



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

(11) BR 112014014740-0 B1



(22) Data do Depósito: 20/12/2012

(45) Data de Concessão: 24/08/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE NUCLEOSÍDEOS, NUCLEOTÍDEOS E ANÁLOGOS DESTES, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07H 19/00; C07H 19/06; C07H 19/14; C07H 19/16; A61K 31/4184; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/03/2012 US 61/613,836; 22/12/2011 US 61/579,560.

(73) Titular(es): ALIOS BIOPHARMA, INC..

(72) Inventor(es): LEONID BEIGELMAN; GUANGYI WANG; DAVID BERNARD SMITH; JEROME DEVAL; MARIJA PRHAVC.

(86) Pedido PCT: PCT US2012071063 de 20/12/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/096679 de 27/06/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/06/2014

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA MELHORAR OU TRATAR INFECÇÃO VIRAL, PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DE VÍRUS E MELHORAR OU TRATAR INFECÇÃO VIRAL E USOS DE QUANTIDADE EFETIVA DE COMPOSTO OU DE SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESTES OU DE COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção se refere a nucleosídeos, nucleotídeos e análogos destes, a composições farmacêuticas com um ou mais nucleosídeos, nucleotídeos e análogos destes, bem como a métodos para sintetizá-los. Também são revelados neste documento métodos para melhorar e/ou tratar uma doença e/ou uma condição, incluindo uma infecção por um paramixovírus e/ ou um ortomixovírus, usando um nucleosídeo, um nucleotídeo ou um análogo destes.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE NUCLEOSÍDEOS, NUCLEOTÍDEOS E ANÁLOGOS DESTES, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo

[001] O presente pedido refere-se aos campos da química, da bioquímica e da medicina. Mais especificamente, revelam-se neste documento nucleosídeos, nucleotídeos e análogos destes, composições farmacêuticas que incluem um ou mais nucleosídeos, nucleotídeos e análogos destes, além de métodos para sintetizá-los. Também são revelados neste documento métodos para melhorar e/ ou tratar de infecções virais por paramixovírus e/ou ortomixovírus usando-se um ou mais nucleosídeos, nucleotídeos e análogos destes.

Descrição

[002] infecções virais respiratórias, incluindo infecções virais nas vias respiratórias superiores e inferiores, infectam e são a principal causa de morte de milhões de pessoas todos os anos. As infecções nas vias respiratórias superiores envolvem o nariz, os seios, a faringe e/ou a laringe. As infecções nas vias respiratórias inferiores envolvem o sistema respiratório abaixo das pregas vocais, incluindo a traqueia, os brônquios primários e os pulmões.

[003] Os análogos de nucleosídeos são uma classe de compostos que demonstram exercer atividade antiviral tanto in vitro quanto in vivo e, portanto, são o objeto de estudo de pesquisas difundidas para o tratamento de infecções virais. Os análogos de nucleosídeos geralmente são compostos terapeuticamente inativos que são convertidos por enzimas hospedeiras ou virais em seus respectivos antimetabólitos ativos, que, por sua vez, podem inibir polimerases envolvidas na proliferação viral ou celular. A ativação ocorre por uma variedade de mecanismos, como a adição de um ou mais grupos fosfato e outros pro-

cessos metabólicos, ou em combinação com estes.

SUMÁRIO

[004] Algumas concretizações reveladas neste documento referem-se a um composto de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou a um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[005] Algumas concretizações reveladas neste documento referem-se a métodos para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um paramixovírus que podem incluir administrar ao paciente que sofre da infecção por um paramixovírus uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, ou uma composição farmacêutica com um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Outras concretizações descritas neste documento referem-se a usar um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, na fabricação de um medicamento para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um paramixovírus. Ainda outras concretizações descritas neste documento referem-se a compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou a um sal farmaceuticamente aceitável deste, que podem ser usados para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um paramixovírus. Ainda outras concretizações reveladas neste documento referem-se a métodos para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um paramixovírus que podem incluir colocar uma célula infectada por um paramixovírus em contato com uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, ou uma composição farmacêutica com um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Algumas concretizações reveladas neste documento referem-se a métodos para inibir a replicação

de um paramixovírus que podem incluir colocar uma célula infectada por um paramixovírus em contato com uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, ou uma composição farmacêutica com um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Por exemplo, a infecção viral por um paramixovírus pode ser causada por um henipavírus, um morbilivírus, um respirovírus, um rubulavírus, um pneumovírus (incluindo uma infecção viral sincicial respiratória), um metapneumovírus, um hendravírus, um nipahvírus, sarampo, vírus sendai, caxumba, um vírus da parainfluenza humana (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 e HPIV-4) e/ou um metapneumovírus.

[006] Algumas concretizações reveladas neste documento referem-se a métodos para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um ortomixovírus que podem incluir administrar ao paciente que sofre da infecção por um ortomixovírus uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, ou uma composição farmacêutica com um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Outras concretizações descritas neste documento referem-se a usar um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, na fabricação de um medicamento para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um ortomixovírus. Ainda outras concretizações descritas neste documento referem-se a compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou a um sal farmaceuticamente aceitável deste, que podem ser usados para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um ortomixovírus. Ainda outras concretizações reveladas neste documento referem-se a métodos para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um ortomixovírus que po-

dem incluir colocar uma célula infectada por um ortomixovírus em contato com uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, ou uma composição farmacêutica com um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Algumas concretizações reveladas neste documento referem-se a métodos para inibir a replicação de um ortomixovírus que podem incluir colocar uma célula infectada por um ortomixovírus em contato com uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, ou uma composição farmacêutica com um ou mais compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Por exemplo, a infecção viral por um ortomixovírus pode ser uma infecção viral por influenza (tal como influenza A, B e/ou C).

[007] Algumas concretizações reveladas neste documento referem-se a métodos para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um paramixovírus e/ou uma infecção viral por um ortomixovírus que podem incluir administrar a um paciente que sofre da infecção viral uma quantidade efetiva de um composto descrito neste documento, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, um ou mais compostos de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes), ou uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento, junto com um ou mais agentes descritos neste documento. Algumas concretizações reveladas neste documento referem-se a métodos para melhorar e/ou tratar uma infecção viral por um paramixovírus e/ou uma infecção viral por um ortomixovírus que podem incluir colocar uma célula infectada pelo vírus em contato com uma quantidade efetiva de um composto descrito neste documento, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste (por

exemplo, um ou mais compostos de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes), ou uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento, junto com um ou mais agentes descritos neste documento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[008] A Figura 1 ilustra agentes RSV exemplificativos.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[009] A família Paramyxoviridae é uma família de vírus com RNA de fita simples. Vários gêneros da família Paramyxoviridae incluem henipavírus, morbilivírus, respirovírus, rubulavírus, pneumovírus e metapneumovírus. Esses vírus podem ser transmitidos de pessoa para pessoa pelo contato direto com gotículas ou fomes respiratórios contaminados. Espécies de henipavírus incluem o hendravírus e o nipahvírus. Uma espécie de morbilivírus é o sarampo. Espécies de respirovírus incluem o vírus sendai e os vírus da parainfluenza humana 1 e 3; e espécies de rubulavírus incluem o vírus da caxumba e os vírus da parainfluenza humana 2 e 4. Uma espécie de metapneumovírus é o metapneumovírus humano.

[0010] O Vírus Sincicial Respiratório (RSV) Humano, uma espécie de pneumovírus, pode causar infecções respiratórias e estar associado à bronquiolite e à pneumonia. Sintomas de uma infecção por RSV incluem tosse, espirro, nariz escorrendo, febre, queda de apetite e dificuldade de respirar. O RSV é a causa mais comum de bronquiolite e pneumonia entre crianças com menos de um ano de idade no mundo e pode ser a causa da traqueobronquite em crianças mais velhas e adultos. Nos Estados Unidos, entre 75.000 e 125.000 crianças pequenas são hospitalizadas todos os anos com RSV. Entre adultos com mais de 65 anos de idade, uma estimativa de 14.000 óbitos e 177.000 hospitalizações são atribuídas ao RSV.

[0011] Hoje, as opções de tratamento para pessoas infectadas

com o RSV são limitadas. Antibióticos, geralmente prescritos para tratar infecções bacterianas, e medicamentos de balcão não são eficazes no combate ao RSV e podem ajudar somente a aliviar alguns dos sintomas. Em casos graves, um broncodilatador nebulizado, como o albuterol, pode ser prescrito para aliviar alguns dos sintomas, como dificuldade de respirar. O RespiGram® (RSV-IGIV, MedImmune, aprovado para crianças com menos de 24 meses de idade em alto risco), o Synagis® (palivizumab, MedImmune, aprovado para crianças com menos de 24 meses de idade em alto risco) e o Virzole® (ribavirina por aerossol, ICN pharmaceuticals) foram aprovados para o tratamento do RSV.

[0012] Os sintomas do sarampo incluem febre, tosse, nariz escorrendo, olhos vermelhos e erupção cutânea generalizada. Alguns indivíduos com sarampo podem desenvolver pneumonia, infecções no ouvido e bronquite. A caxumba leva à dilatação das glândulas salivares. Sintomas da caxumba incluem febre, falta de apetite e fadiga. Os indivíduos são geralmente imunizados contra o sarampo e a caxumba por meio de uma vacina MMR em três partes (sarampo, caxumba e rubéola). O vírus da parainfluenza humana inclui quatro tipos de sorotipo e podem causar infecções nas vias respiratórias superiores e inferiores. Os vírus da parainfluenza humana 1 (HPIV-1) podem ser associados ao crupe; o vírus da parainfluenza humana 3 (HPIV-3) pode ser associado à bronquiolite e à pneumonia. De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), não há vacina contra o vírus da Parainfluenza humana.

[0013] A influenza é um vírus com RNA de fita simples e membro da família Orthomyxoviridae. Hoje, existem três espécies de influenza: influenza A, influenza B e influenza C. A influenza A foi dividida adicionalmente, com base nas proteínas na superfície viral, em hemaglutinina (H ou HA) e neuramidase (N). Há cerca de 16 antígenos para H

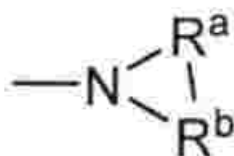
(H1 a H16) e 9 antígenos para N (N1 a N9). A influenza A inclui vários subtipos, incluindo H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2, H10N7. Assim como o RSV, o vírus da influenza pode ser transmitido de pessoa para pessoa por contato direto com secreções infectadas e/ou superfícies ou objetos contaminados. As complicações de uma infecção viral por influenza incluem pneumonia, bronquite, desidratação e infecções nos seios e ouvido. Medicamentos atualmente aprovados pela FDA contra infecções por influenza incluem amantadina, rimantadina, Relenza® (zanamivir, GlaxoSmithKline) e Tamiflu® (oseltamivir, Genentech).

Definições

[0014] Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado de conhecimento geral por parte dos versados na técnica. Todas as patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações mencionadas neste documento incorporam-se por referência na íntegra, salvo menção em contrário. Caso haja várias definições para um termo neste documento, prevalecerão as definições desta seção, salvo menção em contrário.

[0015] Conforme usado neste documento, quaisquer grupos “R” como entre outros R1A, R2A, R3A, R4A, R5A, R6A, R7A, R8A, R9A, R10A, R11A, R12A, R13A, R14A, R15A, R16A, R17A, R18A, R19A, R20A, R21A, R22A, R23A, R24A, R25A, R26A, R27A, R28A, R29A, R30A, R31A, R32A, R33A, R34A, R35A, R36A, R37A, R38A, R11B, R2B, R3B, R4B, R5B, R6B, R7B, R8B, R9B, R10B, R11B, R12B, R14B, R1C, R2C, R3C, R4C, R5C, R6C, R7C, R8C, R9C, R10C, R11C, R12C, R13C, R14C, R15C, R16C, R17C, R18C, R19C, R20C, R21C, R22C e R23C representam substituintes que podem ser ligados ao átomo indicado. Um grupo R pode ser substituído ou não substituí-

do. Se dois grupos "R" são descritos como "considerados juntos", os grupos R, e os átomos a que eles se ligam, podem formar uma cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila ou heterociclo. Por exemplo, entre outros, se Ra e Rb de um grupo N_{RaRb} são indicados como "considerados juntos", significa que eles são ligados covalentemente um ao outro de modo a formar um anel:



[0016] Além disso, se dois grupos "R" são descritos como "considerados juntos" com os um ou mais átomos a que eles se ligam para formar um anel como alternativa, os grupos R não se limitam às variáveis ou substituintes definidos acima.

[0017] Sempre que um grupo for descrito como "opcionalmente substituído", esse grupo pode ser não substituído ou substituído por um ou mais dos substituintes indicados. À semelhança, quando um grupo é descrito como "não substituído ou substituído", se substituído, os um ou mais substituintes podem ser selecionados dentre um ou mais dos substituintes indicados. Se nenhum substituinte for indicado, significa que o grupo "opcionalmente substituído" ou "substituído" indicado pode ser substituído por um ou mais grupos individual e independentemente selecionados dentre alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroalíciclica, aralquila, heteroaralquila, (heteroalcíclica)alquila, hidróxi, hidroxila protegida, alcóxi, arilóxi, acila, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, tiocarbonila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, H-tiocarbamila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carbóxi, C-carbóxi protegido, O-carbóxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, silila, sulfenila, sulfinila, sulfonila, haloalquila, haloalcóxi, trihalometanossulfonila, trihalometanossulfonamido, um amino, um grupo amino

monossustituído e um grupo amino bi-sustituído, e derivados protegidos destes.

[0018] Conforme usado neste documento, o termo "Ca a Cb, onde "a" e "b" são números inteiros, refere-se ao número de átomos de carbono em um grupo alquila, alquenila ou alquinila, ou ao número de átomos de carbono no anel de um grupo cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila ou heteroalíciclica. Ou seja, a alquila, alquenila, alquinila, anel da cicloalquila, anel da cicloalquenila, anel da cicloalquinila, anel da arila, anel da heteroarila ou anel da heteroalíciclica podem conter de "a" a "b" átomos de carbono, inclusive. Sendo assim, por exemplo, um grupo "alquila C1 a C4 " refere-se a todos os grupos alquila com 1 a 4 átomos de carbono, ou seja, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂ch-, ch₃ch₂ch₂ch₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- e (CH₃)₃C-. Se nem "a" nem "b" forem indicados com referência a um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila ou heteroalíciclica, deve-se presumir a faixa mais ampla descrita nessas definições.

[0019] Conforme usado neste documento, "alquila" refere-se a uma cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada que compreende um grupo de hidrocarbonetos totalmente saturados (sem ligações duplas nem triplas). O grupo alquila pode ter de 1 a 20 átomos de carbono (sempre que aparecer neste documento, uma faixa numérica como de "1 a 20" refere-se a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que o grupo alquila pode ser composto por 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono etc. até 20 átomos de carbono, inclusive, embora a presente definição também cubra a ocorrência do termo "alquila" sem indicação de faixa numérica). O grupo alquila também pode ser uma alquila de tamanho médio com 1 a 10 átomos de carbono. O grupo alquila também pode ser uma alquila menor com 1 a 6 átomos de carbono. O

grupo alquila dos compostos pode ser indicado por "alquila c1-c4" ou indicações semelhantes. À guisa somente de exemplo, "alquila c1-c4" indica que há de um a quatro átomos de carbono na cadeia de alquila, isto é, a cadeia de alquila é selecionada dentre metila, etila, propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila e t-butila. Grupos alquila típicos incluem, entre outros, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila terciária, pentila e hexila. O grupo alquila pode ser substituído ou não substituído.

[0020] Conforme usado neste documento, "alquenila" refere-se a um grupo alquila que contém, na cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada, uma ou mais ligações duplas. Um grupo alquenila pode ser não substituído ou substituído.

[0021] Conforme usado neste documento, o termo "alquinila" refere-se a um grupo alquila que contém, na cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada, uma ou mais ligações triplas. Um grupo alquinila pode ser não substituído ou substituído.

[0022] Conforme usado neste documento, "cicloalquila" refere-se a um sistema de anéis de hidrocarbonetos mono ou multicíclicos (sem ligações duplas nem triplas). Quando composto por dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos de maneira fusionada. Grupos cicloalquila podem conter de 3 a 10 átomos nos um ou mais anéis ou de 3 a 8 átomos nos um ou mais anéis. Um grupo cicloalquila pode ser não substituído ou substituído. Grupos cicloalquila típicos incluem, entre outros, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclo-octila.

[0023] Conforme usado neste documento, "cicloalquenila" refere-se a um sistema de anéis de hidrocarbonetos mono ou multicíclicos que contém uma ou mais ligações duplas em ao menos um anel; contudo, se houver mais de um, as ligações duplas não podem formar um sistema de elétrons pi totalmente deslocado ao longo de todos os

anéis (do contrário, o grupo seria uma "arila", conforme definido neste documento). Quando composto por dois ou mais anéis, os anéis podem ser conectados entre si de maneira fusionada. Um grupo cicloalquenila pode ser não substituído ou substituído.

[0024] Conforme usado neste documento, "cicloalquinila" refere-se a um sistema de anéis de hidrocarbonetos mono ou multicíclicos que contém uma ou mais ligações triplas em ao menos um anel. Se houver mais de uma ligação tripla, as ligações triplas não podem formar um sistema de elétrons pi totalmente deslocado ao longo de todos os anéis. Quando composto por dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos de maneira fusionada. Um grupo cicloalquinila pode ser não substituído ou substituído.

[0025] Conforme usado neste documento, "arila" refere-se a um sistema de anéis aromáticos carbocíclicos (todos os carbonos) monocíclicos ou multicíclicos (incluindo sistema de anéis fusionados onde dois anéis carbocíclicos compartilham uma mesma ligação química) que possui um sistema de elétrons pi totalmente deslocado ao longo de todos os anéis. O número de átomos de carbono em um grupo arila pode variar. Por exemplo, o grupo arila pode ser um grupo arila C6-C14, um grupo arila C6-C10 ou um grupo arila. Exemplos de grupos arila incluem, entre outros, benzeno, naftaleno e azuleno. Qualquer grupo arila pode ser substituído ou não substituído.

[0026] Conforme usado neste documento, "heteroarila" refere-se a um sistema de anéis aromáticos monocíclicos ou multicíclicos (um sistema de anéis com um sistema de elétrons pi totalmente deslocado) que contém um ou mais heteroátomos, ou seja, um elemento diferente do carbono, incluindo, entre outros, nitrogênio, oxigênio e enxofre. O número de átomos nos anéis de um grupo heteroarila pode variar. Por exemplo, o grupo heteroarila pode conter de 4 a 14 átomos nos anéis, de 5 a 10 átomos nos anéis ou de 5 a 6 átomos nos anéis. Ademais, o

termo "heteroarila" inclui sistemas de anéis aromáticos fusionados, onde dois anéis, tal como ao menos um anel arila e ao menos um anel heteroarila, ou ao menos dois anéis heteroarila, compartilham ao menos uma mesma ligação química. Exemplos de anéis heteroarila incluem, entre outros, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina e triazina. Um grupo heteroarila pode ser substituído ou não substituído.

[0027] Conforme usado neste documento, "heterociclila" ou "heteroalícicla" refere-se a um sistema de anéis monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos com três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez até 18 membros, onde átomos de carbono junto com 1 a 5 heteroátomos constituem o referido sistema de anéis. Um heterociclo pode, como opção, conter uma ou mais ligações insaturadas situadas de tal modo que, contudo, um sistema de elétrons π totalmente deslocado não ocorra ao longo de todos os anéis. Os heteroátomos são um elemento diferente do carbono, incluindo, entre outros, oxigênio, enxofre e nitrogênio. Um heterociclo pode conter ainda uma ou mais funcionalidades carbonila ou tiocarbonila, de modo que a definição inclua sistemas oxo e sistemas tio, como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas e carbamatos cíclicos. Quando composto por dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos de maneira fusionada. Além disso, quaisquer nitrogênios em um heteroalíclico podem ser quarternizados. Grupos heterociclila ou heteroalíclicos podem ser não substituídos ou substituídos. Exemplos desses grupos "heterociclila" ou "heteroalícicla" incluem, entre outros, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano,

1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetra-hidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, di-hidrouracila, trioxano, hexa-hidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, TV-Óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetra-hidropirano, 4H-pirano, tetra-hidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina, e seus análogos benzofusionados (por exemplo, benzimidazolidinona, tetrahidroquinolina, e 3,4-metillenodioxifenila).

[0028] Conforme usado neste documento, "aralquila" e "aril(alquila)" referem-se a um grupo arila conectado, como substituinte, por meio de um grupo alquilenos menor. O grupo alquilenos menor e o grupo arila de uma aralquila podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos incluem, entre outros, benzila, 2-fenilalquila, 3-fenilalquila e naftilalquila.

[0029] Conforme usado neste documento, "heteroaralquila" e "heteroaril(alquila)" referem-se a um grupo heteroarila conectado, como substituinte, por meio de um grupo alquilenos menor. O grupo alquilenos menor e o grupo heteroarila da heteroaralquila podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos incluem, entre outros, 2-tienilalquila, 3-tienilalquila, furilalquila, tienilalquila, pirrolilalquila, piridilalquila, isoxazolilalquila, imidazolilalquila e seus análogos benzo-fusionados.

[0030] Uma "(heteroalíclicil)alquila" e "(heterocíclicil)alquila" referem-se a um grupo heterocíclico ou heteroalíclico conectado, como substituinte, por meio de um grupo alquilenos menor. O grupo alquilenos menor e o grupo heterocíclica de uma (heteroalíclicil)alquila podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos incluem, entre outros, te-

tra-hidro-2H-piran-4-il)metila, (piperidin-4-il)etila, (piperidin-4-il)propila, (tetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metila e (1,3-tiazinan-4-il)metila.

[0031] "Grupos alquilenos menores" são grupos ligantes -CH₂- com cadeia linear, os quais formam ligações para conectar fragmentos moleculares por meio de seus átomos de carbono terminais. Exemplos incluem, entre outros, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-) e butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-). Um grupo alquilenos menor pode ser substituído substituindo-se um ou mais hidrogênios do grupo alquilenos menor por um ou mais substituintes listados na definição de "substituído".

[0032] Conforme usado neste documento, "alcóxi" refere-se à fórmula -OR, onde R é uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, uma cicloalquinila, uma arila, uma heteroarila, uma heteroalícilila, uma aralquila, uma (heteroarilalquilaaril)alquila ou uma (heteroalícilil)alquila, conforme definidas acima. Uma lista não exaustiva de alcóxidos inclui metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi(isopropóxi), n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, fenóxi e benzóxi. Qualquer alcóxi pode ser substituído ou não substituído.

[0033] Conforme usado neste documento, o termo "acila" refere-se a um hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila ou arila conectados, como substituintes, a um grupo carbonila. Exemplos incluem formila, acetila, propanoíla, benzoíla e acríla. Uma acila pode ser substituída ou não substituída.

[0034] Conforme usado neste documento, "hidroxialquila" refere-se a um grupo alquila onde um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por um grupo hidróxi. Grupos hidroxialquila exemplificativos incluem, entre outros, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidroxipropila e 2,2-di-hidroxietila. Uma hidroxialquila pode ser substituída ou não substituída.

[0035] Conforme usado neste documento, "hidroxialquila" refere-se a um grupo aquila onde um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio (por exemplo, mono-haloalquila, di-haloalquila e tri-haloalquila). Esses grupos incluem, entre outros, clorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 1-cloro-2-fluorometila e 2-fluoroisobutila. Uma haloalquila pode ser substituída ou não substituída.

[0036] Conforme usado neste documento, "haloalcóxi" refere-se a um grupo alcóxi onde um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio (por exemplo, mono-haloalcóxi, di-haloalcóxi e tri-haloalcóxi). Esses grupos incluem, entre outros, cloro-metóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 1-cloro-2-fluorometóxi e 2-fluoroisobutóxi. Um haloalcóxi pode ser substituído ou não substituído.

[0037] Conforme usado neste documento, "ariltio" refere-se a RS-, onde R é uma arila, tal como, entre outros, uma fenila. Um ariltio pode ser substituído ou não substituído.

[0038] Um grupo "sulfenila" refere-se a um grupo "-SR" onde R pode ser um hidrogênio, aquila, alquênila, alquinila, cicloalquila, cicloalquênila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroalíclicila, araquila, (heteroaril)aquila ou (heteroalícicilil)aquila. Uma sulfenila pode ser substituída ou não substituída.

[0039] Um grupo "sulfinila" refere-se a um grupo "-S(=O)-R" onde R pode ser conforme definido para sulfenila. Uma sulfinila pode ser substituída ou não substituída.

[0040] Um grupo "sulfonila*" refere-se a um grupo "SO₂r" onde R pode ser conforme definido para sulfenila. Uma sulfonila pode ser substituída ou não substituída.

[0041] Um grupo "O-carbóxi" refere-se a um grupo "RC(=O)-" onde R pode ser hidrogênio, aquila, alquênila, alquinila, cicloalquila, cicloalquênila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroalíciclicila, araquila,

(heteroaril)alquila ou (heteroalícilil)alquila, conforme definidas acima.

Um O-carbóxi pode ser substituído ou não substituído.

[0042] Os termos "éster" e "C-carbóxi" referem-se a um grupo " $\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ " onde R pode ser conforme definido para O-carbóxi. Um éster e O-carbóxi podem ser substituídos ou não substituídos.

[0043] Um grupo "tiocarbonila" refere-se a um grupo " $\text{C}(=\text{S})\text{R}$ " onde R pode ser conforme definido para O-carbóxi. Uma tiocarbonila pode ser substituída ou não substituída.

[0044] Um grupo "trihalometanossulfonila" refere-se a um grupo " X_3CSO_2 -" onde cada X é um halogênio.

[0045] Um grupo "trihalometanossulfonamido" refere-se a um grupo " $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{Ra})$ -" onde cada X é um halogênio e Ra hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroalícilila, aralquila, (heteroaril)alquila ou (heteroalícilil)alquila.

[0046] O termo "amino", conforme usado neste documento, refere-se a um grupo -NH_2 .

[0047] Conforme utilizado neste documento, o termo "hidróxi" refere-se a um grupo -OH .

[0048] Um grupo "ciano" refere-se a um grupo -CN .

[0049] O termo "azido", conforme usado neste documento, refere-se a um grupo -N_3 .

[0050] Um grupo "isocianato" refere-se a um grupo -NCO .

[0051] Um grupo "tiocianato" refere-se a um grupo -CNS .

[0052] Um grupo "isotiocianato" refere-se a um grupo u-NCS .

[0053] Um grupo "mercapto" refere-se a um grupo -SH .

[0054] Um grupo "carbonila" refere-se a um grupo C=O .

[0055] Um grupo "S-sulfonamido" refere-se a um grupo $\text{SO}_2\text{N}(\text{RaRb})$ onde Ra e Rb podem ser independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquini-

la, arila, heteroarila, heteroalíciclica, araquila, (heteroaril)aquila ou (heteroalíciclica)aquila. Um S-sulfonamido pode ser substituído ou não substituído.

[0056] Um grupo "N-sulfonamido" refere-se a um grupo "RSO₂N(Ra)-" onde R e Ra podem ser independentemente hidrogênio, aquila, alquênica, alquínica, cicloaquila, cicloalquênica, cicloalquínica, arila, heteroarila, heteroalíciclica, araquila, (heteroaril)aquila ou (heteroalíciclica)aquila. Um N-sulfonamido pode ser substituído ou não substituído.

[0057] Um grupo "O-carbâmico" refere-se a um grupo "-OC(=O)N(RaRb)" onde Ra e Rb podem ser independentemente hidrogênio, aquila, alquênica, alquínica, cicloaquila, cicloalquênica, cicloalquínica, arila, heteroarila, heteroalíciclica, araquila, (heteroaril)aquila ou (heteroalíciclica)aquila. Um O-carbóxi pode ser substituído ou não substituído.

[0058] Um grupo "O-carbâmico" refere-se a um grupo "ROC(=O)N(Ra)-" onde R e Ra podem ser independentemente hidrogênio, aquila, alquênica, alquínica, cicloaquila, cicloalquênica, cicloalquínica, arila, heteroarila, heteroalíciclica, araquila, (heteroaril)aquila ou (heteroalíciclica)aquila. Uma N-carbâmico pode ser substituída ou não substituída.

[0059] Um grupo "O-tiocarbâmico" refere-se a um grupo "-OC(=S)N(RaRb)" onde Ra e Rb podem ser independentemente hidrogênio, aquila, alquênica, alquínica, cicloaquila, cicloalquênica, cicloalquínica, arila, heteroarila, heteroalíciclica, araquila, (heteroaril)aquila ou (heteroalíciclica)aquila. Uma O-tiocarbâmico pode ser substituída ou não substituída.

[0060] Um grupo "N-tiocarbâmico" refere-se a um grupo "ROC(=S)N(Ra)-" onde R e Ra podem ser independentemente hidrogênio, aquila, alquênica, alquínica, cicloaquila, cicloalquênica, ciclo-

alquinila, arila, heteroarila, heteroalíciclila, aralquila, (heteroaril)alquila ou (heteroalícicli)alquila. Uma N-tiocarbamila pode ser substituída ou não substituída.

[0061] Um grupo "C-amido" refere-se a um grupo " $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{RaRb})$ " onde Ra e Rb podem ser independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroalíciclila, aralquila, (heteroaril)alquila ou (heteroalícicli)alquila. Um C-amido pode ser substituído ou não substituído.

[0062] Um grupo "N-amido" refere-se a um grupo $\text{hRC}(=\text{O})\text{N}(\text{Ra})$ onde R e Ra podem ser independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroalíciclila, aralquila, (heteroaril)alquila ou (heteroalícicli)alquila. Um N-amido pode ser substituído ou não substituído.

[0063] O termo "átomo de halogênio" ou "halogênio", conforme usado neste documento, significa qualquer um dos átomos rádio-estáveis da coluna 7 da Tabela Periódica dos Elementos, como flúor, cloro, bromo e iodo.

[0064] Quando o número de substituintes não é especificado (por exemplo, haloalquila), pode haver um ou mais substituintes presentes. Por exemplo, "haloalquila" pode incluir um ou mais dos mesmos halogênios ou halogênios diferentes. Em outro exemplo, "alcóxifenila c1-c3" pode incluir um ou mais grupos alcóxi iguais ou diferentes contendo um, dois ou três átomos.

[0065] Conforme usadas neste documento, as abreviações para quaisquer grupos protetores, aminoácidos e outros compostos são, salvo indicação em contrário, de acordo com seu uso comum, abreviações reconhecidas ou a Nomenclatura da Comissão IUPAC-IUB sobre Bioquímica (consulte Biochem. 11: 942 a 944 (1972)).

[0066] O termo "nucleosídeo" é usado neste documento em seu

sentido comum, conforme entendido pelos versados na técnica, e refere-se a um composto com um grupamento pentose opcionalmente substituído ou grupamento pentose modificado ligado a uma base heterocíclica ou tautômero desta por meio de uma ligação N-glicosídica, tal como ligado pela posição 9 de uma base purina ou pela posição 1 de uma base pirimidina. Exemplos incluem, entre outros, um ribonucleosídeo com um grupamento ribose e um desoxirribonucleosídeo com um grupamento desoxirribose. Um grupamento pentose modificado é um grupamento pentose onde um átomo de oxigênio foi substituído por um carbono e/ou um carbono foi substituído por um átomo de enxofre ou oxigênio. Um "nucleosídeo" é um monômero que pode ter uma base substituída e/ou um grupamento açúcar. Além disso, um nucleosídeo pode ser incorporado a polímeros e oligômeros de DNA e/ou RNA maiores. Em alguns casos, o nucleosídeo pode ser um fármaco análogo a um nucleosídeo.

[0067] O termo "nucleotídeo" é usado neste documento em seu sentido comum, conforme entendido pelos versados na técnica, e refere-se a um nucleosídeo com um éster de fosfato ligado ao grupamento pentose, por exemplo, na posição 5'.

[0068] Conforme usado neste documento, o termo "base heterocíclica*" refere-se a uma heterociclila contendo nitrogênio opcionalmente substituída que pode ser ligada a um grupamento pentose opcionalmente substituído ou grupamento pentose modificado. Em algumas concretizações, a base heterocíclica pode ser selecionada dentre uma base purina opcionalmente substituída, uma base pirimidina opcionalmente substituída e uma base triazol opcionalmente substituída (por exemplo, um 1,2,4-triazol). O termo "base purina" é usado neste documento no sentido comum, conforme entendido pelos versados na técnica, e inclui seus tautômeros. À semelhança, o termo "base pirimidina" é usado neste documento no sentido comum, conforme entendi-

do pelos versados na técnica, e inclui seus tautômeros. Uma lista não exaustiva de bases purina opcionalmente modificadas inclui purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, aloxantina, 7-alquilguanina (por exemplo, 7-metilguanina), teobromina, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Exemplos de bases pirimidina incluem, entre outras, citosina, timina, uracila, 5,6-di-hidrouracila e 5-alquilocitosina (por exemplo, 5-metilcitosina). Um exemplo de uma base triazol opcionalmente substituída é a 1,2,4-tiazol-3-carboxamida. Outros exemplos não limitantes de bases heterocíclicas incluem diaminopurina, 8-oxo-N6-alquiladenina (por exemplo, 8-oxo-N6-metiladenina), 7-deazaxantina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, N4,N4-etanocitosina, N6,Ne-etano-2,6-diaminopurina, 5-halouracila (por exemplo, 5-fluorouracila e 5-bromouracila), pseudoisocitosina, isocitosina, isoguanina e outras bases heterocíclicas descritas na Patente dos EUA nº- 5.432.272 e 7.125.855, as quais se incorporam a este documento por referência com o fim exclusivo de revelar outras bases heterocíclicas. Em algumas concretizações, uma base heterocíclica pode ser opcionalmente substituída por uma amina ou um ou mais grupos protetores enol.

[0069] O termo "aminoácido ligado por -N" refere-se a um aminoácido ligado ao grupamento indicado por meio de um grupo amino na cadeia principal ou por meio de um grupo amino monossubstituído. Quando o aminoácido é ligado em um aminoácido ligado por -N, um dos hidrogênios que fazem parte do grupo amino na cadeia principal ou grupo amino monossubstituído não se faz presente e o aminoácido é ligado por meio do nitrogênio. Aminoácidos ligados por N podem ser substituídos ou não substituídos.

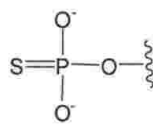
[0070] O termo "éster-derivado de um aminoácido ligado por -N" refere-se a um aminoácido em que um grupo ácido carboxílico na cadeia principal se converteu em um grupo éster. Em algumas concretizações, o grupo éster tem uma fórmula selecionada dentre alquil-O-

C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- e aril(alquil)-O-C(=O)-. Uma lista não exaustiva de grupos éster inclui versões substituídas e não substituídas do seguinte: metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, n-propil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, n-butil-O-C(=O)-, isobutil-O-C(=O)-, terc-butil-O-C(=O)-, neopentil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclobutil-O-C(=O)-, ciclopentil-O-C(=O)-, ciclo-hexil-O-C(=O)-, fenil-O-C(=O)-, benzil-O-C(=O)- e naftil-O-C(=O)-. Éster-derivados de aminoácidos ligados por N podem ser substituídos ou não substituídos.

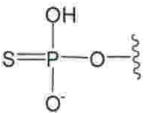
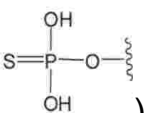
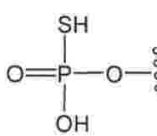
[0071] O termo "aminoácido ligado por O" refere-se a um aminoácido ligado ao grupamento indicado pelo hidróxi de seu grupo ácido carboxílico na cadeia principal. Quando o aminoácido é ligado em um aminoácido ligado por O, o hidrogênio que faz parte do hidróxi de seu grupo ácido carboxílico na cadeia principal não se faz presente e o aminoácido é ligado pelo oxigênio. Aminoácidos ligados por O podem ser substituídos ou não substituídos.

[0072] Conforme usado neste documento, o termo "aminoácido" refere-se a qualquer aminoácido (tanto aminoácidos padrão quanto a aminoácidos não padrão), incluindo, entre outros, α -aminoácidos, β -aminoácidos, γ -aminoácidos e δ -aminoácidos. Exemplos de aminoácidos adequados incluem, entre outros, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina. Outros exemplos de aminoácidos adequados incluem, entre outros, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, desidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina e norleucina.

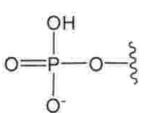
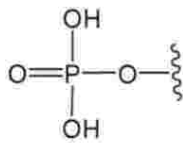
[0073] Os termos "fosforotioato" e "fosfotioato" referem-se a um



composto de fórmula geral , a suas formas protonadas (por

exemplo,  e ) e a seus tautômeros (como ).

[0074] Conforme usado neste documento, "fosfato" é usado em seu sentido comum, conforme entendido pelos versados na técnica, e

inclui suas formas protonadas (por exemplo,  e ).

Conforme usado neste documento, os termos "monofosfato", "difosfato" e "trifosfato" são usados em seu sentido comum, conforme entendido pelos versados na técnica, e incluem formas protonadas.

[0075] Os termos "grupo protetor" e "grupos protetores", conforme usados neste documento, referem-se a qualquer átomo ou grupo de átomos adicionado a uma molécula a fim de impedir que grupos existentes na molécula sofram reações químicas indesejadas. Exemplos de grupamentos de grupos protetores são descritos em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, e em J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, ambos os quais incorporam-se ao presente documento por referência com o fim exclusivo de revelar grupos protetores adequados. O grupamento de grupo protetor pode ser escolhido para que seja estável em certas condições de reação e prontamente removido em um estágio conveniente usando metodologias conhecidas na técnica. Uma lista não exaustiva de grupos protetores inclui benzila; benzila substituída, alquilcarbonilas e alcoxicarbonilas (por exemplo, t-butoxicarbonila (BOC), acetila ou isobutirila); arilalquil-carbonilas e arilalcoxicarbonilas (por exemplo, benziloxicarbonila); éter metílico substituído (por exemplo, éster metoximetílico), éter etílico substituído, um éter benzílico substituído, éter tetra-hidropiranílico, sililas (por exemplo, trimetilsilila, trietilsilila, tri-

isopropilsílila, t-butildimetilsílila, tri-iso-propilsililoximetila, [2-(trimetilsilil)etóxi]metila ou t-butildifenilsílila), ésteres (por exemplo, éster de benzoato); carbonatos (por exemplo, metoximetilcarbonato); sulfonatos (por exemplo, tosilato ou mesilato); cetil acíclico (por exemplo, dimetil acetal); cetais cíclicos (por exemplo, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, e os descritos neste documento); acetal acíclico; acetal cíclico (por exemplo, os descritos neste documento); hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetais cíclicos (por exemplo, 1,3-ditiano ou 1,3-ditiolano); ortoésteres (por exemplo, os descritos neste documento) e grupos triatilmetila (por exemplo, tritila; monometoxitritila (MMTr); 4,4'-dimetoxitritila (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritila (TMTr); e os descritos neste documento).

[0076] O termo "sal farmacêuticamente aceitável" refere-se a um sal de um composto que não causa irritação significativa ao organismo ao qual é administrado e que não anula a atividade biológica nem as propriedades do composto. Em algumas concretizações, o sal é um sal de adição do ácido do composto. Sais farmacêuticos podem ser obtidos reagindo-se um composto com ácidos inorgânicos, como ácido hidrohálico (por exemplo, ácido clorídrico ou ácido hidrobrômico), ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico. Sais farmacêuticos também podem ser obtidos reagindo-se um composto com um ácido orgânico, como ácidos alifáticos ou carboxílicos aromáticos ou sulfônicos, por exemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanossulfônico, etanossulfônico, p-toluenossulfônico, salicílico ou naftalenossulfônico. Sais farmacêuticos também podem ser obtidos reagindo-se um composto com uma base para formar um sal, tal como um sal de amônio, um sal de metal alcalino, tal como um sal de sódio ou de potássio, um sal de metal alcalinoterroso, tal como um sal de cálcio ou de magnésio, um sal de bases orgânicas como diciclo-hexilamina, N-metil-D-glucamina,

tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina c1-c7, ciclo-hexilamina, trietanolamina, etilenodiamina e sais com aminoácidos como arginina e lisina.

[0077] Os termos e sintagmas usados neste pedido, e variações destes, em especial nas reivindicações anexas, salvo menção expressamente em contrário, devem ser interpretados como abertos em vez de limitantes. Como exemplo do supracitado, o termo 'incluindo' deve ser lido de modo a significar 'incluindo, entre outros', 'incluindo, mas sem a isto se restringir' ou algo do gênero; o termo 'compreendendo', conforme usado neste documento, é sinônimo de 'incluindo', 'contendo' ou "caracterizado por" e é inclusivo ou aberto e não exclui elementos ou etapas metodológicas adicionais não citados; o termo 'contendo' deve ser interpretado como 'contendo ao menos'; o termo 'inclui' deve ser interpretado como 'inclui, mas não sem a isto se restringir'; o termo 'exemplo' é usado para dar casos exemplificativos do item em discussão, e não uma lista exaustiva ou limitante deste; e o uso de termos como 'de preferência', 'preferido', 'desejado' ou 'desejável' e palavras de significado semelhante não devem ser entendidos como indicando que certos traços são fundamentais, essenciais ou mesmo importantes à estrutura ou ao funcionamento da invenção, mas, em vez disso, destinam-se meramente a destacar traços alternativos ou adicionais que podem ou não ser utilizados em uma concretização específica. Além disso, o termo 'compreendendo' será interpretado sinonimicamente ao sintagma 'contendo ao menos' ou 'incluindo ao menos'. Quando usado no contexto de um processo, o termo "compreendendo" significa que o processo inclui ao menos as etapas citadas, mas pode incluir outras. Quando usado no contexto de um composto, composição ou dispositivo, o termo "compreendendo" significa que o composto, composição ou dispositivo inclui ao menos os traços ou componentes citados, mas também pode incluir outros traços ou componentes. À semelhança, um

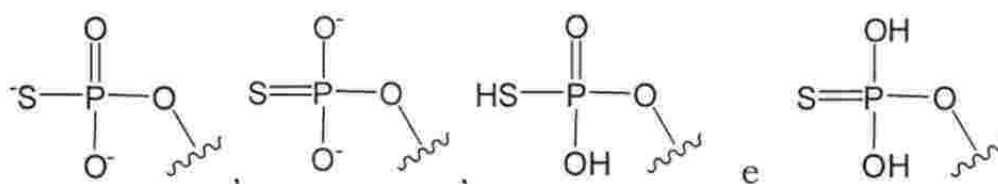
grupo de itens ligados pela conjunção 'e' não deve ser lido como exigindo que todo e cada um dos itens se faça presente no agrupamento, mas, em vez disso, deve ser lido como 'e/ou', salvo menção expressamente em contrário. À semelhança, um grupo de itens ligados pela conjunção 'ou' não deve ser lido como exigindo exclusividade mútua entre esse grupo, mas, em vez disso, deve ser lido como 'e/ou', salvo menção expressamente em contrário.

[0078] No que tange ao uso de substancialmente quaisquer termos no plural ou no singular neste documento, os versados na técnica podem interpretar o plural como singular e/ou o singular como plural, conforme adequado ao contexto ou à aplicação. É possível que várias das trocas entre singular e plural sejam definidas expressamente neste documento para fins de clareza. Os artigos indefinidos "um" e "uma" não excluem o plural. Um processador simples ou outra unidade pode cumprir as funções de vários itens citados nas reivindicações. O mero fato de que certas medidas serem citadas em reivindicações mutuamente distintas não indica que uma combinação dessas medidas não possa ser usada com vantagem. Nenhum signo de referência nas reivindicações deve ser interpretado de modo a limitar o âmbito.

[0079] Fica entendido que, em qualquer composto descrito neste documento com um ou mais centros quirais, se uma estereoquímica absoluta não for expressamente indicada, então cada centro pode ser independentemente de configuração R, de configuração S ou uma mistura de ambas. Sendo assim, os compostos dados neste documento podem ser enantiomericamente puros, enantiomericamente enriquecidos, misturas racêmicas, diastereomericamente puros, diastereomericamente enriquecidos ou uma mistura estereoisomérica. Além disso, fica entendido que, em qualquer composto descrito neste documento com uma ou mais ligações duplas gerando isômeros geométricos que podem ser definidos por E ou Z, cada ligação dupla pode in-

dependentemente ser E ou Z ou uma mistura desses.

[0080] À semelhança, fica entendido que, em qualquer composto descrito, também há a intenção de incluir todas as formas tautoméricas. Por exemplo, todos os tautômeros de um grupo fosfato e fosforotioato devem ser incluídos. Exemplos de tautômeros de um fosforotioato incluem os seguintes:



[0081] Além disso, todos os tautômeros de bases heterocíclicas conhecidos na técnica devem ser incluídos, inclusive tautômeros de bases purina e bases pirimidina naturais e não naturais.

[0082] Fica entendido que, quando os compostos revelados neste documento tiverem valências não preenchidas, então as valências deverão ser preenchidas com hidrogênios ou isótopos deles, por exemplo, hidrogênio-1 (prótio) e hidrogênio-2 (deutério).

[0083] Fica entendido que os compostos descritos neste documento podem ser marcados isotopicamente. A substituição por isótopos, como o deutério, pode trazer certas vantagens terapêuticas decorrentes da maior estabilidade metabólica, como, por exemplo, maior meia-vida in vivo ou menos requisitos de dosagem. Cada elemento químico, conforme representado em uma estrutura de composto, pode incluir qualquer isótopo do referido elemento. Por exemplo, em uma estrutura de composto, um átomo de hidrogênio pode ser explicitamente descrito ou entendido como presente no composto. Em qualquer posição do composto que um átomo de hidrogênio possa se fazer presente, o átomo de hidrogênio pode ser qualquer isótopo de hidrogênio, incluindo, entre outros hidrogênio-1 (prótio) e hidrogênio-2 (deutério). Sendo assim, as referências neste documento a um composto abrangem todas as formas isotópicas possíveis, a não ser que o contexto dite cla-

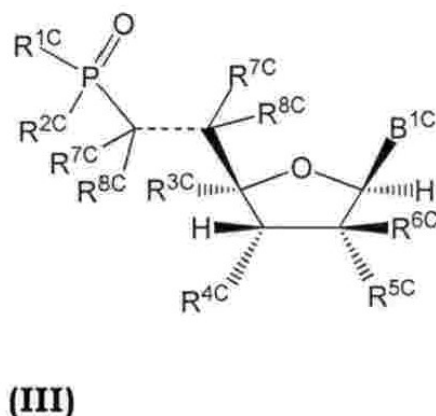
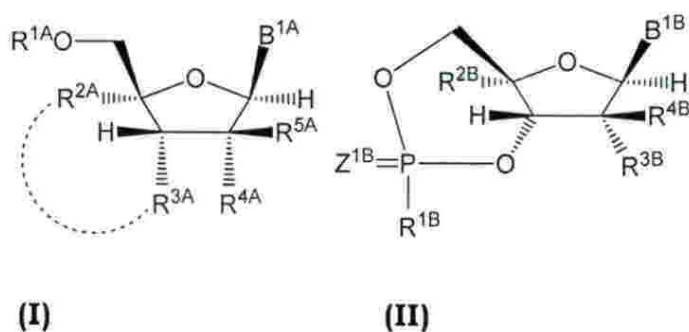
ramente o contrário.

[0084] Fica entendido que os métodos e combinações descritos neste documento incluem formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos, que incluem as diferentes estruturas de agrupamento de cristais da mesma composição elemental de um composto), fases amorfas, sais, solvatos e hidratos. Em algumas concretizações, os compostos descritos neste documento existem em formas solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis como água, etanol ou seus semelhantes. Em outras concretizações, os compostos descritos neste documento existem em forma não solvatada. Solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente e podem ser formados durante o processo de cristalização com solventes farmacologicamente aceitáveis como água, etanol ou seus semelhantes. Hidratos são formados quando o solvente for água, ou alcolatos forem formados quando o solvente for um álcool. Além disso, os compostos propostos neste documento podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas. Em termos gerais, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os fins dos compostos e métodos propostos neste documento.

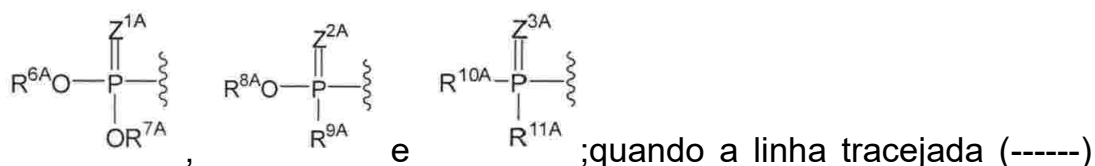
[0085] Quando uma faixa de valores é dada, fica entendido que os limites superior e inferior, e cada valor entre os limites superior e inferior da faixa, enquadram-se nas concretizações.

