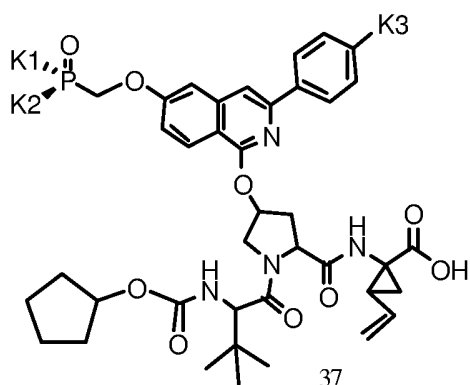
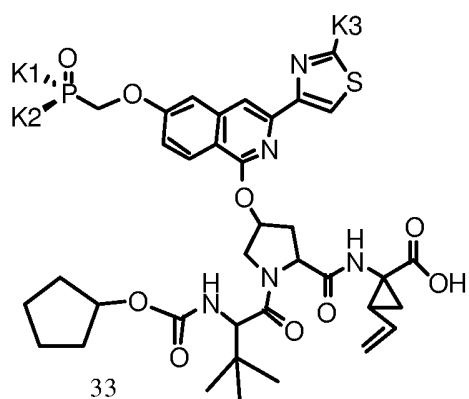
Quadro 1.4



Quadro 1.5



Quadro 1.6



Quadro 1.7

K1

1 -OH

2 -PRT

3 -R^x

4 -H

K2

1 -OH

2 -PRT

3 -R^x

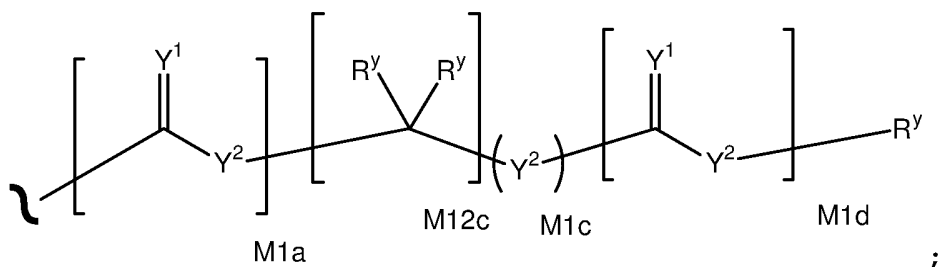
4 -H

K3

1 -H

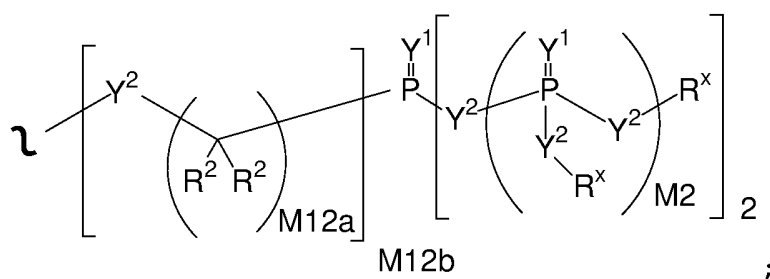
2 -R³3 -R_x4 -Y¹R²

R^x é independentemente H, R¹, R², W³, um grupo de proteção ou a fórmula:



onde:

A^3 é:



Y^1 é independentemente O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$ ou $N(N(R^x)(R^x))$;

Y^2 é independentemente uma ligação, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2}-$ ou $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$; e quando Y^2 junta dois átomos de fósforo Y^2 pode ser também $C(R^2)(R^2)$;

R^1 é independentemente H, W^3 , R^2 ou um grupo de proteção;

R^1 é independentemente H ou alquilo 1 a 18 átomos de carbono;

R^2 é independentemente H, R^1 , R^3 ou R^4 em que cada R^4 é independentemente substituído por 0 a 3 R^3 grupos ou colocados conjuntamente com um átomo de carbono, dois R^2 grupos formam um anel de 3 a 8 carbonos o anel pode ser

substituído por 0 a 3 R^3 grupos;

R^3 é R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} ou R^{3d} , considerando que quando R^3 é ligado a um heteroatomo, então R^3 é R^{3c} ou R^{3d} ;

R^{3a} é F, Cl, Br, I, -CN, N_3 ou $-NO_2$;

R^{3b} é Y^1 ;

R^{3c} é $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$, or $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$;

R^{3d} é $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ ou $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$;

R^4 é um alquilo de 1 a 18 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 18 átomos de carbono ou alquinilo de 2 a 18 átomos de carbono;

R^5 é R^4 em que cada R^4 é substituído por 0 a 3 grupos R^3 ;

W^3 é W^4 ou W^5 ;

W^4 é R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_{M2}R^5$ ou $-SO_{M2}W^5$;

W_5 é carbociclo ou heterociclo em que W^5 é independentemente substituído por 0 a 3 grupos R_2 ;

W^6 é W^3 independentemente substituído por 1, 2 ou 3 grupos A^3 ;

M_2 é 0, 1 ou 2;

M_{12a} é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12;

M12b é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12;

M1a, M1c e M1d são independentemente 0 ou 1; e

M12c é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12.

Quadro Y

9.1.1.1	9.4.2.3	9.4.4.1	10.3.2.3
9.1.1.2	9.4.2.4	9.4.4.2	10.3.2.4
9.1.1.3	9.1.3.1	9.4.4.3	10.4.2.1
9.1.1.4	9.1.3.2	9.4.4.4	10.4.2.2
9.2.1.1	9.1.3.3	10.1.1.1	10.4.2.3
9.2.1.2	9.1.3.4	10.1.1.2	10.4.2.4
9.2.1.3	9.2.3.1	10.1.1.3	10.1.3.1
9.2.1.4	9.2.3.2	10.1.1.4	10.1.3.2
9.3.1.1	9.2.3.3	10.2.1.1	10.1.3.3
9.3.1.2	9.2.3.4	10.2.1.2	10.1.3.4
9.3.1.3	9.3.3.1	10.2.1.3	10.2.3.1
9.3.1.4	9.3.3.2	10.2.1.4	10.2.3.2
9.4.1.1	9.3.3.3	10.3.1.1	10.2.3.3
9.4.1.2	9.3.3.4	10.3.1.2	10.2.3.4
9.4.1.3	9.4.3.1	10.3.1.3	10.3.3.1
9.4.1.4	9.4.3.2	10.3.1.4	10.3.3.2
9.1.2.1	9.4.3.3	10.4.1.1	10.3.3.3
9.1.2.2	9.4.3.4	10.4.1.2	10.3.3.4
9.1.2.3	9.1.4.1	10.4.1.3	10.4.3.1
9.1.2.4	9.1.4.2	10.4.1.4	10.4.3.2
9.2.2.1	9.1.4.3	10.1.2.1	10.4.3.3
9.2.2.2	9.1.4.4	10.1.2.2	10.4.3.4
9.2.2.3	9.2.4.1	10.1.2.3	10.1.4.1
9.2.2.4	9.2.4.2	10.1.2.4	10.1.4.2
9.3.2.1	9.2.4.3	10.2.2.1	10.1.4.3
9.3.2.2	9.2.4.4	10.2.2.2	10.1.4.4
9.3.2.3	9.3.4.1	10.2.2.3	10.2.4.1
9.3.2.4	9.3.4.2	10.2.2.4	10.2.4.2
9.4.2.1	9.3.4.3	10.3.2.1	10.2.4.3
9.4.2.2	9.3.4.4	10.3.2.2	10.2.4.4

10.3.4.1	11.2.2.3	11.2.4.1	12.1.2.3
10.3.4.2	11.2.2.4	11.2.4.2	12.1.2.4
10.3.4.3	11.3.2.1	11.2.4.3	12.2.2.1
10.3.4.4	11.3.2.2	11.2.4.4	12.2.2.2
10.4.4.1	11.3.2.3	11.3.4.1	12.2.2.3
10.4.4.2	11.3.2.4	11.3.4.2	12.2.2.4
10.4.4.3	11.4.2.1	11.3.4.3	12.3.2.1
10.4.4.4	11.4.2.2	11.3.4.4	12.3.2.2
11.1.1.1	11.4.2.3	11.4.4.1	12.3.2.3
11.1.1.2	11.4.2.4	11.4.4.2	12.3.2.4
11.1.1.3	11.1.3.1	11.4.4.3	12.4.2.1
11.1.1.4	11.1.3.2	11.4.4.4	12.4.2.2
11.2.1.1	11.1.3.3	12.1.1.1	12.4.2.3
11.2.1.2	11.1.3.4	12.1.1.2	12.4.2.4
11.2.1.3	11.2.3.1	12.1.1.3	12.1.3.1
11.2.1.4	11.2.3.2	12.1.1.4	12.1.3.2
11.3.1.1	11.2.3.3	12.2.1.1	12.1.3.3
11.3.1.2	11.2.3.4	12.2.1.2	12.1.3.4
11.3.1.3	11.3.3.1	12.2.1.3	12.2.3.1
11.3.1.4	11.3.3.2	12.2.1.4	12.2.3.2
11.4.1.1	11.3.3.3	12.3.1.1	12.2.3.3
11.4.1.2	11.3.3.4	12.3.1.2	12.2.3.4
11.4.1.3	11.4.3.1	12.3.1.3	12.3.3.1
11.4.1.4	11.4.3.2	12.3.1.4	12.3.3.2
11.1.2.1	11.4.3.3	12.4.1.1	12.3.3.3
11.1.2.2	11.4.3.4	12.4.1.2	12.3.3.4
11.1.2.3	11.1.4.1	12.4.1.3	12.4.3.1
11.1.2.4	11.1.4.2	12.4.1.4	12.4.3.2
11.2.2.1	11.1.4.3	12.1.2.1	12.4.3.3
11.2.2.2	11.1.4.4	12.1.2.2	12.4.3.4

12.1.4.1	13.4.1.3	13.4.3.1	14.3.1.3
12.1.4.2	13.4.1.4	13.4.3.2	14.3.1.4
12.1.4.3	13.1.2.1	13.4.3.3	14.4.1.1
12.1.4.4	13.1.2.2	13.4.3.4	14.4.1.2
12.2.4.1	13.1.2.3	13.1.4.1	14.4.1.3
12.2.4.2	13.1.2.4	13.1.4.2	14.4.1.4
12.2.4.3	13.2.2.1	13.1.4.3	14.1.2.1
12.2.4.4	13.2.2.2	13.1.4.4	14.1.2.2
12.3.4.1	13.2.2.3	13.2.4.1	14.1.2.3
12.3.4.2	13.2.2.4	13.2.4.2	14.1.2.4
12.3.4.3	13.3.2.1	13.2.4.3	14.2.2.1
12.3.4.4	13.3.2.2	13.2.4.4	14.2.2.2
12.4.4.1	13.3.2.3	13.3.4.1	14.2.2.3
12.4.4.2	13.3.2.4	13.3.4.2	14.2.2.4
12.4.4.3	13.4.2.1	13.3.4.3	14.3.2.1
12.4.4.4	13.4.2.2	13.3.4.4	14.3.2.2
13.1.1.1	13.4.2.3	13.4.4.1	14.3.2.3
13.1.1.2	13.4.2.4	13.4.4.2	14.3.2.4
13.1.1.3	13.1.3.1	13.4.4.3	14.4.2.1
13.1.1.4	13.1.3.2	13.4.4.4	14.4.2.2
13.2.1.1	13.1.3.3	14.1.1.1	14.4.2.3
13.2.1.2	13.1.3.4	14.1.1.2	14.4.2.4
13.2.1.3	13.2.3.1	14.1.1.3	14.1.3.1
13.2.1.4	13.2.3.2	14.1.1.4	14.1.3.2
13.3.1.1	13.2.3.3	14.2.1.1	14.1.3.3
13.3.1.2	13.2.3.4	14.2.1.2	14.1.3.4
13.3.1.3	13.3.3.1	14.2.1.3	14.2.3.1
13.3.1.4	13.3.3.2	14.2.1.4	14.2.3.2
13.4.1.1	13.3.3.3	14.3.1.1	14.2.3.3
13.4.1.2	13.3.3.4	14.3.1.2	14.2.3.4

14.3.3.1	15.2.1.3	15.2.3.1	16.1.1.3
14.3.3.2	15.2.1.4	15.2.3.2	16.1.1.4
14.3.3.3	15.3.1.1	15.2.3.3	16.2.1.1
14.3.3.4	15.3.1.2	15.2.3.4	16.2.1.2
14.4.3.1	15.3.1.3	15.3.3.1	16.2.1.3
14.4.3.2	15.3.1.4	15.3.3.2	16.2.1.4
14.4.3.3	15.4.1.1	15.3.3.3	16.3.1.1
14.4.3.4	15.4.1.2	15.3.3.4	16.3.1.2
14.1.4.1	15.4.1.3	15.4.3.1	16.3.1.3
14.1.4.2	15.4.1.4	15.4.3.2	16.3.1.4
14.1.4.3	15.1.2.1	15.4.3.3	16.4.1.1
14.1.4.4	15.1.2.2	15.4.3.4	16.4.1.2
14.2.4.1	15.1.2.3	15.1.4.1	16.4.1.3
14.2.4.2	15.1.2.4	15.1.4.2	16.4.1.4
14.2.4.3	15.2.2.1	15.1.4.3	16.1.2.1
14.2.4.4	15.2.2.2	15.1.4.4	16.1.2.2
14.3.4.1	15.2.2.3	15.2.4.1	16.1.2.3
14.3.4.2	15.2.2.4	15.2.4.2	16.1.2.4
14.3.4.3	15.3.2.1	15.2.4.3	16.2.2.1
14.3.4.4	15.3.2.2	15.2.4.4	16.2.2.2
14.4.4.1	15.3.2.3	15.3.4.1	16.2.2.3
14.4.4.2	15.3.2.4	15.3.4.2	16.2.2.4
14.4.4.3	15.4.2.1	15.3.4.3	16.3.2.1
14.4.4.4	15.4.2.2	15.3.4.4	16.3.2.2
15.1.1.1	15.4.2.3	15.4.4.1	16.3.2.3
15.1.1.2	15.4.2.4	15.4.4.2	16.3.2.4
15.1.1.3	15.1.3.1	15.4.4.3	16.4.2.1
15.1.1.4	15.1.3.2	15.4.4.4	16.4.2.2
15.2.1.1	15.1.3.3	16.1.1.1	16.4.2.3
15.2.1.2	15.1.3.4	16.1.1.2	16.4.2.4

16.1.3.1	16.4.4.3	17.4.2.1	17.3.4.3
16.1.3.2	16.4.4.4	17.4.2.2	17.3.4.4
16.1.3.3	17.1.1.1	17.4.2.3	17.4.4.1
16.1.3.4	17.1.1.2	17.4.2.4	17.4.4.2
16.2.3.1	17.1.1.3	17.1.3.1	17.4.4.3
16.2.3.2	17.1.1.4	17.1.3.2	17.4.4.4
16.2.3.3	17.2.1.1	17.1.3.3	18.1.1.1
16.2.3.4	17.2.1.2	17.1.3.4	18.1.1.2
16.3.3.1	17.2.1.3	17.2.3.1	18.1.1.3
16.3.3.2	17.2.1.4	17.2.3.2	18.1.1.4
16.3.3.3	17.3.1.1	17.2.3.3	18.2.1.1
16.3.3.4	17.3.1.2	17.2.3.4	18.2.1.2
16.4.3.1	17.3.1.3	17.3.3.1	18.2.1.3
16.4.3.2	17.3.1.4	17.3.3.2	18.2.1.4
16.4.3.3	17.4.1.1	17.3.3.3	18.3.1.1
16.4.3.4	17.4.1.2	17.3.3.4	18.3.1.2
16.1.4.1	17.4.1.3	17.4.3.1	18.3.1.3
16.1.4.2	17.4.1.4	17.4.3.2	18.3.1.4
16.1.4.3	17.1.2.1	17.4.3.3	18.4.1.1
16.1.4.4	17.1.2.2	17.4.3.4	18.4.1.2
16.2.4.1	17.1.2.3	17.1.4.1	18.4.1.3
16.2.4.2	17.1.2.4	17.1.4.2	18.4.1.4
16.2.4.3	17.2.2.1	17.1.4.3	18.1.2.1
16.2.4.4	17.2.2.2	17.1.4.4	18.1.2.2
16.3.4.1	17.2.2.3	17.2.4.1	18.1.2.3
16.3.4.2	17.2.2.4	17.2.4.2	18.1.2.4
16.3.4.3	17.3.2.1	17.2.4.3	18.2.2.1
16.3.4.4	17.3.2.2	17.2.4.4	18.2.2.2
16.4.4.1	17.3.2.3	17.3.4.1	18.2.2.3
16.4.4.2	17.3.2.4	17.3.4.2	18.2.2.4