Compostos

[0086] Algumas concretizações reveladas neste documento referem-se a um composto de Fórmula (I), Fórmula (II) e/ou Fórmula (III), ou a um sal farmacologicamente aceitável deste:

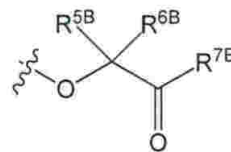


[0087] onde: B^{1A}, B^{1B} e B^{1C} podem ser independentemente uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido; R^{1A} pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma acila opcionalmente substituída, um aminoácido ligado por O opcionalmente substituído,

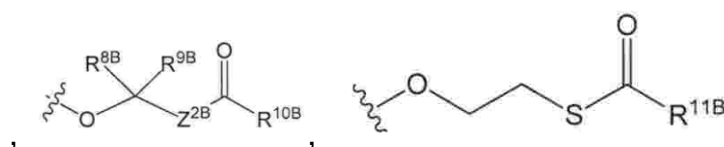


da Fórmula (I) for uma ligação simples, R^{2A} poderá ser CH₂ e R^{3A} poderá ser O (oxigênio); quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) estiver ausente, R^{2A} poderá ser selecionado dentre uma alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída, uma alquenila C₂₋₆ opcionalmente substituída, uma alquinila C₂₋₆ opcionalmente substituída, uma cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída, uma -O-alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída, uma O-alquenila C₃₋₆ opcionalmente substituída, uma O-alquinila C₃₋₆ opcionalmente substituída e ciano, e R^{3A} poderá ser selecionado

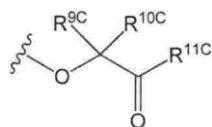
dentre OH, $-OC(=O)R^A$ e um aminoácido ligado por O opcionalmente



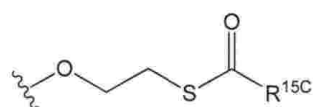
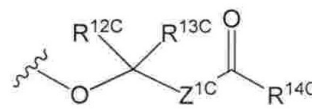
substituído; R^{1B} poderá ser selecionado dentre O-, OH,



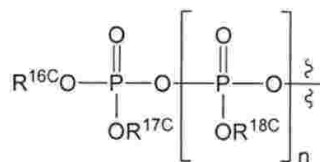
, um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído e um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído; R^{1C} e R^{2C} podem ser selecionados independentemente dentre O-, OH, um alcóxi C_{1-6} opcional-



mente substituído,



, um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído e um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcio-



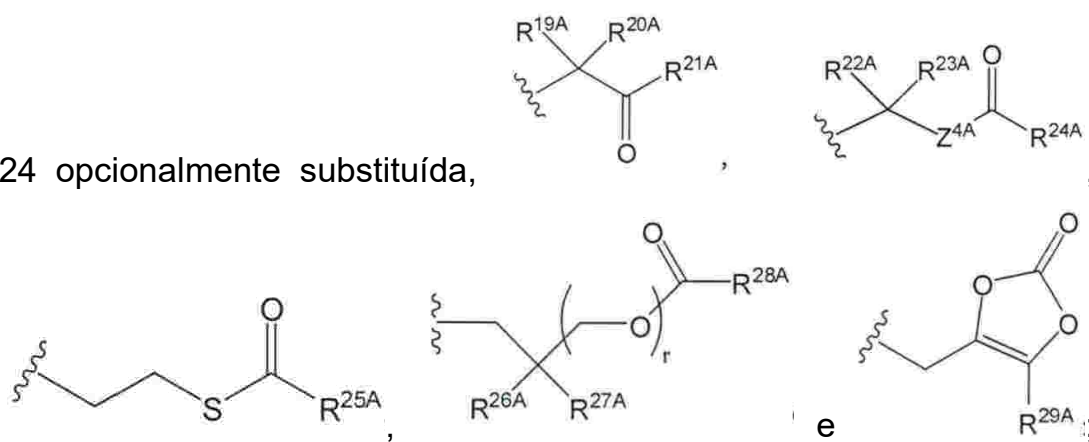
nalmente substituído; ou R^{1C} pode ser

e R^{2C}

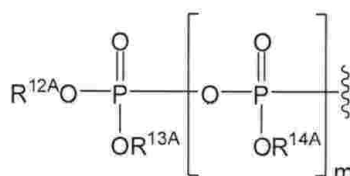
pode ser O- ou OH; R^{2B} e R^{3C} podem ser selecionados independentemente dentre uma alquila C_{1-6} opcionalmente substituída, uma alqueni-la C_{2-6} opcionalmente substituída, uma alquinila C_{2-6} opcionalmente substituída, uma -O-alquila C_{1-6} opcionalmente substituída, uma -O-alqueni-la C_{3-6} opcionalmente substituída, uma -O-alquinila C_{3-6} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída e ciano; R^{4C} pode ser selecionado dentre OH, $-OC(=O)R^c$ e um aminoácido ligado por O opcionalmente substituído; R^{4A} , R^{3B} e R^{5C} podem ser independentemente um halogênio; R^{5A} , R^{4B} e R^{6C} podem ser independentemente hidrogênio ou halogênio; R^{6A} , R^{7A} e R^{8A} podem ser selecionados independentemente dentre ausente, hidrogênio,

uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída, uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída, uma $^{*}-(\text{CR}^{15}\text{AR}^{16})_p$ -0-alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma $^{*}-(\text{CR}^{17}\text{AR}^{18})_d$ -0-alquenila C1-

24 opcionalmente substituída,

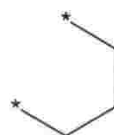


ou R^{6A} pode ser



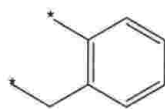
e R^{7A} pode ser ausente ou hidrogênio; ou R^{6A} e R^{7A} podem ser considerados juntos para formar

um grupamento selecionado dentre um



opcionalmente subs-

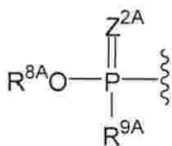
tituído e um



opcionalmente substituído, em que os oxigênios conectados a R^{6A} e R^{7A}, o fósforo e o grupamento formam um sistema de anéis com seis a dez membros; R^{9A} pode ser selecionado independentemente dentre uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída,

NR30AR31A, um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído e um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído; R10A e R11A podem ser independentemente um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído ou um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído; R12A, R13A e R14A podem ser independentemente ausentes ou hidrogênio; cada R15A, cada R16A, cada R17A e cada R18A podem ser independentemente hidrogênio, uma alquila ou alcóxiC1-24 opcionalmente substituído; R19A R20A R22A R23A, R5b, R6B, R8B, R9B,R9C, R10C, R12C, R13C podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; R21A, R24A, R7B, R10B, R11c e R14C podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila opcionalmente substituída; R25A, R29A, R11B e R15C podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; R16C, R17C e R18C podem ser independentemente ausentes ou hidrogênio; R26A e R27A podem ser independentemente -C=N ou um substituinte opcionalmente substituído selecionado dentre organilcarbonila C2-8, alcoxicarbonila C2-s e organilaminocarbonila C2-8; R28A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída e uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída; R30A e R31A podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente subs-

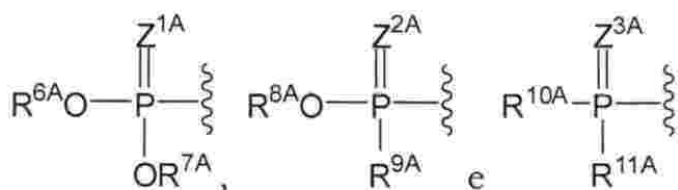
tituída e uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída; no caso da Fórmula (III), ----- pode ser uma ligação simples ou uma ligação dupla; quando for uma ligação simples, cada R7C e cada R8C poderão ser independentemente hidrogênio ou halogênio; e, quando for uma ligação dupla, cada R7C estará ausente e cada R8C poderá ser independentemente hidrogênio ou halogênio; R^{8A} e R^{9A} poderão ser independentemente uma alquila C1-24 opcionalmente substituída; m e n poderão ser independentemente 0 ou 1; p e q poderão ser selecionados independentemente dentre 1, 2 e 3; r poderá ser 1 ou 2; Z1A, Z2A Z3A Z4A, Z1B, Z2B e Z1C podem ser independentemente O ou S; e contanto que, quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) esti-



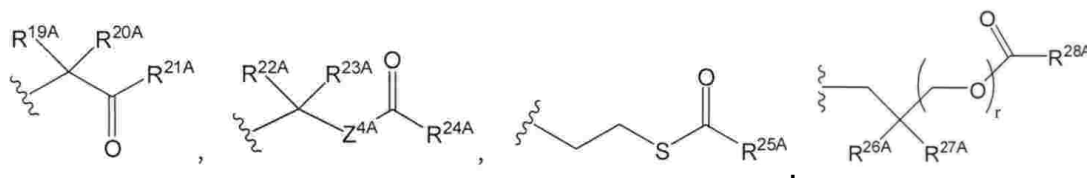
ver ausente, R1A seja --- , onde R8A é uma alquila C1-4 não substituída ou fenila opcionalmente para-substituída por um halogênio ou metila e R9A é um éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster benzílico ou éster fenílico de um aminoácido selecionado dentre glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, triptofano, metionina e prolina, R3A seja OH, R4A seja flúor, R5A seja flúor ou hidrogênio e B1A seja uma uracila não substituída, então R2A não poderá ser -OCH3; contanto que, quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) for ausente, R1A seja H, R3A seja OH, R4A seja flúor, R5A seja flúor e B1A seja uma citosina não substituída, então R2A não poderá ser alenila; contanto que, quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) estiver ausente, R1A seja H, R3A seja OH, R4A seja flúor, R5A seja hidrogênio e B1A seja uma timina não substituída, então R2A não poderá ser uma alquila Ci substituída por uma N-amido (por exemplo, -NC(=O)CF3) não substituído; e contanto que, quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) estiver ausente, R1A seja H, R3A seja OH, R4A seja flúor, R5A seja flúor e B1A seja uma citosina não

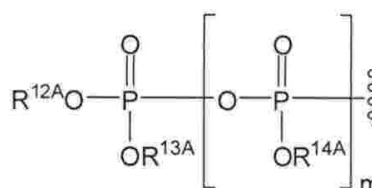
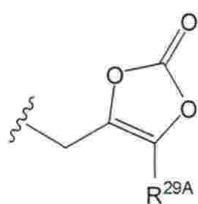
substituída, então R2A não poderá ser etinila.

[0088] Em algumas concretizações, o composto pode ser um composto de Fórmula (1), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, onde: B1A pode ser uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido; R1A pode ser selecionado dentre hidrogênio,



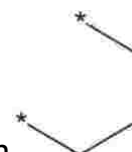
; quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) for uma ligação simples, R2A será CH₂ e R3A será O (oxigênio); quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) estiver ausente, R2A poderá ser selecionado dentre uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquenila C3-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquinila C3-6 opcionalmente substituída e ciano, e R3A é OH; R4A pode ser um halogênio; R5A pode ser hidrogênio ou halogênio; R6A, R7A e R8A podem ser selecionados independentemente dentre ausente, hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída, uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída, uma ^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma ^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-alquenila C1-24 opcionalmente substituída,

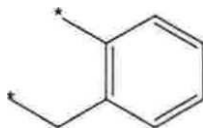




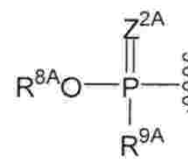
e ; ou R^{6A} pode ser ser ausente ou hidrogênio; ou R^{6A} e R^{7A} podem ser considerados

juntos para formar um grupamento selecionado dentre um



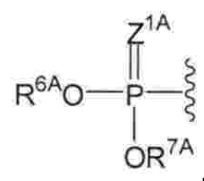
opcionalmente substituído e um  opcionalmente substituído, em que os oxigênios conectados a R^{6A} e R^{7A}, o fósforo e o grupamento formam um sistema de anéis com seis a dez membros; R^{9A} pode ser selecionado independentemente dentre uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída, NR^{30A}R^{31A}, um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído e um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído; R^{10A} e R^{11A} podem ser independentemente um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído ou um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído; R^{12A}, R^{13A} e R^{14A} podem ser independentemente ausentes ou hidrogênio; cada R^{15A}, cada R^{16A}, cada R^{17A} e cada R^{18A} podem ser independentemente hidrogênio, uma alquila ou alcóxiC1-24 opcionalmente substituído; R^{19A}, R^{20A}, R^{22A} e R^{23A} podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; R^{21A} e R^{24A} podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma -O-

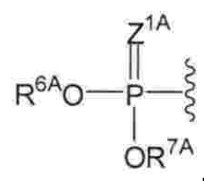
arila opcionalmente substituída; R25A e R29A podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; R26A e R27A podem ser independentemente -C=N ou um substituinte opcionalmente substituído selecionado dentre organilcarbonila C2-8, alcoxicarbonila C2-8 e organilamino-carbonila C2-8; R28A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma ciclo-alquila C3-6 opcionalmente substituída e uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída; R30A e R31A podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída e uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída; m pode ser 0 ou 1; p e q podem ser selecionados independentemente dentre 1, 2 e 3; r pode ser 1 ou 2; Z1A, Z2A, Z3A e Z4A podem ser independentemente O ou S. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) pode ter uma estrutura ilustrada neste documento, contanto que, quando a linha trace-

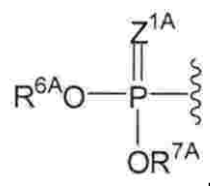


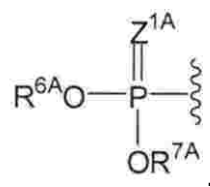
jada (-----) da Fórmula (I) for ausente, R1A seja $\text{R}^{8\text{A}}\text{O}-\text{P}-\text{R}^{9\text{A}}$, onde R8A é uma alquila c1-4 não substituída ou fenila opcionalmente substituída por um halogênio ou metila e R9A é um éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster benzílico ou éster fenílico de um aminoácido selecionado dentre glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, triptofano, metionina e prolina, R3A seja OH, R4A seja flúor, R5A seja flúor ou hidrogênio e B1A seja uma uracila não substituída, então R2A não poderá ser -OCH3; contanto que, quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) estiver ausente, R1A seja H, R3A

seja OH, R4A seja flúor, R5A seja flúor e B1A seja uma citosina não substituída, então R2A não poderá ser alenila; contanto que, quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) estiver ausente, R1A seja H, R3A seja OH, R4A seja flúor, R5A seja hidrogênio e B1A seja uma timina não substituída, então R2A não poderá ser uma alquila C1 substituída por um N-amido; e contanto que, quando a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) estiver ausente, R1A seja H, R3A seja OH, R4A seja flúor, R5A seja flúor e B1A seja uma citosina não substituída, então R2A não poderá ser etinila.



[0089] Em algumas concretizações, R1A pode ser . Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser ambos hidrogênio. Em outras concretizações, R6A e R7A podem ser ambos ausentes. Em ainda outras concretizações, ao menos um dentre R6A e R7A pode ser ausente. Em ainda outras concretizações, ao menos um dentre R6A e R7A pode ser hidrogênio. Os versados na técnica perceberão que, quando R6A e/ou R7A forem ausentes, os oxigênios associados terão carga negativa. Por exemplo, quando R6A for ausente, o oxigênio associado a R6A terá carga negativa. Em algumas concretizações, Z1A pode ser O (oxigênio). Em outras concretizações, Z1A pode ser S (enxofre). Em algumas concretizações, R1A pode ser um monofosfato. Em outras concretizações, R1A pode ser um monotiofosfato.

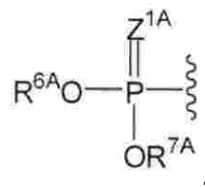


[0090] Em algumas concretizações, quando R1A é , um dentre R6A e R7A pode ser hidrogênio e o outro é selecionado dentre uma aquila C 1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma ci-

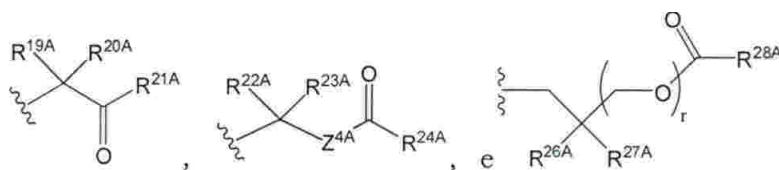
cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída e uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, um dentre R6A e R7A pode ser hidrogênio e o outro pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, ambos R6A e R7A podem ser selecionados independentemente dentre uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída e uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, ambos R6A e R7A podem ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, ambos R6A e R7A podem ser uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser independentemente uma versão opcionalmente substituída do seguinte: miristoleíla, miristila, palmitoleíla, palmitila, sapienila, oleíla, elaidila, vacenila, linoleíla, a-linolenila, araquidonila, eicosapentaenila, erucila, docosahexaenila, caprilila, caprila, laurila, estearila, araquidila, behenila, lignocerila e cerotila.

[0091] Em algumas concretizações, ao menos um dentre R6A e R7A pode ser uma $^{*}-(\text{CR}_{15}\text{AR}_{16}\text{A})\text{P}-0$ -alquila C1-24. Em outras concretizações, R6A e R7A podem ser ambos uma $^{*}-(\text{CR}_{15}\text{AR}_{16}\text{A})\text{p}-0$ -alquila C1-24. Em algumas concretizações, cada R15A e cada R16A são hidrogênio. Em outras concretizações, ao menos um dentre R15A e R16A é uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, ao menos um dentre R15A e R16A é um alcóxi (por exemplo, benzóxi). Em algumas concretizações, p pode ser 1. Em outras concretizações, p pode ser 2. Em ainda outras concretizações, p pode ser 3.

[0092] Em algumas concretizações, ao menos um dentre R6A e R7A pode ser $^{*}-(\text{CR}17\text{AR}18\text{A})_q\text{-O-alquenila C2-24}$. Em outras concretizações, R6A e R7A podem ser ambos $^{*}-(\text{CR}17\text{AR}18\text{A})_q\text{-O-alquenila C2-24}$. Em algumas concretizações, cada R17A e cada R18A são hidrogênio. Em outras concretizações, ao menos um dentre R17A e R18A é uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, q pode ser 1. Em outras concretizações, q pode ser 2. Em ainda outras concretizações, q pode ser 3. Quando ao menos um dentre R6A e R7A é $^{*}-(\text{CR}15\text{AR}16\text{A})\text{P-O-alquila C1-24}$ ou $^{*}-(\text{CR}17\text{AR}18\text{A})_q\text{-O-alquenila C2-24}$, a alquila C1-24 pode ser selecionada dentre caprilila, caprila, laurila, miristila, palmitila, estearila, araquinila, behenila, lignocerila e cerotila, e a alquenila C2-24 pode ser selecionada dentre miristoleíla, pamitoleíla, sapienila, oleíla, elaidila, vacenila, linoleíla, a-linoleíla, araquidonila, eicosapentaenila, erucila e docosahexaenila.

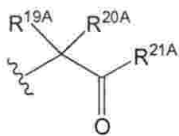
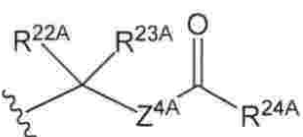


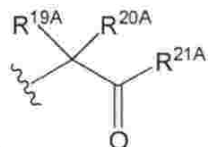
[0093] Em algumas concretizações, quando R1A é ao menos um dentre R6A e R7A pode ser selecionado dentre

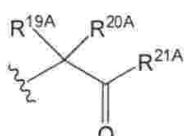


; e o outro dentre R6A e R7A pode ser selecionado dentre ausente, hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída e uma arilalquila C1-6) opcionalmente substituída.

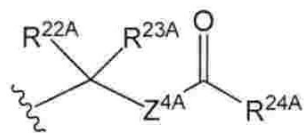
[0094] Em algumas concretizações, ao menos um dentre R6A e

R7A pode ser  ou . Em algumas con-

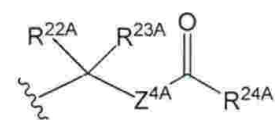
cretizações, ambos R6A e R7A podem ser . Quando um

ou ambos dentre R6A e R7A são ; R19A E R20A podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; e R21A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R19A e R20A podem ser hidrogênio. Em outras concretizações, ao menos um dentre R19A e R20A podeseer uma alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R21A pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, R21A pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R21A pode ser uma -O-alquilaC1-24 opcionalmente substituída ou uma -O-arila opcionalmente substituída.

[0095] Em algumas concretizações, ambos R6A e R7A podem ser



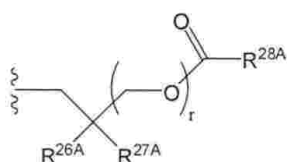
. Quando um ou ambos dentre R6A e R7A são



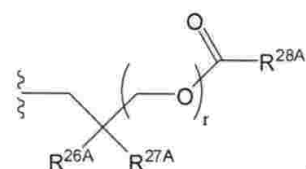
, R22A e R23A podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituí-

da e uma arila opcionalmente substituída; e R24A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila; e Z4A pode ser independentemente O (oxigênio) ou S (enxofre). Em algumas concretizações, R22A e R23A podem ser hidrogênio. Em outras concretizações, ao menos um dentre R22A e R23A pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R24A pode ser uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, R24A pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R24A pode ser uma -O-alquilaC1-24 opcionalmente substituída ou uma -O-arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, Z4A pode ser O (oxigênio). Em outras concretizações, Z4A pode ser S (enxofre). Em algumas concretizações, um ou ambos dentre R6A e R7A podem ser isopropilcarboniloximetila. Em algumas concretizações, um ou ambos dentre R6A e R7A podem ser pivaloiloximetila.

[0096] Em algumas concretizações, ambos R6A e R7A podem ser



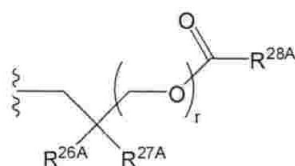
. Quando um ou ambos dentre R6A e R7A são



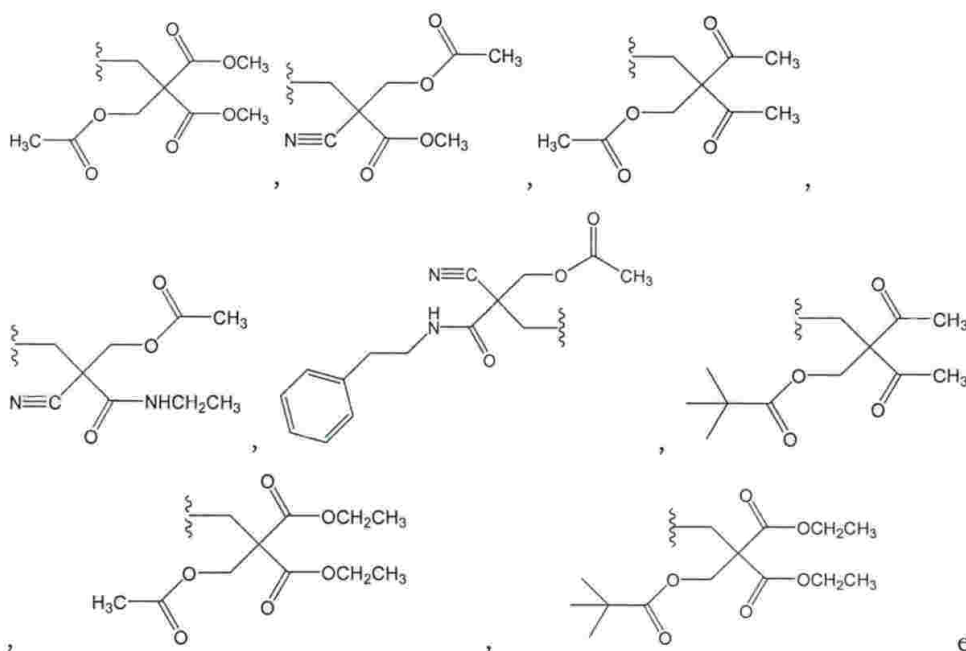
, R26A e R27A podem ser independentemente -

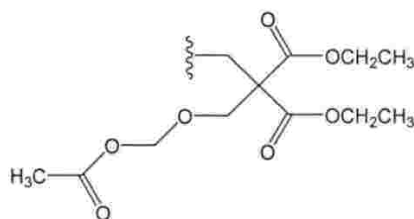
C=»N ou um substituinte opcionalmente substituído selecionado dentre organilcarbonila C2-8, alcóxicarbonila C2-8 e organilaminocarbonila C2-8; R28A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída e uma cicloalquenila C3-6 opcional-

mente substituída; e r pode ser 1 ou 2. Em algumas concretizações, R26A pode ser -C=N e R27A pode ser uma alcóxicarbonila C2-8 opcionalmente substituída, tal como -C(=O)OCH₃. Em outras concretizações, R26A pode ser CsN e R27A pode ser uma organilaminocarbonila C2-8 opcionalmente substituída, por exemplo, -C(=O)NHCH₂CH₃ e -C(=O)NHCH₂CH₂fenila. Em algumas concretizações, ambos R26A e R27A podem ser uma organil-carbonila C2-8 opcionalmente substituída, tal como -C(=O)CH₃. Em algumas concretizações, ambos R26A e R27A podem ser uma alcóxicarbonila C1-8 opcionalmente substituída, por exemplo, -C(=O)OCH₂CH₃ e -C(=O)OCH₃. Em algumas concretizações, inclusive as descritas neste parágrafo, R28A pode ser uma alquila C1-4 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R28A pode ser metila ou terc-butila. Em algumas concretizações, r pode ser 1. Em outras concretizações, r pode ser 2.



[0097] Exemplos de incluem, entre outros, os seguintes:

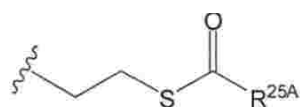




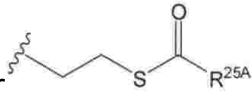
[0098] Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser ambos uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, ao menos um dentre R6A e R7A pode ser uma arila opcionalmente substituída. Por exemplo, ambos R6A e R7A podem ser uma fenila opcionalmente substituída ou uma naftila opcionalmente substituída. Quando substituída, a arila substituída pode ser substituída com 1, 2, 3 ou mais de 3 substituintes. Quando mais de dois substituintes se fazem presentes, os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Em algumas concretizações, quando ao menos um dentre R6A e R7A é uma fenila substituída, a fenila substituída pode ser uma fenila para, orto ou metassubstituída.

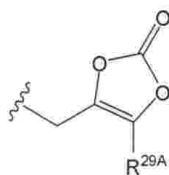
[0099] Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser ambos uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, ao menos um dentre R6A e R7A pode ser uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída. Por exemplo, ambos R6A e R7A podem ser uma benzila opcionalmente substituída. Quando substituído, o grupo benzila substituído pode ser substituído por 1, 2, 3 ou mais de 3 substituintes. Quando mais de dois substituintes se fazem presentes, os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Em algumas concretizações, o grupo arila da aril(alquila C1-6) pode ser uma fenila para, orto ou metassubstituída.

[00100] Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser ambos

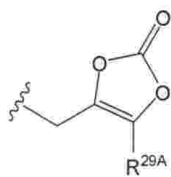


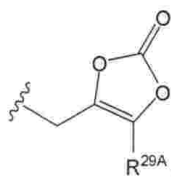
. Em algumas concretizações, ao menos um dentre

R6A e R7A pode ser . Em algumas concretizações, R25A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R25A pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R25A pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R25A pode ser uma alquila C1-6, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear), e hexila (ramificada e de cadeia linear). [00101] Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser ambos

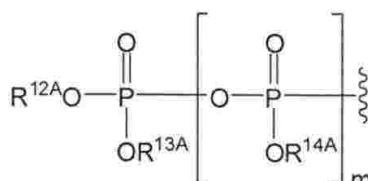
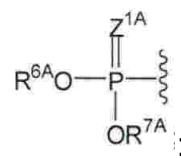


. Em algumas concretizações, ao menos um dentre R6A e



R7A pode ser . Em algumas concretizações, R29A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R29A pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R29A pode ser uma alquila C1-4, tal como metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila e t-butila. Em ainda outras concretizações, R29A pode ser uma arila opcionalmente substituída, tal como uma fenila opcionalmente substituída ou uma naftila opcionalmente substituída.

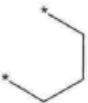
[00102] Em algumas concretizações, R1A pode ser

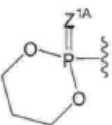


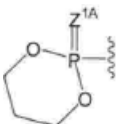
R6A pode ser ; R7A pode ser ausente ou hidrogênio; R12A, R13A e R14A podem ser independentemente ausen-

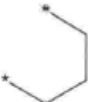
tes ou hidrogênio; e m pode ser 0 ou 1. Em algumas concretizações, m pode ser 0, e R7A, R12A e R13A podem ser independentemente ausentes ou hidrogênio. Em outras concretizações, m pode ser 1, e R7A, R12A, R13A e R14A podem ser independentemente ausentes ou hidrogênio. Os versados na técnica perceberão que, quando m for 0, R6A poderá ser ou difosfato, quando Z1A for oxigênio, ou um alfa-tiodifosfato, quando Z1A for enxofre. À semelhança, os versados na técnica perceberão que, quando m for 1, R6A poderá ser ou trifosfato, quando Z1A for oxigênio, ou um alfa-tiotrifosfato, quando Z1A for enxofre.

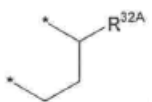
[00103] Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser consi-

derados juntos para formar um  opcionalmente substituído. Por

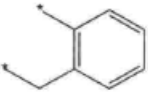
exemplo, R1A pode ser um  opcionalmente substituído. Quando substituído, o anel pode ser substituído 1, 2, 3 ou mais vezes. Quando substituído por vários substituintes, estes podem ser iguais ou

diferentes. Em algumas concretizações, quando R1A for , o anel pode ser substituído por um grupo arila opcionalmente substituído e/ou por uma heteroarila opcionalmente substituída. Um exemplo de heteroarila adequada é a piridinila. Em algumas concretizações, R6A e

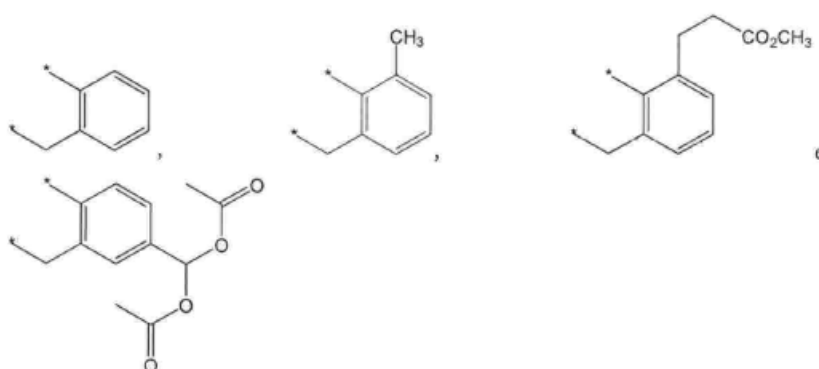
R7A podem ser considerados juntos para formar um  opcional-

mente substituído, tal como , onde R32A pode ser uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída ou uma heterociclila opcionalmente substituída.

[00104] Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser consi-

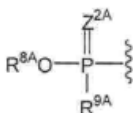
derados juntos para formar um  opcionalmente substituído, onde os oxigênios conectados a R6A e R7A, o fósforo e o grupamento formam um sistema de anéis com seis a dez membros. Exemplos de

um  opcionalmente substituído incluem



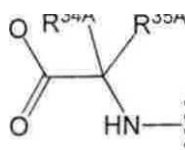
[00105] Em algumas concretizações, RftA e R7A podem ser iguais. Em algumas concretizações, R6A e R7A podem ser diferentes.

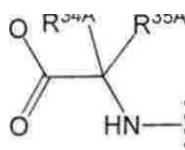
[00106] Em algumas concretizações, Z1A pode ser oxigênio. Em outras concretizações, Z1A pode ser enxofre.

[00107] Em algumas concretizações, R1A pode ser . Em algumas concretizações, R8A pode ser selecionado dentre ausente, hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída, uma alqueni-la C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmen-te substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída e uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída; e R9A pode ser seleci-onado independentemente dentre uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma al-quinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcio-nalmente substituída e uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substi-tuída.

[00108] Em algumas concretizações, R8A pode ser hidrogênio, e R9A pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída. Exemplos de alquilas C1-6 adequadas incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear) e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em outras concretizações, R8A pode ser hidrogênio, e R9A pode ser NR30AR31A, onde R30 e R31 podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-24 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-24 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída e uma cicloalquenila C3-6 opcionalmente substituída.

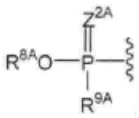
[00109] Em algumas concretizações, R8A pode ser ausente ou hidrogênio; e R9A pode ser um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído ou um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído. Em outras concretizações, R8A pode ser uma arila opcionalmente substituída; e R9A pode ser um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído ou um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído. Em ainda outras concretizações, R8A pode ser uma heteroarila opcionalmente substituída; e R9A pode ser um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído ou um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído. Em algumas concretizações, R9A pode ser selecionado dentre alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina e éster-derivados destes. Exemplos de um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído incluem versões opcionalmente substituídas do seguinte: éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina e éster isopropílico de leucina. Em algumas concretizações,

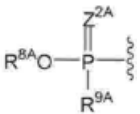


R9A pode ter a estrutura , onde R33A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma C1-6-alquila opcionalmente substituída, uma C3-6 cicloalquila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma arila(C1-6 alquila) opcionalmente substituída e uma haloalquila opcionalmente substituída; R34A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila C6 opcionalmente substituída, uma arila C10 opcionalmente substituída e uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída; e R35A pode ser hidrogênio ou uma alquila C1-4 opcionalmente substituída; ou R34A e R35A podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída.

[00110] Quando R34A for substituído, R34A poderá ser substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre N-amido, mercapto, alquiltio, uma arila opcionalmente substituída, hidróxi, uma heteroarila opcionalmente substituída, O-carbóxi e amino. Em algumas concretizações, R34A pode ser uma alquila C1-6 não substituída, como as descritas neste documento. Em algumas concretizações, R34A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R34A pode ser metila. Em algumas concretizações, R33A pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída. Exemplos de alquilas C1-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear) e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em algumas concretizações, R33A pode ser metila ou isopropila. Em algumas concretizações, R33A pode ser etila ou neopentila. Em outras concretizações, R33A pode ser uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Exemplos de cicloalquilas C3-6 opcionalmente substituídas

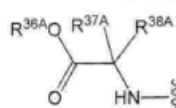
das incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Em uma concretização, R33A pode ser uma ciclo-hexila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R33A pode ser uma arila opcionalmente substituída, tal como fenila e naftila. Em ainda outras concretizações, R33A pode ser uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R33A pode ser uma benzila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R33A pode ser uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, por exemplo, CF3. Em algumas concretizações, R35A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R35A pode ser uma alquila C1-4 opcionalmente substituída, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em uma concretização, R35A pode ser metila. Em algumas concretizações, R34A e R35A podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Exemplos de cicloalquilas C3-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Dependendo dos grupos selecionados para R34A e R35A, o carbono ao qual R34A e R35A se ligam pode ser um centro quiral. Em alguma concretização, o carbono ao qual R34A e R35A se ligam pode ser um centro (R)-quiral. Em outras concretizações, o carbono ao qual R34A e R35A se ligam pode ser um centro (s)-quiral.

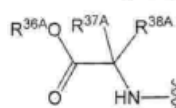
[00111] Em algumas concretizações, quando R1A é , Z2A pode ser O (oxigênio). Em outras concretizações, quando R1A é

, Z2A pode ser S (enxofre).

[00112] Em algumas concretizações, R1A pode ser . Em

algumas concretizações, R10A e R11A podem ser ambos um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído ou um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído. Em algumas concretizações, R10A e R11A podem ser selecionados independentemente dentre alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina e éster derivados destes. Em algumas concretizações, R10A e R11A podem ser uma versão opcionalmente substituída do seguinte: éster isopropílico de alanina, éster ciclo-hexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina e éster isopropílico de leucina. Em algumas concretizações, R10A e R11A podem ter independentemente a estrutura



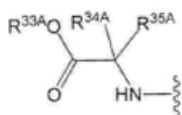
temente a estrutura , onde R36A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída e uma haloalquila opcionalmente substituída; R37A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila C6 opcionalmente substituída, uma arila C10 opcionalmente substituída e uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída; e R38A pode ser hidrogênio ou uma alquila C1-4 opcionalmente substituída; ou R37A e R38A podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída.

[00113] Quando R37A é substituído, R37A pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre N-amido, mercapto, alquiltio, uma arila opcionalmente substituída, hidróxi, uma heteroarila opcionalmente substituída, O-carbóxi e amino. Em algumas concretizações, R37A pode ser uma alquila C1-6 não substituída, como as

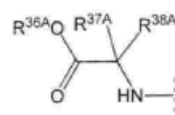
descritas neste documento. Em algumas concretizações, R37A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R37A pode ser metila. Em algumas concretizações, R36A pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída. Exemplos de alquilas C1-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear) e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em algumas concretizações, R36A pode ser metila ou isopropila. Em algumas concretizações, R36A pode ser etila ou neopentila. Em outras concretizações, R36A pode ser uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Exemplos de cicloalquilas C3-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Em uma concretização, R36A pode ser uma ciclo-hexila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R36A pode ser uma arila opcionalmente substituída, tal como fenila e naftila. Em ainda outras concretizações, R36A pode ser uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R36A pode ser uma benzila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R36A pode ser uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, por exemplo, CF₃. Em algumas concretizações, R38A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R38A pode ser uma alquila C1-4 opcionalmente substituída, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em uma concretização, R38A pode ser metila. Em algumas concretizações, R37A e R38A podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Exemplos de cicloalquilas C3-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Dependendo dos grupos selecionados para R37A e R38A, o carbono ao qual R37A e R38A se ligam pode ser um centro quiral. Em

alguma concretização, o carbono ao qual R37A e R38A se ligam pode ser um centro (R)-quiral. Em outras concretizações, o carbono ao qual R37A e R38A se ligam pode ser um centro (S)-quiral.

[00114] Exemplos de grupos

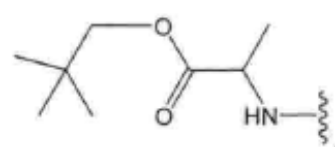
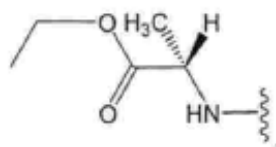
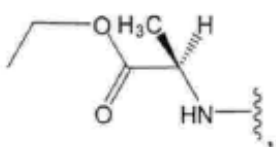
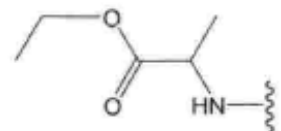
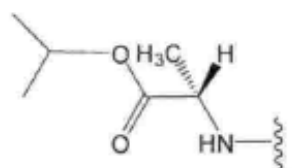
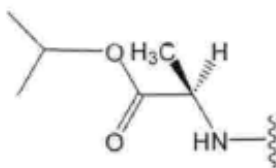
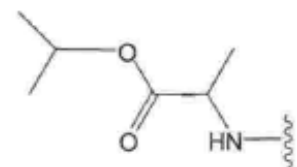
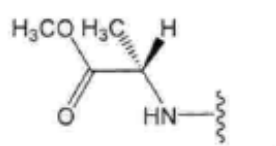
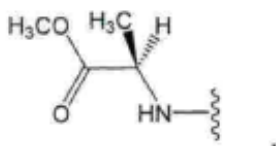
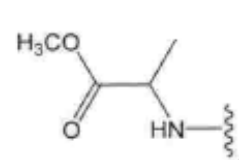
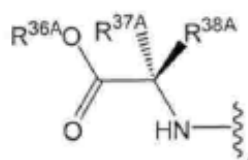
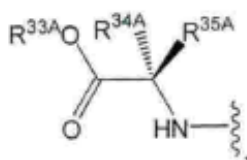
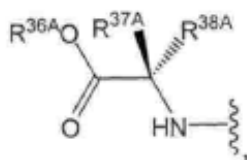
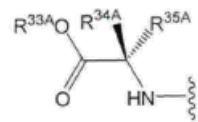


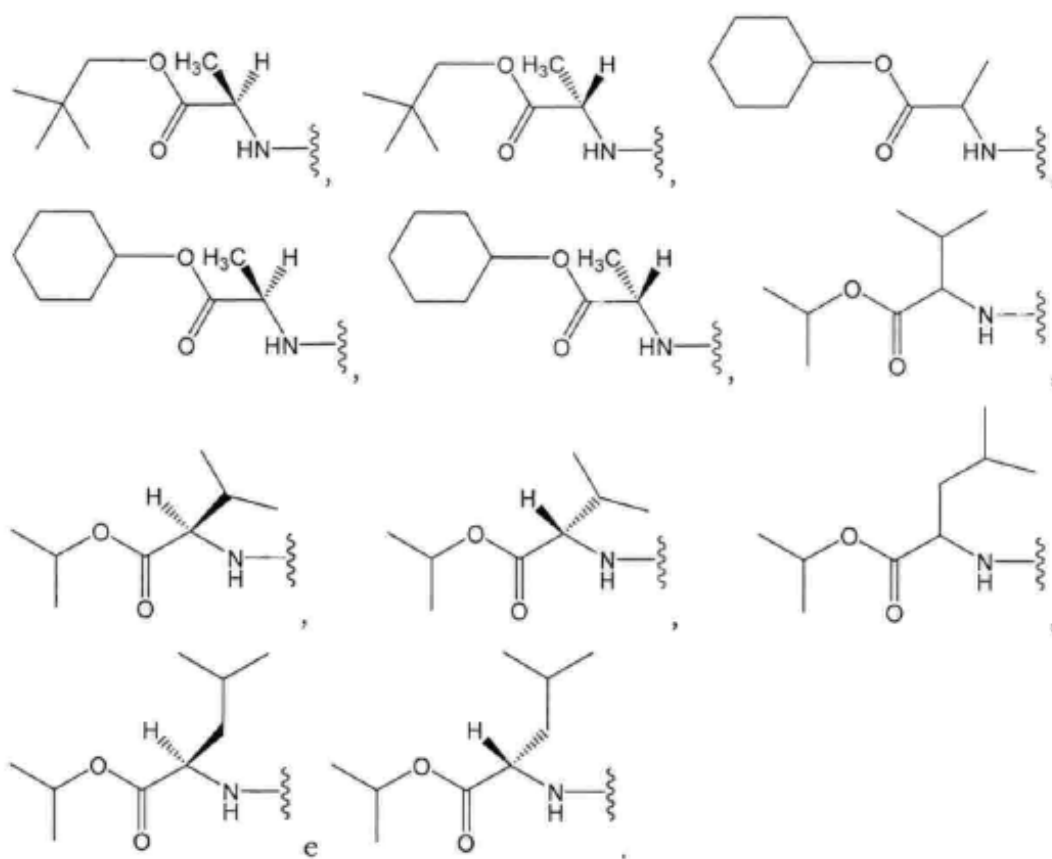
e



adequa-

dos incluem os seguintes:





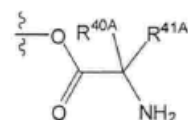
[00115] Em algumas concretizações, R10A e R11A podem ser iguais. Em algumas concretizações, R10A e R11A podem ser diferentes.

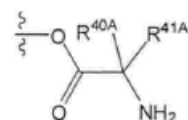
[00116] Em algumas concretizações, Z3A pode ser O (oxigênio). Em outras concretizações, Z3A pode ser S (enxofre).

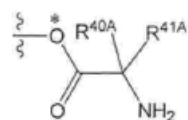
[00117] Em algumas concretizações, R1A pode ser hidrogênio. Em algumas concretizações, R1A pode ser uma acila opcionalmente substituída. Em outras concretizações, R1A pode ser $-C(=O)R39A$, onde R39A pode ser selecionado dentre uma alquila C1-12 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-12 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-12 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-8 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C5-8 opcionalmente substituída, uma arila C6-10 opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída, uma arilalquila C1-6) opcionalmente substituída, uma heteroarilalquila C1-6) opcionalmente substituída e uma heterociclil(alquila C1-6) opcio-

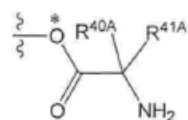
nalmente substituída. Em algumas concretizações, R39A pode ser uma alquila C1-12 substituída. Em outras concretizações, R39A pode ser uma alquila C1-12 não substituída.

[00118] Em ainda outras concretizações, R1A pode ser um aminoácido ligado por O opcionalmente substituído. Exemplos de aminoácidos ligados por O adequados incluem alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina. Outros exemplos de aminoácidos adequados incluem, entre outros, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, desidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina e norleucina. Em algumas concretiza-



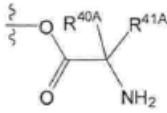
ções, o aminoácido ligado por O pode ter a estrutura , onde R40A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila C6 opcionalmente substituída, uma arila C10 opcionalmente substituída e uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída; e R41A pode ser hidrogênio ou uma alquila C1-4 opcionalmente substituída; ou R40A e R41A podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Os versados na técnica perceberão que, quando R1A é um aminoácido ligado por O opcionalmente substituído, o oxigênio de R1AO- da Fórmula (I) faz parte do aminoácido ligado por

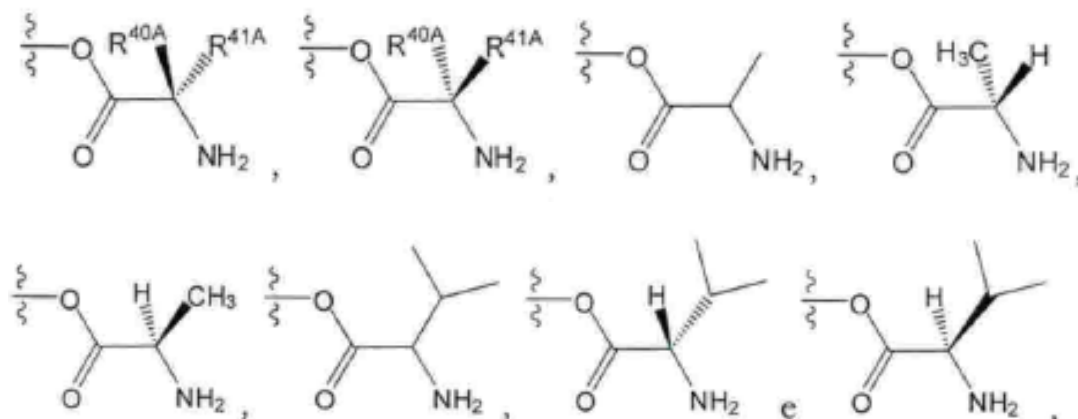


O opcionalmente substituído. Por exemplo, quando R1A é , o oxigênio indicado por "*" é o oxigênio de R1aO- da Fórmula (I).

[00119] Quando R40A é substituído, R40A pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre N-amido, mercapto, al-

quiltio, uma arila opcionalmente substituída, hidróxi, uma heteroarila opcionalmente substituída, O-carbóxi e amino. Em algumas concretizações, R40A pode ser uma alquila C1-6 não substituída, como as descritas neste documento. Em algumas concretizações, R40A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R40A pode ser metila. Em algumas concretizações, R41A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R41A pode ser uma alquila C1-4 opcionalmente substituída, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em uma concretização, R41A pode ser metila. Dependendo dos grupos selecionados para R40A e R41A, o carbono ao qual R40A e R41A se ligam pode ser um centro quiral. Em alguma concretização, o carbono ao qual R40A e R41A se ligam pode ser um centro (R)-quiral. Em outras concretizações, o carbono ao qual R40A e R41A se ligam pode ser um centro (S)-quiral.

[00120] Exemplos de  adequados incluem os seguintes:



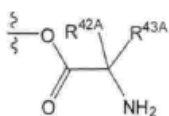
[00121] Em algumas concretizações, a linha tracejada (-----) pode ser uma ligação simples, R2A pode ser CH2 e R3A pode ser O (oxigênio). Quando a linha tracejada (-----) for uma ligação simples, R2A será CH2, e R3A será O (oxigênio), formar-se um anel com 4 membros que inclui o carbono 4' e o carbono 3' do anel pentose. Em outras concretizações, a linha tracejada (-----) pode estar ausente, R2A pode

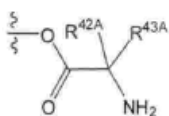
ser selecionado dentre uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquinila C1-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquenila C3-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquinila C3-6 opcionalmente substituída e ciano, e R3A pode ser selecionado dentre OH, -OC(=O)R"A e um aminoácido ligado por O opcionalmente substituído.

[00122] Vários grupos podem ser ligados à posição 4' do anel de pentose. Em algumas concretizações, R2A pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída. Exemplos de alquilas C1-6 adequadas incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear) e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em algumas concretizações, R2A pode ser uma alquila C1-6 não substituída. Em outras concretizações, R2A pode ser uma alquila C1-6 substituída. Por exemplo, R2A pode ser uma alquila C1-6 substituída com halogênio, uma alquila C1-6 substituída com hidróxi, uma alquila C1-6 substituída com alcóxi ou uma alquila C1-6 substituída com sulfenila (por exemplo, -alquila C1-6-S-alquila C1-6). Em outras concretizações, R2A pode ser uma haloalquila C1-6. Em outras concretizações, R2A pode ser uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2A pode ser uma alquenila C2-6 substituída. Em outras concretizações, R2A pode ser uma alquenila C2-6 não substituída. Por exemplo, R2A pode ser etenila, propenila ou alenila. Em ainda outras concretizações, R2A pode ser uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2A pode ser uma alquinila C2-6 substituída. Em outras concretizações, R2A pode ser uma alquinila C2-6 não substituída. Alquinilas C2-6 adequadas incluem etinila e propinila. Em ainda outras concretizações, R2A pode ser uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2A pode ser uma cicloalquinila C3-6 substituída.

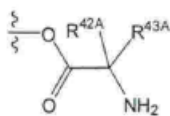
Em outras concretizações, R2A pode ser uma cicloalquila C3-6 não substituída. Uma lista não exaustiva de cicloalquilas C3-6 inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Em algumas concretizações, R2A pode ser uma -O-alquila C1-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2A pode ser uma -O-alquila C1-6 substituída. Em outras concretizações, R2A pode ser uma -O-alquinila C1-6 não substituída. Exemplos de grupos O-alquila C1-6 incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi (ramificado e de cadeia linear) e hexóxi (ramificado e de cadeia linear). Em outras concretizações, R2A pode ser uma -O-alquenila C3-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2A pode ser uma -O-alquenila C3-6 substituída. Em outras concretizações, R2A pode ser uma -O-alquenila C3-6 não substituída. Em ainda outras concretizações, R2A pode ser uma -O-alquinila C3-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2A pode ser uma -O-alquinila C3-6 substituída. Em outras concretizações, R2A pode ser uma -O-alquinila C3-6 não substituída. Em ainda outras concretizações, R2A pode ser ciano.

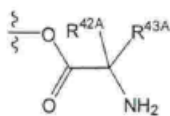
[00123] Os grupos ligados à posição 3' do anel de pentose podem variar. Em algumas concretizações, inclusive as do parágrafo [0119], R3A pode ser OH. Em outras concretizações, inclusive as do parágrafo [0119], R3A pode ser um aminoácido ligado por O opcionalmente substituído. Exemplos de aminoácidos ligados por O adequados incluem alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina. Outros exemplos de aminoácidos adequados incluem, entre outros, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, desidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina e norleucina. Em algumas concretizações, o aminoácido ligado por O

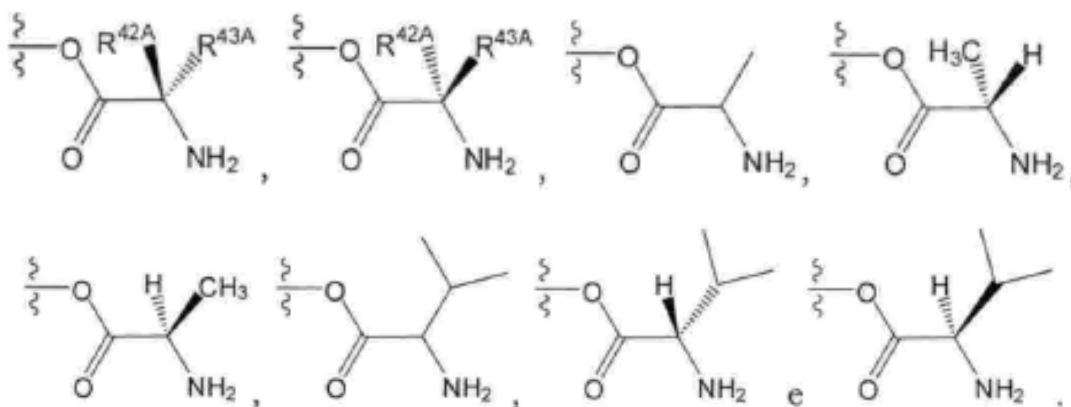


pode ter a estrutura , onde R42A pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila Ce opcionalmente substituída, uma arila C10 opcionalmente substituída e uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída; e R43A pode ser hidrogênio ou uma alquila C1-4 opcionalmente substituída; ou R42A e R43A podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída.

[00124] Quando R42A é substituído, R42A pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre N-amido, mercapto, alquiltio, uma arila opcionalmente substituída, hidróxi, uma heteroarila opcionalmente substituída, O-carbóxi e amino. Em algumas concretizações, R42A pode ser uma alquila C1-6 não substituída, como as descritas neste documento. Em algumas concretizações, R42A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R42A pode ser metila. Em algumas concretizações, R43A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R43A pode ser uma alquila C1-4 opcionalmente substituída, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em uma concretização, R43A pode ser metila. Dependendo dos grupos selecionados para R42A e R43A, o carbono ao qual R42A e R43A se ligam pode ser um centro (R)-quiral. Em alguma concretização, o carbono ao qual R42A e R43A se ligam pode ser um centro (R)-quiral. Em outras concretizações, o carbono ao qual R42A e R43A se ligam pode ser um centro (S)-quiral.



[00125] Exemplos de  adequados incluem os seguintes:



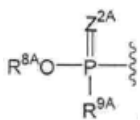
[00126] Em ainda outras concretizações, inclusive as do parágrafo [0119], R3A pode ser -OC(=O)R^{42A}, onde R^{42A} pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R^{42A} pode ser uma alquila C1-8 substituída. Em outras concretizações, R^{42A} pode ser uma alquila C1-8 não substituída. Em ainda outras concretizações, inclusive as do parágrafo [0119], R3A pode ser uma -O-acila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, inclusive as do parágrafo [0119], R3A pode ser -OC(=O)R^{44A}, onde R^{44A} pode ser selecionado dentre uma alquila C1-12 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-12 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-12 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-8 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C5-8 opcionalmente substituída, uma arila C&-io opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída, uma heterociclila opcionalmente substituída, uma arilalquila C1-6) opcionalmente substituída, uma heteroaril(alquila C1-6) opcionalmente substituída e uma heterociclila(alquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R^{44A} pode ser uma alquila C1-12 substituída. Em outras concretizações, R^{44A} pode ser uma alquila C1-12 não substituída.

[00127] Vários substituintes podem se fazer presentes na posição 2' do anel de pentose. Em algumas concretizações, R5A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R5A pode ser halogênio, por exemplo, flúor. Em algumas concretizações, R4A pode ser halogênio, tal

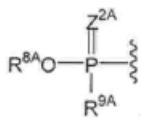
como flúor. Em algumas concretizações, R5A pode ser hidrogênio e R4A pode ser halogênio. Em outras concretizações, R4A e R5A podem ser ambos halogênio.

[00128] Em algumas concretizações, ---- pode ser uma ligação simples, r4a pode ser flúor, r5a pode ser hidrogênio e r2a pode ser uma haloalquila C1-6. Em algumas concretizações, ---- pode ser uma ligação simples, r4a pode ser flúor, r5a pode ser hidrogênio, r2a pode ser uma haloalquila C1-6 e b1a pode ser citosina.