18.3.2.1	18.2.4.3	19.2.2.1	19.1.4.3
18.3.2.2	18.2.4.4	19.2.2.2	19.1.4.4
18.3.2.3	18.3.4.1	19.2.2.3	19.2.4.1
18.3.2.4	18.3.4.2	19.2.2.4	19.2.4.2
18.4.2.1	18.3.4.3	19.3.2.1	19.2.4.3
18.4.2.2	18.3.4.4	19.3.2.2	19.2.4.4
18.4.2.3	18.4.4.1	19.3.2.3	19.3.4.1
18.4.2.4	18.4.4.2	19.3.2.4	19.3.4.2
18.1.3.1	18.4.4.3	19.4.2.1	19.3.4.3
18.1.3.2	18.4.4.4	19.4.2.2	19.3.4.4
18.1.3.3	19.1.1.1	19.4.2.3	19.4.4.1
18.1.3.4	19.1.1.2	19.4.2.4	19.4.4.2
18.2.3.1	19.1.1.3	19.1.3.1	19.4.4.3
18.2.3.2	19.1.1.4	19.1.3.2	19.4.4.4
18.2.3.3	19.2.1.1	19.1.3.3	20.1.1.1
18.2.3.4	19.2.1.2	19.1.3.4	20.1.1.2
18.3.3.1	19.2.1.3	19.2.3.1	20.1.1.3
18.3.3.2	19.2.1.4	19.2.3.2	20.1.1.4
18.3.3.3	19.3.1.1	19.2.3.3	20.2.1.1
18.3.3.4	19.3.1.2	19.2.3.4	20.2.1.2
18.4.3.1	19.3.1.3	19.3.3.1	20.2.1.3
18.4.3.2	19.3.1.4	19.3.3.2	20.2.1.4
18.4.3.3	19.4.1.1	19.3.3.3	20.3.1.1
18.4.3.4	19.4.1.2	19.3.3.4	20.3.1.2
18.1.4.1	19.4.1.3	19.4.3.1	20.3.1.3
18.1.4.2	19.4.1.4	19.4.3.2	20.3.1.4
18.1.4.3	19.1.2.1	19.4.3.3	20.4.1.1
18.1.4.4	19.1.2.2	19.4.3.4	20.4.1.2
18.2.4.1	19.1.2.3	19.1.4.1	20.4.1.3
18.2.4.2	19.1.2.4	19.1.4.2	20.4.1.4

20.1.2.1	20.4.3.3	21.4.1.1	21.3.3.3
20.1.2.2	20.4.3.4	21.4.1.2	21.3.3.4
20.1.2.3	20.1.4.1	21.4.1.3	21.4.3.1
20.1.2.4	20.1.4.2	21.4.1.4	21.4.3.2
20.2.2.1	20.1.4.3	21.1.2.1	21.4.3.3
20.2.2.2	20.1.4.4	21.1.2.2	21.4.3.4
20.2.2.3	20.2.4.1	21.1.2.3	21.1.4.1
20.2.2.4	20.2.4.2	21.1.2.4	21.1.4.2
20.3.2.1	20.2.4.3	21.2.2.1	21.1.4.3
20.3.2.2	20.2.4.4	21.2.2.2	21.1.4.4
20.3.2.3	20.3.4.1	21.2.2.3	21.2.4.1
20.3.2.4	20.3.4.2	21.2.2.4	21.2.4.2
20.4.2.1	20.3.4.3	21.3.2.1	21.2.4.3
20.4.2.2	20.3.4.4	21.3.2.2	21.2.4.4
20.4.2.3	20.4.4.1	21.3.2.3	21.3.4.1
20.4.2.4	20.4.4.2	21.3.2.4	21.3.4.2
20.1.3.1	20.4.4.3	21.4.2.1	21.3.4.3
20.1.3.2	20.4.4.4	21.4.2.2	21.3.4.4
20.1.3.3	21.1.1.1	21.4.2.3	21.4.4.1
20.1.3.4	21.1.1.2	21.4.2.4	21.4.4.2
20.2.3.1	21.1.1.3	21.1.3.1	21.4.4.3
20.2.3.2	21.1.1.4	21.1.3.2	21.4.4.4
20.2.3.3	21.2.1.1	21.1.3.3	22.1.1.1
20.2.3.4	21.2.1.2	21.1.3.4	22.1.1.2
20.3.3.1	21.2.1.3	21.2.3.1	22.1.1.3
20.3.3.2	21.2.1.4	21.2.3.2	22.1.1.4
20.3.3.3	21.3.1.1	21.2.3.3	22.2.1.1
20.3.3.4	21.3.1.2	21.2.3.4	22.2.1.2
20.4.3.1	21.3.1.3	21.3.3.1	22.2.1.3
20.4.3.2	21.3.1.4	21.3.3.2	22.2.1.4

22.3.1.1	22.2.3.3	23.2.1.1	23.1.3.3
22.3.1.2	22.2.3.4	23.2.1.2	23.1.3.4
22.3.1.3	22.3.3.1	23.2.1.3	23.2.3.1
22.3.1.4	22.3.3.2	23.2.1.4	23.2.3.2
22.4.1.1	22.3.3.3	23.3.1.1	23.2.3.3
22.4.1.2	22.3.3.4	23.3.1.2	23.2.3.4
22.4.1.3	22.4.3.1	23.3.1.3	23.3.3.1
22.4.1.4	22.4.3.2	23.3.1.4	23.3.3.2
22.1.2.1	22.4.3.3	23.4.1.1	23.3.3.3
22.1.2.2	22.4.3.4	23.4.1.2	23.3.3.4
22.1.2.3	22.1.4.1	23.4.1.3	23.4.3.1
22.1.2.4	22.1.4.2	23.4.1.4	23.4.3.2
22.2.2.1	22.1.4.3	23.1.2.1	23.4.3.3
22.2.2.2	22.1.4.4	23.1.2.2	23.4.3.4
22.2.2.3	22.2.4.1	23.1.2.3	23.1.4.1
22.2.2.4	22.2.4.2	23.1.2.4	23.1.4.2
22.3.2.1	22.2.4.3	23.2.2.1	23.1.4.3
22.3.2.2	22.2.4.4	23.2.2.2	23.1.4.4
22.3.2.3	22.3.4.1	23.2.2.3	23.2.4.1
22.3.2.4	22.3.4.2	23.2.2.4	23.2.4.2
22.4.2.1	22.3.4.3	23.3.2.1	23.2.4.3
22.4.2.2	22.3.4.4	23.3.2.2	23.2.4.4
22.4.2.3	22.4.4.1	23.3.2.3	23.3.4.1
22.4.2.4	22.4.4.2	23.3.2.4	23.3.4.2
22.1.3.1	22.4.4.3	23.4.2.1	23.3.4.3
22.1.3.2	22.4.4.4	23.4.2.2	23.3.4.4
22.1.3.3	23.1.1.1	23.4.2.3	23.4.4.1
22.1.3.4	23.1.1.2	23.4.2.4	23.4.4.2
22.2.3.1	23.1.1.3	23.1.3.1	23.4.4.3
22.2.3.2	23.1.1.4	23.1.3.2	23.4.4.4

24.1.1.1	24.4.2.3	24.4.4.1	25.3.2.3
24.1.1.2	24.4.2.4	24.4.4.2	25.3.2.4
24.1.1.3	24.1.3.1	24.4.4.3	25.4.2.1
24.1.1.4	24.1.3.2	24.4.4.4	25.4.2.2
24.2.1.1	24.1.3.3	25.1.1.1	25.4.2.3
24.2.1.2	24.1.3.4	25.1.1.2	25.4.2.4
24.2.1.3	24.2.3.1	25.1.1.3	25.1.3.1
24.2.1.4	24.2.3.2	25.1.1.4	25.1.3.2
24.3.1.1	24.2.3.3	25.2.1.1	25.1.3.3
24.3.1.2	24.2.3.4	25.2.1.2	25.1.3.4
24.3.1.3	24.3.3.1	25.2.1.3	25.2.3.1
24.3.1.4	24.3.3.2	25.2.1.4	25.2.3.2
24.4.1.1	24.3.3.3	25.3.1.1	25.2.3.3
24.4.1.2	24.3.3.4	25.3.1.2	25.2.3.4
24.4.1.3	24.4.3.1	25.3.1.3	25.3.3.1
24.4.1.4	24.4.3.2	25.3.1.4	25.3.3.2
24.1.2.1	24.4.3.3	25.4.1.1	25.3.3.3
24.1.2.2	24.4.3.4	25.4.1.2	25.3.3.4
24.1.2.3	24.1.4.1	25.4.1.3	25.4.3.1
24.1.2.4	24.1.4.2	25.4.1.4	25.4.3.2
24.2.2.1	24.1.4.3	25.1.2.1	25.4.3.3
24.2.2.2	24.1.4.4	25.1.2.2	25.4.3.4
24.2.2.3	24.2.4.1	25.1.2.3	25.1.4.1
24.2.2.4	24.2.4.2	25.1.2.4	25.1.4.2
24.3.2.1	24.2.4.3	25.2.2.1	25.1.4.3
24.3.2.2	24.2.4.4	25.2.2.2	25.1.4.4
24.3.2.3	24.3.4.1	25.2.2.3	25.2.4.1
24.3.2.4	24.3.4.2	25.2.2.4	25.2.4.2
24.4.2.1	24.3.4.3	25.3.2.1	25.2.4.3
24.4.2.2	24.3.4.4	25.3.2.2	25.2.4.4

25.3.4.1	26.2.2.3	26.2.4.1	27.1.2.3
25.3.4.2	26.2.2.4	26.2.4.2	27.1.2.4
25.3.4.3	26.3.2.1	26.2.4.3	27.2.2.1
25.3.4.4	26.3.2.2	26.2.4.4	27.2.2.2
25.4.4.1	26.3.2.3	26.3.4.1	27.2.2.3
25.4.4.2	26.3.2.4	26.3.4.2	27.2.2.4
25.4.4.3	26.4.2.1	26.3.4.3	27.3.2.1
25.4.4.4	26.4.2.2	26.3.4.4	27.3.2.2
26.1.1.1	26.4.2.3	26.4.4.1	27.3.2.3
26.1.1.2	26.4.2.4	26.4.4.2	27.3.2.4
26.1.1.3	26.1.3.1	26.4.4.3	27.4.2.1
26.1.1.4	26.1.3.2	26.4.4.4	27.4.2.2
26.2.1.1	26.1.3.3	27.1.1.1	27.4.2.3
26.2.1.2	26.1.3.4	27.1.1.2	27.4.2.4
26.2.1.3	26.2.3.1	27.1.1.3	27.1.3.1
26.2.1.4	26.2.3.2	27.1.1.4	27.1.3.2
26.3.1.1	26.2.3.3	27.2.1.1	27.1.3.3
26.3.1.2	26.2.3.4	27.2.1.2	27.1.3.4
26.3.1.3	26.3.3.1	27.2.1.3	27.2.3.1
26.3.1.4	26.3.3.2	27.2.1.4	27.2.3.2
26.4.1.1	26.3.3.3	27.3.1.1	27.2.3.3
26.4.1.2	26.3.3.4	27.3.1.2	27.2.3.4
26.4.1.3	26.4.3.1	27.3.1.3	27.3.3.1
26.4.1.4	26.4.3.2	27.3.1.4	27.3.3.2
26.1.2.1	26.4.3.3	27.4.1.1	27.3.3.3
26.1.2.2	26.4.3.4	27.4.1.2	27.3.3.4
26.1.2.3	26.1.4.1	27.4.1.3	27.4.3.1
26.1.2.4	26.1.4.2	27.4.1.4	27.4.3.2
26.2.2.1	26.1.4.3	27.1.2.1	27.4.3.3
26.2.2.2	26.1.4.4	27.1.2.2	27.4.3.4

27.1.4.1	28.4.1.3	28.4.3.1	29.3.1.3
27.1.4.2	28.4.1.4	28.4.3.2	29.3.1.4
27.1.4.3	28.1.2.1	28.4.3.3	29.4.1.1
27.1.4.4	28.1.2.2	28.4.3.4	29.4.1.2
27.2.4.1	28.1.2.3	28.1.4.1	29.4.1.3
27.2.4.2	28.1.2.4	28.1.4.2	29.4.1.4
27.2.4.3	28.2.2.1	28.1.4.3	29.1.2.1
27.2.4.4	28.2.2.2	28.1.4.4	29.1.2.2
27.3.4.1	28.2.2.3	28.2.4.1	29.1.2.3
27.3.4.2	28.2.2.4	28.2.4.2	29.1.2.4
27.3.4.3	28.3.2.1	28.2.4.3	29.2.2.1
27.3.4.4	28.3.2.2	28.2.4.4	29.2.2.2
27.4.4.1	28.3.2.3	28.3.4.1	29.2.2.3
27.4.4.2	28.3.2.4	28.3.4.2	29.2.2.4
27.4.4.3	28.4.2.1	28.3.4.3	29.3.2.1
27.4.4.4	28.4.2.2	28.3.4.4	29.3.2.2
28.1.1.1	28.4.2.3	28.4.4.1	29.3.2.3
28.1.1.2	28.4.2.4	28.4.4.2	29.3.2.4
28.1.1.3	28.1.3.1	28.4.4.3	29.4.2.1
28.1.1.4	28.1.3.2	28.4.4.4	29.4.2.2
28.2.1.1	28.1.3.3	29.1.1.1	29.4.2.3
28.2.1.2	28.1.3.4	29.1.1.2	29.4.2.4
28.2.1.3	28.2.3.1	29.1.1.3	29.1.3.1
28.2.1.4	28.2.3.2	29.1.1.4	29.1.3.2
28.3.1.1	28.2.3.3	29.2.1.1	29.1.3.3
28.3.1.2	28.2.3.4	29.2.1.2	29.1.3.4
28.3.1.3	28.3.3.1	29.2.1.3	29.2.3.1
28.3.1.4	28.3.3.2	29.2.1.4	29.2.3.2
28.4.1.1	28.3.3.3	29.3.1.1	29.2.3.3
28.4.1.2	28.3.3.4	29.3.1.2	29.2.3.4

29.3.3.1	30.2.1.3	30.2.3.1	31.1.1.3
29.3.3.2	30.2.1.4	30.2.3.2	31.1.1.4
29.3.3.3	30.3.1.1	30.2.3.3	31.2.1.1
29.3.3.4	30.3.1.2	30.2.3.4	31.2.1.2
29.4.3.1	30.3.1.3	30.3.3.1	31.2.1.3
29.4.3.2	30.3.1.4	30.3.3.2	31.2.1.4
29.4.3.3	30.4.1.1	30.3.3.3	31.3.1.1
29.4.3.4	30.4.1.2	30.3.3.4	31.3.1.2
29.1.4.1	30.4.1.3	30.4.3.1	31.3.1.3
29.1.4.2	30.4.1.4	30.4.3.2	31.3.1.4
29.1.4.3	30.1.2.1	30.4.3.3	31.4.1.1
29.1.4.4	30.1.2.2	30.4.3.4	31.4.1.2
29.2.4.1	30.1.2.3	30.1.4.1	31.4.1.3
29.2.4.2	30.1.2.4	30.1.4.2	31.4.1.4
29.2.4.3	30.2.2.1	30.1.4.3	31.1.2.1
29.2.4.4	30.2.2.2	30.1.4.4	31.1.2.2
29.3.4.1	30.2.2.3	30.2.4.1	31.1.2.3
29.3.4.2	30.2.2.4	30.2.4.2	31.1.2.4
29.3.4.3	30.3.2.1	30.2.4.3	31.2.2.1
29.3.4.4	30.3.2.2	30.2.4.4	31.2.2.2
29.4.4.1	30.3.2.3	30.3.4.1	31.2.2.3
29.4.4.2	30.3.2.4	30.3.4.2	31.2.2.4
29.4.4.3	30.4.2.1	30.3.4.3	31.3.2.1
29.4.4.4	30.4.2.2	30.3.4.4	31.3.2.2
30.1.1.1	30.4.2.3	30.4.4.1	31.3.2.3
30.1.1.2	30.4.2.4	30.4.4.2	31.3.2.4
30.1.1.3	30.1.3.1	30.4.4.3	31.4.2.1
30.1.1.4	30.1.3.2	30.4.4.4	31.4.2.2
30.2.1.1	30.1.3.3	31.1.1.1	31.4.2.3
30.2.1.2	30.1.3.4	31.1.1.2	31.4.2.4