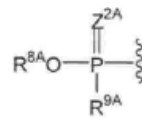
[00129] Em algumas concretizações, r2a não pode ser metóxi. Em algumas concretizações, r2a não pode ser metóxi quando b1a é uma uracila substituída ou não substituída. Em algumas concretizações, b1a é uma citosina substituída ou não substituída. Em outras concretizações, b1a é uma timina substituída ou não substituída. Em ainda outras concretizações, b1a não pode ser uma uracila não substituída. Em algumas concretizações, r2a não pode ser metóxi quando Z1A é



, onde r8a é uma alquila C1-6 não substituída ou uma fenila para-substituída; e r9a é um aminoácido ligado por n opcionalmente substituído ou um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído. Em algumas concretizações, r2a não pode ser



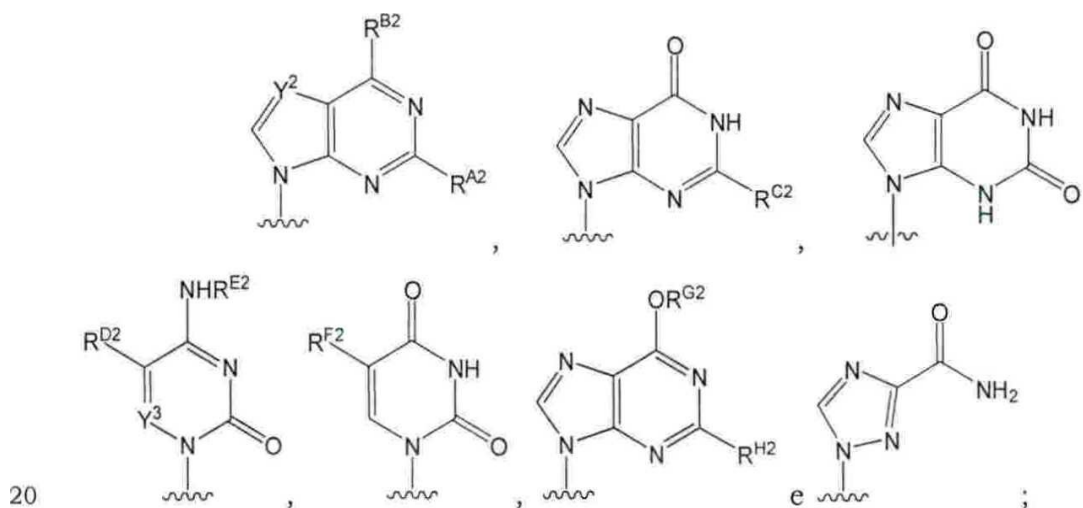
metóxi quando Z1A é . Em algumas concretizações, r2a não



pode ser um alcóxi (por exemplo, quando Z1A é). Em algumas concretizações, b1a não pode ser citosina quando r2a é uma alquenila não substituída ou uma alquinila não substituída. Em algumas concretizações, b1a não pode ser timina quando r2a é uma alquila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, r2a não pode ser um alcóxi não substituído (tal como metóxi), uma alquenila opcio-

nalmente não substituída (tal como alenila), uma alquinila não substituída (tal como etinila) nem uma alquila C1 substituída com um substituinte diferente de halogênio. Em algumas concretizações, R2A não pode ser um alcóxi não substituído (tal como metóxi), uma alquenila opcionalmente não substituída (tal como alenila), uma alquinila opcionalmente substituída (tal como etinila) nem uma alquila C1-4 substituída com um substituinte diferente de halogênio. Em algumas concretizações, R1A não pode ser H. Em algumas concretizações, R1A não pode ser H quando B1A é uma citosina opcionalmente substituída ou uma timina opcionalmente substituída.

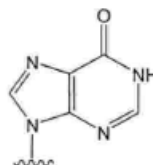
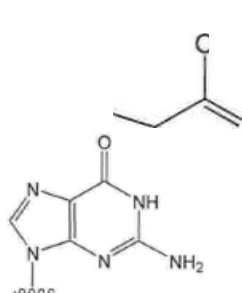
[00130] Várias bases heterocíclicas opcionalmente substituídas podem ser ligadas ao anel de pentose. Em algumas concretizações, um ou mais dos grupos amina e/ou amino podem ser protegidos por um grupo protetor adequado. Por exemplo, um grupo amino pode ser protegido transformando o grupo amina e/ou amino em uma amida ou onde: RA2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio e NHRJ2, onde RJ2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, -C(=O)RK2 e -carbamato. Em algumas concretizações, uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um ou mais grupos amino protegidos podem ter uma das estruturas a seguir:



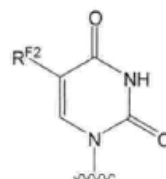
[00131] Onde: R^{A2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogê-

nio e NHR^{J2} , onde R^{J2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, $-\text{C}(=\text{O})\text{ORL2}$; RB2 pode ser halogênio ou NHRW2 , onde RW2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-8 opcionalmente substituída, $-\text{C}(=\text{O})\text{RM2}$ e $-\text{C}(=\text{O})\text{ORN2}$; RC2 pode ser hidrogênio ou NHRO2 , onde RO2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, $-\text{C}(=\text{O})\text{RP2}$ e $-\text{C}(=\text{O})\text{ORQ2}$; RD2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; RE2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, hidróxi, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-8 opcionalmente substituída, $-\text{C}(=\text{O})\text{RR2}$ e $-\text{C}(=\text{O})\text{ORS2}$; RF2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; Y2 e Y3 podem ser independentemente N (nitrogênio) ou CR12 , onde R12 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; RG2 pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída; RH2 pode ser hidrogênio ou NHRT2 , onde RT2 pode ser selecionado independentemente dentre hidrogênio, $-\text{C}(=\text{O})\text{RU2}$ e $-\text{C}(=\text{O})\text{ORV2}$; e RK2 , RL2 , RM2 , RN2 , RP2 , RQ2 , RR2 , RS2 , e RV2 podem ser selecionados independentemente dentre alquila C1-6, alquenila C2-6, alquinila C2-6, cicloalquila C3-6, cicloalquenila C3-6, arila C6-10, heteroarila, heteroalíclicila, aril(alquila C1-6), heteroaril(alquila C1-6) e heteroalícicilil(alquila C1-6). Em algumas concretizações, as estruturas ilustradas acima podem ser modificadas substituindo um ou mais hidrogênios por substituintes selecionados dentre a lista de substituintes dada na definição de "substituído".

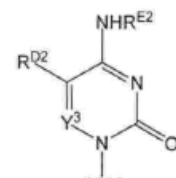
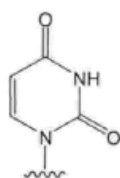
[00132] Em algumas concretizações, B1A pode ser



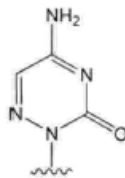
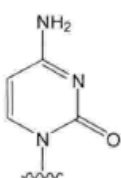
. Em outras concretizações, B1A pode ser



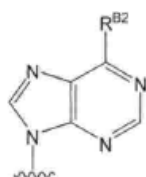
Em ainda outras concretizações, B1A pode ser , tal como



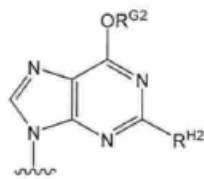
. Em ainda outras concretizações, B1A pode ser ,



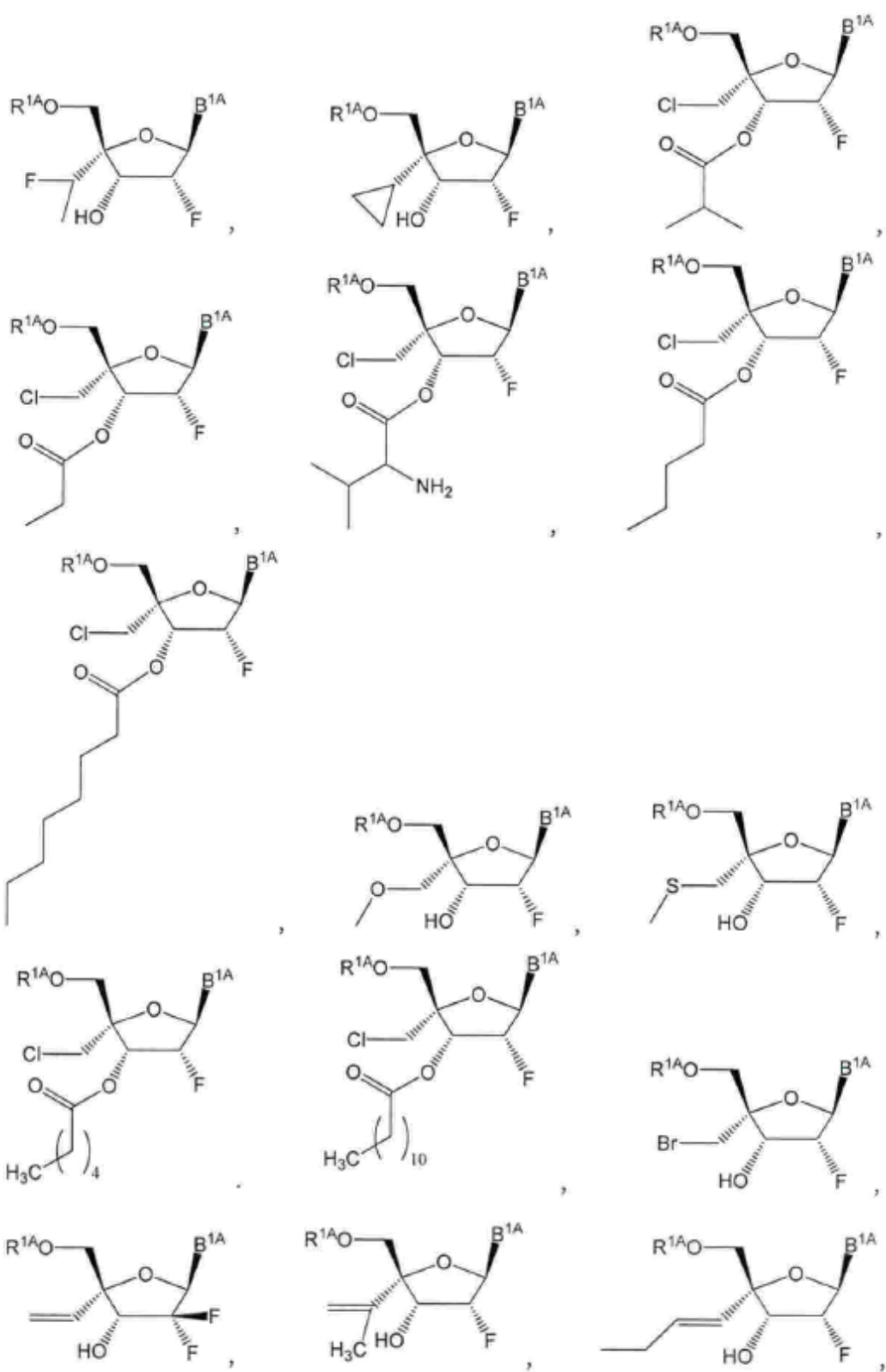
por exemplo, ou . Em algumas concretizações, RD2 pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, B1A pode ser

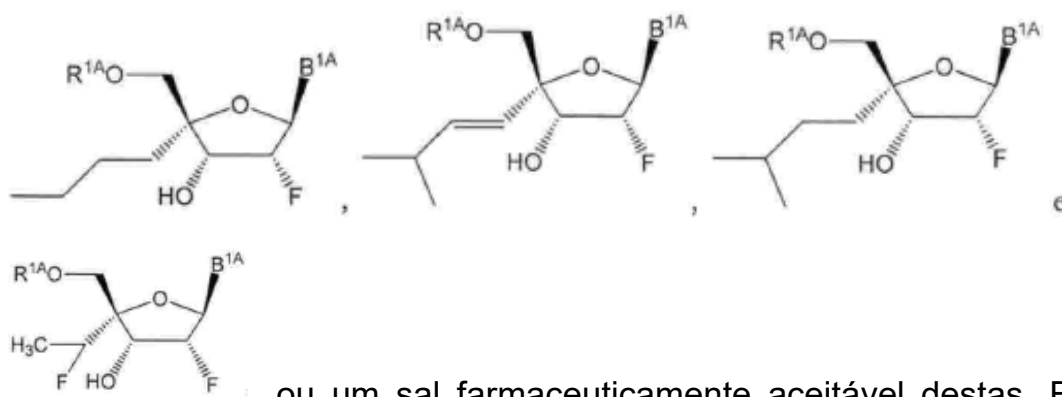


. Em algumas concretizações, RB2 pode ser NH2. Em outras concretizações, RB2 pode ser NHRW2, onde RW2 pode ser -C(=O)RM2 ou -C(=O)ORN2. Em ainda outras concretizações, B1A po-



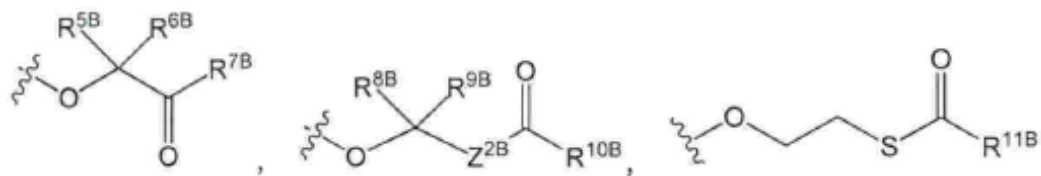
de ser . Em algumas concretizações, B1A pode ser





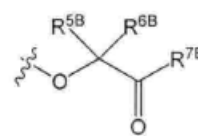
, ou um sal farmaceuticamente aceitável destas. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1A pode ser uma base purina opcionalmente substituída. Em outras concretizações deste parágrafo, B1A pode ser uma base pirimidina opcionalmente substituída. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1A pode ser guanina. Em outras concretizações deste parágrafo, B1A pode ser timina. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, B1A pode ser citosina. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, B1A pode ser uracila. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1A pode ser adenina. Em algumas concretizações deste parágrafo, R1A pode ser hidrogênio. Em outras concretizações deste parágrafo, R1A pode ser uma acila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, R1A pode ser mono, di ou trifosfato. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, R1A pode ser fosforoamidato. Em algumas concretizações deste parágrafo, R1A pode ser um pró-fármaco de fosfato de éster aciloxialquílico.

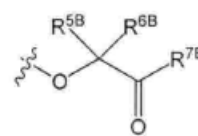
[00134] Em algumas concretizações, o composto pode ser um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, onde: B1B pode ser uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido; R1B pode ser selecionado dentre O, OH,



um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído e um éster derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído; R2B pode ser selecionado dentre uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquenila C3-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquinila C3-6 opcionalmente substituída e ciano; R3B pode ser um halogênio; R4B pode ser hidrogênio ou halogênio; R5B, R6B, R8B e R9B podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; R7B e R10B podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila opcionalmente substituída; R11B pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; Z1B e Z2B pode ser independentemente O ou S.

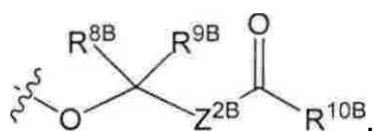
[00135] Em algumas concretizações, R1B pode ser O. Em outras concretizações, R1B pode ser OH.



[00136] Em algumas concretizações, R1B pode ser , onde R5B e R6B podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; e R7B pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R5A e R6B podem ser hidrogênio. Em outras concretizações, ao menos um dentre R5B e R6B pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma arila opcionalmente substituída. Em algumas

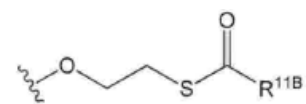
concretizações, R7B pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, R7B pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R7B pode ser uma -O-alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma -O-arila opcionalmente substituída.

[00137] Em algumas concretizações, R1B pode ser



, onde R8B e R9B podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; R10B pode ser selecionado independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila opcionalmente substituída; e Z2 pode ser independentemente O (oxigênio) ou S (enxofre). Em algumas concretizações, R8B e R9B podem ser hidrogênio. Em outras concretizações, ao menos um dentre R8B e R9B pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R10B pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, R10B pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R10B pode ser uma -O-alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma -O-arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, Z2B pode ser O (oxigênio). Em outras concretizações, Z2B pode ser S (enxofre). Em algumas concretizações, RiB pode ser isopropilcarboniloximetilóxi. Em algumas concretizações, R1B pode ser pivaloiloximetilóxi.

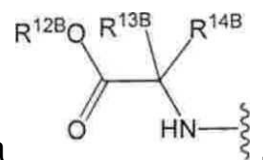
[00138] Em algumas concretizações, R1B pode ser



. Em algumas concretizações, R11B pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R11A pode ser uma alquila C1-24

opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R11B pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R11B pode ser uma alquila C1-6, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear), e hexila (ramificada e de cadeia linear).

[00139] Em algumas concretizações, R1B pode ser um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído ou um éster-derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído. Por exemplo, R1B pode ser uma versão opcionalmente substituída do seguinte: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina e éster-derivados destes. Em algumas concretizações, R1B pode ser selecionado dentre éster isopropílico de alanina, éster ciclo-hexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina e éster isopropílico de leucina.

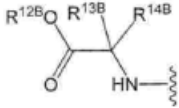


Em algumas concretizações, R1B pode ter a estrutura onde R12B pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma arila(alquila C1-6) opcionalmente substituída e uma haloalquila opcionalmente substituída; R13B pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila C6 opcionalmente substituída, uma arila C10 opcionalmente substituída e uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída; e R14B pode ser hidrogênio ou uma alquila C1-4 opcionalmente substituída; ou R13B e R14B podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída.

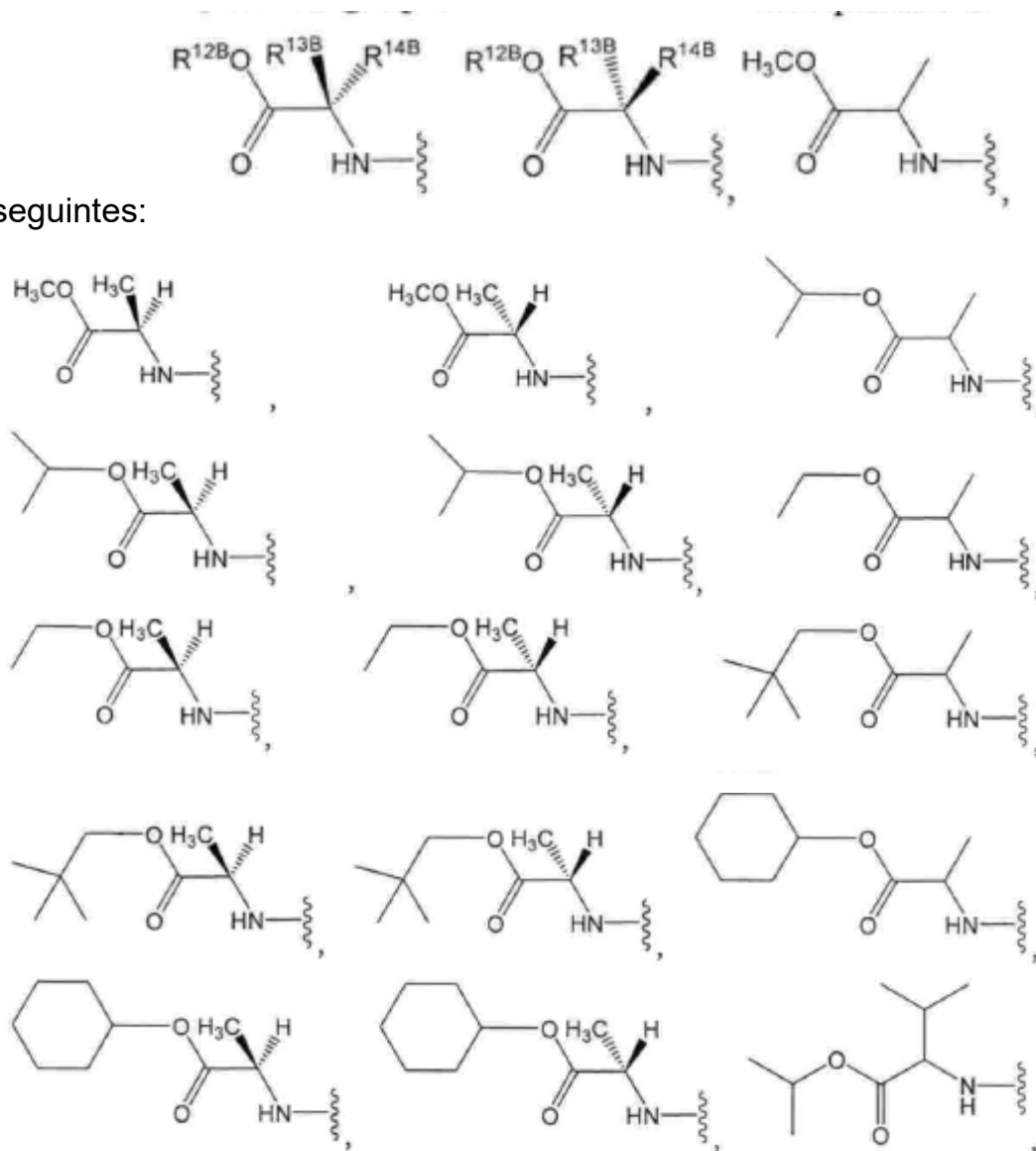
[00140] Quando R13B é substituído, R13B pode ser substituído por

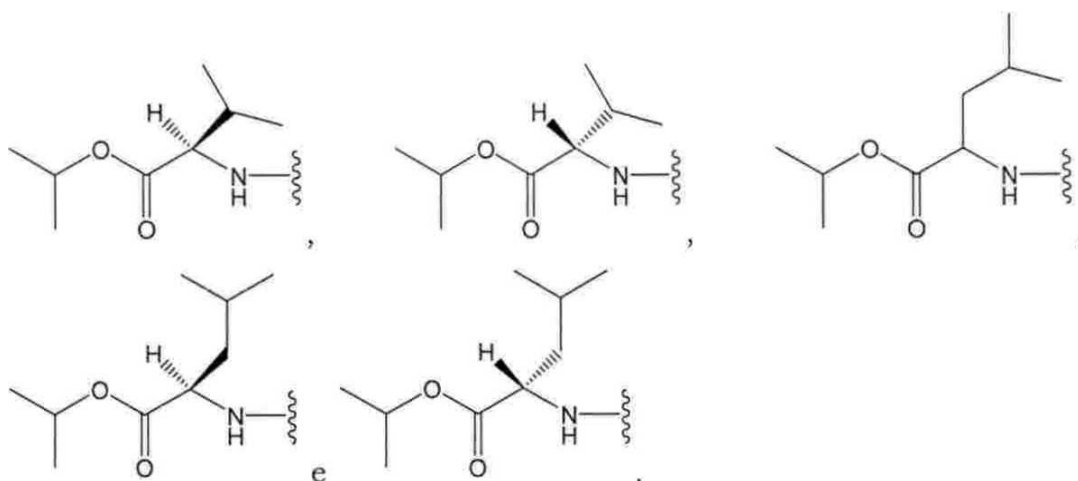
um ou mais ou substituintes selecionados dentre N-amido, mercapto, alquiltio, uma arila opcionalmente substituída, hidróxi, uma hetero-arila opcionalmente substituída, O-carbóxi e amino. Em algumas concretizações, R13B pode ser uma alquila C1-6 não substituída, como as descritas neste documento. Em algumas concretizações, R13B pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R13B pode ser metila. Em algumas concretizações, R12B pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída. Exemplos de alquilas C1-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear) e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em algumas concretizações, R12B pode ser metila ou isopropila. Em algumas concretizações, R12B pode ser etila ou neopentila. Em outras concretizações, R12B pode ser uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Exemplos de cicloalquilas C3-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Em uma concretização, R12B pode ser uma ciclo-hexila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R12B pode ser uma arila opcionalmente substituída, tal como fenila e naftila. Em ainda outras concretizações, R12B pode ser uma arilalquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R12B pode ser uma benzila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R12B pode ser uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, por exemplo, CF₃. Em algumas concretizações, R14B pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R14B pode ser uma alquila C1-4 opcionalmente substituída, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em uma concretização, R14B pode ser metila. Em algumas concretizações, R13B e R14B podem ser considerados juntos 30 para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Exemplos de cicloalquilas C3-6 op-

cionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Dependendo dos grupos selecionados para R^{13B} e R^{14B}, o carbono ao qual R^{13B} e R^{14B} se ligam pode ser um centro quiral. Em alguma concretização, o carbono ao qual R^{13B} e R^{14B} se ligam pode ser um centro (R)-quiral. Em outras concretizações, o carbono ao qual R^{13B} e R^{14B} se ligam pode ser um centro (S)-quiral.

[00141] Exemplos de grupos  adequados incluem os

seguintes:





[00142] Vários substituintes podem se fazer presentes na posição 4' do anel de pentose. Em algumas concretizações, R2B pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída. Exemplos de alquilas C1-6 adequadas incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear) e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em algumas concretizações, R2B pode ser uma alquila C1-6 não substituída. Em outras concretizações, R2B pode ser uma alquila G1-6 substituída. Por exemplo, R2B pode ser uma alquila C1-6 substituída com halogênio, uma alquila C1-6 substituída com hidróxi, uma alquila C1-6 substituída com alcóxi ou uma alquila C1-6 substituída com sulfenila (por exemplo, -alquila C1-6-S-alquila C1-6). Em outras concretizações, R2B pode ser uma haloalquila C1-6. Em outras concretizações, R2B pode ser uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2B pode ser uma alquenila C2-6 substituída. Em outras concretizações, R2B pode ser uma alquenila C2-6 não substituída. Por exemplo, R2B pode ser etenila, propenila ou alenila. Em ainda outras concretizações, R2B pode ser uma C2-6 alquinila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2B pode ser uma alquinila C2-6 substituída. Em outras concretizações, R2B pode ser uma alquinila C2-6 não substituída. Alquinilas C2-6 adequadas incluem etinila e propinila. Em ainda outras concretizações, R2B pode ser uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substi-

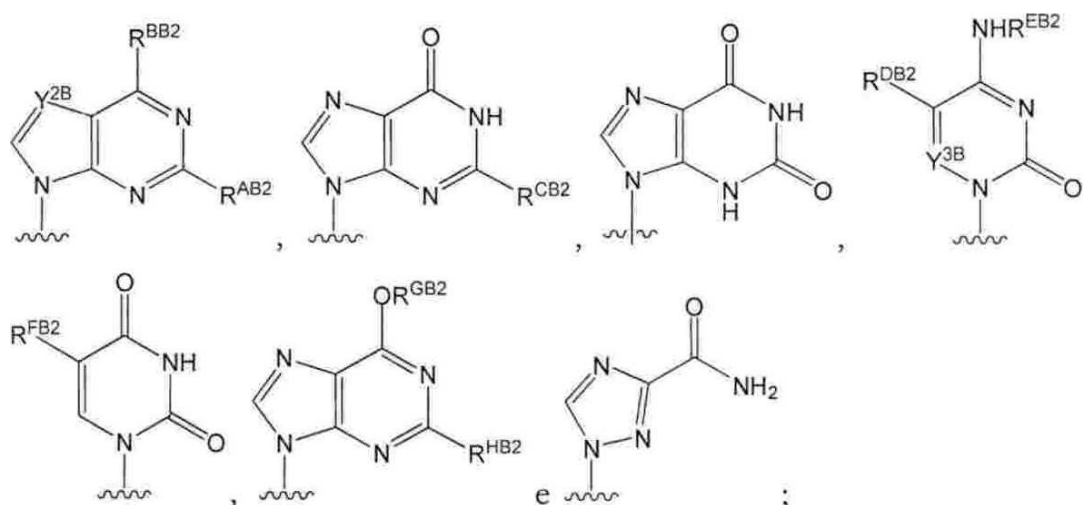
tuída. Em algumas concretizações, R2B pode ser uma cicloalquinila C3-6 substituída. Em outras concretizações, R2B pode ser uma cicloalquila C3-6 não substituída. Uma lista não exaustiva de cicloalquilas C3-6 inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Em algumas concretizações, R2B pode ser uma -O-alquila C1-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2B pode ser uma -O-alquila C1-6 substituída. Em outras concretizações, R2B pode ser uma -O-alquinila C1-6 não substituída. Exemplos de grupos O-alquila C1-6 incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi (ramificado e de cadeia linear) e hexóxi (ramificado e de cadeia linear). Em outras concretizações, R2B pode ser uma -O-alquenila C3-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2B pode ser uma -O-alquenila C3-6 substituída. Em outras concretizações, R2B pode ser uma -O-alquenila C3-6 não substituída. Em ainda outras concretizações, R2B pode ser uma -O-alquinila C3-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R2B pode ser uma -O-alquinila C3-6 substituída. Em outras concretizações, R2B pode ser uma -O-alquinila C3-6 não substituída. Em ainda outras concretizações, R2B pode ser ciano.

[00143] Vários substituintes podem ser apresentados na posição 2' do anel de pentose. Em algumas concretizações, R4B pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R4B pode ser halogênio, tal como flúor. Em algumas concretizações, R3B pode ser halogênio, tal como flúor. Em algumas concretizações, R4B pode ser hidrogênio e R3B pode ser halogênio. Em outras concretizações, R3B e R4B podem ser ambos halogênio. Por exemplo, R3B e R4B podem ser ambos flúor.

[00144] Em algumas concretizações, Z1B pode ser O (oxigênio). Em outras concretizações, Z1B pode ser S (enxofre).

[00145] Várias bases heterocíclicas opcionalmente substituídas podem ser ligadas ao anel de pentose. Em algumas concretizações, um

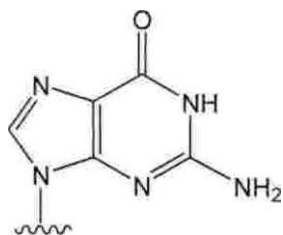
ou mais dos grupos amina e/ou amino podem ser protegidos por um grupo protetor adequado. Por exemplo, um grupo amino pode ser protegido transformando o grupo amina e/ou amino em uma amida ou carbamato. Em algumas concretizações, uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um ou mais grupos amino protegidos pode ter uma das estruturas a seguir:



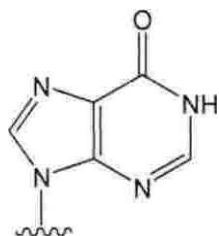
[00146] onde: RAB2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio e NHRJB2, onde RJB2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, -C(=O)RKB2 e -C(=O)ORLB2; RBB2 pode ser halogênio ou NHRWB2, onde rwb2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-8 opcionalmente substituída, -C(=O)RMB2 e C(=O)ORNB2; RCB2 pode ser hidrogênio ou NHROB2, onde ROB2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, -C(=O)RPB2 e -C(=O)ORQB2; RDB2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; REB2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, hidróxi, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-8 opcionalmente substituída, -C(=O)RRB2 e -C(=O)ORSB2; RFB2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-6 opcional-

mente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; Y2B e Y3B podem ser independentemente N (nitrogênio) ou CRIB2, onde RIB2 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; RGB2 pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída; RHB2 pode ser hidrogênio ou NHRTB2, onde RTB2 pode ser selecionado independentemente dentre hidrogênio, -C(=O)RUB2 e -C(=O)ORVB2; e RKB2, RLB2, RMB2, RNB2, RPB2, rqb2; rrb2) rsb2, rub2 e RVB2 podem ser selecionados independentemente dentre alquila C1-6, alquenila C2-6, alquinila C2-6, cicloalquila C3-6, cicloalquenila C3-6, arila C6-10, heteroarila, heteroalíclicila, aril(alquila C1-6), heteroarila(alquila C1-6) e heteroalíclicil(alquila C1-6). Em algumas concretizações, as estruturas ilustradas acima podem ser modificadas substituindo um ou mais hidrogênios por substituintes selecionados dentre a lista de substituintes dada na definição de "substituído".

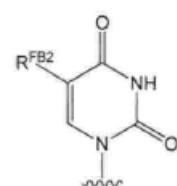
[00147] Em algumas concretizações, B1B pode ser



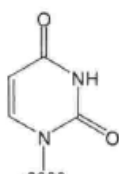
. Em outras concretizações, B1B pode ser



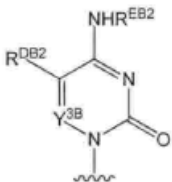
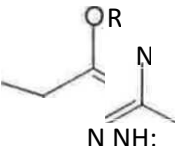
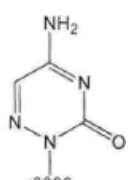
. Em ainda outras concretizações, B1B pode ser

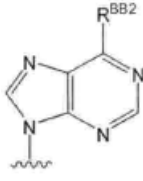


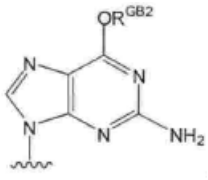
tal como



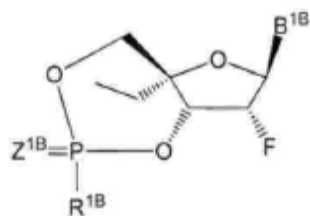
. Em ainda outras concretizações, B1B

pode ser , por ; exemplo, ou . Em algumas concretizações, RDB2 pode ser

hidrogênio. Em outras concretizações, B1B pode ser . Em algumas concretizações, RBB2 pode ser NH2. Em outras concretizações, RBB2 pode ser NHRWB2, onde RWB2 pode ser -C(=O)RMB2 ou -C(=O)ORNB2. Em ainda outras concretizações, B1B pode ser. Em

algumas concretizações, B1B pode ser .

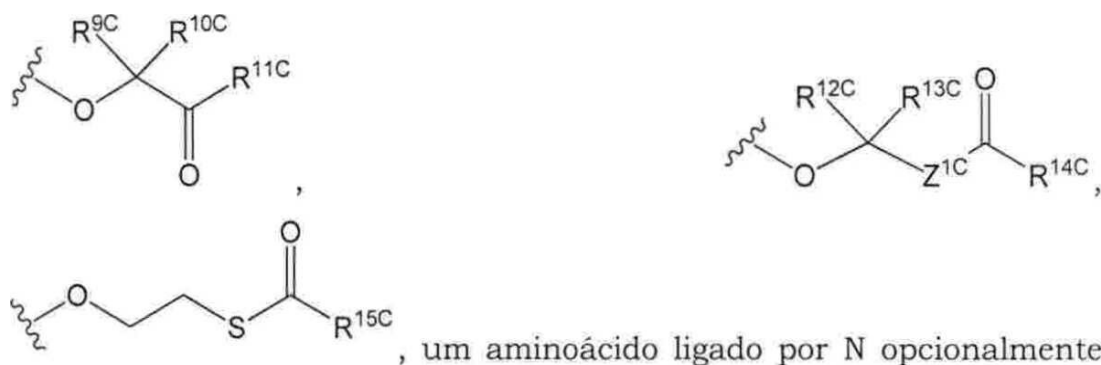
[00148] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (II) pode ter a estrutura a seguir:



, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1B pode ser uma base purina opcionalmente substituída. Em outras concretizações deste parágrafo, B1B pode ser uma base pirimidina opcionalmente substituída. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1B pode

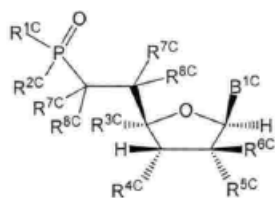
ser guanina. Em outras concretizações deste parágrafo, B1B pode ser timina. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, B1B pode ser citosina. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, B1B pode ser uracila. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1B pode ser adenina. Em algumas concretizações deste parágrafo, Z1B pode ser oxigênio. Em algumas concretizações deste parágrafo, Z1B pode ser enxofre. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, R1B pode ser alquilcarboniloxialcóxi.

[00149] Em algumas concretizações, o composto pode ser um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, onde: B1C pode ser uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido; R1C e R2C podem ser selecionados independentemente dentre O", OH, um alcóxi C1-6 opcionalmente substituído,



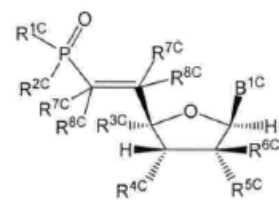
ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; R11c e R14C podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila opcionalmente substituída; R15C podem ser selecionados dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída;-----pode ser uma ligação simples ou uma ligação dupla; quando -----é uma ligação simples, cada R7C e cada R8c podem ser independentemente hidrogênio ou halogênio; e, quando ----- é uma ligação dupla, cada R7C é ausente e cada R8C pode ser independentemente hidrogênio ou halogênio; Z1c pode ser O (oxigênio) ou S (enxofre); e R"B pode ser uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída.

[00150] Em algumas concretizações, ----- pode ser uma ligação simples de tal modo que a Fórmula (III) tenha a estrutura



, onde cada R7C e cada R8C podem ser independentemente hidrogênio ou halogênio. Em algumas concretizações, os grupos R7C e R8C podem ser todos hidrogênio. Em outras concretizações, um R7C pode ser halogênio, um R7C pode ser hidrogênio e ambos os grupos R8C podem ser todos hidrogênio. Em ainda outras concretizações, um R7C pode ser halogênio, um R7C pode ser hidrogênio, um R8C pode ser halogênio e um R8C pode ser hidrogênio. Em algumas concretizações, o carbono adjacente ao fósforo e o carbono podem, cada um, ser independentemente um centro (S)-quiral. Em algumas concretizações, o carbono adjacente ao fósforo e o carbono b' podem, cada um, ser independentemente um centro (R)-quiral.

[00151] Em algumas concretizações, pode ser uma ligação dupla

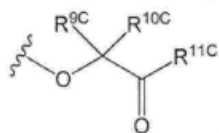


de tal modo que a Fórmula (III) tenha a estrutura

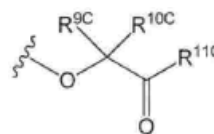
onde cada R7C é ausente e cada R8C pode ser independentemente hidrogênio ou halogênio. Em algumas concretizações, ambos os grupos R8C podem ser hidrogênio. Em outras concretizações, um R8C pode ser halogênio e outro R8C pode ser hidrogênio. Em algumas concretizações, ambos os grupos R8C podem ser halogênio. Em algumas concretizações, a ligação dupla tem uma configuração (Z). Em algumas concretizações, a ligação dupla tem uma configuração (E).

[00152] Em algumas concretizações, R1C e/ou R2C podem ser O". Em outras concretizações, R1ce/ou R2C podem ser OH. Em algumas concretizações, R1ce R2C podem ser ambos OH.

[00153] Em algumas concretizações, R1C e/ou R2C podem ser

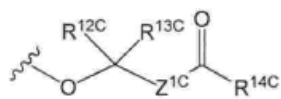


, onde R9C e R10C podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; e R11C pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquilaC1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R9C e R10C podem ser hidrogênio. Em outras concretizações, ao menos um dentre R9C e R10C pode ser uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída ou uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R11C pode ser uma alquilaC1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, R11c pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R11C pode ser uma -O-alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma -O-arila opcionalmente substituída. Em algumas

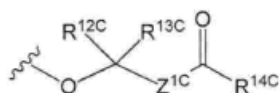


concretizações, R1C e R2C podem ser ambos

[00154] Em algumas concretizações, R1C e/ou R2C podem ser

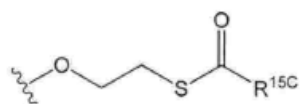


, onde R12C e R13C podem ser selecionados independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída; R14C pode ser selecionado independentemente dentre hidrogênio, uma alquila C1-24 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma -O-alquila C1-24 opcionalmente substituída e uma -O-arila opcionalmente substituída; e Z1C pode ser independentemente O (oxigênio) ou S (enxofre). Em algumas concretizações, R12C e R13C podem ser hidrogênio. Em outras concretizações, ao menos um dentre R12C e R13C pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R14C pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em outras concretizações, R14C pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R14C pode ser uma -O-alquila C1-24 opcionalmente substituída ou uma -O-arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, Z1C pode ser O (oxigênio). Em outras concretizações, Z1C pode ser S (enxofre). Em algumas concretizações, R1C e/ou R2C podem ser isopropilcarboniloximetóxi. Em algumas concretizações, R1C e/ou R2C podem ser pivaloiloximetóxi. Em algumas concretizações, R1C e R2C podem ser ambos

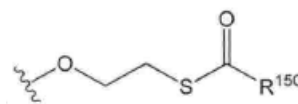


. Em algumas concretizações, R1C e R2C podem ser isopropilcarboniloximetóxi. Em outras concretizações, R1C e R2C podem ser ambos pivaloiloximetóxi.

[00155] Em algumas concretizações, R1C e/ou R2C podem ser

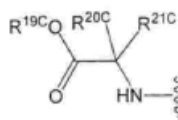


. Em algumas concretizações, R15C pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R15C pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R15C pode ser uma arila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R15C pode ser uma alquila C1-6, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear), e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em algumas



concretizações, R1ce R2C podem ser ambos

[00156] Em algumas concretizações, R1C e/ou R2C podem ser um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído ou um éster derivado de um aminoácido ligado por N opcionalmente substituído. Por exemplo, R1C e/ou R2C podem ser uma versão opcionalmente substituída do seguinte: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina e éster-derivados destes. Em algumas concretizações, R1C e/ou R2C podem ser selecionados dentre éster de alanina isopropila, éster de alanina ciclo-hexila, éster de alanina neopentila, éster de valina isopropila e éster de leucina isopropila. Em algumas concretizações, R1c



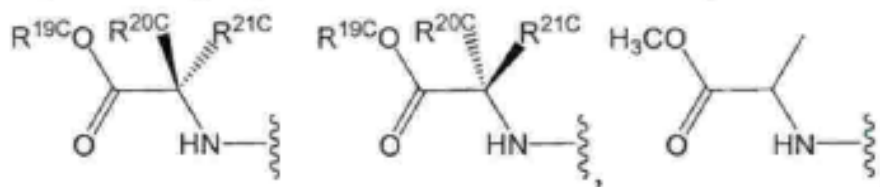
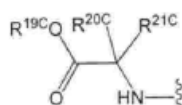
e/ou R2C podem ter a estrutura , onde R19C pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída e uma haloalquila opcionalmente substituída; R20C pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6

opcionalmente substituída, uma arila C6 opcionalmente substituída, uma arila C10 opcionalmente substituída e uma arilfalquila C1-6) opcionalmente substituída; e R21C pode ser hidrogênio ou uma alquila C1-4 opcionalmente substituída; ou R20C e R21c podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída.

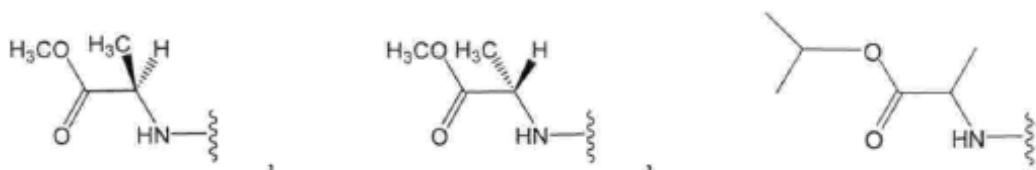
[00157] Quando R20C é substituído, R20c pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre N-amido, mercapto, alquiltio, uma arila opcionalmente substituída, hidróxi, uma heteroarila opcionalmente substituída, O-carbóxi e amino. Em algumas concretizações, R20C pode ser uma alquila C1-6 não substituída, como as descritas neste documento. Em algumas concretizações, R20C pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R20c pode ser metila. Em algumas concretizações, R19c pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída. Exemplos de alquilas C1-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear) e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em algumas concretizações, R19A pode ser metila ou isopropila. Em algumas concretizações, R19C pode ser etila ou neopentila. Em outras concretizações, R19C pode ser uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Exemplos de cicloalquilas C3-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila e ciclo-hexila. Em uma concretização, R19C pode ser uma ciclohexila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações, R19C pode ser uma arila opcionalmente substituída, tal como fenila e naftila. Em ainda outras concretizações, R19c pode ser uma arilfalquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R19c pode ser uma benzila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R19C pode ser uma haloalquila

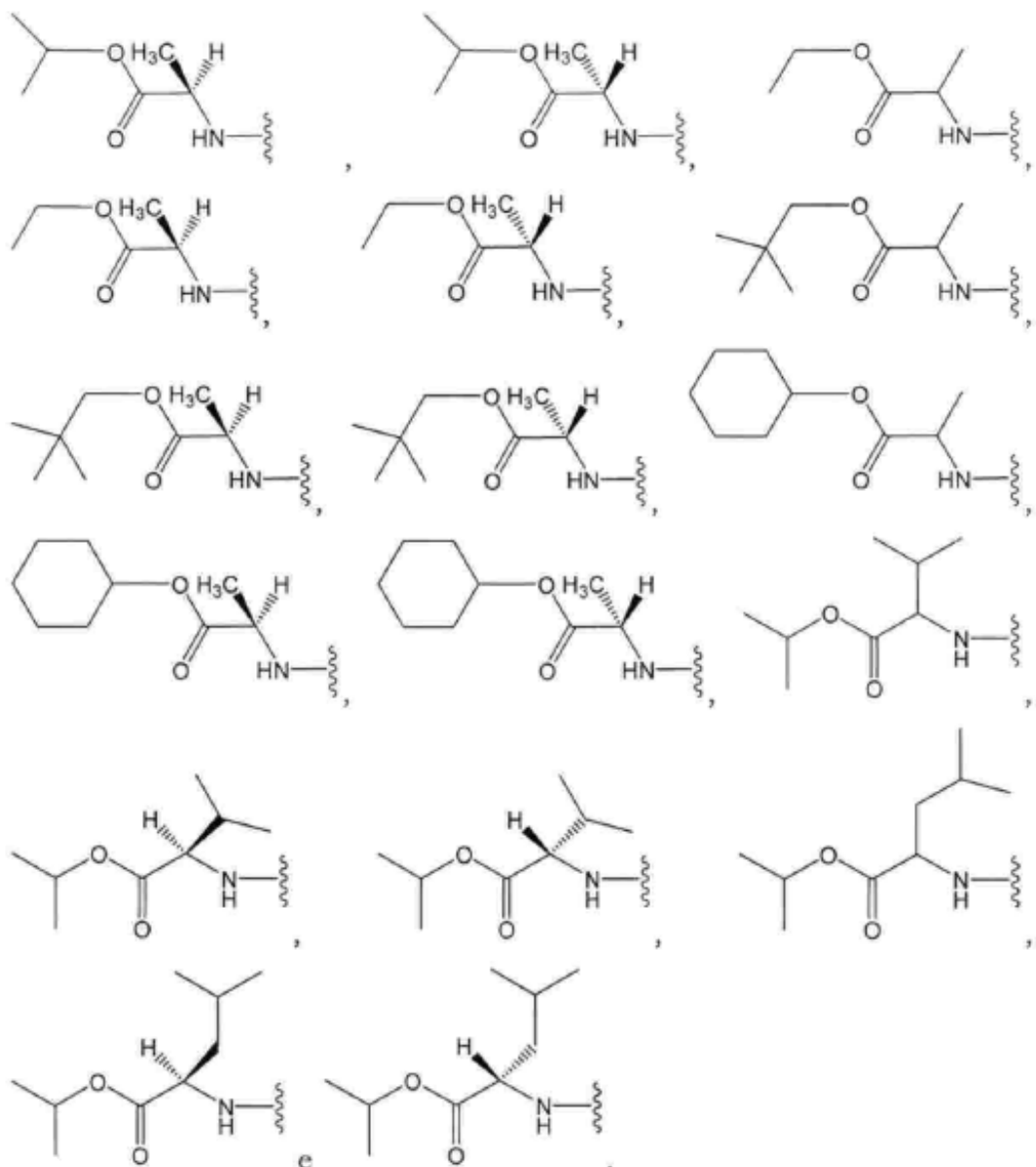
C1-6 opcionalmente substituída, por exemplo, CF₃. Em algumas concretizações, R₂₁C pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R₂₁C pode ser uma alquila G1-4 opcionalmente substituída, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em uma concretização, R₂₁C pode ser metila. Em algumas concretizações, R₂₀C e R₂₁C podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Exemplos de cicloalquilas C3-6 opcionalmente substituídas incluem variantes opcionalmente substituídas do seguinte: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. Dependendo dos grupos selecionados para R₂₀G e R₂₁C, o carbono ao qual R₂₀C e R₂₁C se ligam pode ser um centro quiral. Em alguma concretização, o carbono ao qual R₂₀C e R₂₁C se ligam pode ser um centro (R)-quiral. Em outras concretizações, o carbono ao qual R₂₀C e R₂₁C se ligam pode ser um centro (S)-quiral.

[00158] Exemplos de grupos adequados incluem os



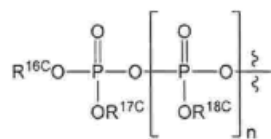
seguintes:





[00159] Em algumas concretizações, R1C e R2C podem ser iguais. Em outras concretizações, RiCe R2C podem ser diferentes.

[00160] Em algumas concretizações, R1C pode ser



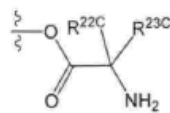
e R2C pode ser O- ou OH, onde R16c R17c e R18c podem ser ausentes ou hidrogênio; e n pode ser 0 ou 1. Os versados na técnica entenderão que, quando R16C, R17C e/ou R18C forem ausentes, os oxigênios associados terão carga negativa. Em algumas concretizações, quando n for 0, o composto de Fórmula (III) será um

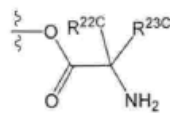
diafosfato. Em outras concretizações, quando n for 1, o composto de Fórmula (III) será um trifosfato.

[00161] Vários substituintes podem se fazer presentes na posição 4* do anel de pentose. Em algumas concretizações, R3C pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída. Exemplos de alquilas C1-6 adequadas incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila (ramificada e de cadeia linear) e hexila (ramificada e de cadeia linear). Em algumas concretizações, R3C pode ser uma alquila C1-6 não substituída. Em outras concretizações, R3C pode ser uma alquila C1-6 substituída. Por exemplo, R3C pode ser uma alquila C1-6 substituída com halogênio. Em outras concretizações, R3C pode ser uma alquenila opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R3C pode ser uma alquenila C2-6 substituída. Em outras concretizações, R3C pode ser uma alquenila C2-6 não substituída. Por exemplo, R3C pode ser etenila, propenila ou alenila. Em ainda outras concretizações, R3C pode ser uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R3C pode ser uma alquinila C2-6 substituída. Em outras concretizações, R3C pode ser uma alquinila C2-6 não substituída. Al-quinilas C2-6 adequadas incluem etinila e propinila. Em ainda outras concretizações, R3C pode ser uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R3C pode ser uma cicloalquinila C3-6 substituída. Em outras concretizações, R3C pode ser uma cicloalquila C3-6 não substituída. Uma lista não exaustiva de cicloalquilas C3-6 inclui ciclopropila, ciclo-butila, ciclopentila e ciclo-hexila. Em algumas concretizações, R3C pode ser uma -O-alquila C1-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R3C pode ser uma -O-alquila C1-6 substituída. Em outras concretizações, R3C pode ser uma -O-alquínila C1-6 não substituída. Exemplos de grupos O-alquila C1-6 incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butoxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi (ramificado

e de cadeia linear) e hexóxi (ramificado e de cadeia linear). Em outras concretizações, R3C pode ser uma -O-alquenila C3-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R3C pode ser uma -O-alquenila C3-6 substituída. Em outras concretizações, R3C pode ser uma -O-alquenila C3-6 não substituída. Em ainda outras concretizações, R3C pode ser uma -O-alquinila C3-6 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R3C pode ser uma -O-alquinila C3-6 substituída. Em outras concretizações, R3C pode ser uma -O-alquinila C3-6 não substituída. Em ainda outras concretizações, R3C pode ser ciano.

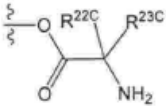
[00162] Os substituintes que podem se fazer presentes na posição 3' do anel de pentose podem variar. Em algumas concretizações, R4C pode ser OH. Em outras concretizações, R4C pode ser um aminoácido ligado por O opcionalmente substituído. Exemplos de aminoácidos ligados por O adequados incluem alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina. Outros exemplos de aminoácidos adequados incluem, entre outros, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, desidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina e norleucina. Em algumas concretizações, o aminoá-

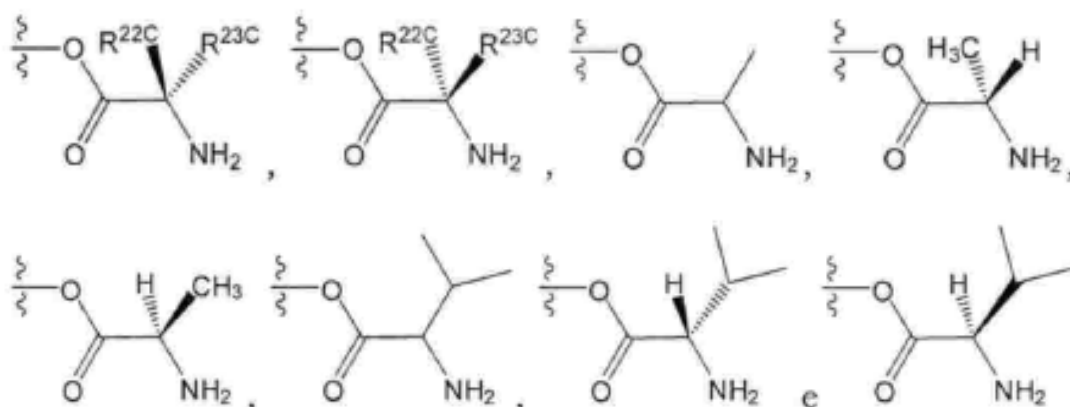


cido ligado por O pode ter a estrutura , onde R22C pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma haloalquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substituída, uma arila C6 opcionalmente substituída, uma arila C10 opcionalmente substituída e uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída; e R23C pode ser hidrogênio ou uma alquila C1-4 opcionalmente substituída; ou R22C e R23C podem ser considerados juntos para formar uma cicloalquila C3-6 opcionalmente substitu-

ída.