31.1.3.1	31.4.4.3	32.4.2.1	32.3.4.3
31.1.3.2	31.4.4.4	32.4.2.2	32.3.4.4
31.1.3.3	32.1.1.1	32.4.2.3	32.4.4.1
31.1.3.4	32.1.1.2	32.4.2.4	32.4.4.2
31.2.3.1	32.1.1.3	32.1.3.1	32.4.4.3
31.2.3.2	32.1.1.4	32.1.3.2	32.4.4.4
31.2.3.3	32.2.1.1	32.1.3.3	33.1.1.1
31.2.3.4	32.2.1.2	32.1.3.4	33.1.1.2
31.3.3.1	32.2.1.3	32.2.3.1	33.1.1.3
31.3.3.2	32.2.1.4	32.2.3.2	33.1.1.4
31.3.3.3	32.3.1.1	32.2.3.3	33.2.1.1
31.3.3.4	32.3.1.2	32.2.3.4	33.2.1.2
31.4.3.1	32.3.1.3	32.3.3.1	33.2.1.3
31.4.3.2	32.3.1.4	32.3.3.2	33.2.1.4
31.4.3.3	32.4.1.1	32.3.3.3	33.3.1.1
31.4.3.4	32.4.1.2	32.3.3.4	33.3.1.2
31.1.4.1	32.4.1.3	32.4.3.1	33.3.1.3
31.1.4.2	32.4.1.4	32.4.3.2	33.3.1.4
31.1.4.3	32.1.2.1	32.4.3.3	33.4.1.1
31.1.4.4	32.1.2.2	32.4.3.4	33.4.1.2
31.2.4.1	32.1.2.3	32.1.4.1	33.4.1.3
31.2.4.2	32.1.2.4	32.1.4.2	33.4.1.4
31.2.4.3	32.2.2.1	32.1.4.3	33.1.2.1
31.2.4.4	32.2.2.2	32.1.4.4	33.1.2.2
31.3.4.1	32.2.2.3	32.2.4.1	33.1.2.3
31.3.4.2	32.2.2.4	32.2.4.2	33.1.2.4
31.3.4.3	32.3.2.1	32.2.4.3	33.2.2.1
31.3.4.4	32.3.2.2	32.2.4.4	33.2.2.2
31.4.4.1	32.3.2.3	32.3.4.1	33.2.2.3
31.4.4.2	32.3.2.4	32.3.4.2	33.2.2.4

33.3.2.1	33.2.4.3	34.2.2.1	34.1.4.3
33.3.2.2	33.2.4.4	34.2.2.2	34.1.4.4
33.3.2.3	33.3.4.1	34.2.2.3	34.2.4.1
33.3.2.4	33.3.4.2	34.2.2.4	34.2.4.2
33.4.2.1	33.3.4.3	34.3.2.1	34.2.4.3
33.4.2.2	33.3.4.4	34.3.2.2	34.2.4.4
33.4.2.3	33.4.4.1	34.3.2.3	34.3.4.1
33.4.2.4	33.4.4.2	34.3.2.4	34.3.4.2
33.1.3.1	33.4.4.3	34.4.2.1	34.3.4.3
33.1.3.2	33.4.4.4	34.4.2.2	34.3.4.4
33.1.3.3	34.1.1.1	34.4.2.3	34.4.4.1
33.1.3.4	34.1.1.2	34.4.2.4	34.4.4.2
33.2.3.1	34.1.1.3	34.1.3.1	34.4.4.3
33.2.3.2	34.1.1.4	34.1.3.2	34.4.4.4
33.2.3.3	34.2.1.1	34.1.3.3	35.1.1.1
33.2.3.4	34.2.1.2	34.1.3.4	35.1.1.2
33.3.3.1	34.2.1.3	34.2.3.1	35.1.1.3
33.3.3.2	34.2.1.4	34.2.3.2	35.1.1.4
33.3.3.3	34.3.1.1	34.2.3.3	35.2.1.1
33.3.3.4	34.3.1.2	34.2.3.4	35.2.1.2
33.4.3.1	34.3.1.3	34.3.3.1	35.2.1.3
33.4.3.2	34.3.1.4	34.3.3.2	35.2.1.4
33.4.3.3	34.4.1.1	34.3.3.3	35.3.1.1
33.4.3.4	34.4.1.2	34.3.3.4	35.3.1.2
33.1.4.1	34.4.1.3	34.4.3.1	35.3.1.3
33.1.4.2	34.4.1.4	34.4.3.2	35.3.1.4
33.1.4.3	34.1.2.1	34.4.3.3	35.4.1.1
33.1.4.4	34.1.2.2	34.4.3.4	35.4.1.2
33.2.4.1	34.1.2.3	34.1.4.1	35.4.1.3
33.2.4.2	34.1.2.4	34.1.4.2	35.4.1.4

35.1.2.1	35.4.3.3	36.4.1.1	36.3.3.3
35.1.2.2	35.4.3.4	36.4.1.2	36.3.3.4
35.1.2.3	35.1.4.1	36.4.1.3	36.4.3.1
35.1.2.4	35.1.4.2	36.4.1.4	36.4.3.2
35.2.2.1	35.1.4.3	36.1.2.1	36.4.3.3
35.2.2.2	35.1.4.4	36.1.2.2	36.4.3.4
35.2.2.3	35.2.4.1	36.1.2.3	36.1.4.1
35.2.2.4	35.2.4.2	36.1.2.4	36.1.4.2
35.3.2.1	35.2.4.3	36.2.2.1	36.1.4.3
35.3.2.2	35.2.4.4	36.2.2.2	36.1.4.4
35.3.2.3	35.3.4.1	36.2.2.3	36.2.4.1
35.3.2.4	35.3.4.2	36.2.2.4	36.2.4.2
35.4.2.1	35.3.4.3	36.3.2.1	36.2.4.3
35.4.2.2	35.3.4.4	36.3.2.2	36.2.4.4
35.4.2.3	35.4.4.1	36.3.2.3	36.3.4.1
35.4.2.4	35.4.4.2	36.3.2.4	36.3.4.2
35.1.3.1	35.4.4.3	36.4.2.1	36.3.4.3
35.1.3.2	35.4.4.4	36.4.2.2	36.3.4.4
35.1.3.3	36.1.1.1	36.4.2.3	36.4.4.1
35.1.3.4	36.1.1.2	36.4.2.4	36.4.4.2
35.2.3.1	36.1.1.3	36.1.3.1	36.4.4.3
35.2.3.2	36.1.1.4	36.1.3.2	36.4.4.4
35.2.3.3	36.2.1.1	36.1.3.3	37.1.1.1
35.2.3.4	36.2.1.2	36.1.3.4	37.1.1.2
35.3.3.1	36.2.1.3	36.2.3.1	37.1.1.3
35.3.3.2	36.2.1.4	36.2.3.2	37.1.1.4
35.3.3.3	36.3.1.1	36.2.3.3	37.2.1.1
35.3.3.4	36.3.1.2	36.2.3.4	37.2.1.2
35.4.3.1	36.3.1.3	36.3.3.1	37.2.1.3
35.4.3.2	36.3.1.4	36.3.3.2	37.2.1.4