[00163] Quando R^{22C} é substituído, R^{22c} pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre N-amido, mercapto, alquiltio, uma arila opcionalmente substituída, hidróxi, uma hetero-arila opcionalmente substituída, O-carbóxi e amino. Em algumas concretizações, R^{22C} pode ser uma alquila C1-6 não substituída, como as descritas neste documento. Em algumas concretizações, R^{22C} pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R^{22C} pode ser metila. Em algumas concretizações, R^{23c} pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R^{23C} pode ser uma alquila C1-4 opcionalmente substituída, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em uma concretização, R^{23C} pode ser metila. Dependendo dos grupos selecionados para R^{22c} e R^{23C}, o carbono ao qual R^{22C} e R^{23C} se ligam pode ser um centro quiral. Em alguma concretização, o carbono ao qual R^{22C} e R^{23C} se ligam pode ser um centro (R)-quiral. Em outras concretizações, o carbono ao qual R^{22C} e R^{23c} se ligam pode ser um centro (S)-quiral.

[00164] Exemplos de  adequados incluem os seguintes:



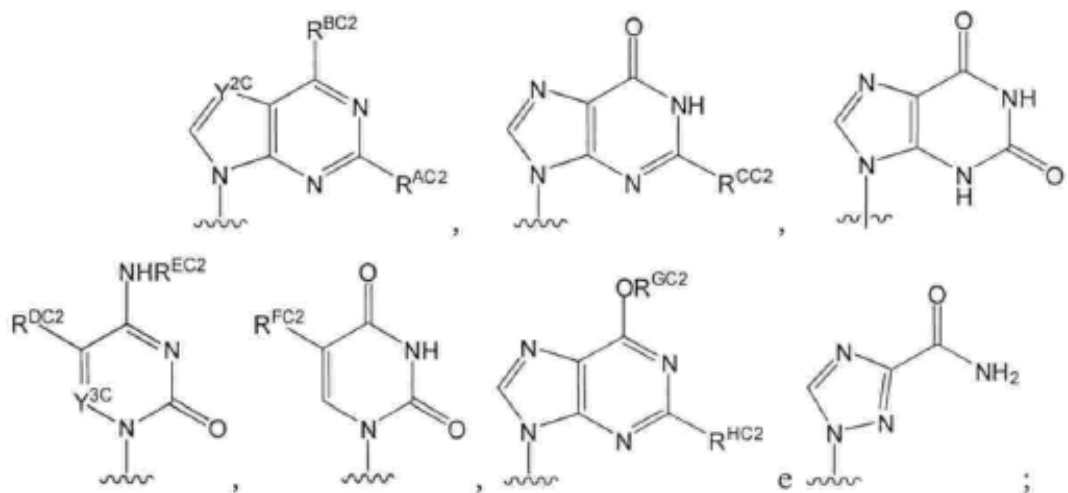
[00165] Em ainda outras concretizações, R^{4C} pode ser -OC(=O)R^c, onde R^c pode ser uma alquila C1-24 opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R^c pode ser uma alquila C1-12 substituída. Em outras concretizações, R^c pode ser uma alquila C1-12

não substituída. Em ainda algumas concretizações, R^c pode ser uma alquila C1-8 substituída. Em ainda outras concretizações, R^c pode ser uma alquila C1-8 não substituída. Em algumas concretizações, R4C pode ser uma acila opcionalmente substituída. Em outras concretizações, R4C pode ser -OC(=O)R^c, onde R^c pode ser selecionado dentre uma alquila Ci-12 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-12 opcionalmente substituída, uma alquinila C2-12 opcionalmente substituída, uma ciclo-alquila C3-8 opcionalmente substituída, uma cicloalquenila C5-8 opcionalmente substituída, uma arila Ce io opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída, uma heterociclila opcionalmente substituída, uma aril(alquila C1-6) opcionalmente substituída, uma heteroaril(alquila G1-6) opcionalmente substituída e uma heteroci-clil(alquila C1-6) opcionalmente substituída. Em algumas concretizações, R^c pode ser uma alquila C1-12 substituída. Em outras concretizações, R^c pode ser uma alquila C1-12 não substituída.

[00166] Uma variedade de substituintes também pode se fazer presente na posição 2' do anel de pentose. Em algumas concretizações, R6C pode ser hidrogênio. Em outras concretizações, R6C pode ser halogênio, tal como flúor. Em algumas concretizações, R5C pode ser halogênio, tal como flúor. Em algumas concretizações, R6C pode ser hidrogênio e R5C pode ser halogênio. Em outras concretizações, R5C e R6C podem ser ambos halogênio. Por exemplo, R5C e R6C podem ser ambos flúor.

[00167] Várias bases heterocíclicas opcionalmente substituídas podem ser ligadas ao anel de pentose. Em algumas concretizações, um ou mais dos grupos amina e/ou amino podem ser protegidos por um grupo protetor adequado. Por exemplo, um grupo amino pode ser protegido transformando o grupo amina e/ou amino em uma amida ou carbamato. Em algumas concretizações, uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente subs-

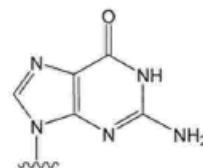
tituída com um ou mais grupos amino protegidos podem ter uma das estruturas a seguir:



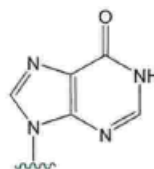
[00168] onde: R^{AC2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio e NHR^{JC2} , onde R^{JC2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, $-C(=O)R^{KC2}$ e $-C(=O)OR^{LC2}$; R^{BG2} pode ser halogênio ou NHR^{WC2} , onde R^{WC2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-8 opcionalmente substituída, $-C(=O)R^{MC2}$ e $-C(=O)OR^{NC2}$; R^{CC2} pode ser hidrogênio ou $NHRO^{C2}$ Onde RO^{C2} pode Ser selecionado dentre hidrogênio, $-C(=O)R^{PC2}$ e $-C(=O)OR^{QC2}$; R^{DC2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-0 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; R^{EC2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, hidróxi, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma cicloalquila C3-8 opcionalmente substituída, $-C(=O)R^{RC2}$ e $-C(=O)OR^{SC2}$; R^{FC2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; Y^{2C} e Y^{3C} podem ser independentemente N (nitrogênio) ou CR^{IC2} , onde ri^{C2} pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, uma alquila C1-6 opcionalmente

substituída, uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída e uma alquinila C2-6 opcionalmente substituída; rgc2 pode ser uma alquila C1-6 opcionalmente substituída; rhc2 pode ser hidrogênio ou nhrtc2f onde rtc2 pode ser selecionado independentemente dentre hidrogênio, -C(=O)ruc2 e -C(=O)orvg2; e W®, rlc2) RMc2f rnc2) rpc2j rqc2) rrc2s rsc2> ruc2 e Rvc2 podem ser selecionados independentemente dentre alquila C1-6, alquenila C2-6, alquinila C2-6, cicloalquila C3-6, cicloalquenila C3-6, arila C6-10, heteroarila, heteroalíclicila, arilalquila C1-6), heteroarila(alquila C1-6) e heteroalícicil(alquila C1-6). Em algumas concretizações, as estruturas ilustradas acima podem ser modificadas substituindo um ou mais hidrogênios por substituintes selecionados dentre a lista de substituintes dada na definição de "substituído".

[00169] Em algumas concretizações, B1C pode ser

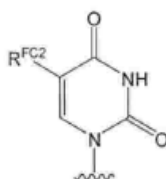


Em outras concretizações, B1C pode ser

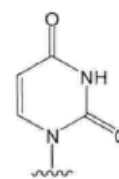


. Em ainda outras

concretizações, B1C pode ser

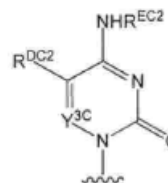


, tal como

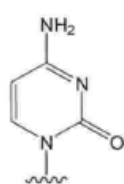


. Em ainda

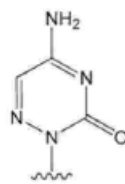
outras concretizações, B1C pode ser



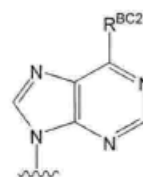
, por exemplo,



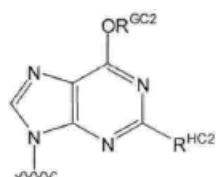
ou



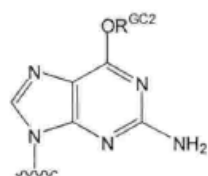
. Em algumas concretizações, RDC2 pode ser



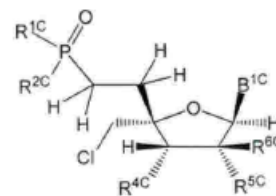
hidrogênio. Em outras concretizações, B1C pode ser ' . Em algumas concretizações, RBC2 pode ser NH₂. Em outras concretizações, RBC2 pode ser NHRWC2, onde RWC2 pode ser -C(=O)RMC2 ou -C(=O)ORNC2. Em ainda outras concretizações, B1C pode ser



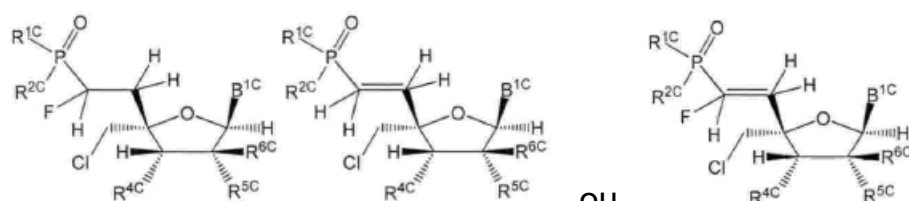
. Em algumas concretizações, B1C pode ser



[00170] Em algumas concretizações, o composto de Fórmula (III)



pode ter uma das estruturas a seguir:

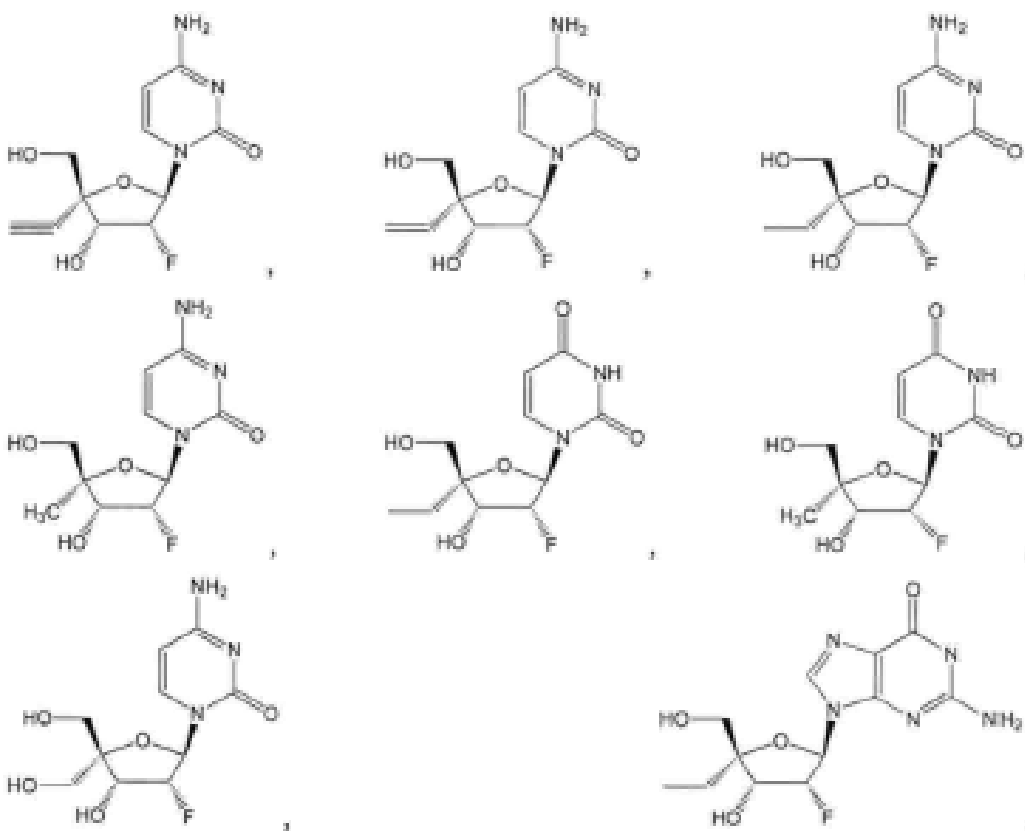


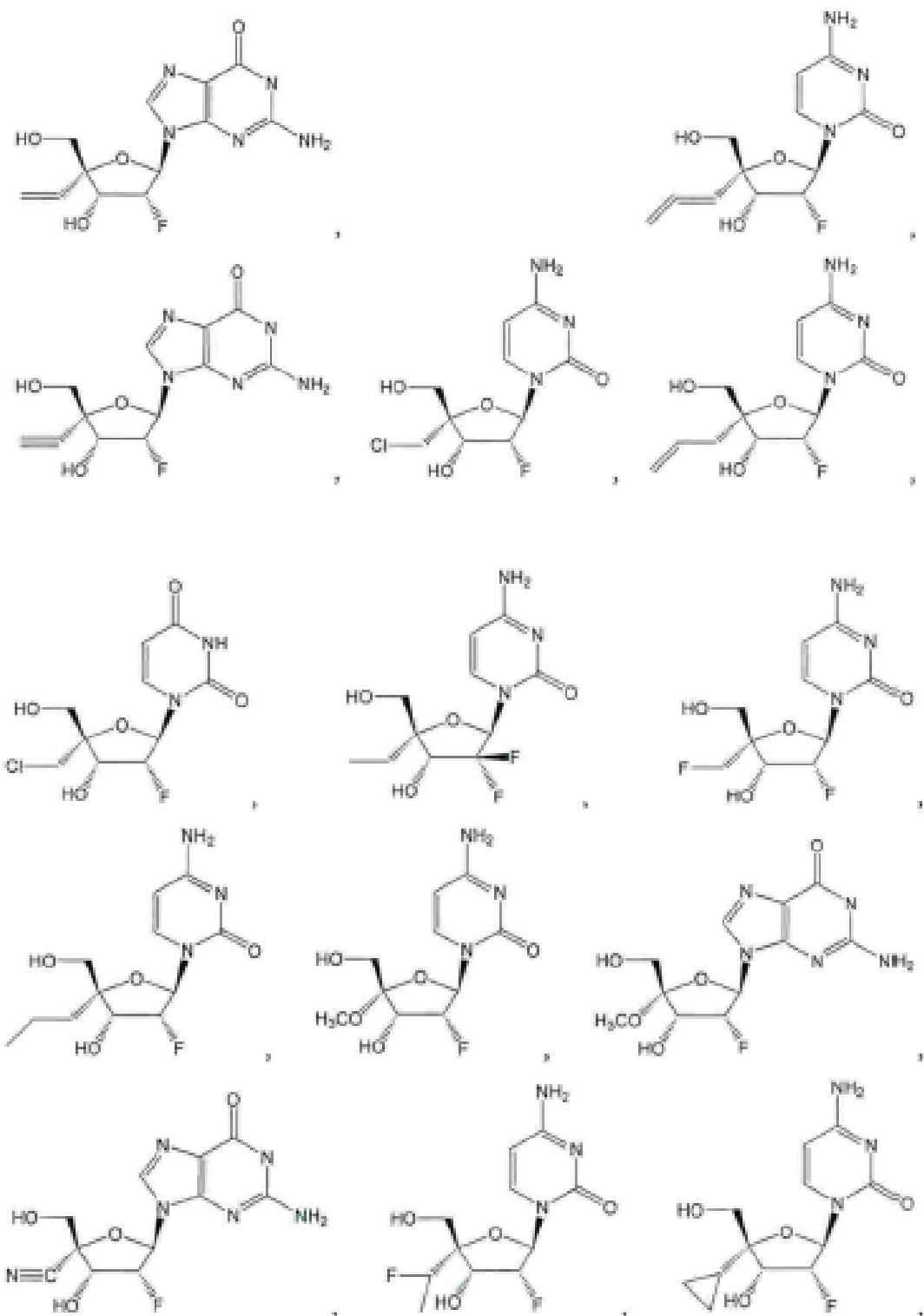
ou

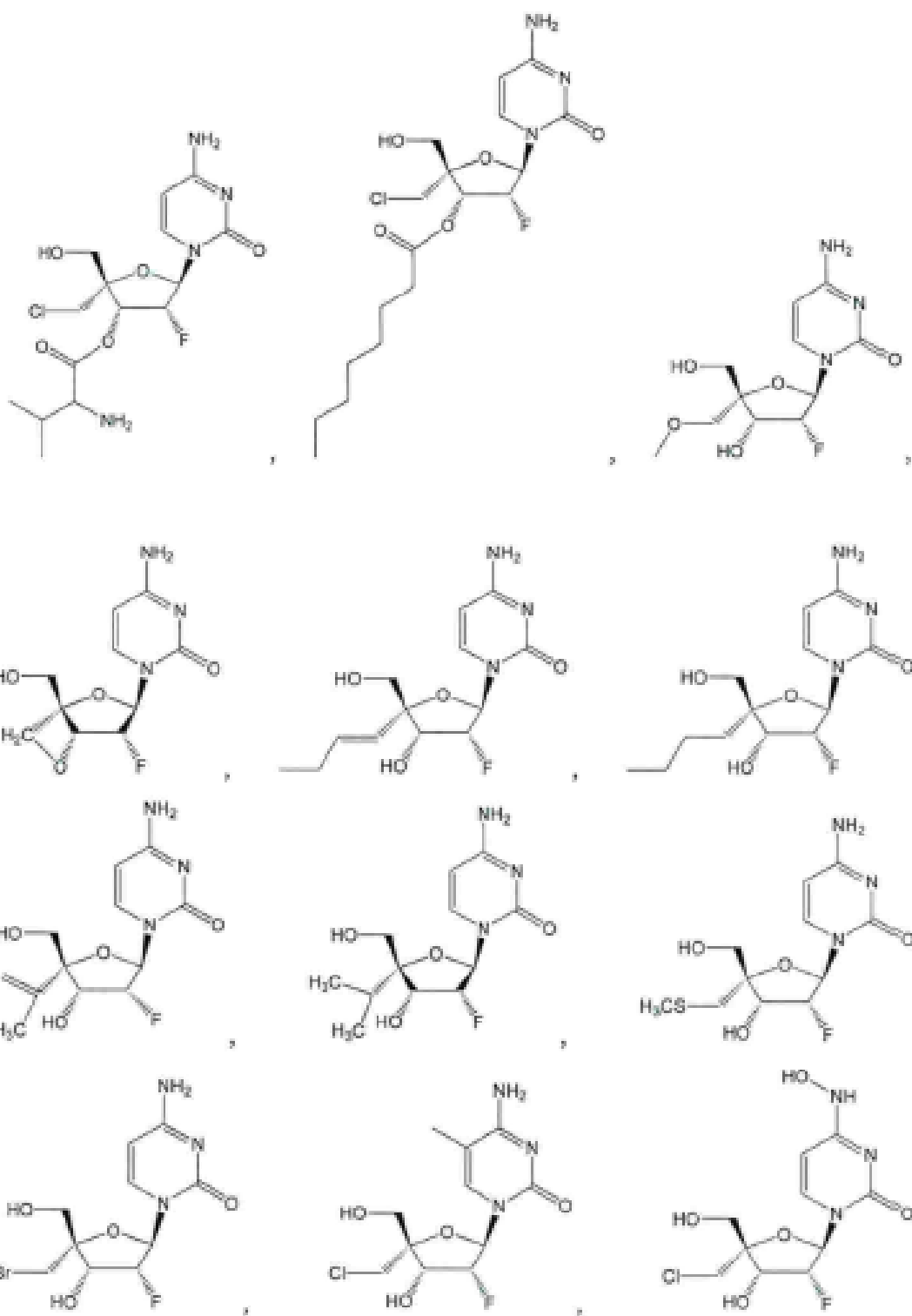
. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1C pode ser uma base purina opcionalmente substituída. Em outras concretizações deste parágrafo, B1C pode ser uma base pirimidina opcionalmente substituída. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1C pode ser guanina. Em outras concretizações deste parágrafo, B1C pode ser timina. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, B1C pode ser citosina. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, B1C pode ser uracila. Em algumas concretizações deste parágrafo, B1C pode ser adenina. Em

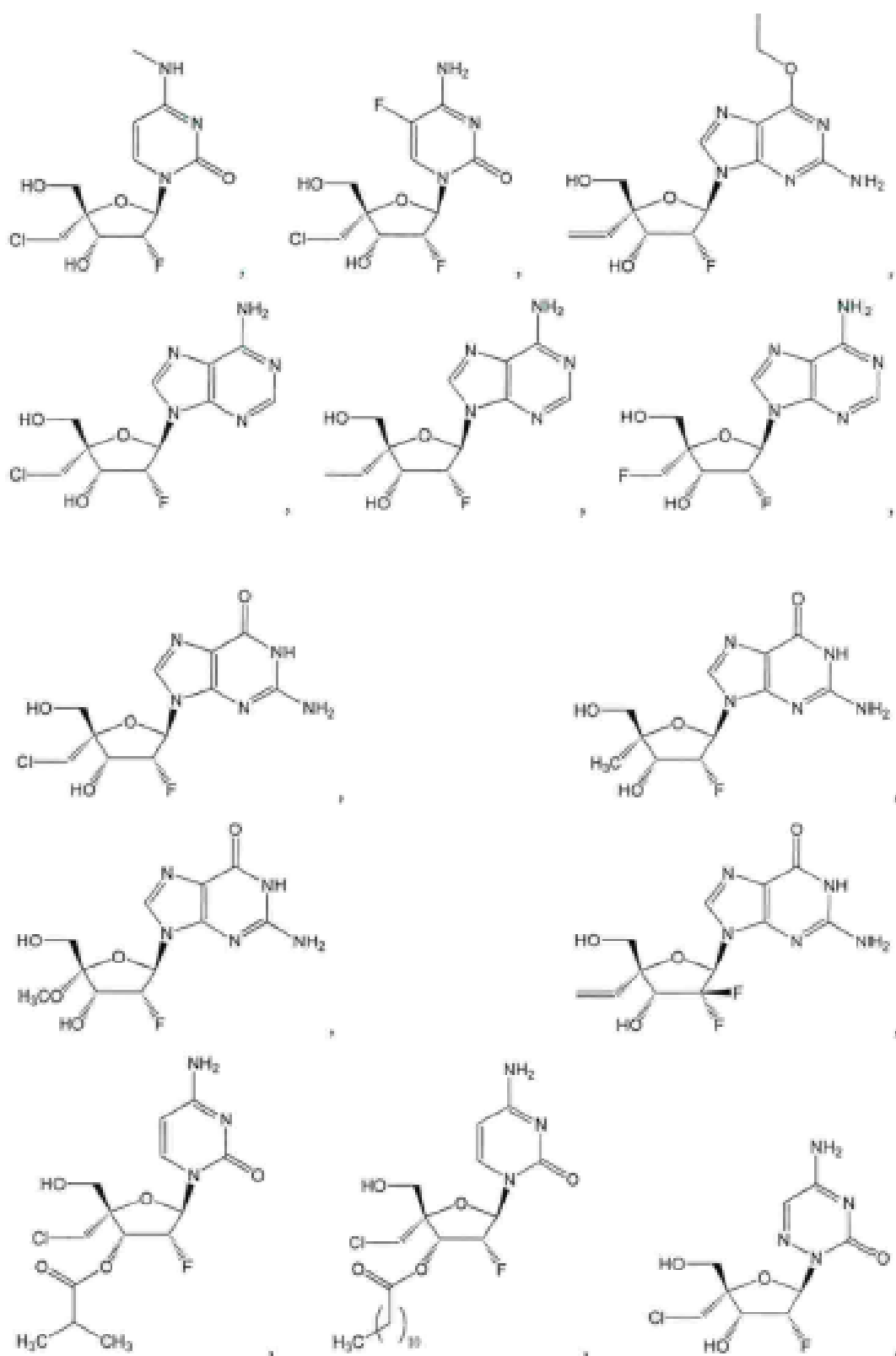
algumas concretizações deste parágrafo, cada um dentre R1C e R2C pode ser uma alquila C1-4 opcionalmente substituída. Em outras concretizações deste parágrafo, R1A pode ser uma acila opcionalmente substituída. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, R1c e R2C podem formar um mono, di ou trifosfato. Em ainda outras concretizações deste parágrafo, cada um dentre R1C e R2C pode ser um alquilcarboniloxialcóxi. Em algumas concretizações deste parágrafo, R4C pode ser OH. Em algumas concretizações deste parágrafo, R5C pode F e R6C pode ser hidrogênio.

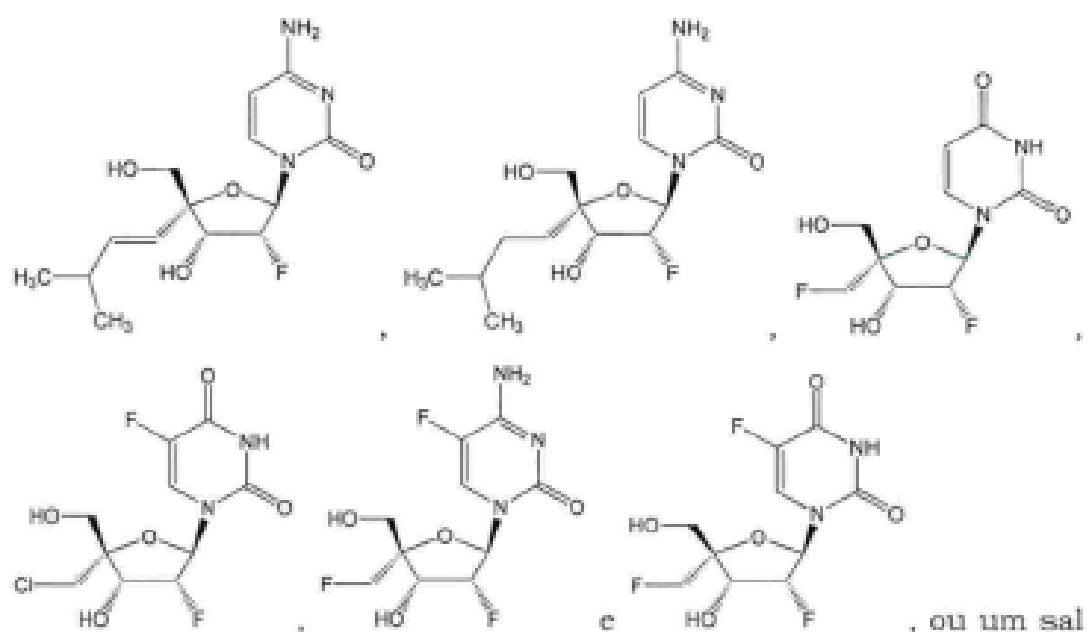
[00171] Exemplos de compostos adequados de Fórmula (I) incluem, entre outros, os seguintes:





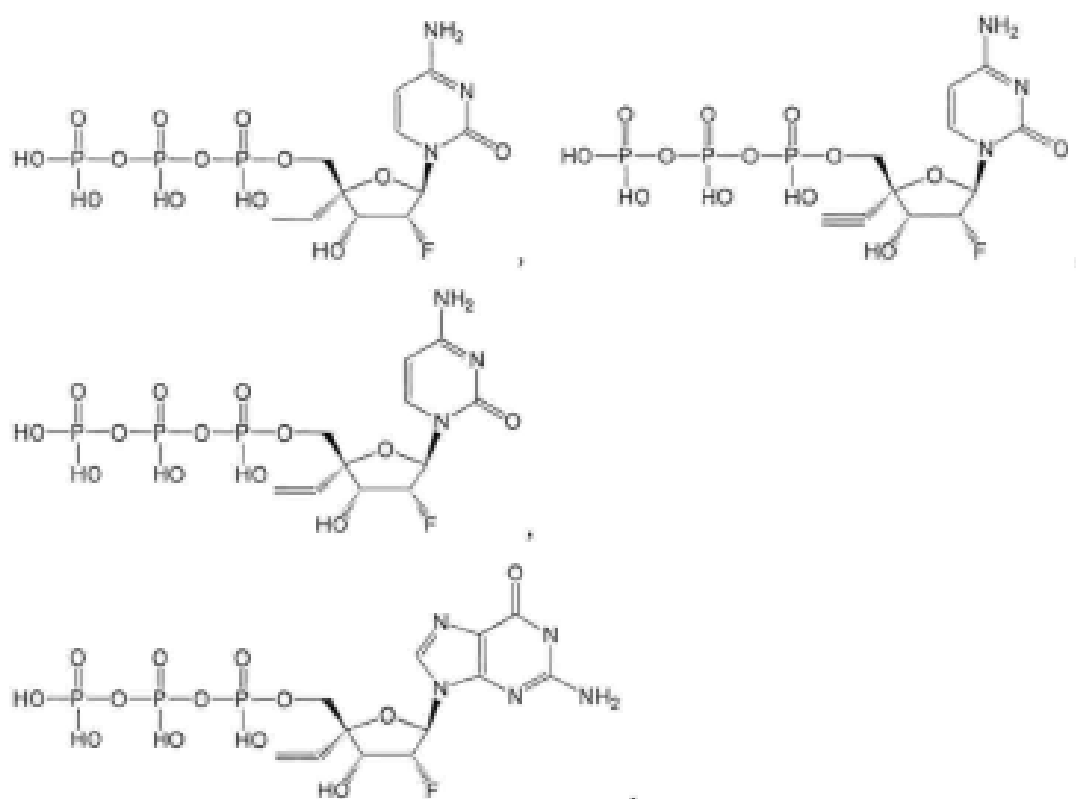


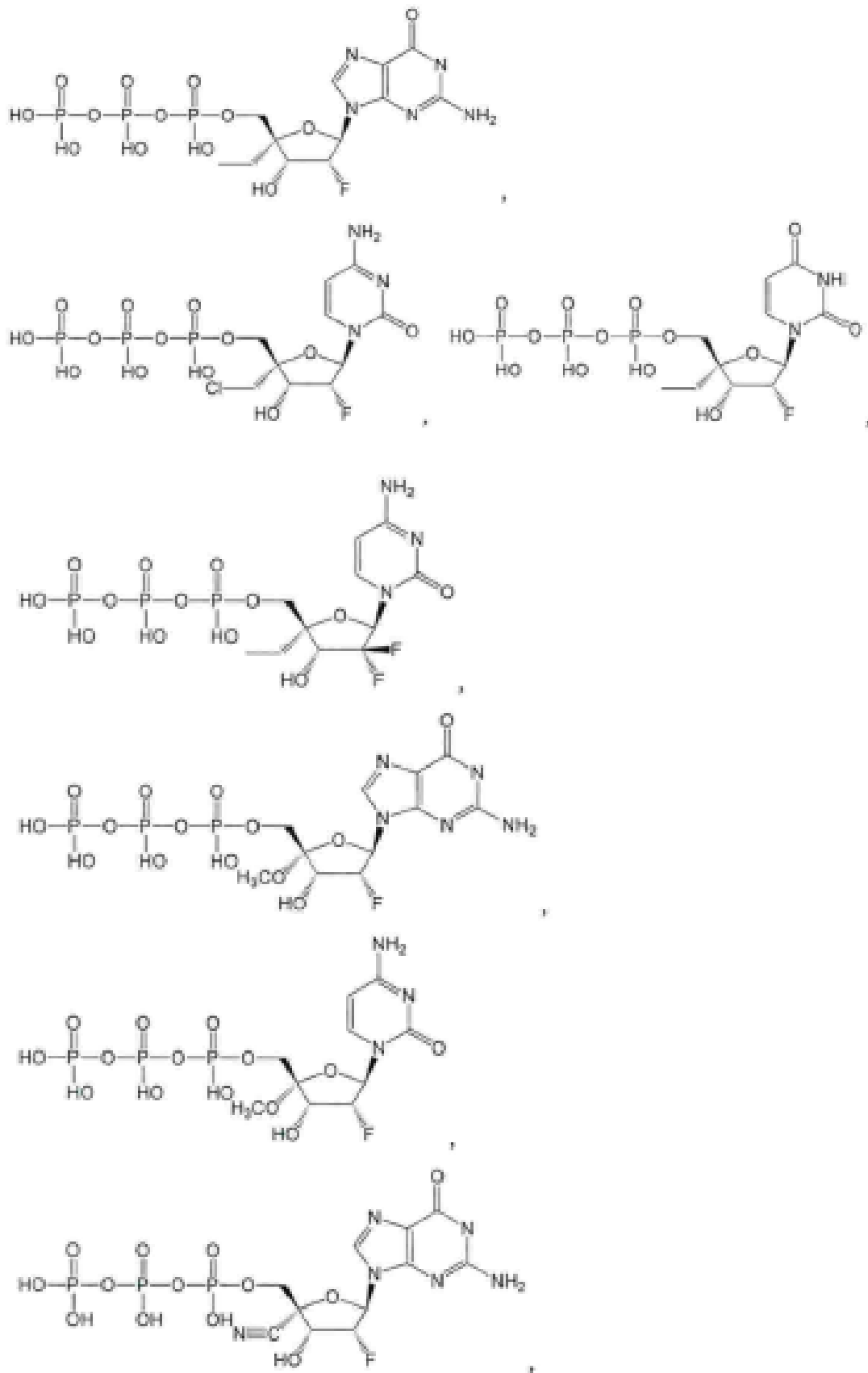


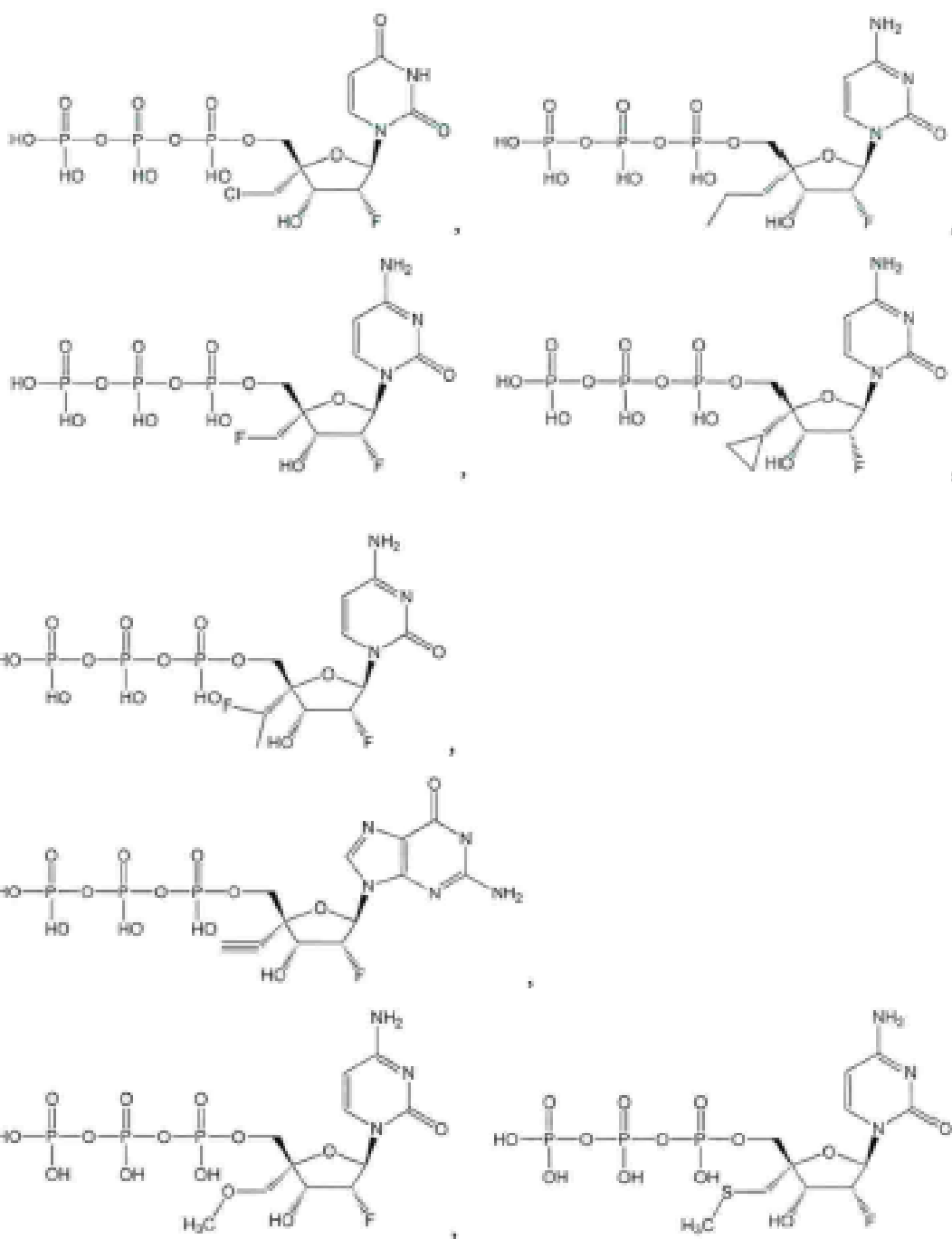


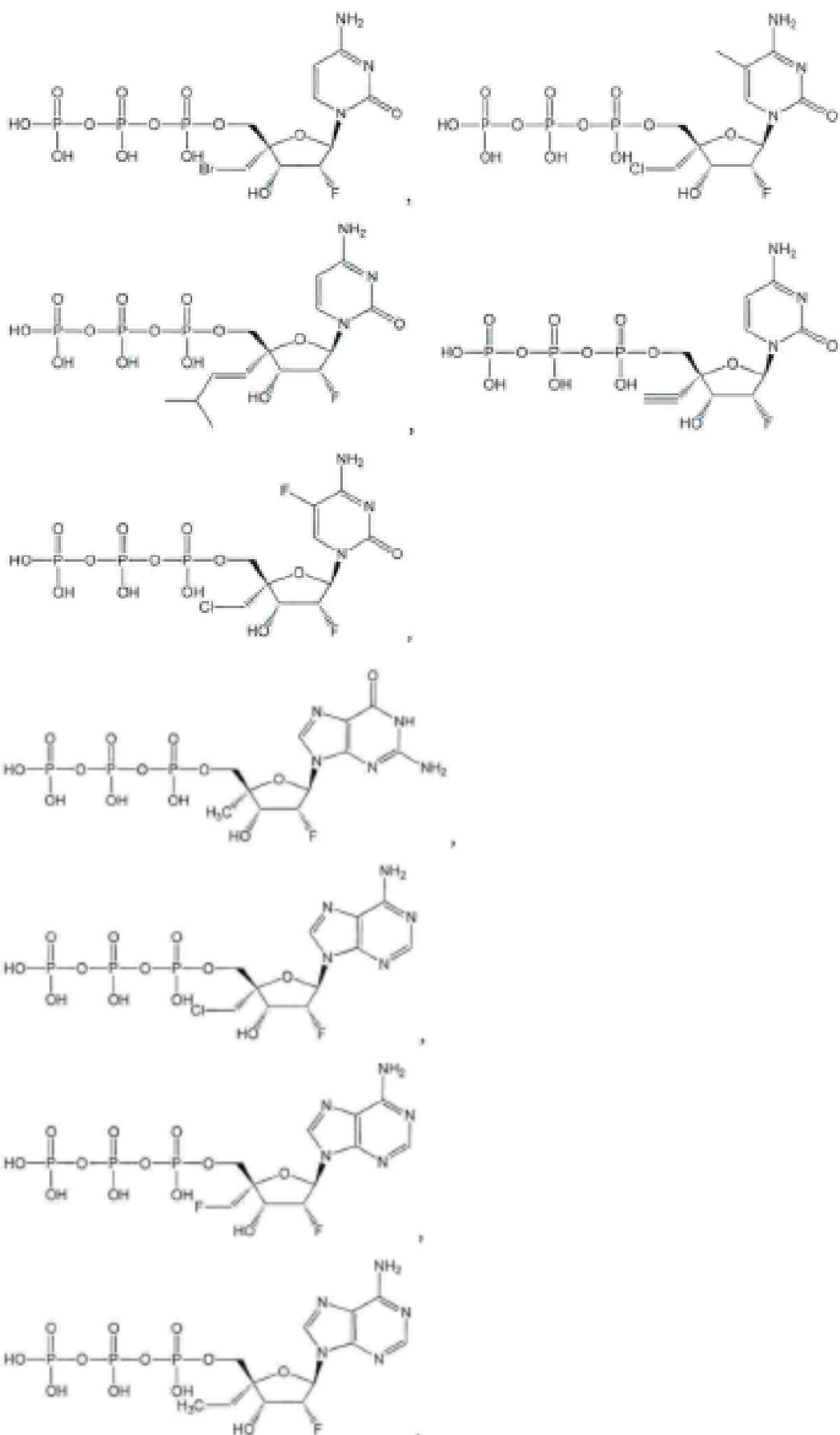
farmaceuticamente aceitável destas.

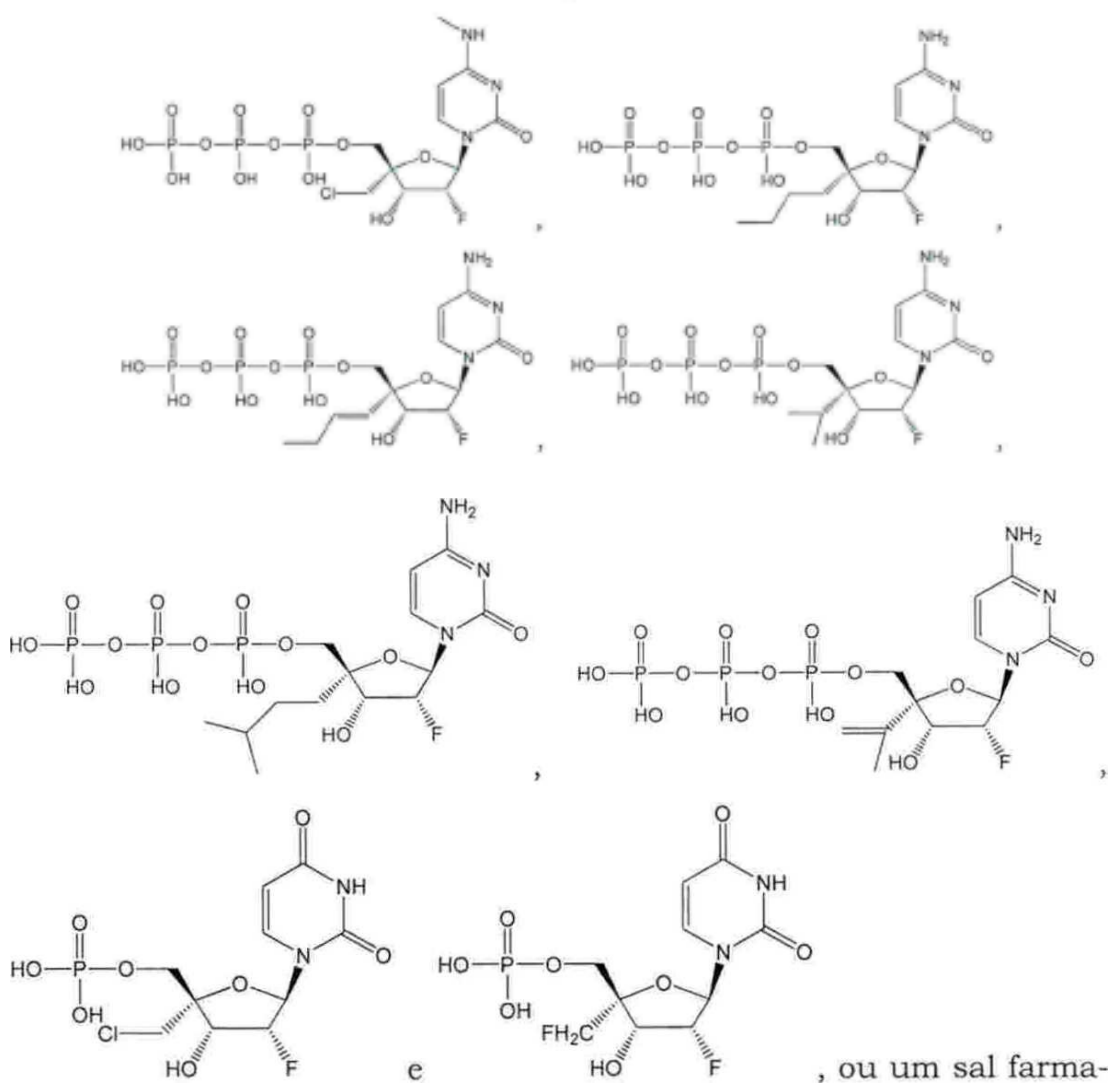
[00172] Outros exemplos de um composto de Fórmula (I) incluem os seguintes:





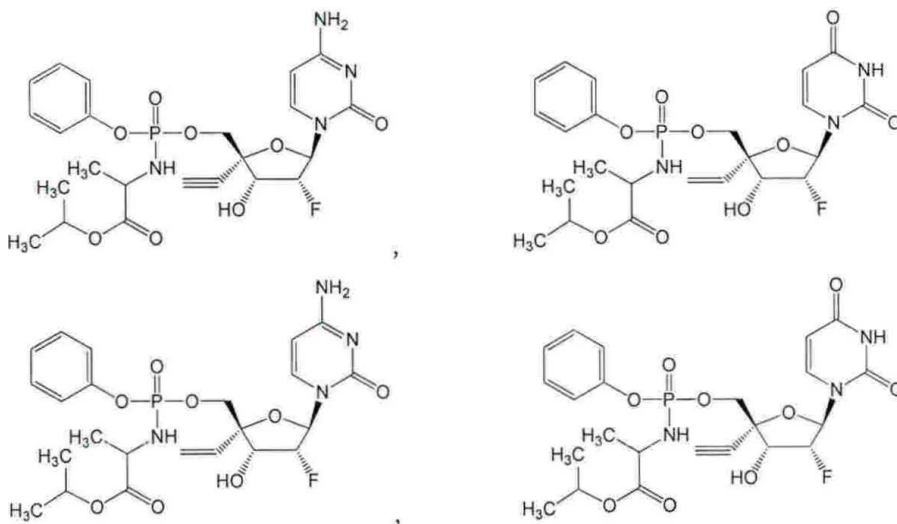


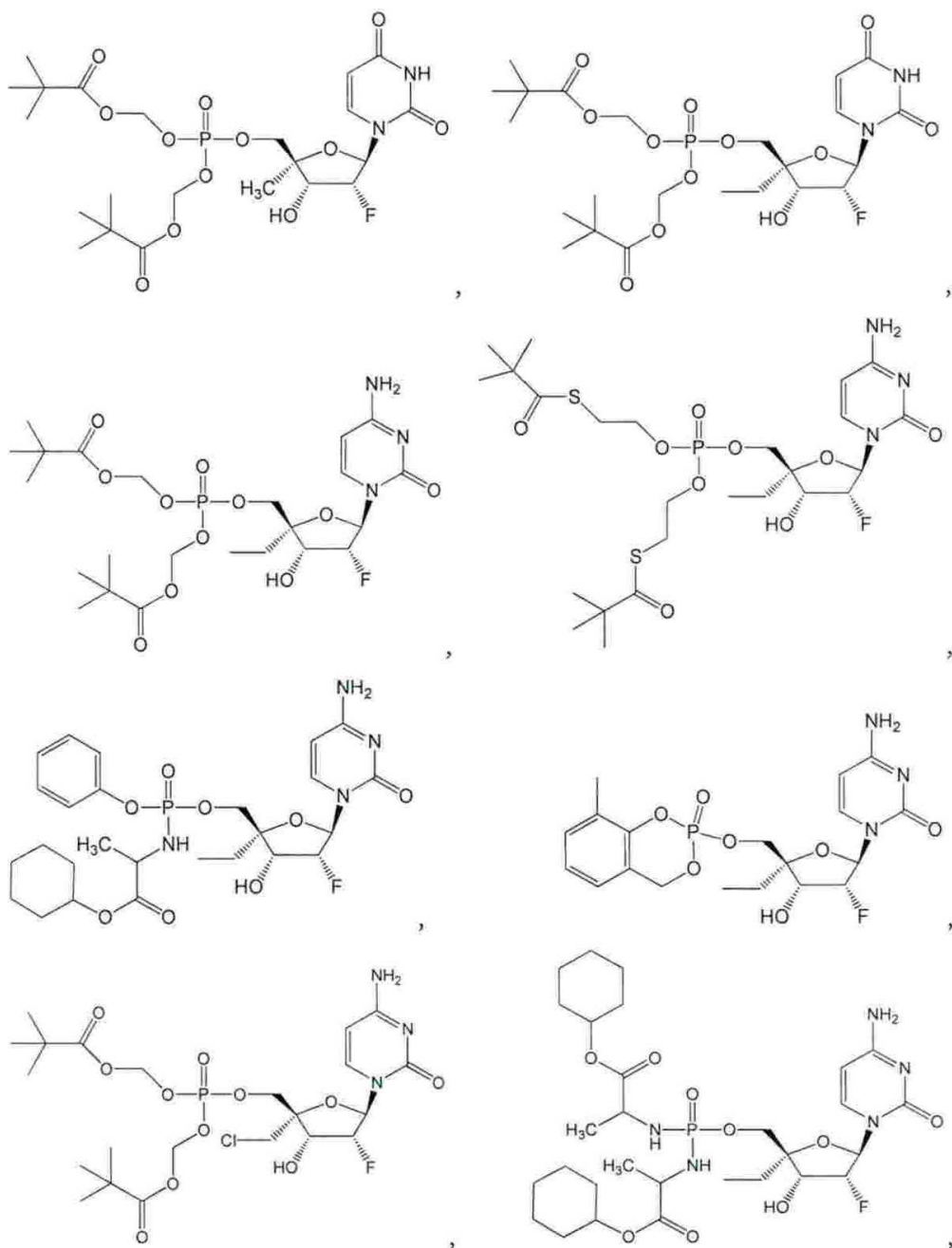


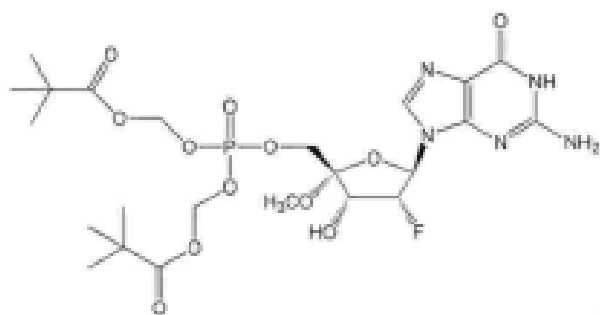


ceuticamente aceitável destas.

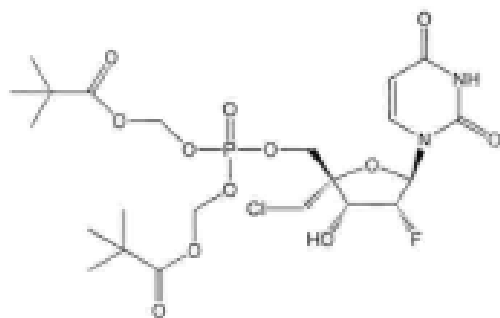
[00173] Outros exemplos de compostos de Fórmula (I) incluem, entre outros, os seguintes:



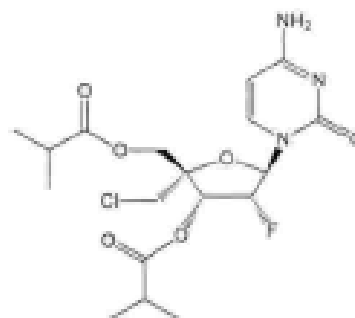




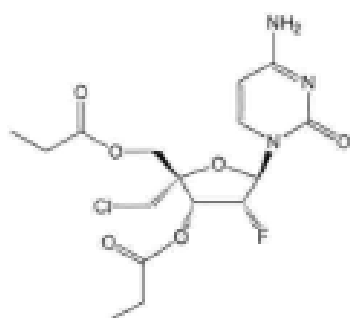
2



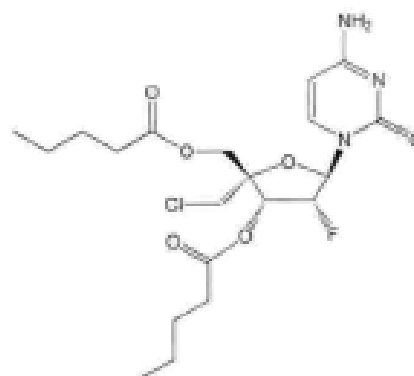
3



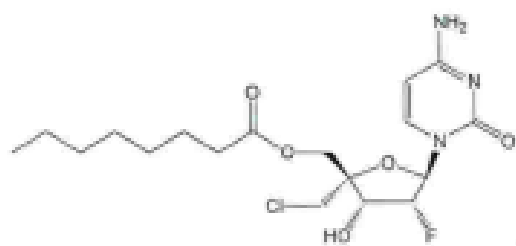
4



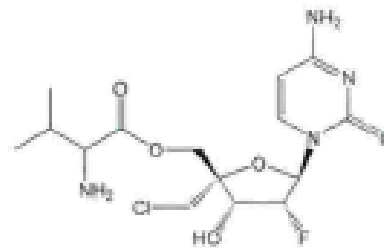
5



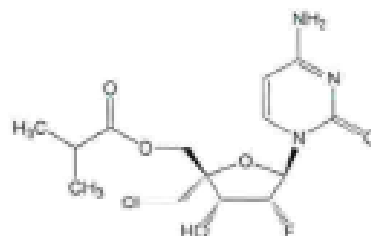
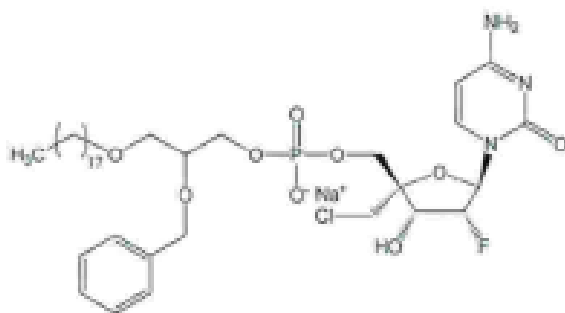
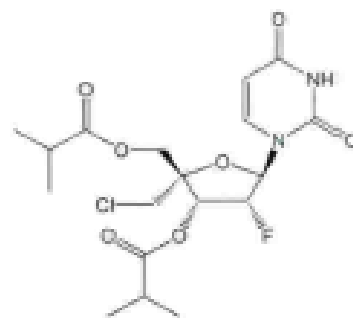
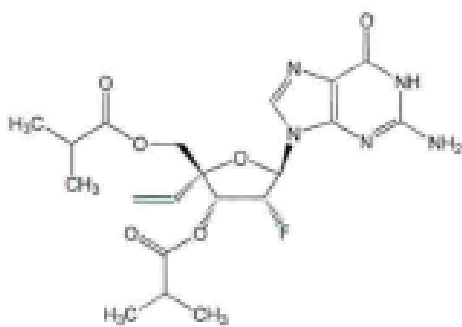
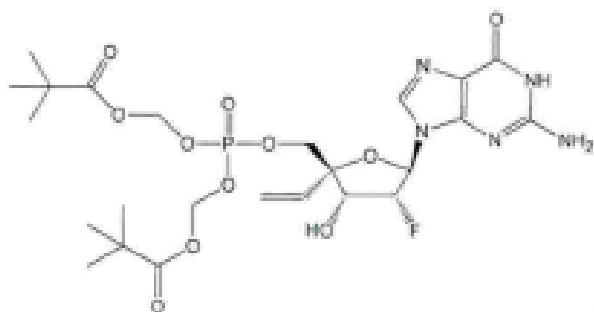
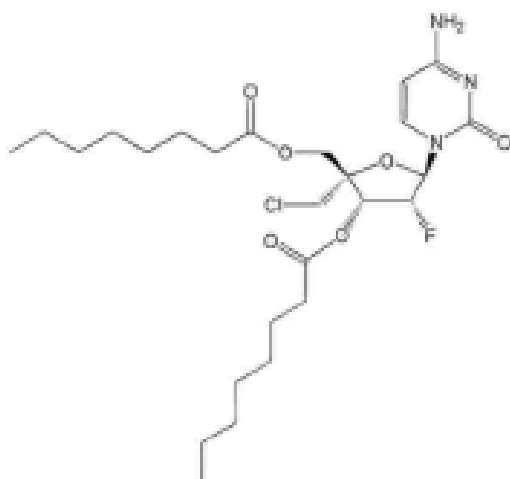
6

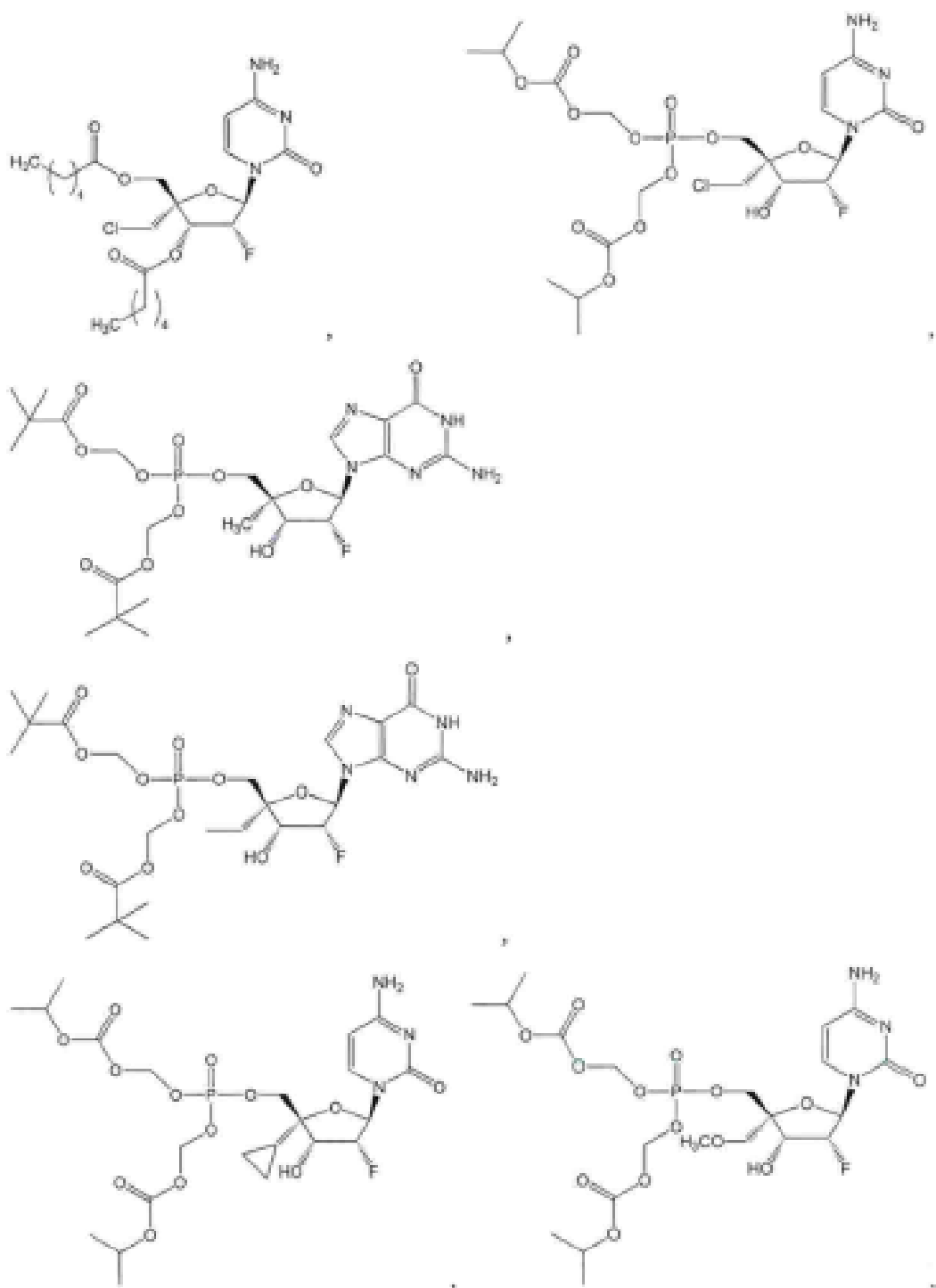


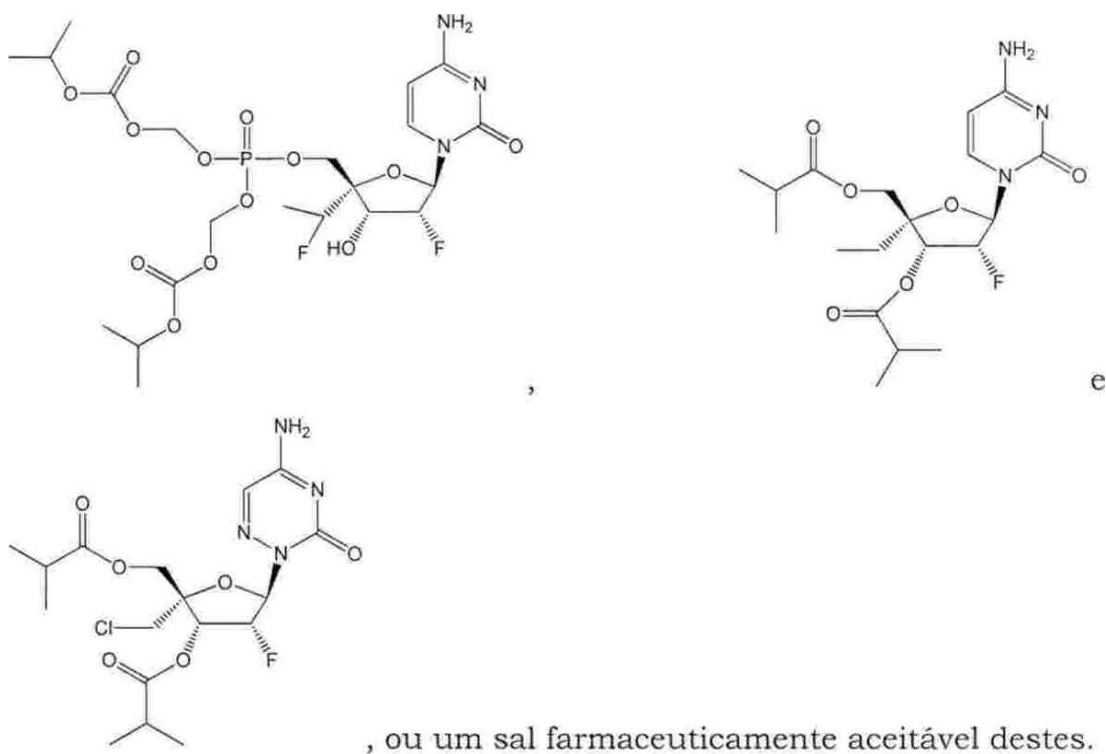
7



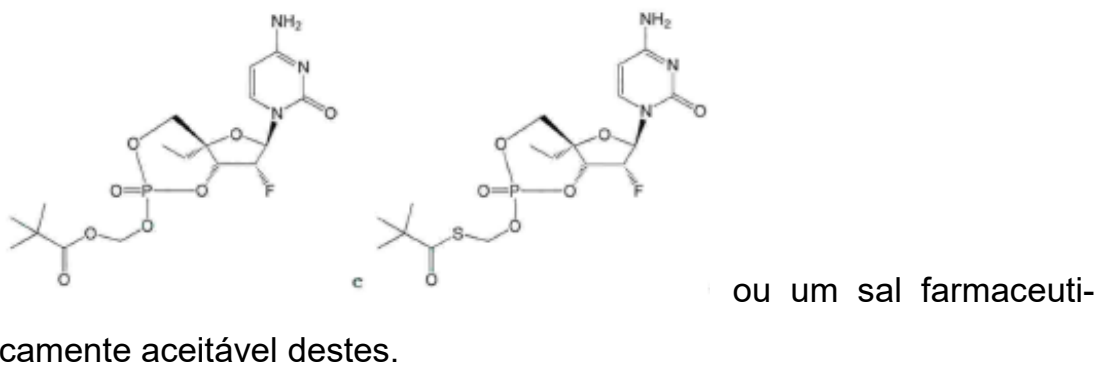
8



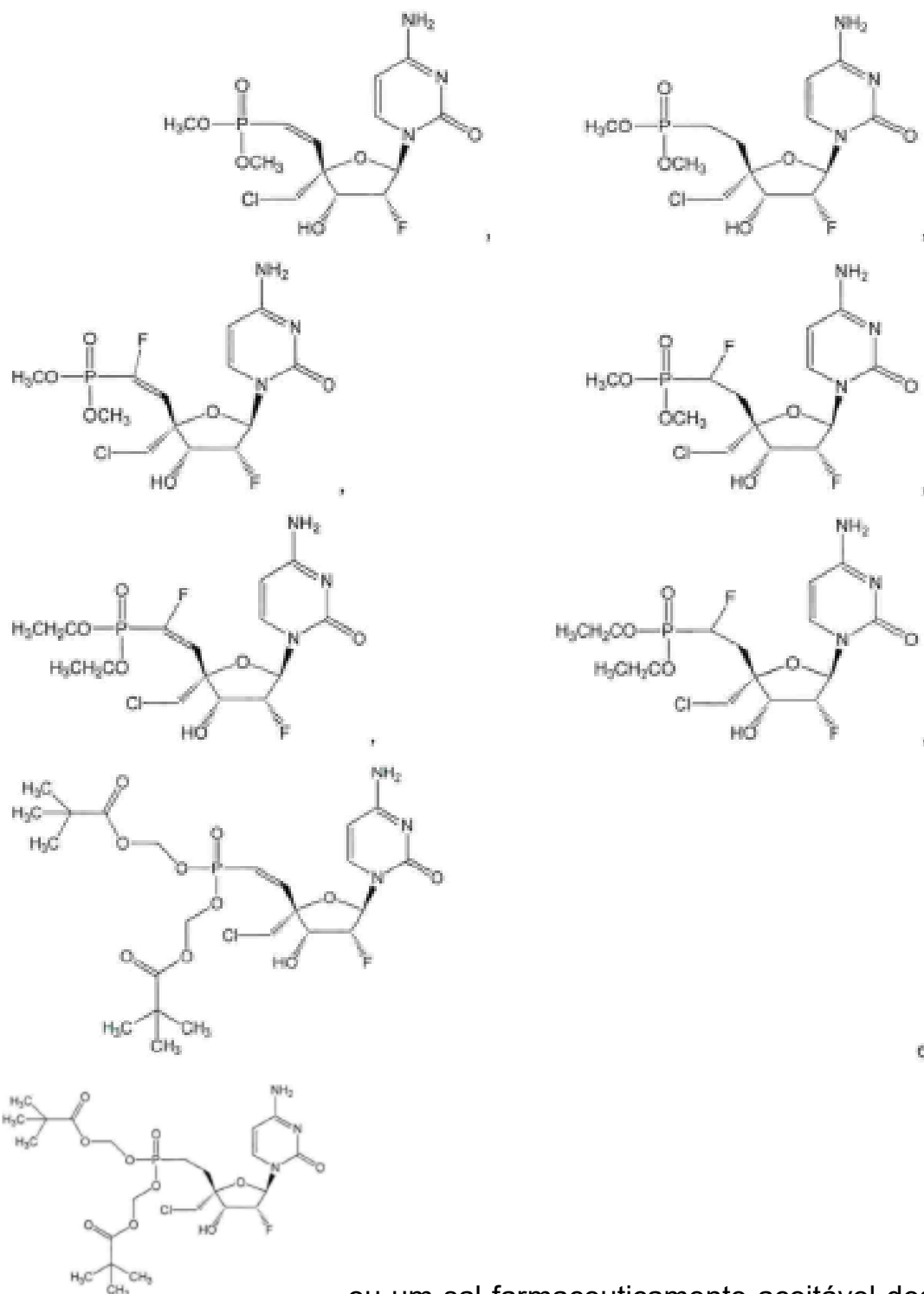




[00174] Exemplos de compostos de Fórmula (II) incluem, entre outros, os seguintes:



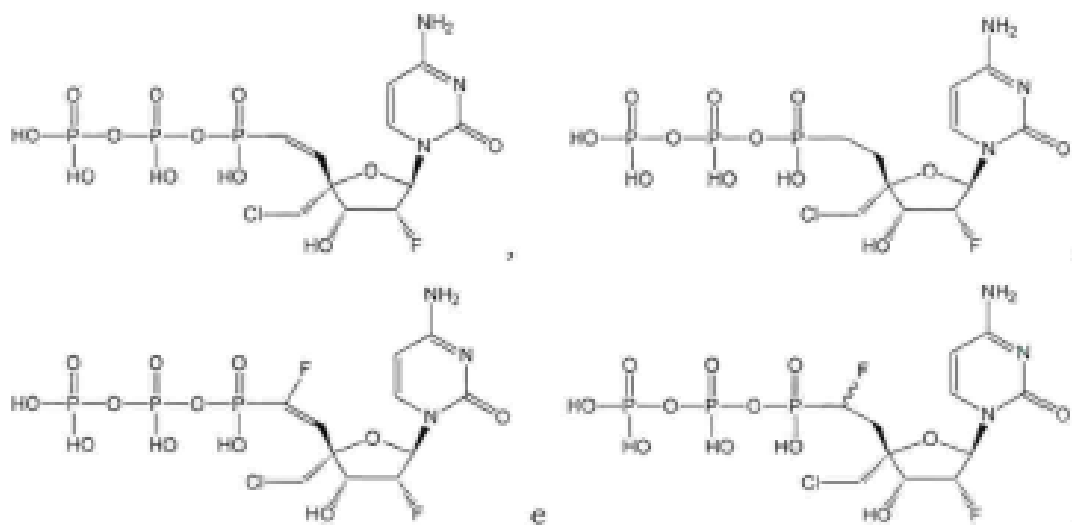
[00175] Exemplos de compostos de Fórmula (III) incluem, entre outros, os seguintes:



c

, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[00176] Outros exemplos de compostos de Fórmula (III) incluem, entre outros, os seguintes:

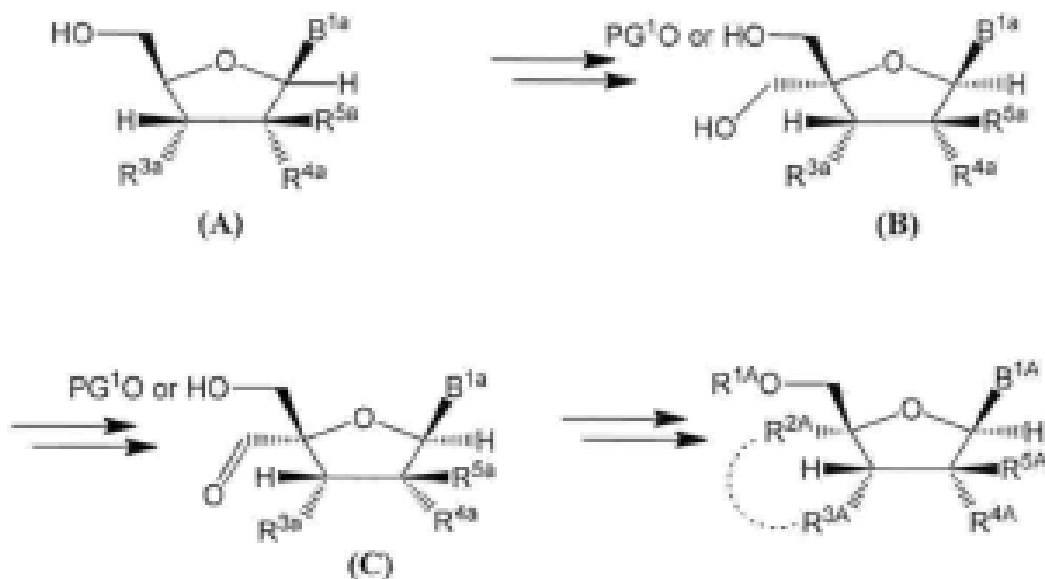


ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Síntese

[00177] Os compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III) e os demais descritos neste documento podem ser preparados de várias maneiras. Alguns compostos das Fórmulas (I), (II) e (III) podem ser obtidos comercialmente e/ou preparados usando procedimentos sintéticos conhecidos. Vias sintéticas genéricas para os compostos das Fórmulas (I), (II) e (III) e alguns exemplos de materiais iniciais usados para sintetizar os compostos das Fórmulas (I), (II) e (III) são ilustrados e descritos neste documento. As vias ilustradas e descritas neste documento são meramente ilustrativas e não se destinam nem devem ser interpretadas de modo a limitar o âmbito das reivindicações de maneira alguma. Os versados na técnica poderão reconhecer modificações das sínteses reveladas e divisar vias alternativas com base nas revelações neste documento; todas essas modificações e vias alternativas estando dentro do âmbito das reivindicações.

Esquema 1

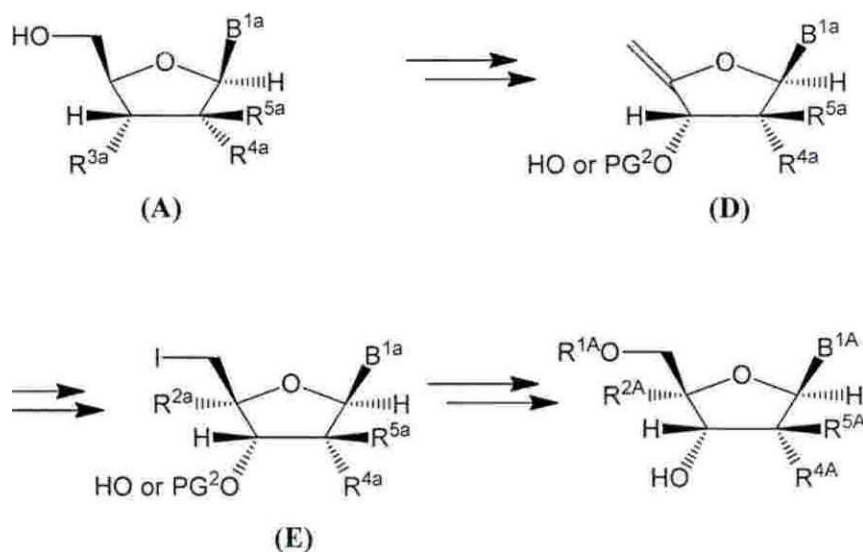


[00178] Conforme ilustra o Esquema 1, alguns compostos de Fórmula (I) podem ser preparados a partir de um nucleosídeo, por exemplo, um nucleosídeo de Fórmula (A). No Esquema 1, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a} e B^{1a} podem ser iguais a R^{3A}, R^{4A}, R^{5A} e B^{1A}, conforme descrito neste documento para a Fórmula (I), e PG¹ é um grupo protetor adequado. Um grupo hidroxialquila pode ser formado na posição 4' do anel de pentose usando condições adequadas conhecidas aos versados na técnica. Exemplos de condições adequadas para formar uma hidroxialquila incluem o uso de formaldeído aquoso de ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) e boridreto de sódio. Um composto de Fórmula (B) pode ser oxidado em um aldeído usando um ou mais agentes oxidantes adequados para formar um composto de Fórmula (C). Um exemplo de agente oxidante adequado é o periodinano de Dess-Martin. Uma alquenila C2-6 opcionalmente substituída ou uma alquini-la C2-6 opcionalmente substituída podem ser formadas na posição 4' usando métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, reagente de Wittig e n-BuLi, reações tipo Wittig, reação de olefinação de Peterson, e reação de Corey Fuchs. Uma alquila C1-6 opcionalmente substituída pode ser obtida hidrogenando-se o grupo insaturado ligado à posição 4', por exemplo, usando hidrogênio sobre paládio em

carbono.

[00179] Como alternativa, um composto de Fórmula (B) pode ser transformado em uma haloalquila usando um ou mais agentes adequados, por exemplo, no caso de um iodeto, usando imidazol, trifenilfosfina e iodo; no caso de um flúor, usando trifluoreto de dietilaminoxofre (DAST); ou, no caso de um cloro, usando trifenilfosfina e carbonotetracloreto em dicloroetileno (DCE). Uma iodoalquila pode ser transformada em um grupo alquila C1-6 não substituído usando métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, hidrogênio sobre paládio em carbono. Um composto de Fórmula (C) pode ser reagido com hidroxilamina para formar uma oxima. A oxima pode ser transformada em um grupo ciano usando métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, usando cloreto de metanossulfonila.

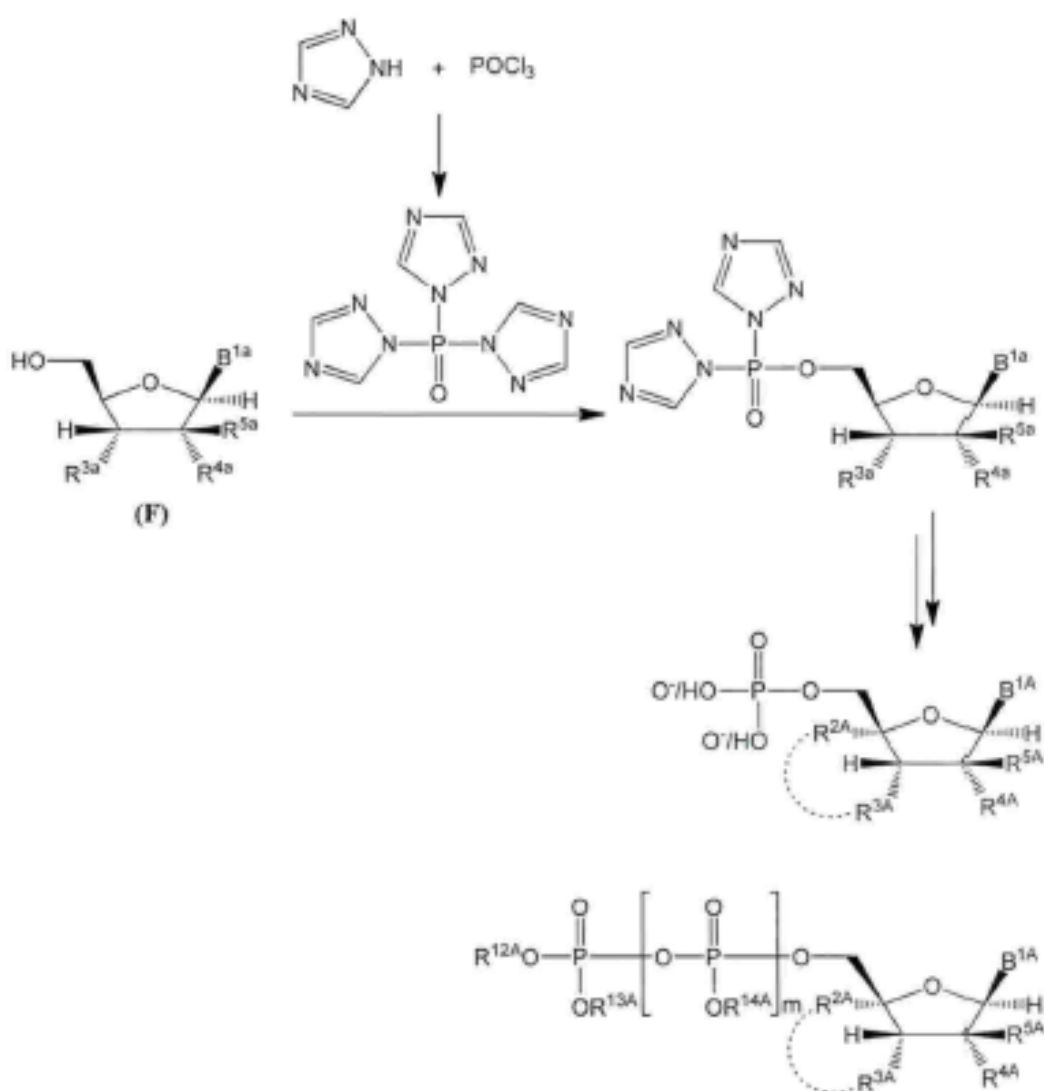
Esquema 2



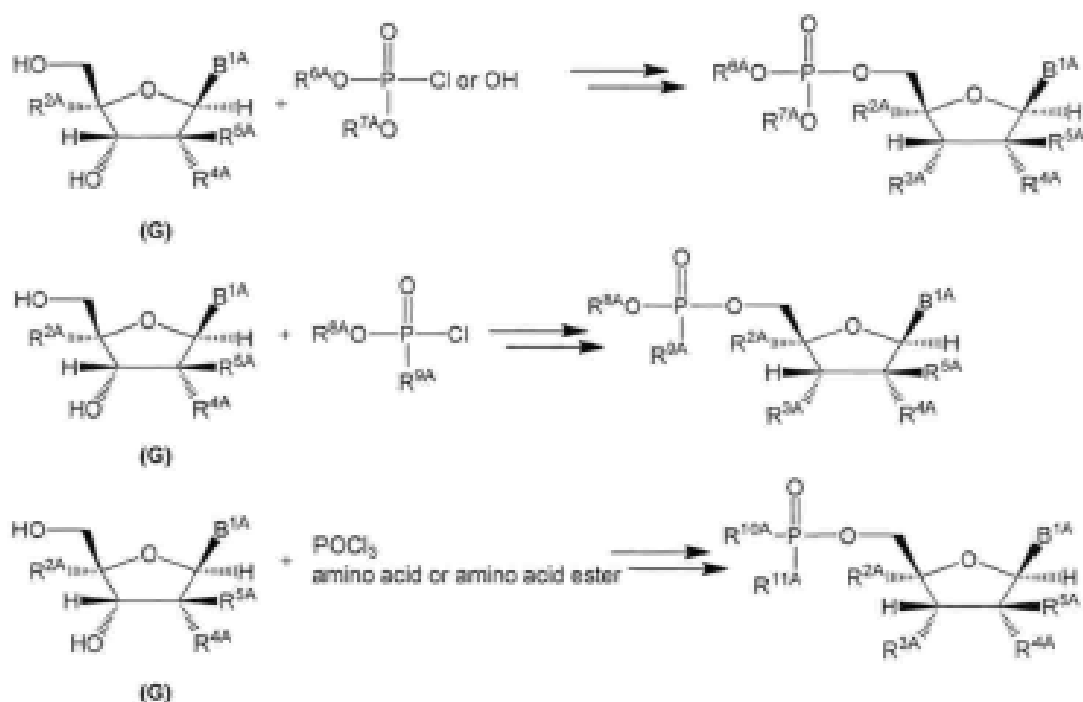
[00180] Conforme ilustra o Esquema 2, compostos de Fórmula (I), onde R^{2A} é uma -O-alquila C1-6 opcionalmente substituída, uma -O-alquenila C3-6 opcionalmente substituída ou uma -O-alquinila C3-6 opcionalmente substituída, podem ser preparados a partir de um nucleosídeo, por exemplo, um nucleosídeo de Fórmula (A). No Esquema 2, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} e B^{5a} e B^{1a} podem ser iguais a R², R^{3A}, R^{4A}, R^{5A} e B^{1A}, conforme descrito neste documento para a Fórmula (I), e PG²

pode ser um grupo protetor adequado. O nucleosídeo pode ser submetido a eliminação e formar uma olefina com a fórmula geral da Fórmula (D). Um composto de Fórmula (D) pode ser tratado com um reagente iodante na presença de carbonato de chumbo e uma fonte de alcóxi para formar um composto de Fórmula (E). Um composto de Fórmula (E) pode ser, então, transformado em um composto de Fórmula (I) pelo deslocamento do iodo com um nucleófilo de oxigênio.

Esquema 3



Esquema 4



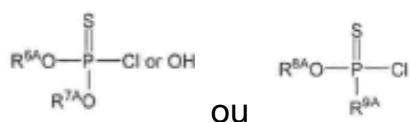
legenda do esquema acima. aminoácido ou éster aminoácido

[00181] Compostos de Fórmula (I) com um grupo contendo fósforo ligado à posição 5' do anel de pentose podem ser preparados usando vários métodos conhecidos pelos versados na técnica. Exemplos desses métodos são ilustrados nos Esquemas 3 e 4. Um precursor contendo fósforo pode ser ligado ao nucleosídeo, por exemplo, um composto de Fórmula (F) ou um composto de Fórmula (G). Conforme ilustra o Esquema 3, após a ligação do precursor contendo fósforo, quaisquer grupos eliminados podem ser clivados em condições adequadas, como hidrólise. Outros grupos contendo fósforo podem ser adicionados usando métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, usando um pirofosfato.

[00182] Em algumas concretizações, um alcóxido pode ser gerado a partir de um composto de Fórmula (G) usando um reagente organometálico, tal como um reagente de Grignard. O alcóxido pode ser ligado ao precursor contendo fósforo. Reagentes de Grignard são conhecidos pelos versados na técnica e incluem, entre outros, cloretos de

alquilmagnésio e brometos de alquilmagnésio. Em algumas concretizações, uma base adequada pode ser usada. Exemplos de bases adequadas incluem, entre outros, uma base amina, tal como uma alquila-mina (incluindo mono, di e trialquilaminas (por exemplo, trietilamina)), piridinas opcionalmente substituídas (por exemplo, colidina) e imidazóis opcionalmente substituídos (por exemplo, N-metilimidazol). Como alternativa, um precursor contendo fósforo pode ser adicionado ao nucleosídeo e formar um fosfito. O fosfito pode ser oxidado em um fosfato usando condições conhecidas pelos versados na técnica. Condições adequadas incluem, entre outras, ácido metacloroperoxibenzoico (MCPBA) e iodo como agente oxidante e água como doador de oxigênio.

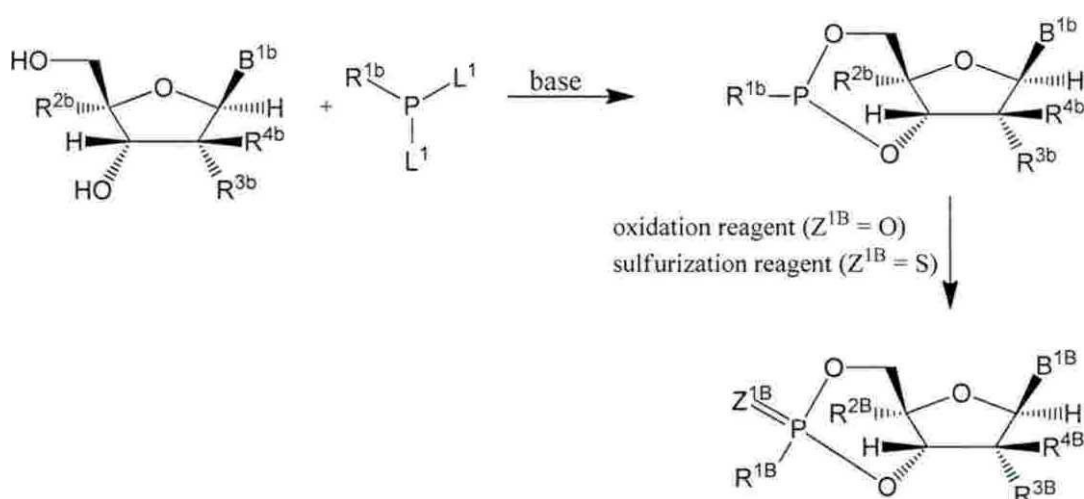
[00183] Quando compostos de Fórmula (I) têm Z1A, Z2A ou Z3A como enxofre, este pode ser adicionado de várias maneiras conhecidas pelos versados na técnica. Em algumas concretizações, o enxofre pode fazer parte do precursor contendo fósforo, por exemplo,



. Como alternativa, o enxofre pode ser adicionado usando um reagente sulfurizante. Agentes sulfurizantes adequados são conhecidos pelos versados na técnica e incluem, entre outros, enxofre elemental, reagente de Lawesson, ciclo-octaenxofre, 3H-1,2-benzoditiol-3-ona-1,1-dióxido (reagente de Beaucage), 3-((N,N-dimetilaminometilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona (DDTT) e bis(3-trietoxissilil)propil-tetrafulfeto (TEST).

[00184] Precursores contendo fósforo adequados podem ser obtidos comercialmente ou preparados por métodos sintéticos conhecidos pelos versados na técnica. Exemplos de estruturas gerais de precursores contendo fósforo são ilustrados nos Esquemas 3 e 4.

Esquema 5

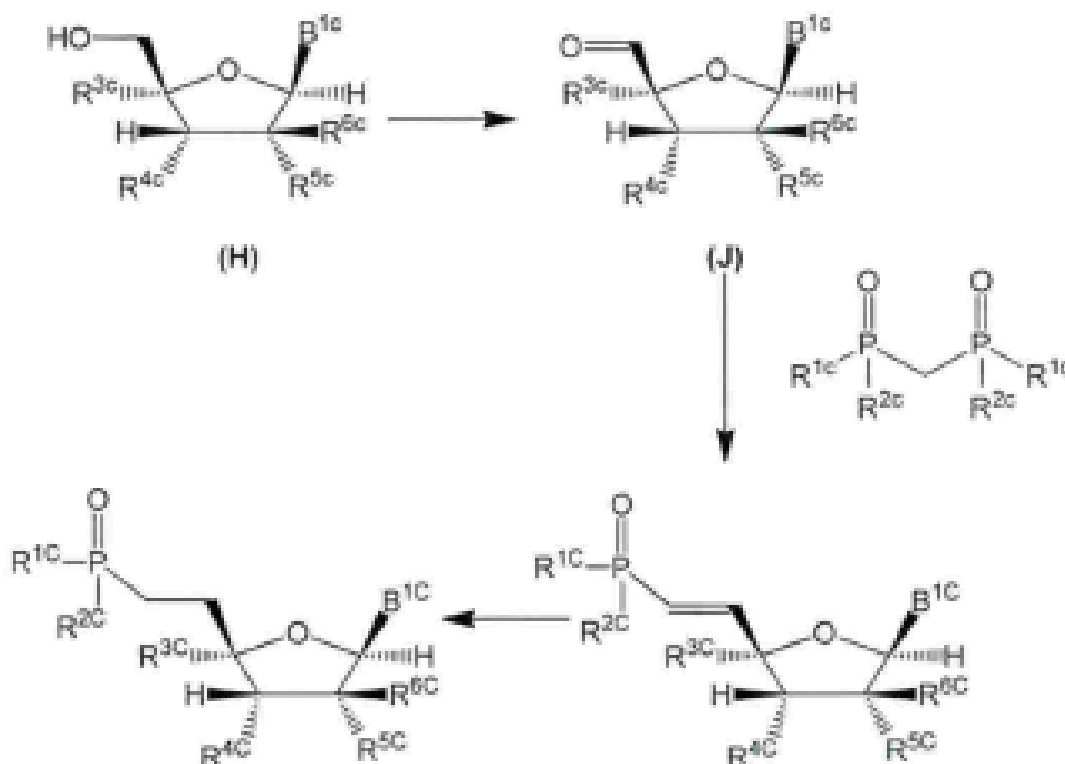


Legenda do esquema acima

Reagente de oxidação

Reagente sulfurizante

[00185] Um método para formar um composto de Fórmula (II) é ilustrado no Esquema 5. No Esquema 5, R1b, R2b, R3b, R4b e B1b podem ser iguais a R1B, R2B, R3B, R4B e B1B conforme descritos neste documento para a Fórmula (II), cada L1 pode ser um halogênio, um éster de sulfonato ou uma amina (mono ou bissubstituída), e X pode ser oxigênio ou enxofre. Conforme ilustra o Esquema 5, um composto com um grupo hidróxi ligado ao carbono 3' e um grupo hidróxi ligado ao carbono 5' podem ser reagidos com um composto com a fórmula (R1b)P(L1)2 na presença de uma base para produzir um composto fosfito. Bases adequadas são conhecidas pelos versados na técnica e descritas neste documento. O fósforo pode ser então oxidado em fósforo(V) usando um agente oxidante adequado para produzir um composto onde X é O (oxigênio). Como alternativa, o composto fosfito pode ser reagido com um agente sulfurizante para produzir um composto onde X é S (enxofre). Agentes oxidantes e sulfurizantes adequados são conhecidos pelos versados na técnica. Por exemplo, a oxidação pode ser realizada usando iodo como agente oxidante e água como doador de oxigênio. Agentes sulfurizante adequados são descritos neste documento.

Esquema 6

[00186] Um método para formar um composto de Fórmula (III) é ilustrado no Esquema 6. No Esquema 6, R^{1c} , R^{2c} , R^{3c} , R^{4c} , R^{5c} , R^{6c} e B^{1c} podem ser iguais a R^{1e} , R^{2c} , R^{3c} , R^{4c} , R^{5c} , R^{6c} e B^{1c} , conforme descritos nestes documento para a Fórmula (III), e R^{7c} e R^{8c} não são ilustrados. O oxigênio ligado ao carbono 5' do composto de Fórmula (H) pode ser oxidado em uma cetona usando métodos e reagentes conhecidos pelos versados na técnica. Por exemplo, um agente oxidante, tal como periodinano de Dess-Martin, pode ser usado. Um reagente contendo fósforo pode ser, então, adicionado a um composto de Fórmula (J) na presença de uma base forte (por exemplo, hidreto de sódio). A ligação dupla pode ser hydrogenada, por exemplo, usando gás de hidrogênio ou Pd/C, em uma ligação simples. Fosfatos adicionais podem ser adicionados por fosforilação para formar um di ou trifosfato usando reagentes adequados, como pirofosfato (por exemplo, pirofosfato de tetrabutilamônio).

[00187] Um grupo acila pode ser adicionado à posição 5' e/ou à po-

sição 3' de um composto de Fórmula (I) ou (III) usando métodos conhecidos pelos versados na técnica. Um método adequado consiste em usar um anidrido em piridina.

[00188] Durante a síntese de qualquer um dos compostos descritos neste documento, se desejado, quaisquer grupos hidróxi ligados ao anel de pentose, e quaisquer grupos NH e/ou NH₂ presentes em B1a, B1b e B1c podem ser protegidos com um ou mais grupos protetores adequados. Grupos protetores adequados são descritos neste documento. Por exemplo, quando R3a e/ou R4c forem um grupo hidróxi, R3a e/ou R4c podem ser protegidos com um grupo triarilmetila ou sili-la. À semelhança, quaisquer grupos -NH e/ou NH₂ presentes em B1a, B1b e B1c podem ser protegidos, tal como com um ou mais grupos triarilmetila e silila. Exemplos de grupos triarilmetila incluem, entre outros, tritila, monometoxitritila (MMTr), 4,4-dimetoxitritila (DMTr), 4,4',4"-trimetoxitritila (TMTr), 4,4',4"-tris-(benzoilóxi)tritila (TBTr), 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimido)tritila (CPTTr), 4,4',4"-tris(levulinilóxi)tritila (TLTr), p-anisil-1 - naftilfenilmetila, di-o-anisil-1 -naftilmetila, p-tolildifenilmetila, 3-(imidazolilmetil)-4,4'-dimetoxitritila, 9-fenilxanten-9-ila (Pixila), 9-(p-metoxifenil)xanten-9-ila (Mox), 4-deciloxitritila, 4-hexadeciloxitritila, 4,4'-dioctadeciltritila, 9-(4-octadeciloxifenil)xanten-9-ila, l,r-bis-(4-metoxifenil)-l'-pirenilmetila, 4,4',4B-tris-(terc-butifenil) metila (TTTr) e 4,4'-di-3, 5-hexadienoxitritila. Exemplos de grupos silila incluem, entre outros, trimetilsilila (TMS), íerobutildimetilsilila (TBDMS), tri-isopropilsilila (TIPS), terc-butildifenilsilila (TB D PS), tri-iso-propilsililoximetila e [2-(trimetilsilil)etóxi]metila. Como alternativa, R3a e R4a e/ou R4c e R5c podem ser protegidos por um grupo protetor aquiral ou quiral simples, por exemplo, formando um ortoéster, um acetal cíclico ou um cet al cíclico. Ortoésteres adequados incluem metoximetileno acetal, etoximetileno acetal, ortoéster de 2-oxaciclopentilideno, ortoéster de dimetoximetileno, ortoéster de 1-metoxietilideno, ortoéster

de 1-etoxietilideno, ortoéster de metilideno, ortoéster de ftalideo, ortoéster de 1,2-dimetoxietilideno e ortoéster de alfa-metoxobenzilideno; acetais cíclicos adequados incluem metileno acetal, etilideno acetal, t-butilmetilideno acetal, 3-(benzilóxi)propil acetal, benzilideno acetal, 3,4-dimetoxibenzilideno acetal e p-acetoxibenzilideno acetal; e cetais cíclicos adequados incluem 1-t-butiletalideno cetal, 1-feniletalideno cetal, iso-propilideno cetal, ciclopentilideno cetal, ciclo-hexilideno cetal, ciclo-heptilideno cetal e 1-(4-metoxifenil)etalideno cetal. Os versados na técnica contemplam que grupos ligados ao anel de pentose e quaisquer grupos -NH e/ou NH₂ presentes em Bla, Blb e Blc podem ser protegidos com vários grupos protetores e quaisquer grupos protetores presentes podem ser trocados por outros grupos protetores. A seleção e troca dos grupos protetores está dentro da capacidade dos versados na técnica. Quaisquer grupos protetores podem ser removidos por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, com um ácido (por exemplo, um ácido mineral ou orgânico), uma base ou uma fonte de flúor.

Composições Farmacêuticas

[00189] Algumas concretizações descritas neste documento referem-se a uma composição farmacêutica que pode incluir uma quantidade efetiva de um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmacêuticamente aceitável destes) e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável ou uma combinação destes.

[00190] O termo "composição farmacêutica" refere-se a uma mistura de um ou mais compostos revelados neste documento com outros componentes químicos, como diluentes ou veículos. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. Composições farmacêuticas também podem ser obtidas reagindo-se

compostos com ácidos inorgânicos ou orgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e ácido salicílico. As composições farmacêuticas serão geralmente adaptadas à via de administração tencionada específica.

[00191] O termo "fisiologicamente aceitável" define um veículo, diluente ou excipiente que não revoga a atividade biológica nem propriedades do composto.

[00192] Conforme usado neste documento, um "veículo" refere-se a um composto que facilita a incorporação de um composto, das células ou tecidos. Por exemplo, entre outros, sulfóxido de dimetila (DMSO) é um veículo comumente usado que facilita a absorção de muitos compostos orgânicos às células e tecidos do paciente.

[00193] Conforme usado neste documento, "diluente" refere-se a um ingrediente em uma composição farmacêutica que carece de atividade farmacológica mas pode ser farmacêuticamente necessário ou desejado. Por exemplo, um diluente pode ser usado para aumentar o volume de um fármaco potente cujo volume é muito pequeno para fabricação e/ou administração. Ele também pode ser um líquido para dissolver um fármaco a fim de administrá-lo por injeção, ingestão ou inalação. Uma forma de diluente comum na técnica é uma solução aquosa tamponada, tal como, entre outras, solução salina tamponada com fosfato semelhante à composição do sangue humano.

[00194] Conforme usado neste documento, um "excipiente" refere-se a uma substância inerte adicionada a uma composição farmacêutica para dar, entre outros, volume, consistência, estabilidade, capacidade de ligação, lubrificação, capacidade de desintegração etc. à composição. Um "diluente" é um tipo de excipiente.

[00195] As composições farmacêuticas descritas neste documento podem ser administradas a um paciente humano per se, ou em com-

posições farmacêuticas onde são misturadas com outros ingredientes ativos, como em terapia combinada, ou veículos, diluentes, excipientes ou combinações destes. A fórmula apropriada depende da via de administração escolhida. Técnicas para formular e administrar os compostos descritos neste documento são conhecidas pelos versados na técnica.

[00196] As composições farmacêuticas descritas neste documento podem ser fabricadas de uma maneira conhecida por si, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, produção de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, ou produção de comprimidos. Além disso, os ingredientes ativos são contidos em uma quantidade efetiva para obter sua finalidade tencionada. Muitos dos compostos usados nas combinações farmacêuticas reveladas neste documento podem ser dados como sais com contraíons farmaceuticamente compatíveis.

[00197] Há muitas técnicas para administrar um composto no setor, incluindo, entre outras, administração oral, retal, tópica, por aerossol, por injeção e parenteral, incluindo injeções intramuscular, subcutânea, intravenosa, intramedular, intratecal, intraventricular direta, intraperitoneal, intranasal e intraocular.

[00198] Pode-se administrar também o composto em um local em vez de maneira sistêmica, por exemplo, pela injeção do composto diretamente na área infectada, geralmente em uma fórmula de liberação controlada ou sustentada. Ademais, pode-se administrar o composto em um sistema de administração de fármaco dirigido, por exemplo, em um lipossoma revestido com um anticorpo específico ao tecido. Os lipossomas serão dirigidos seletivamente ao órgão e absorvidos por este.

[00199] As composições podem se fazer presentes, se desejado, em uma embalagem ou dispositivo dispensador que pode conter uma

ou mais formas de dosagem unitárias contendo o ingrediente ativo. A embalagem pode, por exemplo, compreender laminado plástico ou metálico, tal como uma cartela. A embalagem ou dispositivo dispensador pode vir acompanhado de instruções para a administração. A embalagem ou dispensador também pode vir acompanhado de um aviso associado ao recipiente na forma determinada pela agência do governo que regula a fabricação, o uso ou a venda de produtos farmacêuticos, aviso esse com o aval da agência da forma do fármaco para administração a pessoas ou animais. Esse aviso, por exemplo, pode ser o rótulo aprovado pela Administração de Alimentos e Fármacos dos EUA para fármacos controlados ou o encarte aprovado do produto. Composições que podem incluir um composto descrito neste documento formulado em um veículo farmacêutico compatível também podem ser preparadas, dispostas em um recipiente adequado e rotuladas para tratamento de uma condição indicada.

Métodos de Uso:

[00200] Algumas concretizações descritas neste documento referem-se a um método para melhorar, tratar e/ou prevenir uma infecção viral selecionada dentre uma infecção viral por um paramixovírus ou uma infecção viral por um ortomixovírus, o método podendo incluir administrar ao paciente uma quantidade efetiva de um ou mais compostos descritos neste documento, ou uma composição farmacêutica com um ou mais dos compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes). Em algumas concretizações, o paciente é identificado como sofrendo da infecção viral (por exemplo, uma infecção viral por um paramixovírus ou uma infecção viral por um ortomixovírus).

[00201] Outras concretizações descritas neste documento referem-se a um método para inibir a replicação de um vírus selecionado den-

tre um paramixovírus e um ortomixovírus, o método podendo incluir colocar uma célula infectada com o vírus em contato com uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e/ou uma composição farmacêutica com um ou mais dos compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes).

[00202] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II), e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção viral respiratória sincicial (RSV). Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir uma infecção viral res-

piratória sincicial. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula 5 (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação de um vírus respiratório sincicial. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir o complexo de polimerase do RSV.

[00203] Em outras concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção viral por influenza. Em outras concretiza-

ções, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usado para prevenir uma infecção viral por influenza. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação de um vírus da influenza. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir o complexo de polimerase da influenza.

[00204] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceutica-30 men-

te aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção hendraviral e/ou nipahviral. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir uma infecção hendraviral e/ou nipahviral. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação de um hendráviro e/ou nipahvírus. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente

aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir o complexo de polimerase do hendravírus e/ou o complexo de polimerase do nipahvírus.

[00205] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar o sarampo. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir o sarampo. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente

aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação de um vírus do sarampo. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir o complexo de polimerase do sarampo.

[00206] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar a caxumba. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou

mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir a caxumba. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (1), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação de um vírus da caxumba. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo,; um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir o complexo de polimerase da caxumba.

[00207] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um

composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção viral sendai. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir uma infecção viral sendai. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação de um vírus sendai. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para

inibir o complexo de polimerase do vírus sendai.

[00208] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos 30 de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção pelo HPIV-1 e/ou HPIV-3. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir uma infecção pelo HP1V-1 e/ou HPIV-3. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação do HPIV-1 e/ou HPIV-3. Em algumas concretizações, uma

quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir o complexo de polimerase do HPIV-1 e/ou o complexo de polimerase do HPIV-3.

[00209] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção pelo HPIV-2 e/ou HPIV-4. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir uma infecção pelo HPIV-2 e/ou HPIV-4. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de

um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação do HPIV-2 e/ou HPIV-4. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir o complexo de polimerase do HPIV-2 e/ou o complexo de polimerase do HPIV-4.

[00210] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção metapneumoviral humana. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de

Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir uma infecção metapneumoviral humana. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir a replicação de um metapneumovírus humano. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para inibir o complexo de polimerase do metapneumovírus humano.

[00211] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente

aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção viral respiratória superior causada por um vírus selecionado dentre um henipavírus, um morbilivírus, um respirovírus, um rubulavírus, um pneumovírus, um metapneumovírus e um vírus da influenza. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção viral respiratória inferior causada por um vírus selecionado dentre um henipavírus, um morbilivírus, um respirovírus, um rubulavírus, um pneumovírus, um metapneumovírus e um vírus da influenza. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto

de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar um ou mais sintomas de uma infecção causada por um vírus selecionado dentre um henipavírus, um morbilivírus, um respirovírus, um rubulavírus, um pneumovírus, um metapneumovírus e um vírus da influenza (como os descritos neste documento).

[00212] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção viral respiratória superior causada por infecção por um RSV, sarampo, caxumba, infecção por parainfluenza, metapneumovírus e/ou infecção por influenza. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar uma infecção viral respiratória inferior causada por infecção por um RSV, sarampo, caxumba, infecção por parainfluenza, metapneumovírus e/ou infecção por influenza. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de

um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar um ou mais sintomas de uma infecção causada por infecção por um RSV, sarampo, caxumba, infecção por parainfluenza, metapneumovírus e/ou infecção por influenza (como os descritos neste documento).

[00213] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar a bronquite e/ou a traqueobronquite decorrentes de infecção por um RSV, infecção por influenza e/ou infecção pelo vírus da parainfluenza humano 3 (HPIV-3). Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um com-

posto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar a pneumonia decorrente de infecção por um RSV, infecção por influenza e/ou infecção pelo vírus da parainfluenza humano 3 (HPIV-3). Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar o gripe decorrente de infecção por um RSV, infecção por influenza e/ou infecção pelo vírus da parainfluenza humano 1 (HPIV-1).