37.3.1.1	37.2.3.3	38.2.1.1	38.1.3.3
37.3.1.2	37.2.3.4	38.2.1.2	38.1.3.4
37.3.1.3	37.3.3.1	38.2.1.3	38.2.3.1
37.3.1.4	37.3.3.2	38.2.1.4	38.2.3.2
37.4.1.1	37.3.3.3	38.3.1.1	38.2.3.3
37.4.1.2	37.3.3.4	38.3.1.2	38.2.3.4
37.4.1.3	37.4.3.1	38.3.1.3	38.3.3.1
37.4.1.4	37.4.3.2	38.3.1.4	38.3.3.2
37.1.2.1	37.4.3.3	38.4.1.1	38.3.3.3
37.1.2.2	37.4.3.4	38.4.1.2	38.3.3.4
37.1.2.3	37.1.4.1	38.4.1.3	38.4.3.1
37.1.2.4	37.1.4.2	38.4.1.4	38.4.3.2
37.2.2.1	37.1.4.3	38.1.2.1	38.4.3.3
37.2.2.2	37.1.4.4	38.1.2.2	38.4.3.4
37.2.2.3	37.2.4.1	38.1.2.3	38.1.4.1
37.2.2.4	37.2.4.2	38.1.2.4	38.1.4.2
37.3.2.1	37.2.4.3	38.2.2.1	38.1.4.3
37.3.2.2	37.2.4.4	38.2.2.2	38.1.4.4
37.3.2.3	37.3.4.1	38.2.2.3	38.2.4.1
37.3.2.4	37.3.4.2	38.2.2.4	38.2.4.2
37.4.2.1	37.3.4.3	38.3.2.1	38.2.4.3
37.4.2.2	37.3.4.4	38.3.2.2	38.2.4.4
37.4.2.3	37.4.4.1	38.3.2.3	38.3.4.1
37.4.2.4	37.4.4.2	38.3.2.4	38.3.4.2
37.1.3.1	37.4.4.3	38.4.2.1	38.3.4.3
37.1.3.2	37.4.4.4	38.4.2.2	38.3.4.4
37.1.3.3	38.1.1.1	38.4.2.3	38.4.4.1
37.1.3.4	38.1.1.2	38.4.2.4	38.4.4.2
37.2.3.1	38.1.1.3	38.1.3.1	38.4.4.3
37.2.3.2	38.1.1.4	38.1.3.2	38.4.4.4

39.1.1.1	39.4.2.3	39.4.4.1	40.3.2.3
39.1.1.2	39.4.2.4	39.4.4.2	40.3.2.4
39.1.1.3	39.1.3.1	39.4.4.3	40.4.2.1
39.1.1.4	39.1.3.2	39.4.4.4	40.4.2.2
39.2.1.1	39.1.3.3	40.1.1.1	40.4.2.3
39.2.1.2	39.1.3.4	40.1.1.2	40.4.2.4
39.2.1.3	39.2.3.1	40.1.1.3	40.1.3.1
39.2.1.4	39.2.3.2	40.1.1.4	40.1.3.2
39.3.1.1	39.2.3.3	40.2.1.1	40.1.3.3
39.3.1.2	39.2.3.4	40.2.1.2	40.1.3.4
39.3.1.3	39.3.3.1	40.2.1.3	40.2.3.1
39.3.1.4	39.3.3.2	40.2.1.4	40.2.3.2
39.4.1.1	39.3.3.3	40.3.1.1	40.2.3.3
39.4.1.2	39.3.3.4	40.3.1.2	40.2.3.4
39.4.1.3	39.4.3.1	40.3.1.3	40.3.3.1
39.4.1.4	39.4.3.2	40.3.1.4	40.3.3.2
39.1.2.1	39.4.3.3	40.4.1.1	40.3.3.3
39.1.2.2	39.4.3.4	40.4.1.2	40.3.3.4
39.1.2.3	39.1.4.1	40.4.1.3	40.4.3.1
39.1.2.4	39.1.4.2	40.4.1.4	40.4.3.2
39.2.2.1	39.1.4.3	40.1.2.1	40.4.3.3
39.2.2.2	39.1.4.4	40.1.2.2	40.4.3.4
39.2.2.3	39.2.4.1	40.1.2.3	40.1.4.1
39.2.2.4	39.2.4.2	40.1.2.4	40.1.4.2
39.3.2.1	39.2.4.3	40.2.2.1	40.1.4.3
39.3.2.2	39.2.4.4	40.2.2.2	40.1.4.4
39.3.2.3	39.3.4.1	40.2.2.3	40.2.4.1
39.3.2.4	39.3.4.2	40.2.2.4	40.2.4.2
39.4.2.1	39.3.4.3	40.3.2.1	40.2.4.3
39.4.2.2	39.3.4.4	40.3.2.2	40.2.4.4

40.3.4.1

40.3.4.2

40.3.4.3

40.3.4.4

40.4.4.1

40.4.4.2

40.4.4.3

40.4.4.4

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- WO 02060926 A [0007]
- WO 03064416 A [0007]
- WO 03064455 A [0007]
- WO 9817679 A [0007]
- WO 03064456 A [0007]
- WO 03066103 A [0007]
- WO 03099316 A [0007]
- WO 03053349 A [0007]
- WO 0059929 A [0007]
- US 2004048802 A [0007]
- US 2003186895 A [0007]
- US 2003224977 A [0007]
- US 6608027 B [0007]
- WO 03099274 A [0007]
- WO 0009543 A [0007]
- WO 9907733 A [0007]
- US 4816570 A [0041]
- US 4968788 A [0041] [0082]
- US 5663159 A [0041] [0211]
- US 5792756 A [0041]
- WO 9119721 A, Glazier [0043]

- US 6312662 B, Erion [0043]
- WO 9507920 A [0077] [0086] [0087] [0088]
- WO 9421604 A [0079]
- EP 632048 A [0081]
- WO 9615111 A, Hoye, T. [0201]
- US 20020103378 A1, Ellis [0213]
- US 6018049 A, Hajima [0213]

Literatura não relacionada com patentes, citada na descrição

- *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, vol. 13, 2745-2748 [0007]
- **Paquette, Leo A.** Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. W.A. Benjamin, 1968 [0033] [0057]
- The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs. John Wiley & Sons, 1950, vol. 13, 14, [0033]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, vol. 82, 5566 [0033] [0057]
- Design and Application of Prodrugs. **Bundgaard, Hans.** A Textbook of Drug Design and Development. Harwood Academic Publishers, 1991, 113-191 [0040]
- **Farquhar et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1983, vol. 72, 324 [0041]
- **De Lombaert et al.** *J. Med. Chem.*, 1994, vol. 37, 498 [0043]
- **Khamnei ; Torrence.** *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 4109-4115 [0043]
- **Mitchell et al.** *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1992, vol. II, 2345 [0043]
- **Puech et al.** *Antiviral Res.*, 1993, vol. 22, 155-174 [0043]
- **Benzaria et al.** *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 4958 [0043]
- **Theodora W. Greene.** Protective Groups in Organic Chemistry. John Wiley & Sons, Inc, 1991 [0044] [0085]
- The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs. John Wiley & Sons, 1950, vol. 13, 14, [0057]

- McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms. McGraw-Hill Book Company, 1984 [0068]
- **Elie, E. ; Wilen, S.** Stereochemistry of Organic Compounds. John Wiley & Sons, Inc, 1994 [0068]
- **Theodora W. Greene.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Inc, 1991 [0072]
- **Kocienski, Philip J.** Protecting Groups. Georg Thieme Verlag, 1994 [0072] [0085]
- Protecting Groups: An Overview. 1-20 [0072] [0085]
- Hydroxyl Protecting Groups. 21-94 [0072] [0085]
- Diol Protecting Groups. 95-117 [0072] [0085]
- Carboxyl Protecting Groups. 118-154 [0072] [0085]
- Carbonyl Protecting Groups. 155-184 [0072] [0085]
- **Clayton et al.** *Antimicrob. Agents Chemo.*, 1974, vol. 5 (6), 670-671 [0078]
- **Sakamoto et al.** *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, vol. 32 (6), 2241-2248 [0078]
- **Alexander, J. et al.** *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 480-486 [0096]
- **Bai, J.P.F.** *Pharm Res.*, 1992, vol. 9, 969-978 [0124]
- **Smith R. et al.** *Blood*, 2003, vol. 102 (7), 2532-2540 [0134]
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. 1986 [0152]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, [0154]
- **Ian T. Harrison ; Shuyen Harrison.** Compendium of Organic Synthetic Methods. John Wiley & Sons, 1971, vol. 1 [0188]
- **Ian T. Harrison ; Shuyen Harrison.** COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS. 1974, vol. 2 [0188]
- **Louis S. Hegedus ; Leroy Wade.** COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS. 1977, vol. 3 [0188]