[00214] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar a febre, tosse, nariz escorrendo, vermelhidão nos olhos, erupção cutânea generalizada, pneumonia, infecção auricular e/ou bronquite causados pelo sarampo. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de

Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para tratar e/ou melhorar a dilatação das glândulas salivares, febre, perda de apetite e/ou fadiga causadas pelo sarampo.

[00215] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmacêutica mente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir uma infecção viral por influenza. Em algumas concretizações, a infecção viral por influenza pode ser uma infecção viral por influenza A. Em outras concretizações, a infecção viral por influenza pode ser uma infecção viral por influenza B. Em ainda outras concretizações, a infecção viral por influenza pode ser uma infecção viral por influenza C. Em algumas concretizações, um ou mais compostos de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, um ou mais compostos de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou um ou mais compostos de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser usados para tratar e/ou melhorar um ou mais subtipos de influenza. Por exemplo, um ou mais compostos de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, um ou mais compostos de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitá-

vel destes, e/ou um ou mais compostos de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser usados para tratar o H1N1 e/ou o H3N2.

[00216] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (II), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, de um ou mais compostos de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou de uma composição farmacêutica com um ou mais compostos descritos neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes) pode ser usada para prevenir uma infecção viral por parainfluenza humana. Em algumas concretizações, a infecção viral por parainfluenza humana pode ser por um vírus da parainfluenza humana 1 (HPIV-1). Em outras concretizações, a infecção viral por parainfluenza humana pode ser por um vírus da parainfluenza humana 2 (HPIV-2). Em outras concretizações, a infecção viral por parainfluenza humana pode ser um vírus da parainfluenza humana 3 (HPIV-3). Em outras concretizações, a infecção viral por parainfluenza humana pode ser por um vírus da parainfluenza humana 4 (HPIV-4). Em algumas concretizações, um ou mais compostos de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, um ou mais compostos de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou um ou mais compostos de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser usados para tratar e/ou melhorar um ou mais subtipos de vírus da parainfluenza humana. Por exemplo, um ou mais compostos de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, um ou mais compostos de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e/ou um ou mais compostos de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes,

podem ser usados para tratar o HPIV-1 e/ou o HPIV-3.

[00217] Os um ou mais compostos de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, um ou mais compostos de Fórmula (II), ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, e/ou compostos de Fórmula (III), ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, que podem ser usados para tratar, melhorar e/ou prevenir uma infecção viral por um paramixovírus e/ ou ortomixovírus podem ser um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e/ou um composto de Fórmula (II), ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, dados em qualquer uma das concretizações descritas nos parágrafos de a [0170].

[00218] Conforme usado neste documento, o termo "prevenir" significa que um paciente não desenvolve uma infecção porque possui imunidade contra ela, ou, se o paciente for infectado, a gravidade da enfermidade é menor em comparação a se o paciente não tivesse recebido o composto. Exemplos de formas de prevenção incluem a administração profilática a um paciente que foi ou pode ser exposto a um agente infeccioso, tal como um paramixovírus (por exemplo, RSV) e/ou um ortomixovírus (por exemplo, influenza).

[00219] Conforme usados neste documento, os termos "tratar", "tratamento", "terapêutico" e "terapia" não significam necessariamente a cura ou abolição total da enfermidade ou condição. Qualquer alívio de quaisquer sinais ou sintomas indesejados de uma enfermidade ou condição em qualquer medida pode ser considerado tratamento e/ou terapia. Ademais, o tratamento pode incluir ações que podem piorar a sensação de bem-estar ou a aparência geral do paciente.

[00220] Os termos "quantidade terapeuticamente eficaz" e "quantidade efetiva" são usados para indicar uma quantidade de um composto ativo, ou agente farmacêutico, que provoca a resposta biológica ou

médica indicada. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto pode ser a quantidade necessária para prevenir, aliviar ou melhorar os sintomas de uma enfermidade ou prolongar a sobrevivência do paciente em tratamento. Essa resposta pode ocorrer em um tecido, sistema, animal ou pessoa e inclui alívio dos sinais ou sintomas da enfermidade sendo tratada. A determinação de uma quantidade efetiva está perfeitamente dentro da capacidade dos versados na técnica à luz da revelação dada neste documento. A quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos revelados nestes documentos exigida como dose dependerá da via de administração, do tipo de animal, incluindo pessoa, em tratamento e das características físicas do animal específico em consideração. A dose pode ser adaptada para obter um efeito desejado, mas dependerá de fatores como peso, dieta, medicação simultânea e outros fatores que os versados na técnica médica reconhecerão.

[00221] Vários indicadores para determinar a eficiência de um método para tratar uma infecção viral, tal como uma infecção por um paramixovírus e/ou por um ortomixovírus, são conhecidos pelos versados na técnica. Exemplos de indicadores adequados incluem, entre outros, redução na carga viral, redução na replicação viral, redução no tempo de soroconversão (vírus não detectável no soro do paciente), redução na morbidez ou mortalidade em resultados clínicos e/ou outro indicador de resposta da enfermidade.

[00222] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um composto de Fórmulas (I), (II) e/ou (III), ou de um sal farmacêuticamente aceitável deste, é uma quantidade que é efetiva para diminuir os títulos virais a níveis indetectáveis, por exemplo, de cerca de 1.000 a cerca de 5.000, de cerca de 500 a cerca de 1.000 ou de cerca de 100 a cerca de 500 cópias do genoma/ml de soro. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I),

(II) e/ou (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, é uma quantidade efetiva para diminuir a carga viral em comparação à carga viral antes da administração do composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste. Por exemplo, quando a carga viral é medida antes da administração do composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, e mais uma vez depois da conclusão do regime de tratamento com o composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou com um sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, 1 semana após a conclusão). Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode ser uma quantidade efetiva para diminuir a carga viral a menos que cerca de 100 cópias do genoma/ml de soro. Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, é uma quantidade efetiva para obter uma redução no título viral no soro do paciente na faixa de cerca de 1,5 log a cerca de 2,5 logs, de cerca de 3 logs a cerca de 4 logs, ou maior que cerca de 5 logs em comparação à carga viral antes da administração do composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste. Por exemplo, quando a carga viral é medida antes da administração do composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, e mais uma vez depois da conclusão do regime de tratamento com o composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou com um sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, 1 semana após a conclusão).

[00223] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode resultar uma redução de ao menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 vezes ou mais na replicação de um paramixovírus e/ou de um ortomi-

xovírus em relação aos níveis pré-tratamento no paciente, conforme determinado após a conclusão do regime de tratamento (por exemplo, 1 semana após a conclusão). Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode resultar na redução de um paramixovírus e/ou de um ortomixovírus em relação aos níveis pré-tratamento na faixa de cerca de 2 a cerca de 5 vezes, de cerca de 10 a cerca de 20 vezes, de cerca de 15 a cerca de 40 vezes ou de cerca de 50 a cerca de 100 vezes. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode resultar em uma redução na replicação do paramixovírus na faixa de 1 a 1,5 log, 1,5 log a 2 logs, 2 logs a 2,5 logs, 2,5 a 3 logs, 3 logs a 3,5 logs ou 3,5 a 4 logs mais redução do paramixovírus em comparação à redução do paramixovírus obtida pela ribavirina (Virazole®), ou pode obter a mesma redução que a terapia com ribavirina (Virazole®), mas em um período de tempo mais curto, por exemplo, em uma semana, duas semanas, um mês, dois meses ou três meses, em comparação à redução obtida após seis meses de terapia com ribavirina (Virazole®). Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), (II) e/ou (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode resultar em uma redução na replicação do ortomixovírus na faixa de 1 a 1,5 log, 1,5 log a 2 logs, 2 logs a 2,5 logs, 2,5 a 3 logs, 3 logs a 3,5 logs ou 3,5 a 4 logs mais redução do ortomixovírus em comparação à redução do ortomixovírus obtida pela oseltamivir (Tamiflu®), ou pode obter a mesma redução que a terapia com oseltamivir (Tamiflu®), mas em um período de tempo mais curto, por exemplo, em uma semana, duas semanas, um mês, dois meses ou três meses, em comparação à redução obtida após seis meses da terapia com oseltamivir (Tamiflu®).

[00224] Em algumas concretizações, uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I), de um composto de Fórmula (II) e/ou de um

composto de Fórmula (III), ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes, é uma quantidade que é efetiva para obter uma resposta viral sustentada, por exemplo, um RNA de paramixovírus e/ou ortomixovírus não detectável ou substancialmente não detectável (por exemplo, menor que cerca de 500, menor que cerca de 400, menor que cerca de 200, ou menor que cerca de 100 cópias do genoma por mililitro de soro) é observado no soro do paciente por um período de ao menos cerca de uma semana, duas semanas, um mês, ao menos cerca de dois meses, ao menos cerca de três meses, ao menos cerca de quatro meses, ao menos cerca de cinco meses, ou ao menos cerca de seis meses após a suspensão da terapia.

[00225] Após um período de tempo, agentes infecciosos podem desenvolver resistência a um ou mais agentes terapêuticos. O termo "resistência", conforme usado neste documento, refere-se a uma linhagem viral que apresenta resposta retardada, reduzida e/ou nula a um ou mais agentes terapêuticos. Por exemplo, após o tratamento com um agente antiviral, a carga viral de um paciente infectado com um vírus resistente pode ser reduzida em menor grau em comparação à quantidade de redução na carga viral observada em um paciente infectado com uma linhagem não resistente. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados a um paciente infectado com um RSV resistente a um ou mais agentes anti-RSV diferentes (por exemplo, ribavirina). Em algumas concretizações, o desenvolvimento de linhagens de RSV resistentes pode ser retardado quando o paciente é tratado com um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em comparação ao desenvolvimento de linhagens de RSV resistentes a outros fármacos anti-RSV. Em algumas concretiza-

ções, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados a um paciente infectado com um vírus da influenza que é resistente a um ou mais agentes anti-influenza diferentes (por exemplo, amantadina e rimantadina). Em algumas concretizações, o desenvolvimento de linhagens de influenza resistentes pode ser retardado quando o paciente é tratado com um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em comparação ao desenvolvimento de linhagens de influenza resistentes a outros fármacos anti-influenza.

[00226] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem diminuir a porcentagem de pacientes que sofrem complicações decorrentes de uma infecção viral por um RSV em comparação à porcentagem de pacientes que sofrem complicação sendo tratados com ribavirina. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem diminuir a porcentagem de pacientes que sofrem complicações decorrentes de uma infecção viral por influenza em comparação à porcentagem de pacientes que sofrem complicação sendo tratados com oseltamivir. Por exemplo, a porcentagem de pacientes sendo tratados com um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, que sofrem complicações pode ser 10% , 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% e 90% menor em comparação a pacientes sendo tratados com ribavirina ou oseltamivir.

[00227] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou

um sal farmaceuticamente aceitável destes, ou uma composição farmacêutica com um composto descrito neste documento, podem ser usados junto com um ou mais agentes adicionais. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser usados junto com um ou mais agentes atualmente usados para tratar um RSV. Por exemplo, o agente adicional pode ser ribavirina, palivizumab e RSV-IGIV. Para o tratamento de RSV, agentes adicionais incluem, entre outros, ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals), BMS-433771 (1-ciclopropil-3-[[l-(4-hidroxibutil) benzimi-dazol-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-ona), RFI-641 ((4,4"-bis-{4,6-bis-[3-(bis-carbamoilmetol-sulfamoil)-fenilamino]-(1,3,5)triazin-2-J1lamino}-bifenil-2,2"-ácido dissulfônico)), RSV604 ((S)-1-(2-fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-benzo[e][1,4]di-azepin-3-il)-ureia), MDT-637 ((4Z)-2-metilsulfanil-4-[(E)-3-tiofen-2-ilprop-2-enilideno]-1,3-tiazol-5-ona), BTA9881, TMC-353121 (Tibotec), MBX-300, YM-53403 (N-ciclopropil-6-[4-[(2-fenilbenzoil)amino]benzoil]-4,5-di-hidrotieno[3,2-d][1]benzazepina-2-carboxamida), motavizumab (Medi-524, MedImmune), Medi-559, Medi-534, Medi-557, RV568 e uma Vacina de Partículas RSV-F (Nova-vax). Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser usados junto com um ou mais agentes atualmente usados para tratar a influenza. Por exemplo, o agente adicional pode ser amantadina, rimantadina, zanamivir e oseltamivir. Para o tratamento da influenza, agentes adicionais incluem, entre outros, peramivir ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2-etilbutil]-4-(diaminometilideneamino)-2-ácido hidroxíciclopentano-1-carboxílico), laninamivir ({4S,5R,6R)-5-acetamido-4-carbamimidamido-6-[(1R,2R)-3-5 hidróxi-2-metoxipropil]-5,6-di-hidro-4H-piran-2-ácido carboxílico), fa-

vipiravir (T-705, 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinacarboxamida), fludase (DAS 181, NexBio), ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals), IFN-b (Synair-gen), beraprost (4-[2-hidróxi-1 -[(E)-3-hidróxi-4-metiloct-1-en-6-inil]-2,3,3a,8b-tetra-hidro-1H-ciclopenta[b][l]benzofuran-5-il]ácido butanoico), Neugene® e VGX-3400X (Inovio).

[00228] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados junto com um ou mais agentes adicionais em uma única composição farmacêutica. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados junto com um ou mais agentes adicionais em duas ou mais composições farmacêuticas distintas. Por exemplo, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados em uma única composição farmacêutica, e ao menos um dos agentes adicionais pode ser administrado em uma segunda composição farmacêutica. Se houver ao menos dois agentes adicionais, um ou mais dos agentes adicionais pode ser uma primeira composição farmacêutica com um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e ao menos um dos outros agentes adicionais pode se fazer presentes em uma segunda composição farmacêutica.

[00229] A ordem de administração de um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, junto com um ou mais agentes adicionais pode variar. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto

de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados antes de todos os agentes adicionais. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados antes de ao menos um agente adicional. Em ainda outras concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados simultaneamente a um ou mais agentes adicionais. Em ainda outras concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados depois da administração de ao menos um agente adicional. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, podem ser administrados depois da administração de todos os agentes adicionais.

[00230] Uma possível vantagem de utilizar um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, junto com um ou mais agentes adicionais descritos no parágrafo [0221], incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes, pode ser uma redução na quantidade necessária de um ou mais compostos do parágrafo (incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes) que é efetiva no tratamento de uma enfermidade ou condição revelada neste documento (por exemplo, RSV e/ou influenza) em comparação à quantidade necessária para obter o mesmo resultado terapêutico quando um ou mais compostos descritos no parágrafo [0221], incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes, são administrados sem um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmu-

la (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Por exemplo, a quantidade de um composto descrito no parágrafo [0221], incluindo um sal farmaceuticamente aceitável e profármaco deste, pode ser menor em comparação à quantidade do composto descrito no parágrafo [0221], incluindo um sal farmaceuticamente aceitável e profármaco deste, necessária para obter a mesma redução na carga viral quando administrada em uma monoterapia. Outra possível vantagem de utilizar um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, junto com um ou mais agentes adicionais descritos no parágrafo [0221], incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes, é que o uso de um ou mais compostos com diferentes mecanismos de atuação pode criar uma maior barreira ao desenvolvimento de linhagens virais resistentes em comparação a quando um composto é administrado em uma monoterapia.

[00231] Outras vantagens de utilizar um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, junto com um ou mais agentes adicionais descritos no parágrafo [0221], incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes, podem incluir de pouca a nenhuma resistência cruzada entre um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e um ou mais agentes adicionais descritos no parágrafo (inclusive sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes); diferentes vias para eliminação de um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e um ou mais agentes adicionais descritos no parágrafo (incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e fármacos destes); de pouca a nenhu-

ma toxicidade sobreposta entre um composto de Fórmula (I), um composto de Fórmula (II) e/ou um composto de Fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e um ou mais agentes adicionais descritos no parágrafo (incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e fármacos destes); de pouco a nenhum efeito significativo no citocromo P450; e/ou de pouca a nenhuma interação farmacocinética entre um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um ou mais agentes adicionais descritos no parágrafo (incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos deste).

[00232] Como os versados na técnica perceberão prontamente, a dosagem in vivo utilizável a ser administrada e o modo específico de administração não de variar dependendo da idade, do peso, da gravidade da aflição, e da espécie de mamífero tratada, dos compostos empregados em específico, e do uso específico para o qual esses compostos estão sendo empregados. A determinação de níveis de dosagem efetivos, ou seja, os níveis de dosagem necessários para obter o resultado desejado, pode ser consumada pelos versados na técnica usando métodos rotineiros, por exemplo, ensaios clínicos em seres humanos e estudos in vitro.

[00233] A dosagem pode variar em grande medida, dependendo dos efeitos desejados e da indicação terapêutica. Como alternativa, as dosagens podem se basear e ser calculadas sobre a área de superfície do paciente, conforme entendido pelos versados na técnica. Embora a dosagem exata seja determinada de fármaco para fármaco, na maioria dos casos, podem ser feitas algumas generalizações quanto à dosagem. O regime de dosagem diária para um paciente humano adulto pode ser, por exemplo, uma dose oral de entre 0,01 mg e 3000 mg de cada ingrediente ativo, de preferência entre 1 mg e 700 mg, por exemplo, de 5 a 200 mg. A dosagem pode ser única ou uma série de duas ou mais dadas no curso de um ou mais dias, de acordo com a

necessidade do paciente. Em algumas concretizações, os compostos serão administrados por um período de terapia contínuo, por exemplo, durante uma semana ou mais, ou durante meses ou anos.

[00234] Quando humanas para os compostos forem estabelecidas para ao menos alguma condição, essas dosagens podem ser usadas, ou dosagens entre cerca de 0,1% e 500%, mais preferencial mente entre 25% e 250%, da dosagem humana estabelecida. Quando nenhuma dosagem humana é estabelecida, como será o caso para composições farmacêuticas recém-descobertas, uma dosagem humana adequada pode ser deduzida de valores ED50 ou ID50, ou outros valores adequados derivados de estudos in vitro ou in vivo, conforme qualificado por estudos de toxicidade e estudos de eficácia em animais.

[00235] Em casos de administração de um sal farmacêuticamente aceitável, as dosagens podem ser calculadas como a base livre. Conforme os versados na técnica perceberão, em certas situações, pode ser necessário administrar os compostos revelados neste documento em quantidades que ultrapassem, ou mesmo ultrapassem de longe, a faixa de dosagem supramencionada e preferida a fim de tratar de maneira efetiva e agressiva enfermidades ou infecções particularmente agressivas.

[00236] A quantidade de dosagem e o intervalo de dosagem podem ser ajustados individualmente para produzir níveis de plasma do grupoamento ativo que sejam suficientes para manter os efeitos de modulação ou a concentração mínima efetiva (MEC). A MEC há de variar para cada composto, mas pode ser estimada a partir de dados in vitro. As dosagens necessárias para chegar à MEC dependerão de características individuais e da via de administração. No entanto, ensaios HPLC ou bioensaios podem ser usados para determinar concentrações de plasma. Intervalos de dosagem também podem ser determinados usando o valor MEC. As composições devem ser administra-

das usando um regime que mantenha os níveis de plasma acima da MEC durante 10% a 90% do tempo, de preferência entre 30% e 90% e, mais preferencialmente, entre 50% e 90%. Em casos de administração local ou absorção seletiva, a concentração local efetiva do fármaco pode não ser relacionada à concentração de plasma.

[00237] Deve-se ter em mente que o médico encarregado saberia como e quando suspender, interromper ou ajustar a administração devido à toxicidade ou disfunção dos órgãos. De modo oposto, o médico encarregado também saberia ajustar o tratamento para níveis mais altos se a resposta clínica não fosse adequada (excluindo a toxicidade). A grandeza de uma dose de administração no controle do distúrbio de interesse há de variar de acordo com a gravidade da condição que será tratada e com a via de administração. A gravidade da condição pode, por exemplo, ser avaliada, em parte, por métodos de avaliação prognóstica padrão. Ademais, a dose e, quiçá, a frequência da dose também hão de variar de acordo com a idade, a massa corporal e a resposta do paciente em questão. Um programa comparável ao discutido acima pode ser usado na medicina veterinária.

[00238] Os compostos revelados neste documento podem ser avaliados quanto à eficácia e à toxidade usando métodos conhecidos. Por exemplo, a toxicologia de um composto específico ou de um subconjunto dos compostos que compartilham certos grupamentos químicos pode ser estabelecida determinando a toxicidade in vitro rumo a uma linha celular, tal como uma linha celular mamífera e, de preferência, humana. Os resultados desses estudos geralmente predizem a toxicidade em animais, como mamíferos ou, mais especificamente, humanos. Como alternativa, a toxicidade de compostos específicos em um modelo animal, tais como camundongos, ratos, coelhos ou macacos, pode ser determinada usando métodos conhecidos. A eficácia de um composto específico pode ser estabelecida usando vários métodos

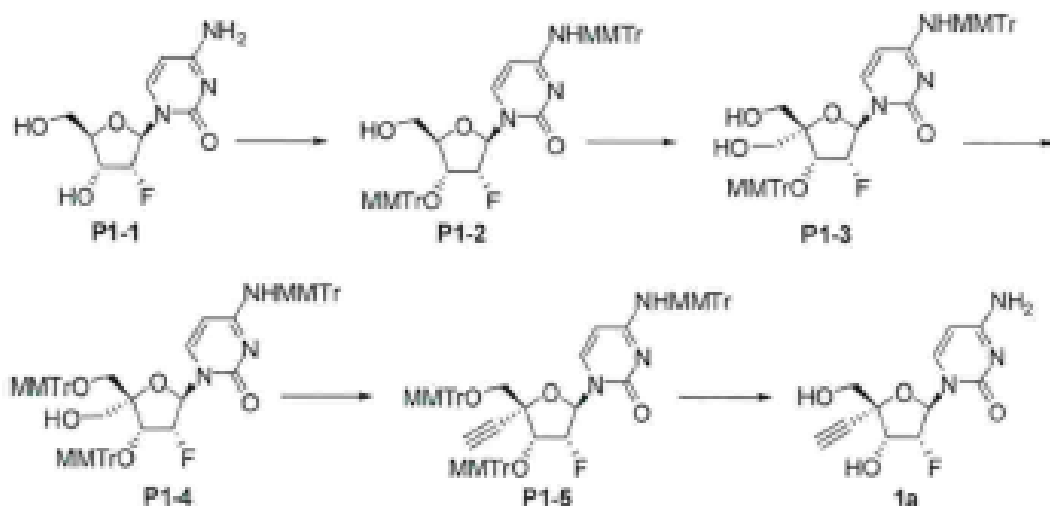
reconhecidos, como métodos in vitro, modelos animais ou ensaios clínicos com pessoas. Ao selecionar um modelo para determinar a eficácia, o versado na técnica pode ser orientado pelo estado da técnica para escolher um modelo, dose, via de administração e/ou regime adequados.

EXEMPLOS

[00239] Concretizações adicionais são reveladas em mais detalhes nos exemplos a seguir, que não tencionam limitar de maneira alguma o âmbito das reivindicações.

EXEMPLO 1

Preparo do Composto (1a)



[00240] Preparo de (P1-2): A uma solução resfriada em gelo de P1-1 (10,0 g, 40,8 mmol) em piridina seca (100 mL), adicionou-se TBSCl em piridina (1 M, 53 mL) gota a gota em temperatura ambiente (T.A.). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 16 horas. A mistura de reação foi, então, resfriada bruscamente com água concentrada para produzir um resíduo. O resíduo foi separado com acetato de etila (EA) e solução aquosa de NaHCO₃ saturado. A fase orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 5% em DCM) para produzir um intermediário protegido 5'-O-TBS bruto na forma de um sólido branco (13,4 g, 91%). Dissolveu-se o

intermediário em DCM anídrico (100 mL) e adicionaram-se simcolidina (17,9 g, 149,2 mmol), AgNO₃ (25, 149,2 mmol) e MMTTrCl (45 g, 149,2 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 16 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com água, e a camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo purificou em uma coluna de gel de sílica (PE a 30% em EA) para obter o produto bruto. Dissolveu-se o produto bruto em TBAF a 1 M (50 mL) em THF. Agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE a 50% em EA) para obter P1-2 na forma de um sólido branco (21,4 g, 66% para três etapas).

[00241] Preparo de (P1-3): A uma solução de piridina (521 mg, 6,59 mmol) em DMSO anídrico (5 mL), adicionou-se TFA (636 mg, 5,58 mmol) gota a gota a 10°C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação até que a solução clareasse. A solução foi, então, adicionada a uma mistura de P1-2 (4,0 g, 5,07 mmol) e DCC (3,86 g, 18,76 mmol) em DMSO anídrico (18 mL) a T.A. em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação a 30° C de um dia para o outro. Adicionou-se água (80 mL) à mistura, que foi diluída com EtOAc (100 mL) e filtrada. O filtrado foi extraído com DCM (100 mL x 6). A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, seca com Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluída com MeOH a 1% em DCM para produzir o intermediário (3,5 g, 87,7%) na forma de um sólido amarelo. Dissolveu-se o intermediário (3,5 g, 4,45 mmol) em dioxano (25 mL) e adicionou-se HCHO aquoso (668 mg, 22,25 mmol) a T.A. Em seguida, adicionou-se NaOH a 2 N (4,5 mL, 8,9 mmol). Agitou-se a mistura de reação a 30° C de um dia para o outro. Adicionou-se NaBI-U (593 mg, 15,6 mmol) em porções a 50 C, e agitou-se a mistura em T.A. durante 15 min. A reação foi resfriada bruscamente com água, e a mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e

concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluída com MeOH a 1% em DCM para obter P1-3 na forma de um sólido amarelo (2,5 g, 67%). RMN de ^1H (CDC13, 400 MHz) δ 6,82 a 7,50 (m, 29 H), 5,40 (d, J = 23,2 Hz, 1 H), 4,99 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,46 (dd, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 54,4 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J_1 = 4,4 Hz, J_2 = 12,4 Hz, 1 H), 3,78 (s, 6 H), 3,42 a 3,69 (m, 2 H), 2,71 a 3,05 (m, 2 H), 2,45 (m, 1 H).

[00242] Preparo de (P1-4): A uma solução resfriada em gelo de P1-3 (4,0 g, 4,9 mmol) em piridina seca (20 mL), adicionou-se TBSCl em piridina (1 M, 5,88 mL). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 16 horas. A mistura de reação foi, então, resfriada bruscamente com água concentrada para produzir um resíduo. O resíduo foi separado em EA e NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, seca e, então, concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 1% em DCM) para obter o intermediário na forma de um sólido amarelo (3,2 g, 70%). RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,53 a 6,83 (m, 29 H), 5,51 (d, J = 21,2 Hz, 1 H), 4,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 22,4 Hz, 1 H), 4,22 (dd, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 53,2 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,80 (s, 6 H), 3,70 a 3,67 (m, 1 H), 3,03 a 2,98 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 0,93 (s, 9 H), 0,10 (s, 6 H).

[00243] Dissolveu-se o intermediário obtido em DCM anídrico (20 mL) e adicionaram-se colidina (360 mg, 3 mmol), AgNO_3 (500 mg, 3 mmol) e MMTrCl (606 mg, 2 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com água, e a camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 0,5% em DCM) para obter o intermediário totalmente protegido na forma de um sólido amarelo (3,3 g, 80%). O intermediário foi dissolvido em TBAF a 1 M em THF (5 mL) e agitado em T.A. durante 2 horas. A solução foi con-

centrada, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 1% em DCM) para produzir uma mistura de P1-3 e P1-4, que foi separada por separação com HPLC (MeCN e HCOOH a 0,1% em água) para obter P1-4 na forma de um sólido branco (1,5 g, 25%).

[00244] Preparo de (P1-5): Suspendeu-se P1-4 (1,5 g, 1,22 mmol) em DCM anídrico (50 mL), e adicionou-se periodinano de Dess- Martin (1,2 g, 2,73 mmol) a 0°C. Agitou-se a mistura de reação a T.A. durante 3 horas. A mistura de reação foi, então, resfriada bruscamente com Na₂S₂O₃ aquoso saturado e Na₂CO₃. A camada orgânica foi separada e seca, e, então, concentrada para obter o intermediário aldeído na forma de um sólido branco.

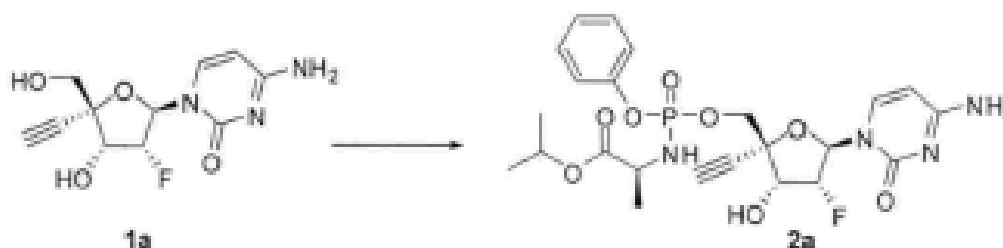
[00245] Uma solução de ClCH₂PPh₃Br (2,19 g, 5,6 mmol) em THF anídrico (40 mL) foi resfriada até -78° C. Adicionou-se n-BuLi (2,5 M, 2,3 mL) gota a gota. Depois dessa adição, agitou-se a mistura a 0° C durante 2 horas. Em seguida, adicionou-se uma solução do aldeído em THF anídrico (10 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 16 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EA. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 1% em DCM) para obter o intermediário na forma de um sólido amarelo (1,1 g, 73%). A uma solução do intermediário (1,1 g, 0,98 mmol) em THF anídrico (40 mL), adicionou-se n-BuLi (2,5 M, 6 mL) a -78° C gota a gota. A mistura foi agitada a -78° C durante 5 horas e, então, resfriada bruscamente com uma solução aquosa de NH₄Cl saturado. A mistura foi extraída com EA. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 2% em DCM) para obter P1-5 na forma de um sólido amarelo (910 mg, 86%).

[00246] Preparo de (1a): Suspendeu-se P1-5 (910 mg, 0,84 mmol) em CH₃COOH a 80% (50 mL), e agitou-se a mistura de reação a 40°

C durante 15 horas. Os solventes foram evaporados, e o resíduo foi co-evaporado com tolueno para remover traços de ácido e água. O resíduo foi purificado por separação com HPLC (MeCN e HCOOH a 0,1% em água) para produzir um composto la puro na forma de um sólido branco (101 mg, 45%). RMN de ^1H (MeOD, 400 MHz) δ 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,04 (d, J = 19,6 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,00 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 53,6 Hz, 1 H), 4,47 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 22,8 Hz, 1 H), 3,86 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,08 (s, 1 H); ESI-TOF-MS: m/z 270,09 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 539,17 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 2

Preparo do Composto (2a)

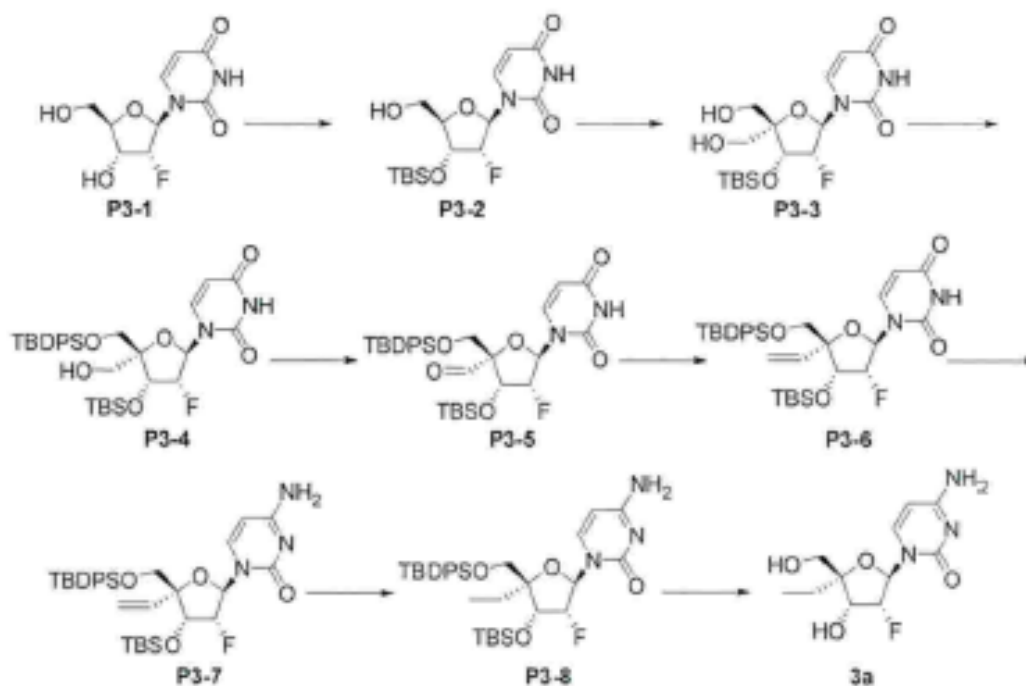


[00247] A uma solução agitada do composto la (50 mg, 0,186 mmol) em THF anídrico (3 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de $i\text{-BuMgCl}$ (0,37 mL, 1 M em THF) a -78°C . A mistura foi, então, agitada a 0°C durante 30 min e resfriada novamente até -78°C . Adicionou-se gota a gota uma solução de fenil-(isopropóxi-L-alaninil)-fosforocloridrato (104 mg, 0,4 mmol) em THF (0,5 mL). Depois da adição, agitou-se a mistura a 25°C durante 16 horas. A reação foi resfriada bruscamente com HCOOH (80% aq.) a 0°C . O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em gel de sílica (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para obter o composto 2a na forma de um sólido branco (uma mistura de dois isômeros P, 8,0 mg, 7,9 %). RMN de ^1H (MeOD, 400 MHz) δ 7,71, 7,68 (2d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,17 a 7,37 (m, 5 H), 6,02, 6,00 (2d, J = 20,4 Hz, 1 H), 5,90, 5,86 (2d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,03 a 5,18 (m, 1 H), 4,91 a 4,99 (m, 1 H), 4,45 a 4,55 (m, 1 H), 4,34 a 4,43 (m, 1 H), 4,26 a 4,33 (m, 1 H), 3,87 a 3,95 (m, 1 H), 3,25, 3,22 (2s, 1 H), 1,29 a

1,34 (m, 3 H), 1,20 a 1,22 (m, 6 H). RMN de ^{31}P (MeOD, 162 MHz) δ 3,44, 3,27. ESI-LCMS: m/z 539,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 3

Preparo do Composto (3a)



[00248] Preparo de (P3-2): A uma solução de P3-1 (100,0 g, 406,5 mmol) em piridina (750 mL), adicionou-se DMTrCl (164,9 g, 487,8 mmol). Agitou-se a solução em T.A. durante 15 horas. Adicionou-se MeOH (300 mL), e concentrou-se a mistura à secua sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (500 mL). Adicionou-se imidazol (44,3 g, 650,4 mmol) e TBSCl (91,9 g, 609,8 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 14 horas. A solução da reação foi lavada com NaHCO_3 e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada para obter o incipiente na forma de um sólido amarelo-claro. O incipiente (236,4 g, 356,6 mmol) foi dissolvido em solução aquosa de HOAc a 80% (500 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 15 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com uma solução de NaHCO_3 e

salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 2% em DCM) para obter P3-2 (131,2 g, 89,6%) na forma de um sólido amarelo-claro. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,39 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,89 (dd, J₁ = 18,0 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 5,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,21 (dd, J₁ = J₂ = 7,2 Hz, 1 H), 5,18-5,03 (m, 1 H), 4,37-4,29 (m, 1 H), 3,86 (dd, J₁ = J₂ = 3,2 Hz, 3 H), 3,78-3,73 (m, 1 H), 3,51-3,56 (m, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 0,89 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 802 [M + H]⁺.

[00249] Preparo de (P3-3): A uma solução de P3-2 (131,2 g, 364,0 mmol) em CH₃CN anídrica (1.200 mL), adicionou-se IBX (121,2 g, 432,8 mmol) a T.A. A mistura de reação foi mantida sob refluxo durante 3 horas e, então, resfriada até 0o C. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para obter o aldeído bruto (121,3 g) na forma de um sólido amarelo. O aldeído foi dissolvido em 1,4-dioxano (1.000 mL). Adicionaram-se de CH₂O a 37% (81,1 mL, 1,3536 mol) e solução aquosa de NaOH a 2 M (253,8 mL, 507,6 mmol). A mistura foi agitada em T.A. durante 2 horas e, então, neutralizada com AcOH a pH = 7. À solução, adicionaram-se EtOH (400 mL) e NaBH₄ (51,2 g, 1,354 mol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 30 minutos. A mistura foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 3% em DCM) para obter P3-3 (51,4 g, 38,9 %) na forma de um sólido branco.

[00250] Preparo de [P3-4]: A uma solução de P3-3 (51,4 g, 131,6 mmol) em DCM anídrico (400 mL), adicionaram-se piridina (80 ml) e DMTrCl (49,1 g, 144,7 mmol) a 0o C. A reação foi agitada em T.A. durante 14 horas e, então, tratada com MeOH (30 mL). O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 3% em DCM) para obter um intermediário

protegido por mono-DMTr na forma de uma espuma amarela (57,4 g, 62,9%). Ao intermediário (57,4 g, 82,8 mmol) em CH₂Cl₂ (400 mL), adicionaram-se imidazol (8,4 g, 124,2 mmol) e TBDPSCl (34,1 g, 124,2 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 14 horas. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi lavado com salmoura e seco com Na₂SO₄. O solvente foi removido para obter o resíduo (72,45 g) na forma de um sólido branco. O sólido foi dissolvido em solução aquosa de HOAc a 80% (400 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 15 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com solução de NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 2% em DCM) para obter P3-4 (37,6 g, 84,2%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,76 (d, J= 4,0 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 2 H), 7,66-7,64 (m, 2 H), 7,48-7,37 (m, 6 H), 6,12 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 16,8 Hz, 1 H), 5,22 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 5,20-5,05 (m, 1 H), 4,74 (dd, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 17,6 Hz, 1 H), 4,16 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 3,87-3,80 (m, 2 H), 3,56 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 1,16 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 0,14 (s, 6 H).

[00251] Preparo de (P3-5): A uma solução de P3-4 (11,8 g, 18,8 mmol) em DCM anídrico (100 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (16,3 g, 37,6 mmol) a 0°C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação em T.A. durante 2,5 horas. Adicionou-se água (100 mL) e, então, filtrou-se a mistura. O filtrado foi lavado com NaHCO₃ aquoso saturado e, então, concentrado. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 20% em hexano) para obter P3-5 na forma de um sólido branco (10,1 g, 86,0%).

[00252] Preparo de (P3-6): A uma mistura de brometo de metiltrifenilfosfônio (15,7 g, 48,5 mmol) em THF anídrico (100 mL), adicionou-se n-BuLi (19,4,5M, 48,48 mL) a -78°C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se uma

solução de P3-5 (10,1 g, 16,2 mmol) em THF anídrico (70 mL) gota a gota a 0°C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação em T.A. durante 1,5 hora. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl e extraída com EtOAc. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 20% em hexano) para obter P3-6 na forma de um sólido branco (8,3 g, 82,2%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,16 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 a 7,67 (m, 4H), 7,37 a 7,46 (m, 6 H), 6,17 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 5,91 (dd, J₁ = 10,8 Hz, J₂ = 17,6 Hz, 1 H), 5,42 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 5,22 a 5,30 (m, 2 H), 4,60 a 4,84 (m, 2 H), 3,69 (dd, J₁ = 11,6 Hz, J₂ = 21,2 Hz, 2 H), 1,10 (s, 9 H), 0,91 (s, 1 H), 0,12 (d, J = 8,0 Hz, 6 H).

[00253] Preparo de (P3-7): A uma solução de P3-6 (6,3 g, 10,09 mmol) em CH₃CN anídrica (50 mL), adicionaram-se TPSC1 (6,1 g, 20,2 mmol), DMAP (2,5 g, 20,2 mmol) e NEt₃ (3 mL) em T.A. Agitou-se a reação em T.A. durante 2 horas. Adicionou-se NH₄OH (25 mL), e a reação foi agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com DCM (150 mL) e lavada com água, HCl a 0,1 M e NaHCO₃ aquoso saturado. O solvente foi removido, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 2% em DCM) para obter P3-7 na forma de um sólido amarelo (5,9 g, 93,6%).

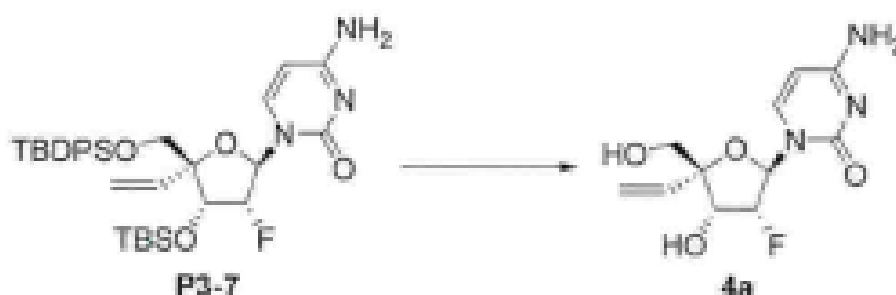
[00254] Preparo de (P3-8): A uma solução de P3-7 (5,9 g, 9,5 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se Pd/C (1,5 g) em T.A. Agitou-se a reação em T.A. durante 2 horas sob H₂ (balão). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo para obter P3-8 na forma de um sólido branco (5,4 g, 91,3%).

[00255] Preparo de (3a): A uma solução de P3-8 (5,4 g, 8,6 mmol) em MeOH (60 mL), adicionou-se NH₄F (10,0 g), e a mistura de reação foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. Depois de resfriá-la à T.A., a mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a

10% em DCM) para obter o composto 3a na forma de um sólido branco (1,6 g, 67,8%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,07 (dd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1 H), 5,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,04 (ddd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, $J_3 = 54,0$ Hz, 1 H), 4,45 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1 H), 3,76 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,57 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 1,78 a 1,85 (m, 1 H), 1,58 a 1,67 (m, 1 H), 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H); ESI-MS: m/z 274 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 547 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 4

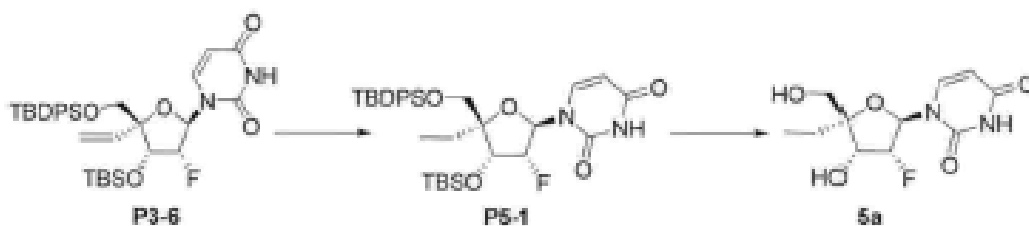
Preparo do Composto (4a)



[00256] A uma solução de P3-7 (280 mg, 0,45 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH_4F (1,0 g) em T.A. A mistura de reação foi mantida sob refluxo durante 5 horas. Depois de resfriá-la à T.A., a mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter o composto 4a na forma de um sólido branco (82 mg, 67,2%, 1,6 g, 67,8%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,99 a 6,08 (m, 2 H), 5,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,47 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1 H), 5,26 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 11,2$ Hz, 1 H), 4,97 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,5 H), 4,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 0,5 H), 4,52 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 23,2$ Hz, 1 H), 3,65 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 3,54 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H); ESI-MS: m/z 272 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 543 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 5

Preparo do Composto (5a)

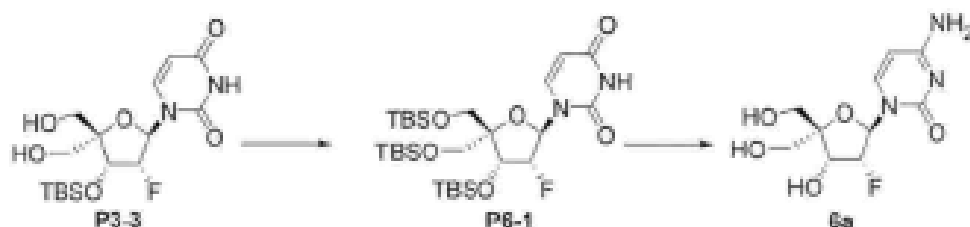


[00257] Preparo de (P5-1): A uma solução de P3-6 (600 mg, 0,96 mmol) em MeOH (30 mL), adicionou-se Pd/C a 10% (320 mg) em T.A. Agitou-se a mistura em balão de H₂ a T.A. durante 3 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para obter P5-1 (540 mg, 89,8 %) na forma de um sólido incolor. O produto bruto foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação.

[00258] Preparo de (5a): A uma solução de P5-1 (540 mg, 0,86 mmol) em MeOH (8 mL), adicionou-se NH₄F (1,2 g, 32,4 mmol) em T.A. A mistura foi mantida sob refluxo por 30 horas. O sólido foi removido por filtragem, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 2,5% a 9% em DCM) para obter o composto 5a (190 mg, 80,6%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,05 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 6,09 (dd, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 14,8 Hz, 1 H), 5,04 a 5,20 (m, 1 H), 4,42 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 13,6 Hz, 1 H), 3,71 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,57 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 1,61 a 1,82 (m, 2 H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3 H).

EXEMPLO 6

Preparo do Composto (6a)



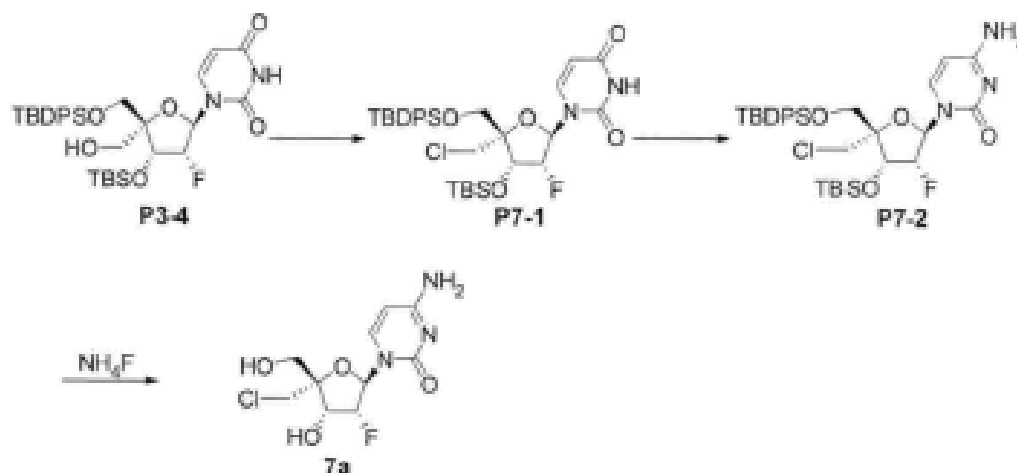
[00259] Preparo de (P6-1): A uma solução de P3-3 (800 mg, 2,05 mmol) em DCM anídrico (15 mL), adicionaram-se imidazol (558; mg, 8,2 mmol), TBSCl (1,2 g, 8,2 mmol) e AgNO₃ (700 mg, 4,1 mmol) a

T.A. Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi lavado com salmoura e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica para obter P6-1 na forma de um sólido branco (950 mg, 79,2%).

[00260] Preparo de (6a): A uma solução de P6-1 (600 mg, 0,97 mmol) em CH₃CN anídrica (18 mL), adicionaram-se DMAP (239 mg, 2,91 mmol), NEt₃ (294 mg, 2,91 mmol) e TPSC1 (879 mg, 2,91 mmol) em T.A. Agitou-se a reação em T.A. durante 1 hora. Adicionou-se NH₄OH (9 mL), e agitou-se a reação durante 3 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com água, HCl a 0,1 M e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica para obter o produto na forma de um sólido branco (500 mg, 83,3%). O sólido foi tratado com NH₄F (1,0 g) em MeOH (20 mL) a temperatura de refluxo durante 5 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 15% em DCM) para obter o composto 6a na forma de um sólido branco (132 mg, 59,3%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 18,8 Hz, 2 H), 6,09 (dd, J₁ = 4,4 Hz, J₂ = 14,8 Hz, 1 H), 5,73 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 5,52 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 5,12 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,90 a 5,06 (m, 1 H), 4,50 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,27 a 4,33 (m, 1 H), 3,66 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 12,0 Hz, 1 H), 3,47-3,58 (m, 3 H); ESI-MS: m/z 276 [M + H]⁺, 551 [2M + H]⁺.

EXEMPLO 7

Preparo do Composto (7a)



[00261] Preparo de (P7-1): Uma mistura de P3-4 (1,60 g, 2,5 mmol), PPh_3 (1,3 g, 5,0 mmol) e CCl_4 (0,76g, 5,0 mmol) em DCE (20 mL) foi aquecida a 130°C sob irradiação de micro-ondas em atmosfera de N_2 durante 40 minutos. Depois de resfriá-la à T.A., o solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 50/1 a 10/1) para obter P7-1 (1,1 g, 68,8%) na forma de um sólido branco.

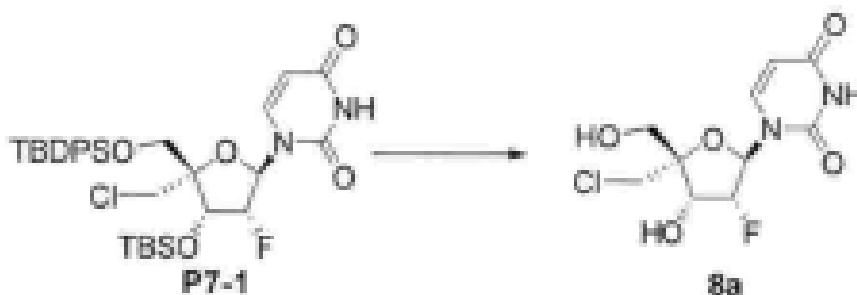
[00262] Preparo de (P7-2): Dissolveram-se P7-1 (0,80 g, 1,3 mmol), DMAP (0,3 g, 2,6 mmol), TPSC1 (0,8 g, 2,6 mmol) e Et_3N (0,3 g, 2,6 mmol) em MeCN (30 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 14 horas. Adicionou-se NH_3 em THF (saturado a 0°C , 100 mL) à mistura, e agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em coluna (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para obter P7-2 (0,63 g, 78,8%) na forma de um sólido branco.

[00263] Preparo de (7a): A uma solução de P7-2 (0,63 g, 0,98 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH_4F (0,3 g), e manteve-se a reação sob refluxo durante 12 horas. A reação foi resfriada à T.A., e o precipitado foi filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter o composto 7a na forma de um sólido branco (153 mg, 53,5%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,05 (d, $J = 7,2$

Hz, 1 H), 6,14 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 15,2$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,15 (ddd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, $J_3 = 53,6$ Hz, 1 H), 4,57 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 15,2$ Hz, 1 H), 3,93 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,75 a 3,84 (m, 3 H); ESI-MS: m/z 294 $[M + H]^+$, 587 $[2M + H]^+$.

EXEMPLO 8

Preparo do Composto (8a)



[00264] A uma solução de P7-1 (630 mg, 0,5 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH_4F (0,1 g), e manteve-se a reação sob refluxo durante 12 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter o composto 8^a 20 na forma de um sólido branco (153 mg, 53,5%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 M Hz) δ 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,17 (dd, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 14,4$ Hz, 1 H), 5,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,22 (ddd, $J_1 = J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 53,2$ Hz, 1 H), 4,55 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, 1 H), 3,88 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,76 a 3,79 (m, 3 H); ESI-MS negativo: m/z 293 $[M - H]^-$.

EXEMPLO 9

Preparo do Composto (9a)

[00265] Preparo de (P9-1): Uma mistura de P3-4 (3,2 g, 5,0 mmol), Ph_3P (5,2 g, 20 mmol), iodo (2,60 g, 10,2 mmol) e imidazol (1,4 g, 20 mmol) em THF anídrico (40 mL) foi agitada a 80°C durante 14 horas. A reação foi resfriada à T.A. e resfriada bruscamente com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso saturado. A solução foi extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cro-

matografia em coluna de gel de sílica (EA de 20% a 50% em PE) para obter P9-1 (1,6 g, 68,2%) na forma de um sólido branco.

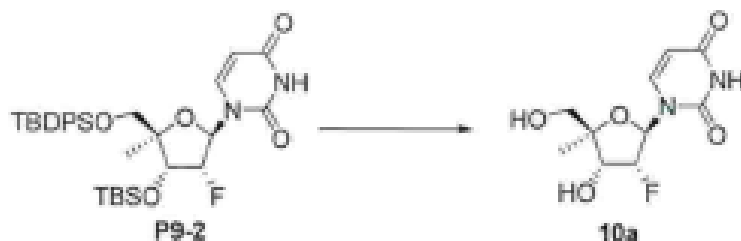
[00266] Preparo de (P9-2): Uma mistura de P9-1 (1,4 g, 0,2 mmol), Et₃N (40 mg, 0,4 mmol) e Pd/C em EtOH (20 mL) foi agitada a T.A. em atmosfera de H₂ (balão) de um dia para o outro. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EtOAc de 20% a 50% em PE) para obter P(-2 na forma de um sólido branco (1,1 g, 78%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,11 (br s, 1 H), 7,76 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,39 a 7,67 (m, 10H), 6,18 (dd, J₁ = 3,2 Hz, J₂ = 14,4 Hz, 1 H), 5,26 a 5,30 (m, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 4,42 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 15,2 Hz, 1 H), 3,81 (d, J= 11,2 Hz, 1 H), 3,58 (d, J= 11,2 Hz, 1 H), 1,16 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 0,13 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H).

[00267] Preparo de (P9-3): Dissolveram-se P9-2 (650 mg, 1,1 mmol), DMAP (270 mg, 2,2 mmol), TPSC1 (664 mg, 2,2 mol) e Et₃N (222 mg, 2,2 mmol) em MeCN (20 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 14 horas. Adicionou-se NH₃ em THF (saturado a 0o C, 100 mL) à reação, e agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 10% em DCM) para obter P9-3 (430 mg, bruto) na forma de um xarope amarelo-claro.

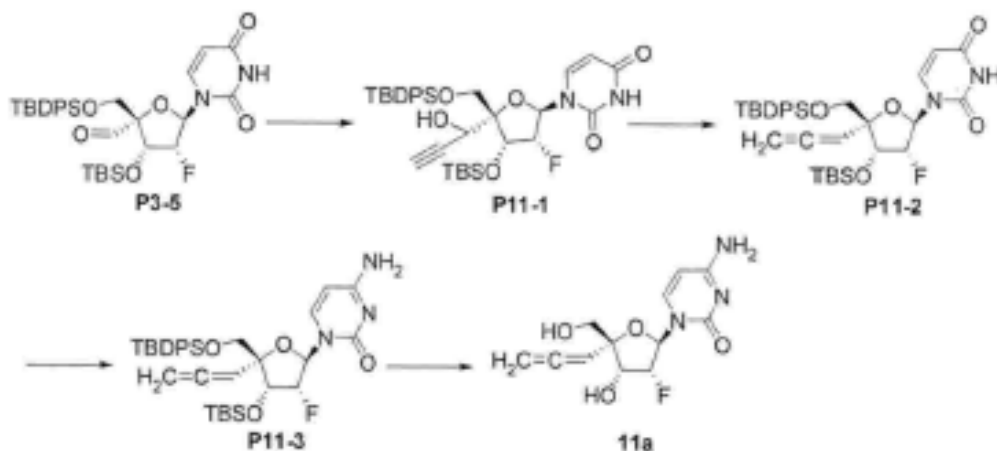
[00268] Preparo de (9a): Uma mistura de P9-3 (430 mg, 0,7 mmol) e NH₄F (97 mg, 2,1 mmol) em MeOH (10 mL) foi mantida sob refluxo durante 14 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 5% a 10% em DCM) para obter o composto 9a na forma de um sólido branco (64,8 mg, 35,4%).

[00269] RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,03 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 16,8 Hz, 1 H), 5,87 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 4,37 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 21,6 Hz, 1 H), 3,59 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 28,4 Hz, 2 H), 1,23 (d, J= 0,8 Hz, 3 H).

EXEMPLO 10

Preparo do Composto (10a)

[00270] A uma solução agitada de P9-2 (400 mg, 0,65 mmol) em MeOH (20 mL), adicionou-se NH₄F (52 mg, 1,5 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 5% a 10% em DCM) para obter o composto 10a (140 mg, 82,4%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,06 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 16,4 Hz, 1 H), 5,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,08 (m, 1 H), 4,37 (d, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 18,8 Hz, 1 H), 3,59 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 26,4 Hz, 2 H), 1,23 (s, 3 H). ESI-TOF-MS: m/z 283 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 11Preparo do Composto (11a)

[00271] Preparo de (P11-1): A uma solução de P3-5 (2,1 g, 3,5 mmol) em THF anídrico (25 mL), adicionou-se brometo de etinil-magnésio (5,1 mmol) a -78° C. Agitou-se a reação a 0o C durante 3

horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl aquoso saturado (10 mL). A mistura foi diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com $\text{DCM}:\text{MeOH} = 60:1$) para obter P11-1 na forma de um sólido branco (870 mg, 83,3%).

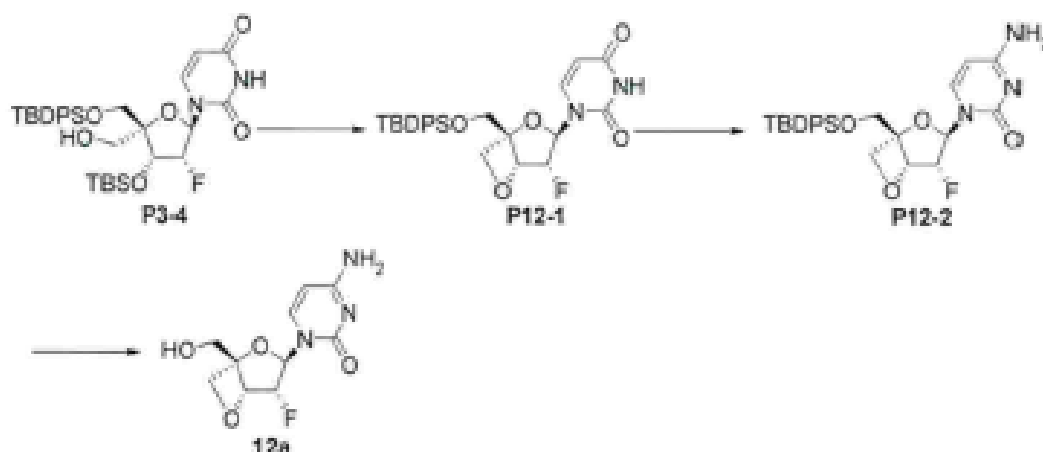
[00272] Preparo de (P11-2): Dissolveu-se P11-1 (870 mg, 1,34 mmol) em DCM anídrico (12 mL), e adicionaram-se cloroformiato de metila (2,3 mL) e piridina (2,5 mL) a T.A. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora. A mistura foi diluída com DCM e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com $\text{PE}:\text{EtOAc} = 8:1$) para obter um produto bruto na forma de um sólido branco (830 mg, 88,4%). A uma mistura de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 mg, 0,06 mmol) em DMF anídrico (12 mL), adicionaram-se $\text{P}(\text{nBu})_3$ (35 mg, 0,17 mmol) e HCOONH_4 (108 mg, 1,7 mmol) a T.A. em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 30 min. Adicionou-se uma solução do produto bruto (830 mg, 1,16 mmol) em DMF anídrico (16 mL), e agitou-se a mistura de reação a 70°C durante 3 horas. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com $\text{PE}:\text{EtOAc} = 9:1$) para obter P11-2 na forma de um sólido branco (510 mg, 67,6%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,61 a 7,75 (m, 5 H), 7,36 a 7,47 (m, 6 H), 6,04 (d, $J = 18,8 \text{ Hz}$, 1 H), 5,34 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1 H), 5,21 (dd, $J_1 \ll 1,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 7,2 \text{ Hz}$, 1 H), 5,10 (q, $J_1 = 5,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 53,6 \text{ Hz}$, 1 H), 4,80 a 4,92 (m, 1 H), 4,59 a 4,79 (m, 2 H), 3,86 (d, $J = 12,0 \text{ Hz}$, 1 H), 3,75 (d, $J = 12,0 \text{ Hz}$, 1 H), 1,09 (s, 9 H), 0,92 (d, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 9 H), 0,15 (t, $J = 4,0 \text{ Hz}$, 6 H).

[00273] Preparo de (P11-3): A uma solução de P11-2 (490 mg, 0,77 mmol) em MeCN anídrica (15 mL), adicionaram-se TPSC1 (700mg, 2,31 mmol), DMAP (282 mg, 2,31 mmol) e TEA (234 mg, 2,31 mmol) a T.A. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, adicionou-se NH₄OH (8 mL), e agitou-se a mistura de reação por mais 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com água, HCl aquoso a 1,0 M e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada e seca e, então, concentrada para obter o resíduo, que foi purificado por separação com HPLC (MeCN e HCOOH a 0,1% em água) para obter P11-3 na forma de um sólido branco (190 mg, 38,8%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,63 a 7,70 (m, 4H), 7,37 a 7,48 (m, 6 H), 6,12 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 5,49 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,34 (t, J= 6,8 Hz, 1 H), 4,84 a 5,01 (m, 2 H), 4,66 a 4,78 (m, 2 H), 3,89 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 1,10 (s, 9 H), 0,91 (d, J= 3,2 Hz, 9 H), 0,13 (t, J= 5,2 Hz, 6 H).

[00274] Preparo de 11a): A uma solução de P11-3 (130 mg, 0,21 mmol) em MeOH (8 mL), adicionou-se NH₄F (1 g), e manteve-se a mistura de reação sob refluxo durante 6 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com DCM:MeOH = 13:1) para obter o composto 11a na forma de um sólido branco (47 mg, 79,1%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,07 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,05 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 16,8 Hz, 1 H), 5,86 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,40 (dd, J₁ = J₂ = 6,8 Hz, 1 H), 4,87 a 4,99 (m, 3 H), 4,46-4,80 (m, 1 H), 3,75 (d, J= 12,4 Hz, 1 H), 3,68 (d, J= 12,4 Hz, 1 H); ESI-MS: m/z 284,02 [M + H]⁺, 567,08 [2M + H]⁺.

EXEMPLO 12

Preparo do Composto (12a)



[00275] Preparo de (P12-1): A uma solução de P3-4 (500 mg, 0,8 mmol) em tolueno anídrico (12 mL), adicionou-se DAST (0,3 mL, 2 mmol) a -65° C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter o resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com PE:EtOAc = 9:1) para obter P12-1 na forma de um sólido amarelo (170 mg, 42,5%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,66 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 4H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,35 a 7,47 (m, 6 H), 6,59 (dd, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 14,0 Hz, 1 H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,05 a 5,24 (m, 2 H), 4,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,93 a 4,00 (m, 2 H), 1,07 (d, J = 2,4 Hz, 9 H).

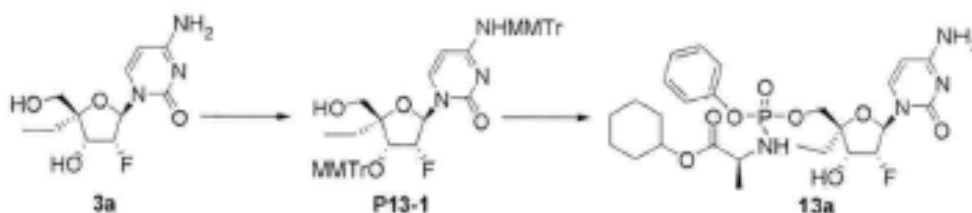
[00276] Preparo de (P12-2): A uma solução de P12-1 (100 mg, 0,2 mmol) em MeCN anídrica (5 mL), adicionaram-se TPSC1 (182 mg, 0,6 mmol), DMAP (68 mg, 0,6 mmol) e TEA (61 mg, 0,6 mmol) a T.A. em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora. Adicionou-se NH₄OH (3 mL), e agitou-se a reação durante 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água, HCl a 1,0 M e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 50:1) para obter

P12-2 na forma de um sólido amarelo (96 mg, 96%).

[00277] Preparo de (12a): A uma solução de P12-2 (96 mg, 0,2 mmol) em MeOH (5 mL), adicionou-se NH₄F (500 mg) a T.A. A reação foi mantida sob refluxo durante 3 horas. A mistura foi filtrada, e o resíduo foi purificado por RP-HPLC (MeCN e HCOOH a 0,1% em água) para obter o composto 12a na forma de um sólido branco (25 mg, 48,7%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,85 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 12,8 Hz, 1 H), 6,04 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,10 a 5,26 (m, 2 H), 4,79 a 4,90 (m, 1 H), 4,57 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 3,82 (d, J= 12,4 Hz, 1 H), 3,76 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 12,4 Hz, 1 H); ESI-MS: m/z 257,9 [M + H]⁺, 514,8 [2M + H]⁺.

EXEMPLO 13

Preparo do Composto (13a)



[00278] Preparo de (P13-1): A uma solução do composto 3a (700 mg, 2,56 mmol) em piridina anídrica (5 mL), adicionaram-se TBDPSCl (2,8 g, 10,24 mmol), imidazol (522 mg, 7,68 mmol) e AgNO₃ (870 mg, 5,12 mmol) a T.A. em atmosfera de N₂. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 3 horas. A mistura foi diluída com MeOH e filtrada. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com DCM:MeOH = 80:1 ~ 40:1) para obter o intermediário bruto na forma de um sólido amarelo (1,05 g, 80,8%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,75 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 7,61 a 7,65 (m, 4H), 7,41 a 7,50 (m, 7H), 6,02 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 17,2 Hz, 1 H), 5,69 (d, J= 6,0 Hz, 1 H), 5,56 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 4,96 a 5,11 (m, 1 H), 4,37 a 4,46 (m, 1 H), 3,82 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,62 (d, J= 10,8 Hz, 1 H), 1,70 a 1,78 (m, 1 H), 1,53 a 1,59 (m, 1 H), 1,02 (s,

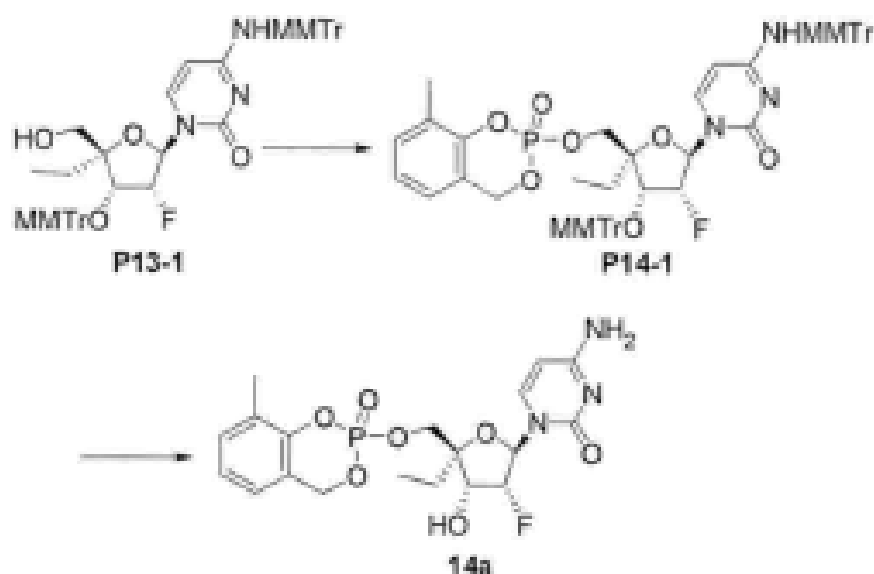
9H), 0,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). A uma solução do intermediário bruto (1,0 g, 1,96 mmol) em DCM anídrico (15 mL), adicionaram-se simcolidina (1,4 g, 11,76 mmol), AgNO_3 (1,0 g, 5,88 mmol) e MMTrCl (4,8 g, 15,6 mmol) a T.A. em atmosfera de N_2 . Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com $\text{PE:EtOAc} = 2:1$) para obter intermediários brutos totalmente protegidos na forma de um sólido branco (1,1 g, 53,1%). A uma solução do intermediário bruto (600 mg, 0,57 mmol) em THF (5 mL), adicionou-se TBAF (446 mg, 1,71 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura de reação a 40-50° C de um dia para o outro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com $\text{PE:EtOAc} = 3:2$ para obter P13-1 bruto (350 mg, 75,1%) na forma de um sólido amarelo.

[00279] Preparo de (13a): A uma solução de P13-1 (300 mg, 0,37 mmol) em CH_3CN (2,5 mL), adicionaram-se NMI (2,5 mL) e uma solução de fenil-(isopropóxi-L-alaninila) fosforocloridrato (2,55 g, 7,4 mmol) em CH_3CN (2,5 mL) a T.A. em atmosfera de N_2 . Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 3 horas. A mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica ($\text{PE:EtOAc} = 1:1$) para um produto bruto na forma de um sólido amarelo (500 mg, 81%). O produto bruto foi tratado adicionalmente com HCOOH a 80% (70 mL) em T.A. de um dia para o outro. A mistura foi concentrada a vácuo, e o produto bruto foi purificado por RP-HPLC (MeCN e HCOOH a 0,1% em água) para obter o composto 13a na forma de um sólido branco (uma mistura de dois isômeros P, 86 mg, 40,3% duas etapas). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,75, 7,71 (2d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,33 a 7,38 (m, 2 H), 7,19 a 7,26 (m, 3 H), 6,02 a 6,10 (m, 1 H), 5,87, 5,82 (2d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,99 a 5,02 (m, 0,5 H), 4,72 a 4,82 (m, 1,5 H), 4,14 a 4,43 (m, 3 H), 3,89 a 3,94 (m, 1 H), 1,68 a 1,81

(m, 6 H), 1,51 a 1,56 (m, 1 H), 1,30 a 1,43 (m, 8H), 0,96 a 1,01 (m, 3 H); ESI- MS: m/z 582,93 $[M + H]^+$.

EXEMPLO 14

Preparo do Composto (14a)



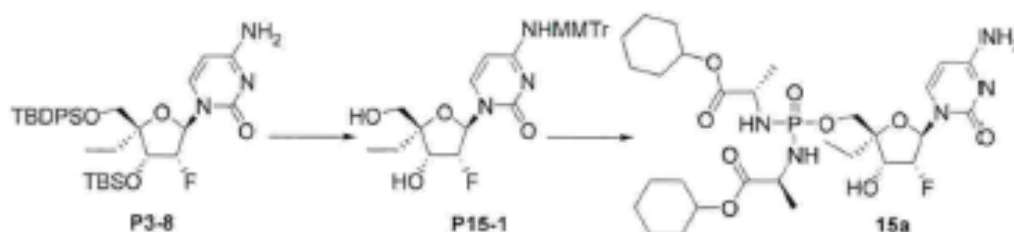
[00280] Preparo de (P14-1): A uma solução agitada de P13-1 (451 mg, 0,55 mmol) e NMI (1 mL) em acetonitrila anídrica (2 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de 2-cloro-8-metil-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (855 mg, 4,2 mmol) em acetonitrila (0,2 mL) a 0° C em atmosfera de N₂. Agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. A uma solução de I₂ (3,2 g, 12,6 mmol), adicionaram-se piridina (9 mL), H₂O (3 mL) e DCM (3 mL). Agitou-se a mistura de reação durante 30 minutos. A reação foi resfriada bruscamente com solução de NaHCO₃ e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE:EA = 1:1 a 1:2) para obter P14-1 (205 mg, 37%) na forma de um sólido branco.

[00281] Preparo de (14a): Dissolveu-se P14-1 (205 mg, 0,21 mmol) em solução aquosa de HCOOH a 80% (50 mL), e agitou-se a mistura em T.A. durante 16 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por RP-HPLC (sistema de HCOOH) para obter o composto 14a

na forma de uma mistura de 2 isômeros P (24 mg, 18%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,60, 7,53 (2d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,21 a 7,25 (m, 1 H), 7,02 a 7,12 (m, 2 H), 5,95, 5,87 (2dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1 H), 5,71, 5,69 (2d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,38 a 5,53 (m, 2 H), 5,06, 5,04 (2ddd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, $J_3 = 54,0$ Hz, 1 H), 4,32 a 4,49 (m, 2 H), 2,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 3 H), 1,83 a 1,92 (m, 1 H), 1,64 a 1,72 (m, 1 H), 0,96, 0,93 (2t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). RMN de ^{31}P (CD_3OD , 162 MHz) δ -8,22, -8,50; ESI-LCMS: m/z 456 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 15

Preparo do Composto (15a)



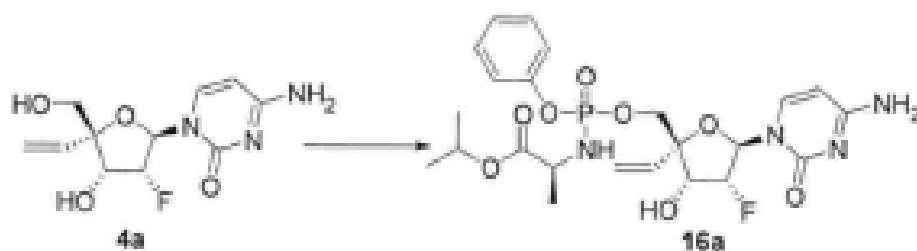
[00282] Etapa 1. Preparo de (P15-1): A uma mistura de P3-8 (2,2 g, 2,5 mmol), AgNO_3 (844 mg, 5,0 mmol) e colidina (907 mg, 7,5 mmol) em DCM anídrico (10 mL), adicionou-se MMTTrCl (1,54 g, 5,0 mmol) em um ambiente de N_2 . Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada através de um Funil de Büchner. O filtrado foi lavado com solução de NaHCO_3 saturado e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anídrico e filtrada. O filtrado foi concentrado à securo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica ($\text{PE}:\text{EA} = 10:1$ a $1:2$) para obter o intermediário (2,3 g, 84%), que foi dissolvido em uma solução de TBAF em THF (1 M, 2,6 mL) em atmosfera de N_2 . Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. O resíduo foi dissolvido em EA (200 mL) e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anídrico e filtrada. O filtrado foi concentrado à securo, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica

(DCM/MeOH - 100:1 a 30:1) para obter P15-1 na forma de uma espuma branca (1,3 g, 94%).

[00283] Preparo de (15a): A uma solução agitada de P15-1 (300 mg, 0,55 mmol) e esponja de prótons (235 mg, 1,1 mmol) em MeCN anídrica (9 mL), adicionou-se uma solução de POCb (169 mg, 1,1 mmol) em MeCN (1 mL) por meio de uma seringa a 0°C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 40 minutos. Adicionou-se uma mistura de (S)-ciclo-hexil 2-aminopropanoato cloridrato (525 mg, 2,55 mmol) e TEA (0,1 mL) a 0°C. A mistura foi aquecida à T.A. e agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ saturado e extraída com EA (100 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ e purificadas em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 4% em DCM) para obter o produto bruto (400 mg, 78,15%) na forma de um sólido amarelo. O produto bruto foi tratado com HCOOH a 80% (50 mL) em T.A. durante 16 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por RP-HPLC para obter o composto 15a na forma de um sólido branco (40 mg, 14%). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,09 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 14,0 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,04 (ddd, J₁ = 3,2 Hz, J₂ = 5,6 Hz, J₃ = 53,6 Hz, 1 H), 4,71 a 4,77 (m, 2 H), 4,45 (dd, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 12,4 Hz, 1 H), 4,14 a 4,18 (m, 1 H), 3,97 a 4,01 (m, 1 H), 3,84 a 3,92 (m, 2 H), 1,31 a 1,87 (m, 28H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). RMN de ³¹P (CD₃OD, 162 MHz) δ 13,94; ESI-LCMS: m/z 660 [M + H]⁺.

EXEMPLO 16

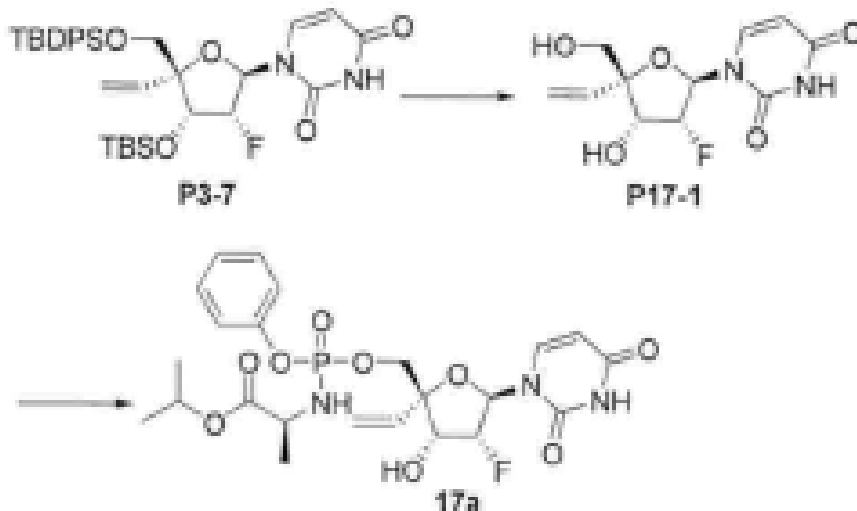
Preparo do Composto (16a)



[00284] A uma solução agitada do composto 4a (150 mg, 0,56 mmol) em THF anídrico (3 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de t-BuMgCl (1,2 mL, 1 M em THF) a -78° C. A mistura foi agitada a 0° C durante 30 min e resfriada novamente até -78° C. Adicionou-se gota a gota uma solução de fenil-(isopropóxi-L-alaninil)-fosforocloridrato (312 mg, 1,2 mmol) em THF (1,0 mL). Depois da adição, agitou-se a mistura a 25° C durante 16 horas. A reação foi resfriada bruscamente com HCOOH (80% aq.) a 0° C. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em gel de sílica (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para obter o composto 16a na forma de um sólido branco (24,0 mg, 15%). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 7,76 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 7,17 a 7,38 (m, 5 H), 6,01 a 6,08 (m, 2 H), 5,81 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,54 a 5,58 (m, 1 H), 5,35 a 5,38 (m, 1 H), 4,92 a 4,97 (m, 2 H), 4,45 a 4,52 (m, 1 H), 4,08 a 4,19 (m, 2 H), 3,88 a 3,92 (m, 1 H), 1,28 a 1,33 (m, 3 H), 1,20 a 1,22 (m, 6 H); RMN de ³¹P (CD₃OD, 162 MHz) δ 7,36; ESI-LCMS: m/z 541,0 [M + H]⁺

EXEMPLO 17

Preparo do Composto (17a)



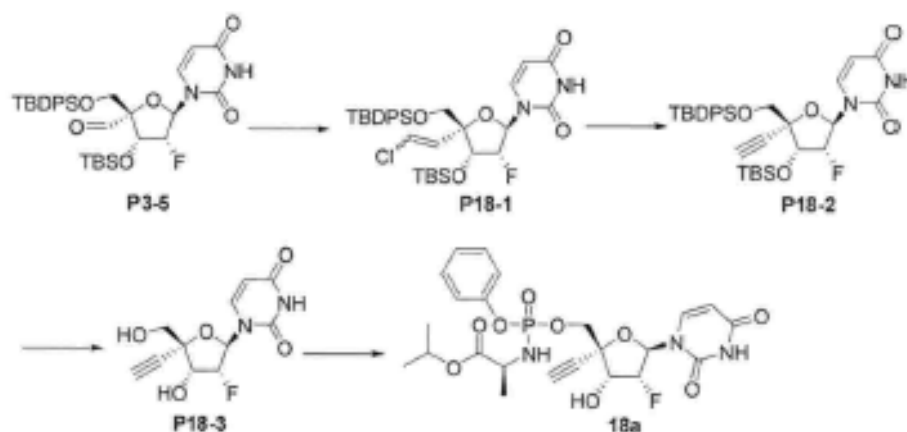
[00285] Preparo de (P17-1): A uma solução de P3-7 (1,4 g, 2,3 mmol) em MeOH (50 mL), adicionou-se NH₄F (8,0 g) a T.A. A mistura de reação foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. Depois de

resfriá-la à T.A., a mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter P17-1 na forma de um sólido branco (410 mg, 77,8%).

[00286] Preparo de (P17): A uma solução agitada de P17-1 (60 mg, 0,19 mmol) em THF anídrico (3 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de *n*-BuMgCl (0,38 mL, 1 M em THF) a -78° C. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 min e resfriada novamente a -78° C. Adicionou-se gota a gota uma solução de fenil-(isopropóxi-L-alaninil)-fosforocloridrato (104 mg, 0,4 mmol) em THF (0,5 mL). Depois da adição, agitou-se a mistura a 25° C durante 16 horas. A reação foi resfriada bruscamente com HCOOH (80% aq.) a 0°C. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em gel de sílica (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para obter o composto 17a na forma de um sólido branco (uma mistura de dois isômeros P, 11,0 mg, 11%). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 7,71 (2d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,17 a 7,37 (m, 5 H), 5,98 a 6,07 (m, 2 H), 5,61, 5,68 (2d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,53 a 5,58 (m, 1 H), 5,35 a 5,40 (m, 1 H), 5,08 a 5,10 (m, 1 H), 4,93 a 4,99 (m, 1 H), 4,52 a 4,53 (m, 1 H), 4,16 a 4,21 (m, 1 H), 4,06 a 4,11 (m, 1 H), 3,86 a 3,94 (m, 1 H), 1,28 a 1,34 (m, 3 H), 1,20 a 1,22 (m, 6 H). RMN de ³¹P (MeOD, 162 MHz) δ 3,72, 3,45. ESI-LCMS: m/z 542,0 [M + H]⁺

EXEMPLO 18

Preparo do Composto (18a)



[00287] Preparo de (P18-1): A uma solução de cloreto de (clorometil)trifenilfosfônio (2,1 g, 6,0 mmol) em THF anídrico (10 mL), adicionou-se gota a gota n-BuLi (4,6 mL, 6,0 mmol) a -70° C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação a -70° C durante 50 minutos. Adicionou-se uma solução do composto P3-9 (950 mg, 1,5 mmol) em THF anídrico (5 mL) a -70° C, e agitou-se a reação a 0o C durante 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com PE:EtOAc = 6:1) para obter P18-1 na forma de uma goma amarela (900 mg, 91,2%).

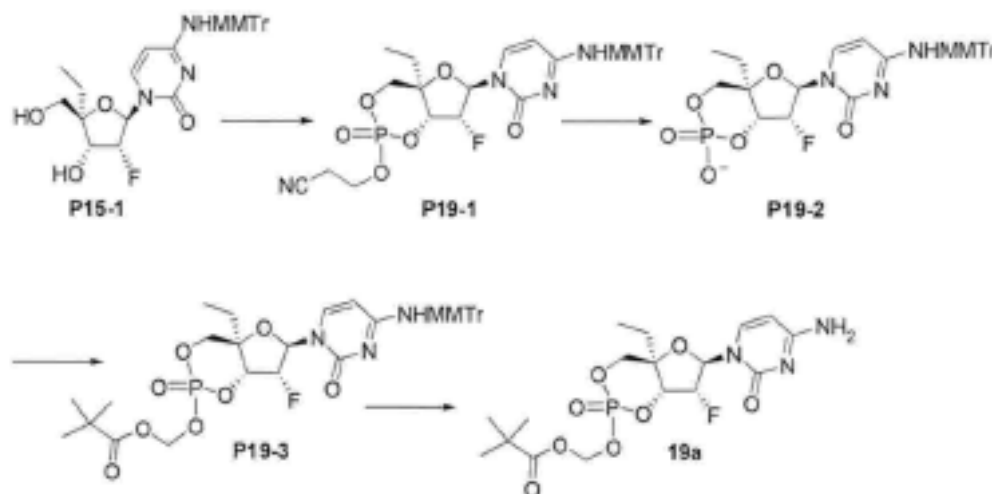
[00288] Preparo de (P18-2): A uma solução do composto P18-1 (600 mg, 0,91 mmol) em THF anídrico (18 mL), adicionou-se gota a gota n-BuLi (4,7 mL, 10,9 mmol) a -70° C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação a -70° C durante 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com PE:EtOAc = 8:1-5:1) para obter P18-2 na forma de um sólido branco (300 mg, 53,0%).

[00289] Preparo de (P18-3): A uma solução de P18-2 (300 mg, 0,44 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH₄F (1,0 g) a T.A. A reação foi mantida sob refluxo durante 3 horas. Depois de resfriá-la à T.A., a mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com DCM:MeOH = 50:1-30:1) para obter P18-3 na forma de um sólido branco (135 mg, 78,1%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,84 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 6,06 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 19,6 Hz, 1 H), 5,67 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 5,18 a 5,03 (m, 1 H), 4,50 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂= 21,6 Hz, 1 H), 3,85 (d, J= 12,4 Hz, 1 H), 3,72 (d, J= 12,4 Hz, 1 H), 3,09 (s, 1 H).

[00290] Preparo de (18a): A uma solução de P18-3 (130 mg, 0,5 mmol) em THF anídrico (4 mL), adicionou-se gota a gota n-BuMgCl (1,0 mL, 1,0 mmol) a -70° C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação em T.A. durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de fenil(isopropóxi-L-alaninil)-fosforocloridrato em THF anídrico (1 M, 0,8 mL, 0,78 mmol) a -70° C, e agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 5 horas. A reação foi resfriada bruscamente com HCOOH, e a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 60:1) para obter o composto 18a na forma de um sólido branco (uma mistura de dois isômeros P, 25 mg, 7,7%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,64, 7,60 (2d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,32 a 7,36 (m, 2 H), 7,16 a 7,25 (m, 3 H), 5,95 a 6,01 (m, 1 H), 5,67, 5,62 (2d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,10 a 5,25 (m, 1 H), 4,93 a 4,97 (m, 1 H), 4,49 a 4,59 (m, 1 H), 4,33 a 4,42 (m, 1 H), 4,24 a 4,29 (m, 1 H), 3,86 a 3,94 (m, 1 H), 3,25, 3,22 (2s, 1 H), 1,28 a 1,34 (m, 3 H), 1,20 a 1,23 (m, 6 H); ESI-MS: m/z 540,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 19

Preparo do Composto (19a)



[00291] Preparo de (P19-1): Dissolveu-se P15-2 (1,2 g, 2,2 mmol) em acetonitrila seca (20 mL), e adicionaram-se tetrazol a 0,45 M (24,0 mL, 11,0 mmol) e 3-(bis(diisopropilamino)fosfinoóxi)propanonitrila (1,13 g, 3,74 mmol). Agitou-se a mistura de reação durante 1 hora em

atmosfera de N₂ a T.A. Adicionou-se TBDPH (2,7 mL, 15 mmol), e agitou-se a mistura durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com solução de Na₂S₂O₃ e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 100:1 a 40:1) para obter P19-1 na forma de um sólido branco (759 mg, 52%).

[00292] Preparo de (P19-2): Dissolveu-se P19-1 (750 mg, 1,14 mmol) em NH₃ saturado em solução de MeOH. Agitou-se a mistura durante 2 horas em T.A. A solução foi concentrada à secua para obter P19-2 bruto na forma de um sólido amarelo (662 mg, 100%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1 H), 7,48 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 7,12 a 7,29 (m, 12 H), 6,83 (d, J= 8,8 Hz, 2 H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,88 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 5,10 (d, J= 4,8 Hz, 1 H), 4,42 a 4,45 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 1,64 a 1,91 (m, 2 H), 1,10 a 1,13 (m, 2 H), 0,83 a 0,86 (m, 3 H). RMN de ³¹P (CD₃OD, 400 MHz) δ -4,48; Negativo-ESI-LCMS: m/z 606 [M - H]⁻.

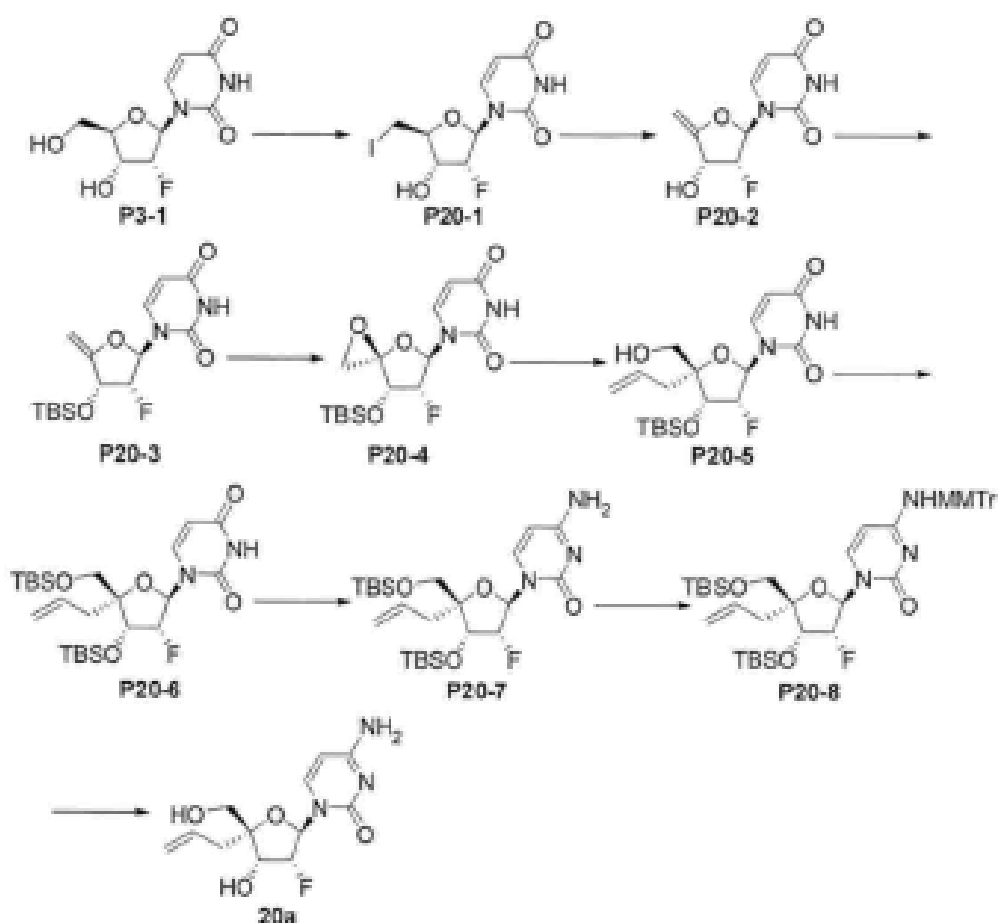
[00293] Preparo de (P19-3): P19-2 (292 mg, 0,47 mmol) foi co-evaporado com piridina duas vezes e dissolvido em DMF anídrico (0,5 mL). Adicionou-se DIPEA (1,2 mL), seguido por éster 2,2-dimetil-ácido propiônico-iodometílico (680 mg, 2,8 mmol). Agitou-se a mistura de reação a T.A. em atmosfera de N₂ durante 16 horas. A reação foi resfriada bruscamente com solução de Na₂S₂O₃ e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 10 100:1 a 30:1) para obter P19-3 na forma de um sólido branco (95 mg, 30%).

[00294] Preparo de (19a): Dissolveu-se P19-3 (95 mg, 0,13 mmol) em uma solução aquosa de HCOOH a 80% (50 mL), e agitou-se a mistura em T.A. durante 16 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por RP-HPLC (MeCN e HCOOH a 0,1% em água) para

obter o composto 19a na forma de um sólido branco (10 mg, 17%).
 RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,84 (d, $J = 22,0$ Hz, 1 H), 5,73 (d, $J = 14,0$ Hz, 2 H), 5,52 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 5,13 a 5,22 (m, 1 H), 4,53 a 4,61 (m, 1 H), 4,31 (d, $J = 9,6$ 20 Hz, 1 H), 1,92 a 2,08 (m, 2 H), 1,23 (s, 9 H), 1,03 a 1,07 (m, 3 H); RMN de ^{31}P (CD_3OD , 162 MHz) δ -7,93; ESI-LCMS: m/z 450 $[\text{M} + \text{H}]^-$.

EXEMPLO 20

Preparo do Composto (20a)



[00295] Preparo de (P20-1): A uma suspensão de P3-1 (20,0 g, 81,3 mmol), imidazol (15,9 g, 234,0 mmol), PPh_3 (53,5 g, 203,3 mmol) e piridina (90 mL) em THF anídrico (360 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de I_2 (41,3 g, 162,6 mmol) em THF (350 mL) a 0°C. Depois da adição, a mistura foi aquecida à T.A. e agitada durante 14 ho-

ras. A solução foi resfriada bruscamente com Na₂S₂O₃ aquoso (150 ml) e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para obter P20-1 na forma de um sólido branco (22,1 g, 76,4%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,70 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 5,88 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 20,8 Hz, 1 H), 5,71 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 5,2 Hz, 1 H), 5,10 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 5,2 Hz, 1 H), 3,78 a 3,83 (m, 1 H), 3,61 a 3,65 (m, 1 H), 3,44 (dd, J₁ = J₂ = 6,0 Hz, 1H).

[00296] Preparo de (P20-2): A uma solução agitada de P20-1 (22,1 g, 62,1 mmol) em THF anídrico (200 mL), adicionou-se gota a gota DBU (14,2 g, 93,1 mmol) em THF (50 mL) a 0°C durante 10 minutos. Agitou-se a mistura a 60°C durante 6 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso (200 ml) e extraída com EA. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH:DCM = 1/100 a 1/30) para obter P20-2 na forma de um sólido branco (8,7 g, 61,5%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,51 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 6,05 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 17,2 Hz, 1 H), 5,73 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 5,26 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1 H), 5,13 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 3,2 Hz, 1 H), 4,41 (dd, J₁ = J₂ = 2,0 Hz, 1 H).

[00297] Preparo de (P20-3): A uma solução agitada de P20-2 (3,2 g, 14,0 mmol) em piridina anídrica (10 mL) e DCM (100 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de TBSCl (4,2 g, 28,0 mmol) a 0°C. Manteve-se a agitação em T.A. durante 18 horas. A mistura foi diluída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter P20-3 na forma de um sólido branco (3,4 g, 70,8%).

[00298] Preparo de (P20-4): A uma solução agitada de NaHCO_3 em H_2O (250 mL) e acetona (200 mL), adicionou-se oxona (30,0x 4 g) a 0g C. A mistura foi aquecida à T.A., e o destilado foi coletado a -78°C (120 mL) sob pressão levemente reduzida para obter uma solução de DMDO em acetona. A uma solução agitada de P20-3 (250,0 mg, 0,7 mmol) em DCM (20 mL), adicionaram-se uma solução de DMDO (120 mL) a -40°C e MgSO_4 . A mistura foi aquecida à T.A. e, então, agitada durante 2 horas. A solução foi filtrada, e o filtrado foi usado diretamente na etapa seguinte.

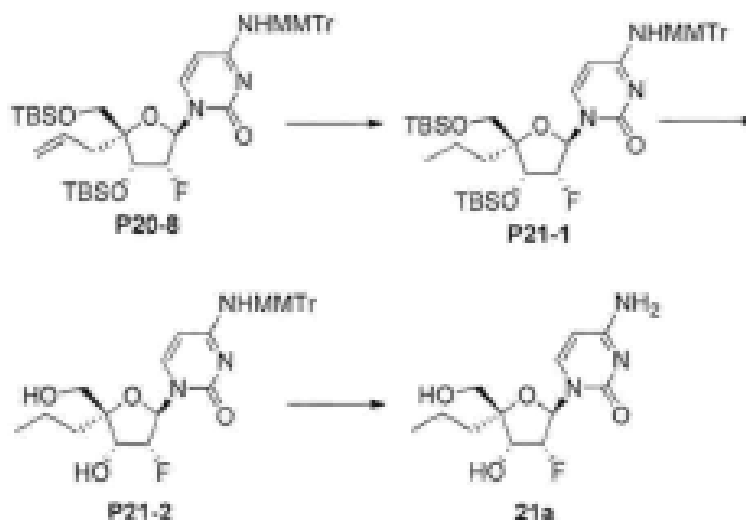
[00299] Preparo de (P20-5): A uma solução agitada de P20-4 (500,0 mg, 1,4 mmol) em DCM anídrico (50 mL), adicionaram-se aliltrimetil-silano (760,0 mg, 6,7 mmol) e SnCl_4 (1,2 g, 4,5 mmol) a -40°C . A mistura foi aquecida e agitada a 0o C durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com NaHCO_3 e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EA a 20%~50% em PE) para obter P20-5 na forma de uma espuma branca (120 mg, 41%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,01 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1 H), 6,12 (dd, $J = 3,6\text{ Hz}$, $J_2 = 15,2\text{ Hz}$, 1 H), 5,87 a 5,96 (m, 1 H), 5,71 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1 H), 5,06 a 5,22 (m, 3 H), 4,60 (dd, $J_1 = 5,6\text{ Hz}$, $J_2 = 14,4\text{ Hz}$, 1 H), 3,72 (d, $J = 11,6\text{ Hz}$, 1 H), 3,48 (d, $J = 11,6\text{ Hz}$, 1 H), 2,62 a 2,67 (m, 1 H), 2,23 a 2,29 (m, 1 H); ESI-LCMS: $m/z = 422\text{ [M + Na]}^+$.

[00300] Preparo de (P20-6): A uma solução agitada de P20-5 (270,0 mg, 0,7 mmol) em DCM seco, adicionaram-se imidazol (400,0 mg, 5,9 mmol) e TBSCl (390,0 mg, 2,6 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura em T.A. durante 18 horas. A solução foi diluída com EA. O solvente foi lavado com salmoura e seco com Na_2SO_4 . O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EA a 20%~40% em PE) para obter P20-6 na forma de uma espuma branca (280 mg, 80,7%). ESI-LCMS: $m/z 537\text{ [M + Na]}^+$.

[00301] Preparo de (P20-7): A uma solução agitada de P20-6 (270,0 mg, 0,5 mmol) em MeCN seco, adicionaram-se TPSC1 (350,0 mg, 1,2 mmol), NEt₃ (400,0 mg, 4,0 mmol) e DMAP (270,0 mg, 2,2 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura em T.A. durante 18 horas. A solução foi resfriada bruscamente com amônio. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por TLC (usando EA) para obter o composto P20-7 na forma de uma espuma branca (240,0 mg, 85,7%). ESI-LCMS: m/z 514 [M + H]⁺·-

[00302] Preparo de (P20-8): A uma solução agitada de P20-7 (270,0 mg, 0,5 mmol) em DCM seco, adicionaram-se AgNO₃ (1,5 g, 8,8 mmol), MMTrCl (450,0 mg, 1,5 mmol) e colidina (500,0 mg, 4,1 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura em T.A. durante 18 horas. A solução foi diluída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EA a 20%~40% em PE) para obter P20-8 na forma de uma espuma branca (300 mg, 81,6%). ESI-LCMS: m/z 786 [M + H]⁺.

[00303] Preparo de (20a): A uma solução agitada de P20-8 (170,0 mg, 0,3 mmol) em MeOH seco, adicionou-se NH₄F (300,0 mg, 8,1 mmol), e manteve-se a mistura sob refluxo durante 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 2%~5% em DCM) para obter o produto bruto. O produto bruto foi adicionalmente purificado por RP-HPLC (água e HCOOH a 0,1% em MeCN) para obter o composto 20a na forma de um sólido branco (47,0 mg, 49,8%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,12 (dd, J₁ = 3,2 Hz, J₂ = 12,0 Hz, 1 H), 5,87 a 5,97 (m, 2 H), 4,98 a 5,14 (m, 3 H), 4,45 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 17,6 Hz, 1 H), 3,71 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 2,54 a 2,59 (m, 1 H), 2,33-2,39 (m, 1 H); ESI-LCMS: m/z 286 [M + H]⁺.

EXEMPLO 21Preparo do Composto (21a)

[00304] Preparo de (P21-1): A uma solução agitada de P20-8 (250,0 mg, 0,3 mmol) em MeOH, adicionou-se Pd/C (500,0 mg), e agitou-se a mistura em atmosfera de H₂ (balão) durante 18 horas a T.A. A reação foi filtrada, e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (EtOAc a 30% em PE) para obter P21-1 na forma de uma espuma branca (210,0 mg, 84,0%).

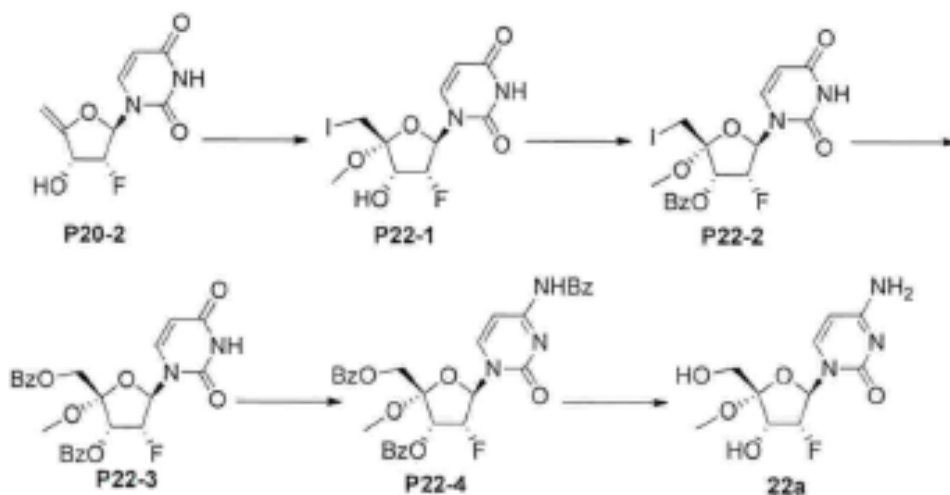
[00305] Preparo de (P21-2): A uma solução agitada de P21-1 (210,0 mg, 0,3 mmol) em THF seco, adicionou-se TBAF (300,0 mg, 10 mmol), e agitou-se a mistura em T.A. durante 18 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (EtOAc a 30% em PE) para obter o composto 21a na forma de uma espuma branca (111,2 mg, 74,6%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,49 (s, 1 H), 7,75 (d, J= 6,8 Hz, 1 H), 6,83 a 7,32 (m, 14H), 6,25 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,95 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂= 14,8 Hz, 1 H), 5,48 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 4,86 a 5,15 (m, 2 H), 4,15 a 4,21 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,38 a 3,49 (m, 2 H), 1,24 a 1,58 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); ESI-MS: m/z 560 [M + H]⁺.

[00306] Preparo de (P21): Dissolveu-se o composto P21-2 (81 mg) em uma mistura (5 mL) de ácido fórmico (80%) e água (20%). A solu-

ção resultante foi agitada em T.A. durante 3 horas e, então, concentrada. O resíduo foi co-evaporado com metanol/tolueno três vezes. A cromatografia em gel de sílica com metanol a 5% a 12% em DCM produziu uma mistura de dois compostos, que foi dissolvida em metanol com uma gota de amônia aquosa concentrada e, então, concentrada. O resíduo foi purificado em gel de sílica com metanol a 5% a 12% em DCM para obter o composto 21a (27 mg) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,06 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 16$ Hz, 1 H), 5,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,10 (dd, $J = 3,2, 5,2$ Hz, 0,5 H), 4,96 (dd, 3,2, 5,2 Hz, 0,5 H), 4,42 (dd, $J = 5,6, 17,2$ Hz, 1 H), 3,67 (dd, $J = 11,6, 76$ Hz, 2 H), 1,70 a 1,79 (m, 1 H), 1,31 a 1,61 (m, m, 3 H), 0,94 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H). MS: m/z 417 [$M + 2$ -metilheptilamina] $^+$.

EXEMPLO 22

Preparo do Composto (22a)



[00307] Preparo de (P22-1): A uma solução de P20-2 (5,23 g, 23,1 mmol) em MeOH anídrico (50 mL), adicionou-se PbCO_3 (12,7 g, 46,3 mmol) a T.A. Em seguida, adicionou-se gota a gota uma solução de I_2 (11,7 g, 46,3 mmol) em MeOH (10 mL) a 0°C . Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. A reação foi resfriada bruscamente com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e dissolvida em EA. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna

(DCM:MeOH * 100/1 a 20/1) para obter P22-1 na forma de um sólido branco (5,6 g, 71,8%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,88 (dd, J_1 = J_2 = 7,6 Hz, 1 H), 5,73 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J_1 = 4,4 Hz, J_2 = 6,4 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 6,0 Hz, 1 H); 4,65 (dd, J_1 = 20,0 Hz, J_2 = 20,4 Hz, 1 H), 3,67 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H).

[00308] Preparo de (P22-2): A uma solução agitada de P22-1 (5,6 g, 14,5 mmol) em piridina anídrica (20 mL), adicionou-se gota a gota BzCl (2,9 g, 20,9 mmol) a 0°C . Agitou-se a mistura em T.A. durante 10 horas. A reação foi resfriada bruscamente com H_2O , e a solução foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EA e lavado com NaHCO_3 saturado. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EA a 20%~40% em PE) para obter P22-2 na forma de uma espuma branca (4,9 g, 74,2%).

[00309] Preparo de (P22-3): P22-2 (4,9 g, 10,0 mmol), BzO-Na (14,4 g, 100 mmol) e 15-coroa-5 (22,0 g, 100 mmol) foram suspensos em DMF (200 mL). Agitou-se a mistura a 60° a 70°C durante 3 dias. O precipitado foi removido por filtração, e o filtrado foi diluído com EA. O solvente foi lavado com salmoura e seco com Na_2SO_4 . O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EA a 20%~60% em PE) para obter P22-3 na forma de uma espuma branca (2,3 g, 47,9%).