- **Leroy G. Wade, jr.** COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS. 1980, vol. 4 [0188]
- **Leroy G. Wade, Jr.** COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS. 1984, vol. 5 [0188]
- **Michael B. Smith.** COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS. vol. 6 [0188]
- **March, J.** Advanced Organic Chemistry, Third Edition. John Wiley & Sons, 1985 [0188]
- Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. Pergamon Press, 1993, vol. 9 [0188]
- **E. L. Eliel.** Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw Hill, 1962 [0199]
- **Lochmuller, C. H. J.** *Chromatogr.*, 1975, vol. 113 (3), 283-302 [0199]
- **Eliel, E. ; Wilen, S.** Stereochemistry of OrganicCompounds. John Wiley & Sons, Inc, 1994, 322 [0201]
- **Jacob III.** *J. Org. Chem.*, 1982, vol. 47, 4165 [0201]
- Chiral Liquid Chromatography. Chapman and Hall, 1989 [0201]
- **Okamoto.** *J. of Chromatogr.*, 1990, vol. 513, 375-378 [0201]
- Organic Phosphorus Compounds. Wiley, 1976, 9ff [0204]
- **Wissner et al.** *J. Med Chem.*, 1992, vol. 35, 1650 [0205]
- **Anderson et al.** *J. Org. Chem.*, 1984, vol. 49, 1304 [0205]
- **Patois et al.** *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1990, vol. I, 1577 [0205]
- **Silverburg et al.** *Tetrahedron lett.*, 1996, vol. 37, 771-774 [0205]
- **Watanabe et al.** *Tetrahedron lett.*, 1988, vol. 29, 5763-66 [0205]
- **Mitsunobu.** *Synthesis*, 1981, 1 [0206]
- **Campbell.** *J. Org. Chem.*, 1992, vol. 57, 6331 [0206]

- **Alexander et al.** *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1994, vol. 59, 1853 [0206]
- **Casara et al.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1992, vol. 2, 145 [0206]
- **Ohashi et al.** *Tetrahedron Lett.*, 1988, vol. 29, 1189 [0206]
- **Campagne et al.** *Tetrahedron Lett.*, 1993, vol. 34, 6743 [0206]
- **Balthazar et al.** *J. Org. Chem.*, 1980, vol. 45, 5425 [0207]
- **Petrakis et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, vol. 109, 2831 [0207]
- **Lu et al.** *Synthesis*, 1987, 726 [0207]
- **Melvin.** *Tetrahedron Lett.*, 1981, vol. 22, 3375 [0207]
- **Casteel et al.** *Synthesis*, 1991, 691 [0207]
- **Redmore.** *J. Org. Chem.*, 1970, vol. 35, 4114 [0207]
- *J. Org. Chem.*, 1995, vol. 60, 2946 [0208] [0234]
- *J. Org. Chem.*, 1973, vol. 38, 3224 [0208]
- *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1979, 739 [0209]
- *Helv. Chim. Acta.*, 1985, vol. 68, 618 [0209]
- *J. Org. Chem.*, 1959, vol. 24, 434 [0209]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, vol. 78, 2336 [0209]
- *Organic Phosphorus Compounds.* Wiley, 1976, 17 [0210] [0239]
- **Quast et al.** *Synthesis*, 1974, 490 [0211]
- **Stowell et al.** *Tetrahedron Lett.*, 1990, 3261 [0211]
- *Comprehensive Organic Functional Group Transformations.* Pergamon, 1995, vol. 6, 416ff [0213]
- **S. R. Sandler ; W. Karo.** *Organic Functional Group Preparations.* Academic Press, 1986, 260ff [0213]
- *Org. Syn. Coll.*, 1965, vol. 3, 167 [0215]
- *Org. Syn. Coll.*, 1988, vol. 6, 715 [0215]
- *J. Med. Chem.*, 1989, vol. 32, 357 [0216]
- *Can. J. Chem.*, 1982, vol. 60, 976 [0217]

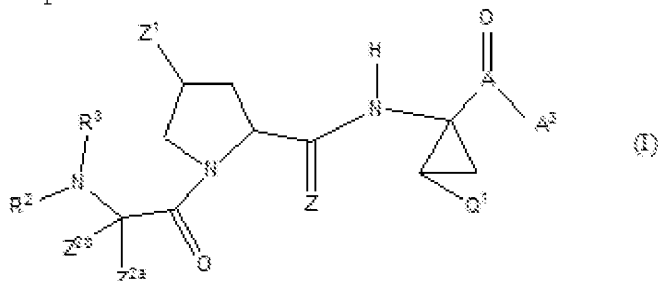
- *Syn.*, 1986, 303 [0217]
- *Chem. Ber.*, 1985, vol. 118, 468 [0217]
- *Tet. Lett.*, 2001, vol. 42, 5227 [0218]
- *Synthesis*, 1977, 704 [0219]
- *Synthesis*, 1993, 908 [0220]
- *Tet. Lett.*, 1992, 2781 [0220]
- *Tet. Lett.*, 1991, 4251 [0220]
- *Synthesis*, 1993, 103 [0220]
- *Synthesis*, 1982, 404 [0221]
- **R. B. Wagner ; H. D. Zook.** *Synthetic Organic Chemistry.* Wiley, 1953, 647 [0222]
- **R. B. Wagner ; H. D. Zook.** *Synthetic Organic Chemistry.* Wiley, 1953, 645 [0223]
- *Chem. Lett.*, 1972, 373 [0224]
- *J. Gen. Chem. USSR*, 1983, vol. 53, 480 [0226]
- *Zh. Obschei Khim.*, 1958, vol. 28, 1063 [0226] [0240]
- *J. Org. Chem.*, 1994, vol. 59, 6144 [0226]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, vol. 116, 3251 [0226]
- *J. Org. Chem.*, 2001, vol. 66, 329 [0226] [0272]
- *J. Med. Chem.*, 1995, vol. 38, 1372 [0226] [0231] [0278]
- *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 312 [0227]
- *Nucleosides & Nucleotides*, 2000, vol. 19, 1885 [0227] [0228]
- *Tet. Lett.*, 1996, 7857 [0227]
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, vol. 8, 663 [0227]
- *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 312 [0228]
- *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1987, vol. 52, 2792 [0228]
- *Tet. Lett.*, 2001, vol. 42, 8841 [0228] [0257]
- *J. Org. Chem.*, 1995, vol. 60, 5214 [0229] [0233]
- *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40, 3842 [0229] [0230]
- *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 4958 [0229]

- *J. Org. Chem.*, 1984, vol. 49, 1158 [0229]
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, vol. 8, 1013 [0229]
- *Tet. Lett.*, 1996, vol. 37, 3997 [0229]
- *Nucleosides Nucleotides*, 1995, vol. 14, 871 [0229]
- *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 31, 1305 [0229]
- *Org. Lett.*, 2001, vol. 3, 643 [0230]
- *Anal. Chem.*, 1987, vol. 59, 1056 [0231] [0278]
- *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I*, 1993, vol. 19, 2303 [0231]
- *Tet. Lett.*, 2002, vol. 43, 1161 [0231]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, vol. 79, 3575 [0233]
- *J. Med. Chem.*, 1995, vol. 38, 2742 [0233]
- *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40 (23), 3842 [0234]
- *J. Med. Chem.*, 1995, vol. 38, 2742 [0234]
- *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 1063 [0237]
- *J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45, 1284 [0239] [0272]
- *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312 [0239] [0242]
- *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, vol. 10, 1885 [0239]
- *Tet. Letters.*, 1994, vol. 35, 4097 [0245]
- *Organic Phosphorus Compounds*. Wiley, 1976 [0247]
- *J. Gen. Chem. USSR.*, 1983, vol. 32, 367 [0254]
- *Synlett.*, 1998, vol. 1, 73 [0262]
- *Aust. J. Chem.*, 1963, 609 [0266]
- *Tet.*, 1999, vol. 55, 12997 [0266]
- *Ong. Lett.*, 2001, 643 [0269]
- *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, vol. 19, 1885 [0272]
- *J. Med. Chem.*, 1995, vol. 38, 4648 [0276]
- *Syn. Comm.*, 1995, vol. 25, 3565 [0278]
- *Chem.*, 1987, vol. 59, 1056 [0286]
- *J. Org. Chem.*, 1999, vol. 64, 12 [0293]
- *J. Org. Chem.*, 1992, vol. 57, 5813 [0293]
- *Syn. Lett.*, 1997, vol. 8, 893 [0293]

- *Tetrahedron Lett.*, 1980, vol. 21, 1623 **[0293]**

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I:



ou um sal, enantiómero ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^1 é independentemente seleccionado de H, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, halogéneo, haloalquilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, $-C(O)NHS(O)_2-$ ou $-S(O)_2-$, opcionalmente substituído por um ou mais A^3 ;

R^2 é $-C(Y^1)(A^3)$,

R^3 é H ou alquilo(C_{1-6});

Y^1 é independentemente O, S, $N(A^3)$,

Z é O

Z^1 é $-Y^1-A^3$;

Z^{2a} é H, alquilo(C_{1-10}), alcenilo(C_{2-10}) ou alcinilo(C_{2-10}) ou Z^{2a} opcionalmente forma um ciclo com Q^1 ;

Z^{2b} é H, alquilo(C_{1-6}), alcenilo(C_{2-8}) ou alcinilo(C_{2-8});

Q^1 é alquilo(C_{1-8}), alcenilo(C_{2-8}) ou alcinilo(C_{2-8});

A^3 é independentemente seleccionado de $-OH$, $-C(O)OH$, alquilo, alcenilo, alcinilo, amino, amido, imido, imino, halogéneo, CF_3 , CH_2CF_3 , cicloalquilo, nitro, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxilo, heterociclo, heteroarilo, $-C(A^2)_3$, $-C(A^2)_2-$

$C(O)A^2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-(CH_2)_m$ -heterociclo, $(CH_2)_mC(O)O$ alquilo, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ alquilo, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -alquilo, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -alquilo, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -cicloalquilo, $N(H)C(Me)C(O)O$ -alquilo ou alcoxi arilsulfonamida,

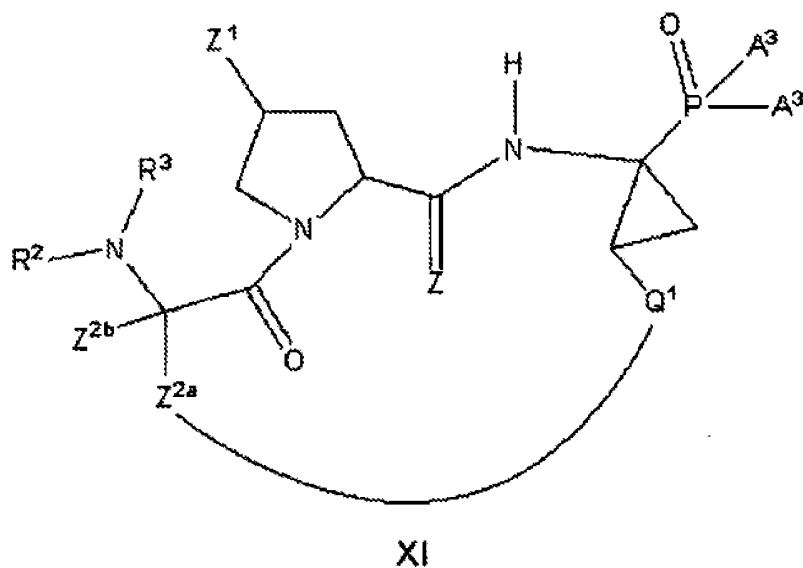
em que cada A^3 pode ser opcionalmente substituído por 1 a 4 $-R^1$, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, carbociclo, heterociclo, aralquilo, arilsulfonamida, arilalquilsulfonamida, ariloxilo sulfonamida, ariloxilo alquilsulfonamida, ariloxilo arilsulfonamida, alquil sulfonamida, alquiloxi sulfonamida, alquiloxi alquilsulfonamida, $-(CH_2)_m$ heterociclo, $-(CH_2)_m-C(O)_m$ -alquilo, $O(CH_2)_mC(O)O$ alquilo, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -alquilo, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -alquilo, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -cicloalquilo, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -alquilo ou alcoxi arilsulfonamida, opcionalmente substituída por R^1 ;

A^2 é independentemente selecionado de H, alquilo, alcenilo, alcinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxilo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonamida ou arilsulfonamida; e

m é 0 a 6,

em que, salvo indicação em contrário, alquilo é alquilo(C_{1-18}); alcenilo é alcenilo(C_{2-18}); alcinilo é alcinilo(C_{2-18}), cicloalquilo é cicloalquilo(C_{3-7}); arilo é arilo(C_{6-20}); aralquilo é aralquilo(C_{6-20}); alcoxi é alcoxi(C_{1-18}); carbociclo é um monociclo(C_{3-7}), biciclo(C_{7-12}) ou um policiclo saturado, insaturado ou aromático com até 20 átomos de carbono; heterociclo é um carbociclo tal como anteriormente definido, em que 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono foram substituídos por O, N ou S.

2. composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula XI:



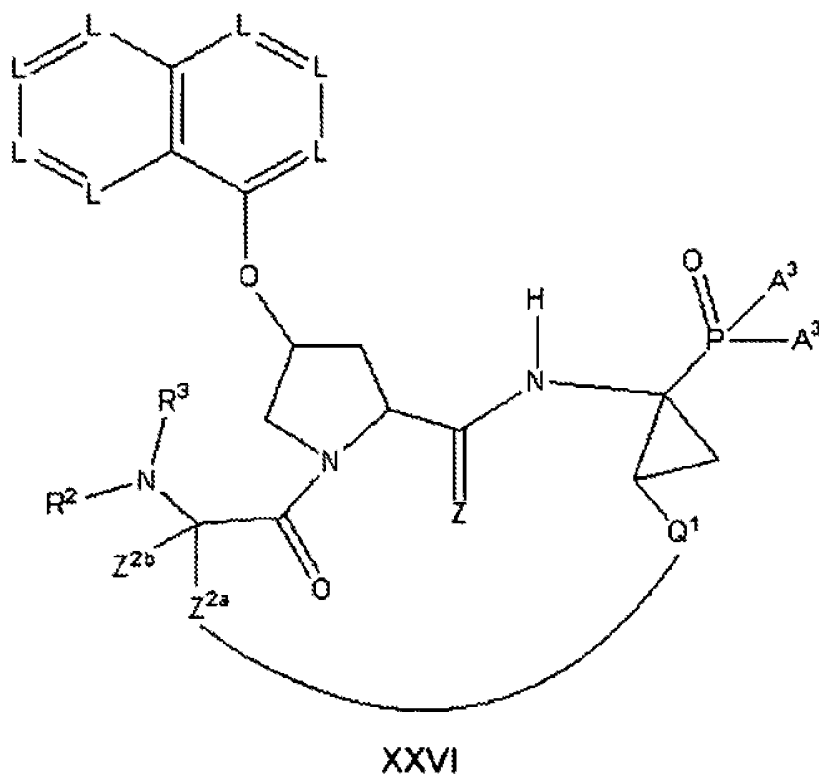
ou um sal, enantiômero ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde,

R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^1 , Z^{2b} , m , A^3 e A^2 são como definido na reivindicação 1 e

Z^{2a} forma um ciclo com Q^1 .

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que Z^1 é $O-A^3$.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2 com a fórmula XXVI



ou um sal, enantiômero ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde,

R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , m , A^3 e A^2 são como definido na reivindicação 2 e

L é seleccionado independentemente de C ou N , desde que não existam mais de três N consecutivos, cada um opcionalmente substituído por um ou mais A^3 .

5. Composição farmacêutica compreendendo o composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5 para uso no tratamento de distúrbios associados a VHC.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5 ou 6, contendo adicionalmente um análogo de nucleósido.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5 ou 6, contendo adicionalmente um interferão ou interferão peguilado.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, em que o referido análogo de nucleósido é selecionado de ribavirina, viramidina, levovirina, um L-nucleósido e isatoribina e o referido interferão é α -interferão ou interferão peguilado.

10. Utilização de um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 4 destinado à preparação de um medicamento para o tratamento da hepatite C ou um distúrbio associado à hepatite C.

11. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 4 para utilização num método de tratamento da hepatite C ou de um distúrbio associado à hepatite C.