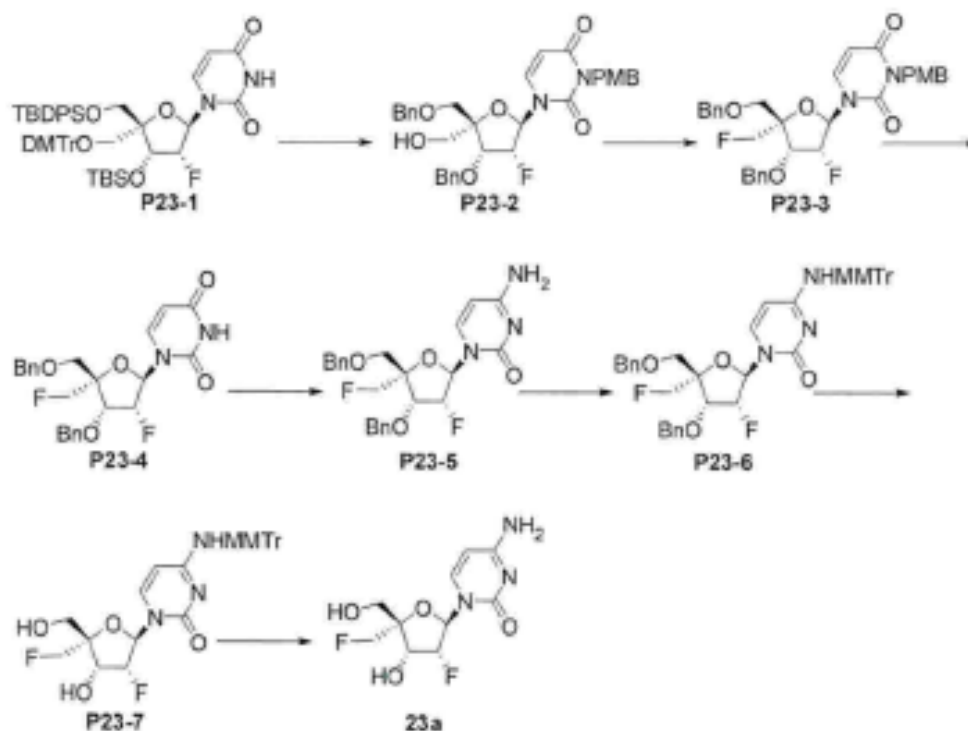
[00310] Preparo de (P22-4): P22-3 (2,3 g, 4,8 mmol), DMAP (1,2 g, 9,6 mmol), TPSC1 (2,9 g, 9,6 mmol) e Et_3N (0,97 g, 9,6 mmol) foram suspensos em MeCN (10 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 14 horas. Adicionou-se NH_3 em THF (saturado a 0°C , 100 mL) à mistura, e agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em coluna (DCM/MeOH - 100:1 a 50:1) para obter o produto bruto (1,2 g). O produto bruto foi dissolvido em

píridina, e adicionou-se BzCl (0,42 g, 3,0 mmol). A mistura foi agitada em T.A. durante 16 horas e resfriada bruscamente com água. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 2:1 a 1:1) para obter P22-4 na forma de uma espuma branca (460 mg, 31%).

[00311] Preparo de (22a): Dissolveu-se P22-4 (0,46 g, 0,8 mmol) em amônia metanólica saturada (100 mL), e agitou-se a mistura em T.A. durante 14 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em H₂O e lavado com DCM. A fase aquosa foi liofilizada e adicionalmente purificada por HPLC preparativa (ácido fórmico a 0,1% em água/acetonitrila) para obter o composto 22a na forma de um sólido branco (145 mg, 78,9%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) & 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,03 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 5,87 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 4,86 a 5,00 (m, 1 H), 4,49 (dd, J₁ = 23,2 Hz, J₂ = 22,8 Hz, 1 H), 3,90 (d, J - 12,0 Hz, 1 H), 3,66 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 3,41 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 276 +.

EXEMPLO 23

Preparo do Composto (23a)



[00312] Preparo de (P23-2): A uma solução de P23-1 (3,1 g, 4,5 mmol) em DMF (30 mL), adicionou-se K₂CO₃ anídrico (1,24 g, 9,03 mmol) e PMBC1 (1,40 g, 9,03 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com EA. A camada orgânica foi concentrada, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 4:1) para obter o intermediário na forma de um sólido branco (2,36 g, 74,8%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,29 a 7,88 (m, 23 H), 6,83 a 6,98 (m, 6 H), 6,35 a 6,45 (m, 1 H), 4,51 a 5,50 (m, 6 H), 3,89 a 3,95 (m, 9 H), 3,66 a 3,71 (m, 2 H), 3,03 (d, J= 11,2Hz, 1 H), 1,21 (s, 9 H), 0,89 (m, 9 H), 0,01 a 0,11 (m, 6 H). O intermediário foi usado na etapa seguinte.

[00313] A uma solução agitada do intermediário (11,0 g, 10,47 mmol) em THF anídrico (100 mL), adicionou-se TBAF (8,20 g, 31,42 mmol) a T.A., e a mistura foi agitada em T.A. durante 5 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter um segundo intermediário na forma de um sólido branco (5,99 g, 82%).

[00314] A uma solução agitada do segundo intermediário (500 mg, 0,716 mmol) em DMF anídrico (10 mL), adicionou-se NaH (51,5 mg, 2,14 mmol) e BnBr (365 mg, 2,14 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura foi agitada em T.A. de um dia para o outro. A solução foi resfriada bruscamente com água e extraída com EA. A fase orgânica concentrada foi purificada em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 4:1) para obter um terceiro intermediário na forma de um sólido branco (496 mg, 79%).

[00315] O terceiro intermediário (2,5 g, 2,84 mmol) foi dissolvido em HOAc a 80% (25 mL) a T.A., e a mistura foi agitada em T.A. de um dia para o outro. A reação foi resfriada bruscamente com MeOH, e o solvente foi removido. O incipiente foi purificado em uma coluna de gel de

sílica (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter P23-2 na forma de um sólido branco (1,2 g, 73%).

[00316] Preparo de (P23-3): A uma solução agitada de DAST (1,39 g, 8,68 mmol) em tolueno anídrico (15 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de P23-2 (1,0 g, 1,73 mmol) a -78°C . Agitou-se a mistura a -78°C durante 30 minutos. A solução foi aquecida a 60°C gradualmente e, então, agitada de um dia para o outro. A mistura foi despejada em solução de Na_2CO_3 saturado. A fase orgânica concentrada foi purificada em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 4:1) para obter P23-3 na forma de um sólido branco (449 mg, 45%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,87 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1 H), 7,27 a 7,37 (m, 12 H), 6,82 a 6,84 (m, 2 H), 6,14 (dd, $J = 16,8, 2,0\text{ Hz}$, 1 H), 5,18 a 5,50 (m, 4H), 4,96 (s, 2 H), 4,45 a 4,88 (m, 7H), 3,67 a 3,89 (m, 5 H).

[00317] Preparo de (P23-4): Uma mistura de P23-3 (1,20 g, 2,07 mmol) e CAN (3,41 g, 6,23 mmol) em uma solução de MeCN:água (3:1, 10 mL) foi agitada a T.A. de um dia para o outro. Adicionou-se salmoura (10 mL), e extraiu-se a mistura com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secos e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 1:2) para obter P23-4 na forma de um sólido amarelo (475 mg, 49,8%).

[00318] Preparo de (P23-5): A uma solução agitada de P12-4 (550 mg, 0,210 mmol) em MeCN anídrica (10 mL), adicionaram-se TPSC1 (725 mg, 2,40 mmol), DMAP (293 mg, 2,40 mmol) e TEA (242 mg, 2,40 mmol) a T.A., e agitou-se a mistura em T.A. de um dia para o outro. Adicionou-se NH_4OH (25 mL), e agitou-se a mistura durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 8:1 a 2:1) para obter P23-5 na forma de um sólido branco (700 mg, bruto). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,86 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1 H), 7,27 a 7,36 (m, 10H), 6,13 (dd, $J_1 = 17,2\text{ Hz}$, $J_2 =$

2,0 Hz, 1 H), 5,48 a 5,53 (m, 1 H), 5,11 a 5,26 (m, 1 H), 4,44 a 4,74 (m, 7H), 3,89 (dd, $J_1 = 10,4$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1 H), 3,69 (dd, $J_1 = 10,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1 H).

[00319] Preparo de (P23-6): A uma solução agitada de P23-5 (1,0 g, 2,18 mmol) em DCM anídrico (15 mL), adicionaram-se MMTTrCl (2,02 g, 6,56 mmol) e AgNO₃ (1,11 g, 6,56 mmol) a T.A., e agitou-se a mistura em T.A. de um dia para o outro. O sólido foi filtrado e lavado com DCM. O filtrado foi lavado com salmoura e seco com Na₂SO₄. A fase orgânica foi concentrada, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 8:1 a 2:1) para obter P23-6 na forma de um sólido branco (520 mg, 41%).

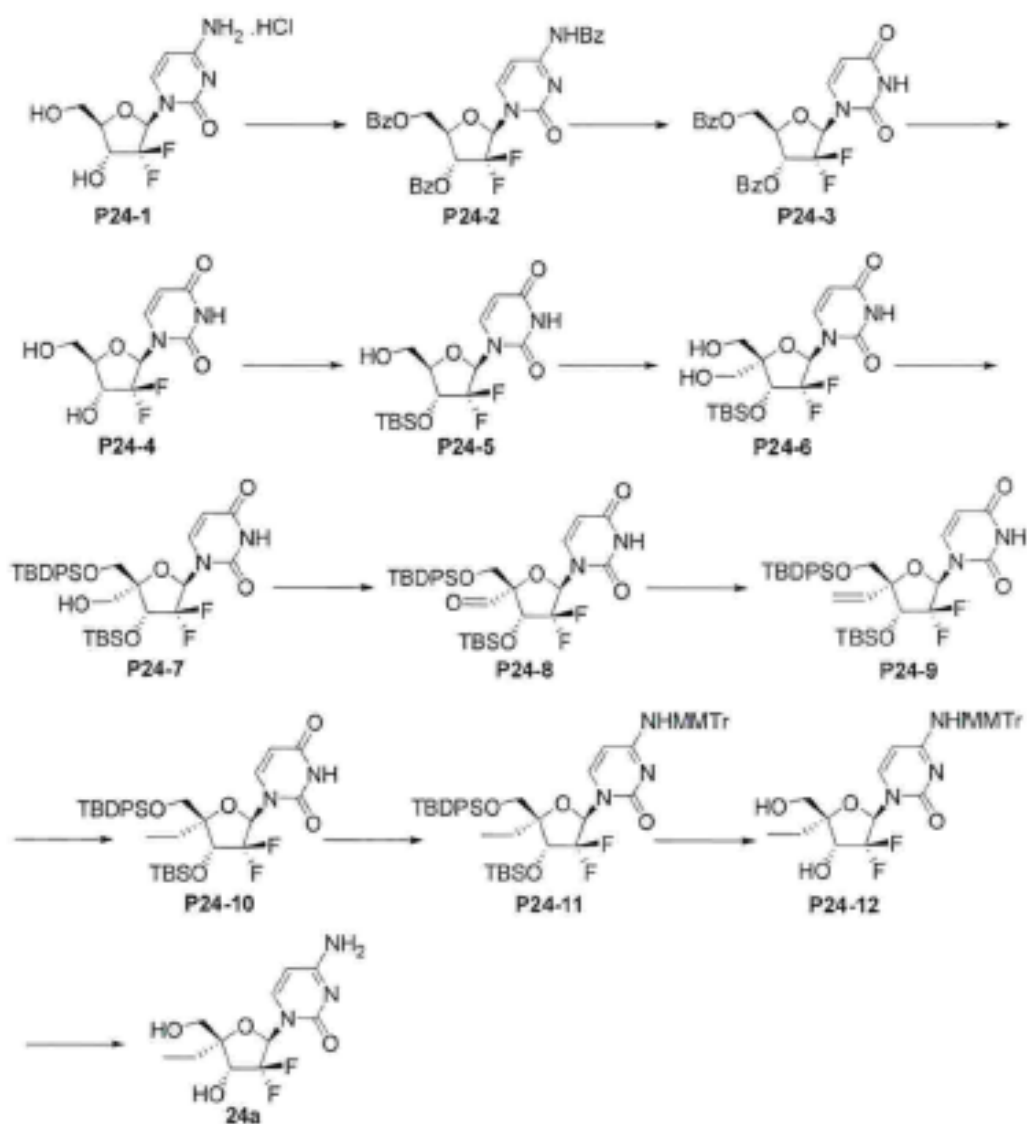
[00320] Preparo de (P23-7): A uma solução agitada de P23-6 (520 mg, 0,713 mmol) em acetona, adicionaram-se formiato de amônio (2,0 g, 31,7 mmol, em frações) e paládio a 10% em carbono (1,0 g). A mistura foi mantida sob refluxo por 12 horas. O catalisador foi filtrado e lavado com solvente. Adicionou-se EA ao filtrado e, então, lavou-se o filtrado com salmoura. A fase orgânica concentrada foi purificada por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 100:1 a 15:1) e TLC preparativa para obter P23-7 na forma de um sólido branco (270 mg, 69,0%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 58,54 (s, 1 H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,13 a 7,32 (m, 12 H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,99 a 6,04 (m, 1 H), 5,82 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 5,39 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 5,09 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 4,32 a 4,58 (m, 3 H), 3,54 a 3,72 (m, 5 H). ESI-MS: m/z 549,6 +.

[00321] Preparo de (23a): Dissolveu-se P23-7 (130 mg, 0,236 mmol) em HCOOH a 80% (20 mL) a T.A., e agitou-se a mistura a 50° C durante 12 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi co-evaporado com tolueno duas vezes. O resíduo foi re-dissolvido em MeOH (20 mL) a 60° C, e a agitação foi mantida durante 48 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para obter o composto 23a na forma de um sólido branco (45 mg, 69,0%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,13 (dd, $J_1 = 16,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, 1 H), 5,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,18 a 5,21 (m, 1 H), 5,05 a 5,07 (m, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,51 a 4,57 (m, 2 H), 3,84 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1 H), 3,75 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 277,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 554,8 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 24

Preparo do Composto (24a)



[00322] Preparo de (P24-2): A uma solução de P24-1 (30,0 g, 100,0

mmol) em piridina (300 mL), adicionou-se BzCl (56,0 g, 400 mmol) a 25°C. Agitou-se a mistura a 25°C durante 15 horas. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (PE:EA = 20:1 a 2:1) para obter P24-2 bruto (55,0 g, 81%).

[00323] Preparo de (P24-3): Dissolveu-se P24-2 (55,0 g, 92 mmol) em solução aquosa de HOAc a 80%, e manteve-se a mistura sob refluxo durante 14 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi co-evaporado com tolueno. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 4:1 a 2:1) para obter P24-3 na forma de um sólido branco (39,2 g, 83%).

[00324] Preparo de (P24-4): Dissolveu-se P24-3 (39,2 g, 83 mmol) em amônia metanólica saturada, e agitou-se a solução resultante em T.A. durante 15 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 50:1 a 20:1) para obter P24-4 (21,0 g, 95,8%).

[00325] Preparo de (P24-5): A uma solução de P24-4 (21,0 g, 79,5 mmol) em piridina (250 mL), adicionou-se DMTrCl (28,2 g, 83,5 mmol) a 0°C. Agitou-se a solução em T.A. durante 15 horas. A reação foi resfriada bruscamente com MeOH e concentrada à secra sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (300 mL). Adicionaram-se imidazol (13,6 g, 200 mmol) e TBSCl (30,0 g, 200 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 12 horas. A mistura de reação foi lavada com NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo (48,5 g, 79,5 mmol) foi dissolvido em solução aquosa de HOAc a 80% (400 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 20 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com solução de NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 2% em DCM)

para obter P24-5 na forma de um sólido branco (21,0 g, 70%). RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,14 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1 H), 5,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,38 a 4,46 (m, 1 H), 3,89-3,91 (m, 1 H), 3,88 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 1 H), 3,72 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 1 H), 0,93 (s, 9 H), 0,15 (m, 6 H). ESI-MS: m/z 379,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00326] Preparo de (P24-6): A uma solução de P24-5 (21,0 g, 55,6 mmol) em CH_3CN anídrica (200 mL), adicionou-se IBX (17,1 g, 61,1 mmol) a T.A. A mistura de reação foi mantida sob refluxo durante 1 hora e, então, resfriada até 0°C . O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para obter o aldeído na forma de um sólido amarelo (21,0 g, 55,6 mmol). A uma solução do aldeído (21,0 g, 55,6 mmol) em dioxano (200 mL), adicionaram-se CH_2O a 37% (22,2 mL, 222,4 mmol) e solução aquosa de NaOH a 2N (55,6 mL, 111,2 mmol). A mistura foi agitada em T.A. durante 2 horas e, então, neutralizada com AcOH a pH = 7. À reação, adicionaram-se EtOH (50 mL) e NaBH_4 (12,7 g, 333,6 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 30 minutos. A reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl aquoso saturado e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 3% em DCM) para obter um P24-6 na forma de um sólido branco (13,5 g, 59,5%).

[00327] Preparo de (P24-7): A uma solução de P24-6 (13,5 g, 33,1 mmol) em DCM (100 mL), adicionaram-se piridina (80 mL) e DMTrCl (11,2 g, 33,1 mmol) a 0°C . A solução foi agitada a 25°C durante 3 horas e, então, tratada com MeOH (30 mL). O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1) para obter um resíduo. Dissolveu-se o resíduo em piridina anídrica (150 mL) e adicionaram-se TBDPSCl (16,5 g, 60 mmol) e AgNO_3 (10,2 g, 60 mmol). A mistura foi agitada a

25° C durante 15 horas e, então, filtrada e concentrada. A mistura foi dissolvida em EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄. A purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1) produziu o produto na forma de um sólido amarelo (16,2 g, 85,3%). O sólido foi dissolvido em solução aquosa de HOAc a 80% (400 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com solução de NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter P24-7 na forma de um sólido branco (9,5 g, 86,5%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 5,39 a 7,70 (m, 11 H), 6,34 a 6,38 (m, 1H), 5,12 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,79 (dd, J₁ = 10,0 Hz, J₂ = 16,0 Hz, 1 H), 4,14 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 11,6 Hz, 1 H), 3,48 a 3,84 (m, 2 H), 3,49 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 11,6 Hz, 1 H), 1,12 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 0,16 (s, 6 H).

[00328] Preparo de (P24-8): A uma solução de P24-7 (6,0 g, 9,3 mmol) em DCM anídrico (80 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (7,9 g, 18,6 mmol) a 0° C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação em T.A. durante 1 hora. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi triturado com éster dietílico (50 mL). A mistura foi filtrada através de uma camada de MgSO₄, e o solvente orgânico foi agitado com um volume igual de Na₂S₂O₃·5H₂O em NaHCO₃ saturado (50 mL) até que a camada orgânica clareasse (cerca de 10 min). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca com MgSO₄. Após a concentração a vácuo, obteve-se P24-8 na forma de um sólido vermelho (5,8 g, 98%).

[00329] Preparo de (P24-9): A uma mistura de brometo de metiltrifenilfosfônio (9,6 g, 27,0 mmol) em THF anídrico (60 mL), adicionou-se n-BuLi (10,8,5M, 27,0 mL) a -70° C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação a 0° C durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução

de P24-8 (5,8 g, 9,0 mmol) em THF anídrico (20 mL) gota a gota a 0° C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação em T.A. durante 12 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1) para obter P24-9 na forma de um sólido branco (3,0 g, 51%).

[00330] Preparo de (P24-10): A uma solução de P24-9 (2,9 g, 4,5 mmol) em MeOH anídrico (20 mL), adicionou-se Pd/C (1,4 g) a 25° C em atmosfera de hidrogênio. Agitou-se a mistura a 25° C durante 1 hora. A solução foi filtrada, evaporada à securo e purificada em uma coluna de gel de sílica (MeOH:DCM = 300:1 a 100:1) para obter P24-10 na forma de um sólido branco (2,3 g, 79,3 %).

[00331] Preparo de (P24-11): A uma solução de P24-10 (1,0 g, 1,55 mmol) em CH₃CN anídrica (20 mL), adicionaram-se TPSC1 (940 mg, 3,1 mmol), DMAP (380 mg, 3,1 mmol) e NEt₃ (470 mg, 4,6 mmol) a T.A. Agitou-se a reação em T.A. durante 5 horas. Adicionou-se NH₄OH (8 mL), e a reação foi agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com DCM (150 mL) e lavada com água, HCl a 0,1 M e NaHCO₃ aquoso saturado. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 1:1) para obter o produto bruto na forma de um sólido amarelo (900 mg, 90%). A uma solução do produto bruto em DCM (10 mL), adicionaram-se MMTrCl (930 mg, 3,0 mmol), AgNO₃ (510 mg, 3,0 mmol) e colidina (720 mg, 6,0 mmol) a T.A. Agitou-se a reação durante 12 horas a T.A. A reação foi filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter P24-11 na forma de um sólido amarelo (1,1 g, 77,6%).

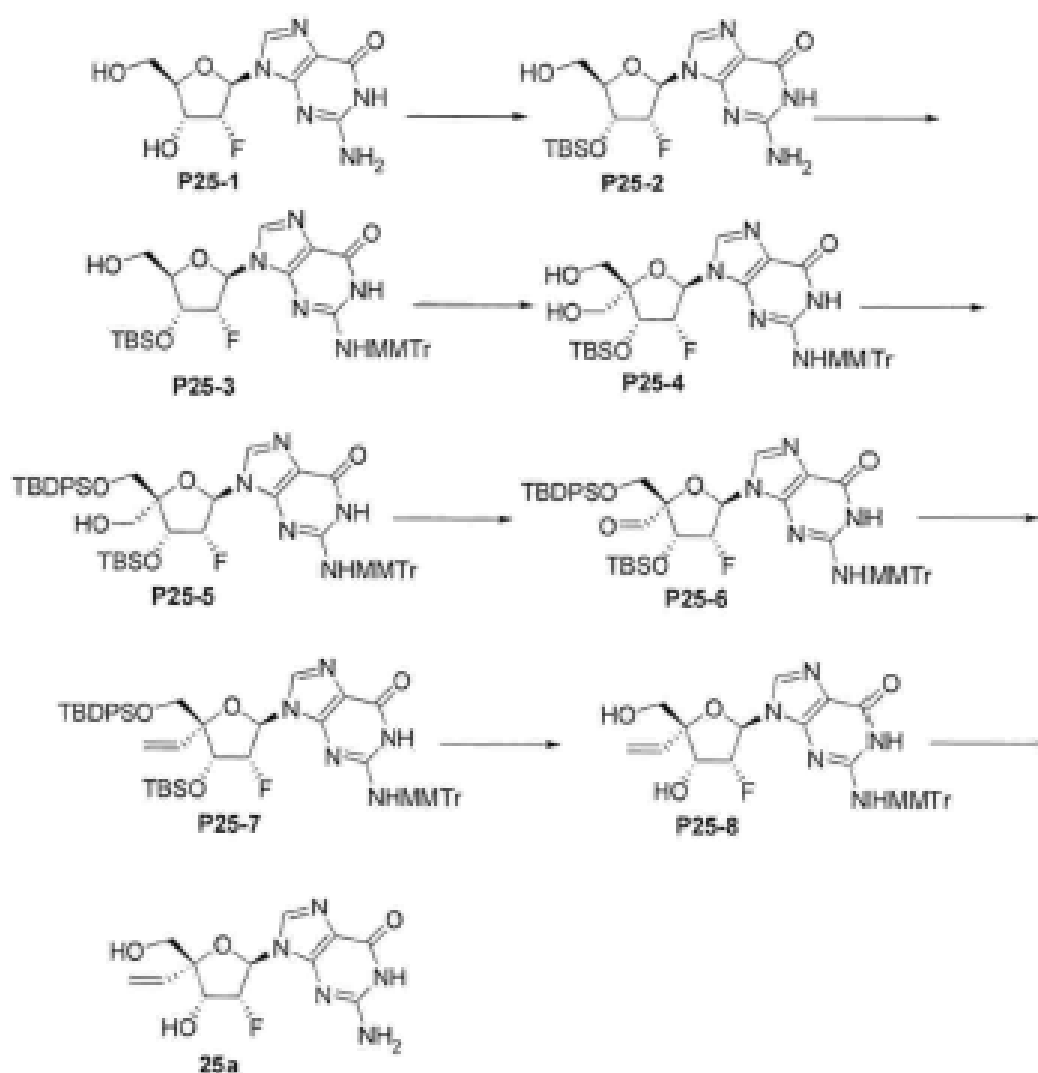
[00332] Preparo de (P24-12): A uma solução de P24-11 (1,1 g, 1,2 mmol) em MeOH (40 mL), adicionou-se NH₄F (1,0 g, 30 mmol) a 25°

C, e agitou-se a solução a 70° C durante 15 horas. A solução foi filtrada e evaporada à secura, e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica (MeOH:DCM = 200:1 a 20:1) para obter P24-12 na forma de um sólido branco (450 mg, 66,6%). RM N de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1 H), 7,62 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 7,13 a 7,30 (m, 12 H), 6,83 a 6,85 (m, 2 H), 6,29 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,18 (d, J= 6,0 Hz, 1 H), 5,94 (t, J= 8,0 Hz, 1 H), 5,22 (t, J= 5,2 Hz, 1 H), 4,28 a 4,37 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,57 a 3,62 (m, 1 H), 1,39 a 1,60 (m, 2 H), 0,79 a 0,84 (m, 3 H). ESI-LCMS: m/z 563,6 [M + H] $^{+}$.

[00333] Preparo de (24a): Dissolveu-se P24-12 (250 mg, 0,44 mmol) em HCOOH a 80% em H₂O (6,0 g) a 25° C. Agitou-se a mistura a 35° C durante 15 horas. A solução foi evaporada à secura, dissolvida em MeOH (30 mL) e agitada a 60° C durante 12 horas. A solução foi evaporada à secura e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 100:1 a 100:1) para obter o composto 24a na forma de um sólido branco (125,6 mg, 97%). RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,19 (t, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,90 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 4,47 (t, J= 13,6 Hz, 1 H), 3,67 (d, Jf- 12,0 Hz, 1 H), 3,52 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 1,73 a 1,82 (m, 1 H), 1,53 a 1,63 (m, 1 H), 0,95 (t, J= 7,6 Hz, 3 H). ESI-LCMS: m/z 291,9 [M + H] $^{+}$.

EXEMPLO 25

Preparo do Composto (25a)



[00334] Preparo de (P25-2): A uma solução de P25-1 (20,0 g, 70,16 mmol) em piridina anídrica (200 mL), adicionou-se imidazol (19,08 g, 280,7 mmol) e TBSCl (42,10 g, 280,7 mmol) a 25° C. A solução foi agitada a 25° C durante 15 horas e, então, concentrada à secua sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com EtOAc para obter o produto bruto na forma de um sólido branco (36,4 g). Dissolveu-se o produto bruto em THF (150 mL) e BhO (100 mL) e, então, adicionou-se HOAc (300 mL). Agitou-se a solução a 80° C durante 13 horas. A reação foi resfriada à T.A., e a mistura foi concentrada à secua sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido, lavado com EtOAc e seco para obter P25-2 na forma de um sólido branco (31,2 g, 60,9%).

[00335] Preparo de (P25-3): A uma solução agitada de P25-2 (31,2

g, 78,2 mmol) em piridina anídrica (300 mL), adicionou-se Ac₂O (11,96 g, 117,3 mmol). Agitou-se a mistura a 25° C durante 18 horas. Em seguida, adicionaram-se MMTrCl (72,3 g, 234,6 mmol) e AgNO₃ (39,9 g, 234,6 mmol). Agitou-se a solução a 25° C durante 15 horas. E adicionou-se H₂O para resfriar bruscamente a reação. A solução foi concentrada à secua sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para obter um resíduo. O resíduo foi purificado por gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter o produto. O produto foi dissolvido em NPh/MeOH (300 mL), e a mistura foi agitada a 25° C durante 20 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para obter P25-3 na forma de um sólido amarelo (28,6 g, 86,5%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,01 (s, 1 H), 7,23 a 7,35(m, 12 H), 6,85 a 6,87 (m, 2 H), 5,60 (dd, J₁ = 11,2 Hz, J₂ = 5,6 Hz, 1 H), 4,78 a 4,94 (m, 1 H), 4,44 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,60 a 3,63 (m, 1 H), 3,50 (dd, J₁ = 32,0 Hz, J₂ = 12,0 Hz, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H), 0,12 a 0,14 (m, 6 H).

[00336] Preparo de (P25-4): A uma solução de P25-3 (7,24 g, 10,79 mmol) em CH₃CN anídrica (100 mL), adicionou-se IBX (3,93 g, 14,03 mmol) a 20° C. A mistura de reação foi mantida sob refluxo a 90° C durante 1 hora. A reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para obter o aldeído na forma de um sólido amarelo (7,1 g). A uma solução do aldeído (7,1 g, 10,6 mmol) em dioxano (80 mL), adicionaram-se CH₂O a 37% (4,2 mL, 42,4 mmol) e solução aquosa de NaOH a 2N (8,0 mL, 15,9 mmol). A mistura foi agitada a 25° C durante 2 horas e, então, neutralizada com AcOH a pH = 7. À reação, adicionaram-se EtOH (30 mL) e NaBH₄ (2,4 g, 63,6 mmol), e, em seguida, agitou-se a reação durante 30 minutos. A mistura foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com EA, e a camada

orgânica foi seca com Na_2SO_4 . O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter P25-4 na forma de um sólido amarelo (4,86 g, 65,4%).

[00337] Preparo de (P25-5): A uma solução de P25-4 (3,8 g, 5,4 mmol) em DCM (40 mL), adicionaram-se piridina (10 mL) e DMTrCl (1,8 g, 5,4 mmol) a 0°C. Agitou-se a solução a 25°C durante 1 hora. A mistura de reação foi tratada com MeOH (15 mL) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM;MeOH = 200:1 a 50:1) para obter o intermediário protegido por mono-DMTr na forma de um sólido amarelo (3,6 g, 66,4 %). A uma solução do intermediário em piridina anídrica (30 mL), adicionaram-se TBDPSCl (2,96 g, 10,8 mmol) e AgNO_3 (1,84 g, 10,8 mmol). Agitou-se a mistura a 25°C durante 15 horas. A mistura foi filtrada e concentrada e, então, dissolvida em EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter o intermediário puro na forma de um sólido branco (3,8 g, 85,1%). A uma solução do intermediário (3,6 g, 2,9 mmol) em DCM anídrico (50 mL), adicionou-se Cl_2CHCOOH (1,8 mL) em DCM anídrico (18 mL) a -78°C. Agitou-se a mistura a -10°C durante 30 minutos. A mistura foi resfriada bruscamente com NaHCO_3 aquoso saturado e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e, então, purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter P25-5 na forma de um sólido branco (2,2 g, 80,7%).

[00338] Preparo de (P25-6): Adicionou-se P25-5 (2,2 g, 2,3 mol) a uma suspensão de periodinano de Dess-Martin (2,5 g, 5,8 mol) em CH_2Cl_2 anídrico (30 mL) a 25°C. Agitou-se a mistura a 25°C durante 4 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo triturado com

éster dietílico (30 mL). A mistura foi filtrada através de uma camada de MgSO_4 . O solvente orgânico foi agitado com um volume igual de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ em NaHCO_3 saturado (30 mL) até que a camada orgânica clareasse (cerca de 10 min). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido a vácuo para obter P25-6 na forma de um sólido amarelo (2,1 g, 95%).

[00339] Preparo de (P25-7): A uma solução agitada de brometo de metil-trifenil-fosfônio (2,3 g, 6,6 mmol) em THF anídrico (30 mL), adicionou-se gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,6 mL, 6,6 mmol, 2,5 M em THF) a -78°C durante 1 minuto. Manteve-se a agitação a 0°C durante 1 hora. Adicionou-se P25-6 (2,1 g, 2,2 mmol) à mistura e, então, agitou-se esta a 25°C durante 15 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl saturado (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc . A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada à secura para obter um óleo amarelo-claro. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$ a $50:1$) para obter P25-7 na forma de um sólido branco (1,6 g, 76%).

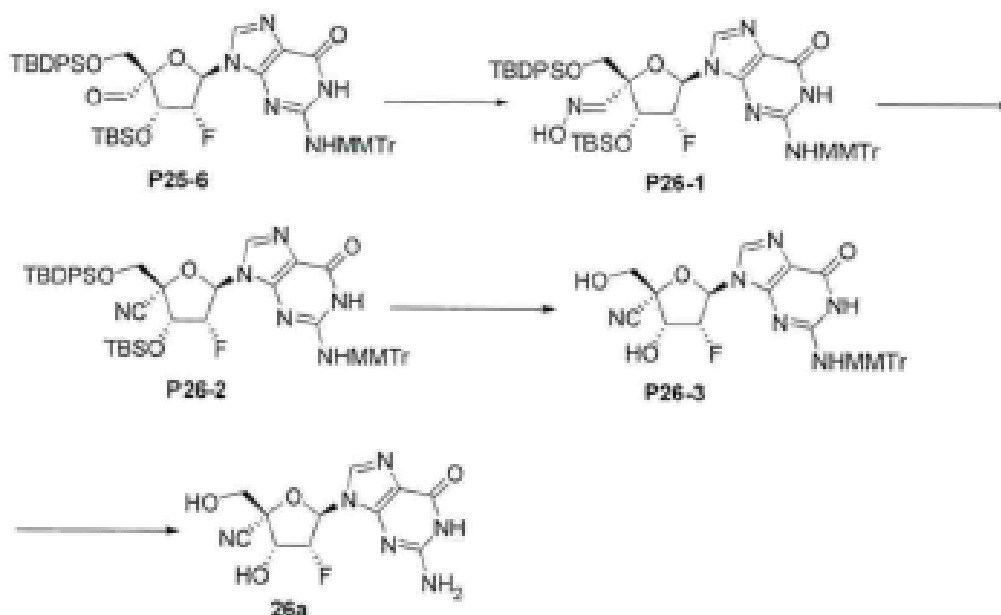
[00340] Preparo de (P25-8): A uma solução de P25-7 (1,6 g, 1,7 mmol) em MeOH (50 mL), adicionou-se NH_4F (1,5 g, 40 mmol), e agitou-se a mistura a 70°C durante 15 horas. A solução foi filtrada e evaporada à secura. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$ a $20:1$) para obter P25-8 na forma de um sólido branco (450 mg, 49%). RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1 H), 7,21 a 7,33 (m, 12 H), 6,82 a 6,84 (m, 2 H), 5,92 (dd, $J_1 = 11,2\text{ Hz}$, $J_2 = 17,6\text{ Hz}$, 1 H), 5,55 a 5,59 (m, 1 H), 5,18 a 5,31 (m, 2 H), 4,54 a 4,68 (m, 1 H), 4,26 a 4,33 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,43 (dd, $J_3 = 12,4\text{ Hz}$, $J_2 = 36,4\text{ Hz}$, 2 H). ESI-LCMS: m/z 584,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00341] Preparo de (25a): Dissolveu-se P25-8 (130 mg, 0,22 mmol) em HCOOH a 80%, e agitou-se a mistura a 25°C durante 1 hora. Em seguida, a solução foi evaporada à secura. O resíduo foi dissolvido em

MeOH (30 mL) e agitado a 60° C durante 12 horas. Em seguida, a solução foi evaporada à securo, e o resíduo foi lavado com EtOAc para obter P25 na forma de um sólido branco (52,3 mg, 76%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,03 (s, 1 H), 6,17 (dd, J₁ = 3,2 Hz, J₂ = 16,8 Hz, 1 H), 6,03 (dd, J₁ = 11,2 Hz, J₂ = 17,2 Hz, 1 H), 5,50 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 17,2 Hz, 1 H), 5,23 a 5,38 (m, 2 H), 4,76 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1 H), 3,60 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 44,8 Hz, 2 H). ESI-MS: m/z 334,1 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 26

Preparo do Composto (26a)



[00342] Preparo de (P26-1): A uma solução agitada de P25-6 (2,1 g, 2,2 mmol) em piridina, adicionou-se HONH₂ (0,61 g, 8,8 mmol) a 25° C. Agitou-se a mistura a 25° C durante 2 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter P26-1 na forma de um sólido branco (1,8 g, 83%).

[00343] Preparo de (P26-2): A uma solução agitada de P26-1 (1,4 g, 1,47 mmol) em DCM, adicionaram-se TEA (0,44 g, 4,4 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,34 g, 2,9 mmol) a 0° C. Agitou-se a mistura

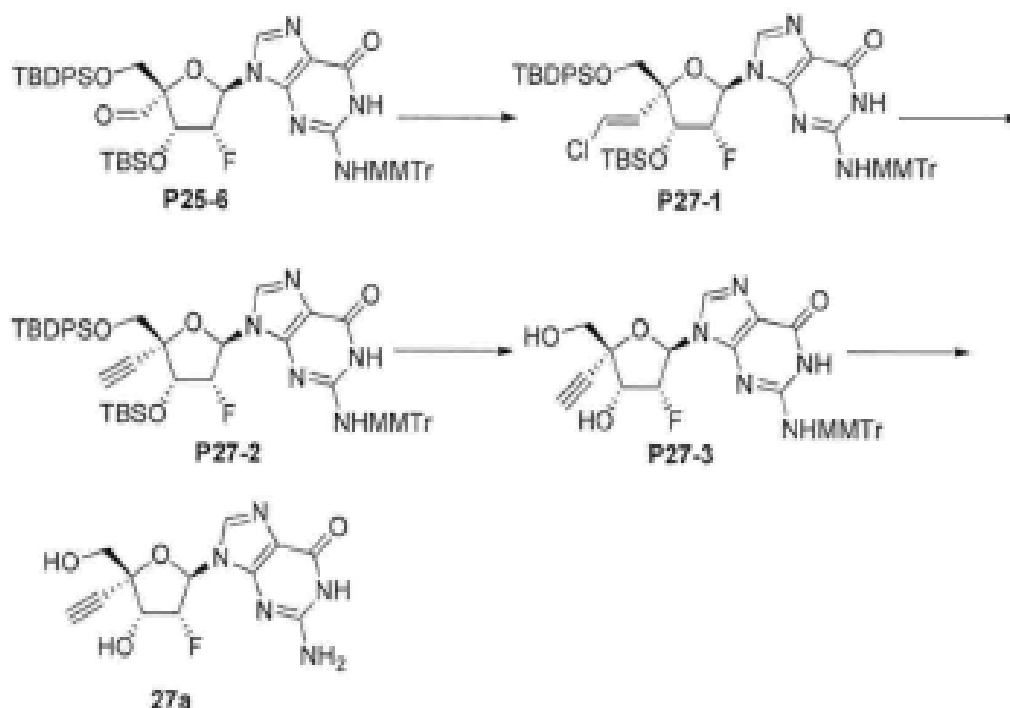
a 25° C durante 1 hora. A mistura foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH - 200:1 a 50:1) para obter P26-2 na forma de um sólido branco (1,1 g, 0,79%).

[00344] Preparo de (P26-3): A uma solução de P26-2 (1,1 g, 1,18 mmol) em MeOH (50 mL), adicionou-se NH₄F (1,5 g, 40 mmol), e agitou-se a mistura a 70° C durante 15 horas. A solução foi filtrada e evaporada à secura. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1) para obter P26-3 na forma de um sólido branco (400 mg, 71%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1 H), 7,20 a 7,32 (m, 12 H), 6,86 a 6,88 (m, 2 H), 5,82 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 20,0 Hz, 1 H), 4,51 a 4,66 (m, 1 H), 3,94 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 20,8 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,56 (dd, J₁ = 12,4 Hz, J₂ = 42,0 Hz, 2 H). ESI-LCMS: m/z 583,1 [M + H]⁺.

[00345] Preparo de (26a): Dissolveu-se P26-3 (200 mg, 0,34 mmol) em solução aquosa de HCOOH a 80%. Agitou-se a mistura a 25° C durante 1 hora. A solução foi evaporada à secura, dissolvida em MeOH (30 mL) e agitada a 60° C durante 12 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi lavado com EtOAc para obter o composto 26a na forma de um sólido branco (100,4 mg, 95%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1 H), 6,34 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 19,6 Hz, 1 H), 5,49 (ddd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 4,4 Hz, J₃ = 52,4 Hz, 1 H), 5,01 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 20,8 Hz, 1 H), 3,93 (dd, J₁ = 12,4 Hz, J₂ = 44,8 Hz, 2 H). ESI-MS: m/z 311,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 27

Preparo do Composto (27a)



[00346] Preparo de (P27-1): A uma solução agitada de cloreto de clorometil-trifenil-fosfônio (1,9 g, 5,4 mmol) em THF anídrico (30 mL), adicionou-se gota a gota n-BuLi (2,16 mL, 5,4 mmol, 2,5 M em THF) a -78°C durante 10 minuto. Manteve-se a agitação a -78°C durante 2 horas. Adicionou-se P25-6 (1,7 g, 1,8 mmol) à mistura e, então, agitou-se esta a 25°C durante 15 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl saturado (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada à secua para obter um óleo amarelo-claro. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter P27-1 na forma de um sólido branco (1,2 g, 70%).

[00347] Preparo de (P27-2): A uma solução agitada de P27-1 (1,2 g, 1,3 mmol) em THF anídrico (20 mL), adicionou-se gota a gota n-BuLi (8,0 mL, 20 mmol, 2,5 M em THF) a -78°C durante 10 minuto. Manteve-se a agitação a -78°C durante 4 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl saturado (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (50 x 2 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada à secua. O resíduo foi purificado por cromatogra-

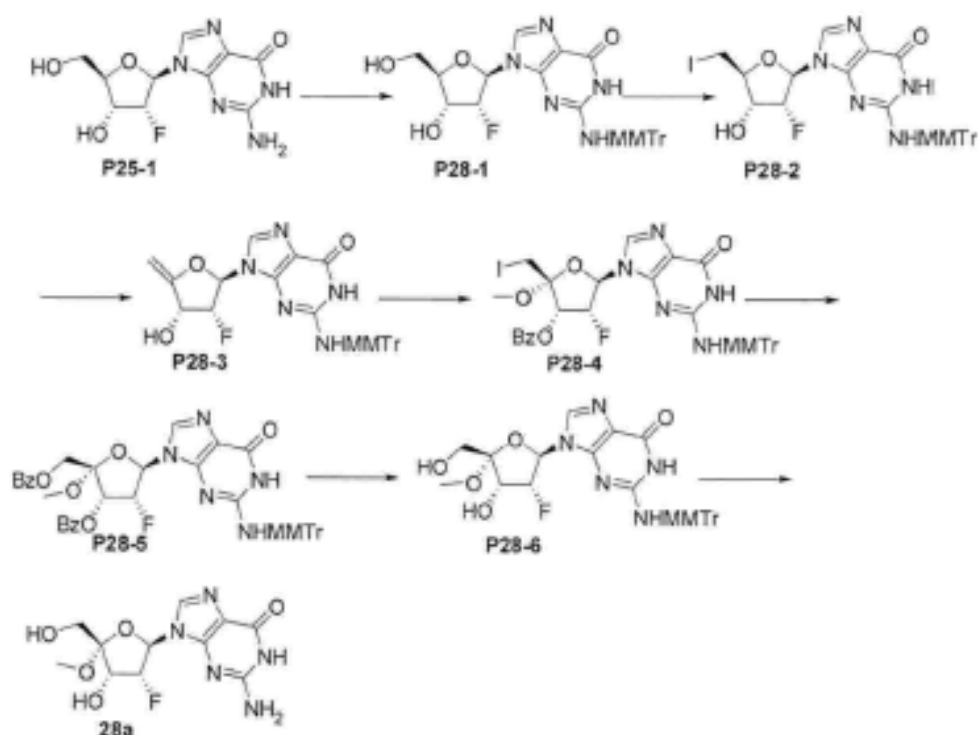
fia em coluna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter P27-2 na forma de um sólido branco (1,0 g, 83%).

[00348] Preparo de (P27-3): A uma solução de P27-2 (1,0 g, 1,1 mmol) em MeOH (40 mL), adicionou-se NH₄F (1,5 g, 40 mmol), e agitou-se a mistura a 70° C durante 25 horas. A solução foi filtrada, e o filtrado foi evaporado à secua. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1) para obter P27-3 na forma de um sólido branco (240 mg, 38%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1 H), 7,21 a 7,31 (m, 12 H), 6,84-6,87 (m, 2 H), 5,67 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 19,2 Hz, 1 H), 4,47 a 4,62 (m, 1 H), 3,94 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 22,4 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,56 (dd, J₁ = 12,4 Hz, J₂ = 47,2 Hz, 2 H), 3,04 (s, 1 H). ESI-LCMS: m/z 582,1 [M + H]⁺.

[00349] Preparo de (27a): Dissolveu-se P27-3 (130 mg, 0,22 mmol) em solução aquosa de HCOOH a 80%. Agitou-se a mistura a 25° C durante 1 hora. A solução foi evaporada à secua. O resíduo foi dissolvido em MeOH (30 mL) e agitado a 60° C durante 12 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi lavado com EtOAc para obter o composto 27a na forma de um sólido branco (43,0 mg, 63%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1 H), 6,22 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 18,4 Hz, 1 H), 5,49 (ddd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 4,8 Hz, J₃ = 53,2 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 20,0 Hz, 1 H), 3,79 (dd, J₁ = 12,4 Hz, J₂ = 46,8 Hz, 2 H), 3,12 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 310,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 28

Preparo do Composto (28a)



[00350] Preparo de (P28-1): A uma solução agitada de P25-1 (5,7 g, 20 mmol) em piridina anídrica (20 mL), adicionou-se gota a gota Ac₂O (2,9 g, 60 mmol) a 0°C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 10 horas. Em seguida, adicionaram-se AgNO₃ (8,5 g, 50 mmol) e MMTTrCl (15,5 g, 50 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 10 horas. A solução foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ saturado e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para obter o intermediário na forma de um sólido amarelo-claro (12,1 g, 93,4%). O sólido foi tratado com NH₃ saturado em MeOH a T.A. durante 14 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 80:1 a 30:1) para obter P28-1 na forma de um sólido branco (9,2 g, 87,5%).

[00351] Preparo de (P28-2): A uma solução agitada de P28-1 (9,2 g, 16,5 mmol) em THF seco (300 mL), adicionaram-se imidazol (9,0 g, 132 mmol) e PPh₃ (34,8 g, 132 mmol). Adicionou-se gota a gota uma

solução de I₂ (26,0 g, 103 mmol) em THF (100 mL) em atmosfera de N₂ a 0° C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 18 horas. A reação foi resfriada bruscamente com solução de Na₂S₂O₃, e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 80:1 a 30:1) para obter P28-2 na forma de um sólido amarelo-claro (10,3 g, 93,4%).

[00352] Preparo de (P28-3): A uma solução agitada de P28-2 (10,2 g, 15,3 mmol) em THF seco (300 mL), adicionou-se DBU (4,7 g, 30,1 mmol). Agitou-se a mistura a 60° C durante 8 horas. A solução foi diluída com solução de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc = 3:1 a 1:3) para obter P28-3 na forma de uma espuma amarelo-clara (6,2 g, 75,6 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 5,71(s, 1 H), 7,23 a 7,76 (m, 14H), 6,74 (d, J= 0,8 Hz, 2 H), 5,83 a 5,88 (dd, J₁ - 2,8 Hz, J₂= 16,0 Hz, 2 H), 4,57 a 4,89 (m, 2 H), 4,30 a 4,35(m, 1 H), 4,79 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 540 [M + H]⁺.

[00353] Preparo de (P28-4): A uma solução de P28-4 (5,42 g, 10 mmol) em CH₃OH anídrico (100 mL), adicionou-se PbCO₃ (13,7 g, 53,1 mmol), seguido por uma solução de I₂ (12,3 g, 48,9 mmol) em CH₃OH (300 mL) a 0° C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 10 horas. A solução foi resfriada bruscamente com Na₂S₂O₃ e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃, seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (MeCN e HCOOH a 0,1% em água) para obter um produto puro na forma de uma espuma branca (2,4 g, 34%). Dissolveu-se o produto em piridina seca (20 mL) e adicionou-se BzCl (723 mg, 5,2 mmol) gota a gota a 0° C. Agitou-se a mistura a 0° C durante 1 hora. A solução foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ e extraída com EtO-

Ac. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc = 5:1 a :1) para obter P28-4 na forma de um sólido branco (2,1 g, 77,1%).

[00354] Preparo de (P28-5): Suspenderam-se P28-4 (2,0 g, 2,5 mmol), BzONa (3,6 g, 25 mmol) e 15-coroa-5 (5,5 g, 25 mmol) em DMF (50 mL). Agitou-se a mistura a 110° a 125° C durante 5 dias. O precipitado foi removido por filtração, e o filtrado foi diluído com EA. A solução foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 10/ 1 a 2/ 1) para obter P28-5 bruto na forma de uma espuma amarelada-clara (1,6 g, 80%).

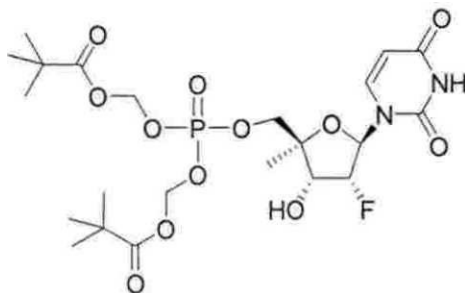
[00355] Preparo de (P28-6): Dissolveu-se P28-5 (1,6 g, 2,0 mmol) em amônia metanólica (100 mL, saturada), e agitou-se a mistura em T.A. durante 20 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 100:1 a 20:1) para obter P28-6 na forma de um sólido branco (410 mg, 34,9%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1 H), 7,20 a 7,33 (m, 12 H), 6,83 a 6,86 (m, 2 H), 5,64 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 18,4 Hz, 1 H), 4,46 a 4,62 (m, 1 H), 4,08 (dd, J₁ = 6,0 Hz, J₂ = 22,0 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,58 (dd, J₁ = 12,4 Hz, J₂ = 30,4 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H). ESI-LCMS: m/z 588,1 [M + H]⁺.

[00356] Preparo de (28a): Dissolveu-se P28-8 (200 mg, 0,34 mmol) em HCOOH a 80%, e agitou-se a mistura a 25° C durante 1 hora. A solução foi evaporada à secagem, e o resíduo foi dissolvido em MeOH (30 mL) e agitado a 60° C durante 12 horas. O solvente foi removido, e o resíduo lavado com EtOAc para obter o composto 28a na forma de um sólido branco (46,1 mg, 43%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1 H), 6,22 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 18,8 Hz, 1 H), 5,25 (ddd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 6,0 Hz, J₃ = 54,0 Hz, 1 H), 4,89 a 4,91 (m, 1 H), 3,87 (d,

$J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,44 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 316,1 $[M + 5 H]^+$.

EXEMPLO 29

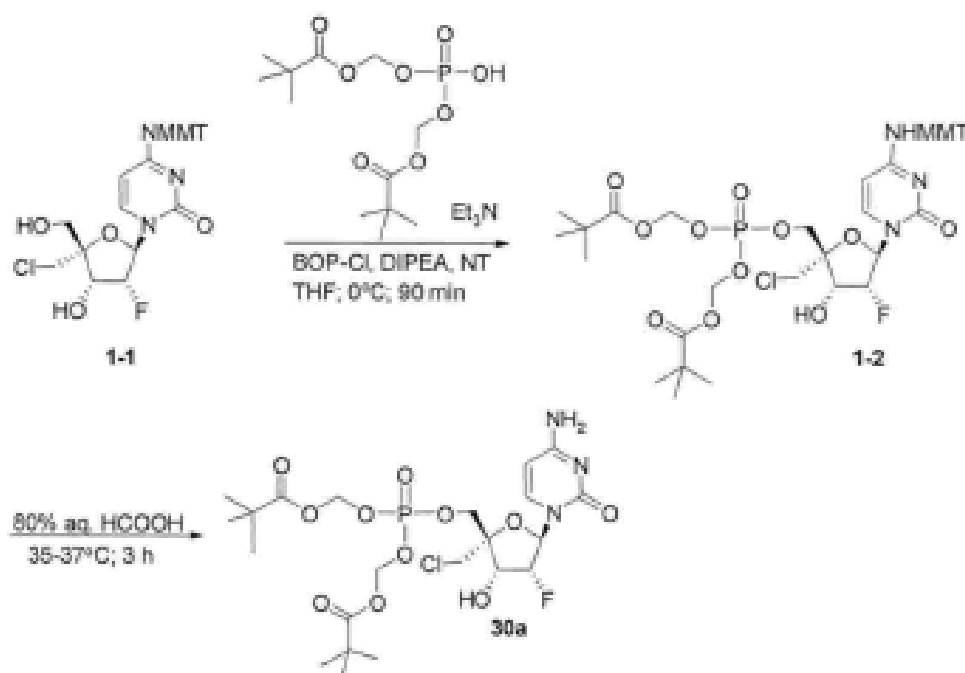
Preparo do Composto (29a)



[00357] Adicionou-se DEAD (40% em tolueno, 0,15 mL, 0,33 mmol) a uma solução agitada de trifenilfosfina (78 mg, 0,3 mmol) em 1,4-dioxano anídrico (0,5 mL) a 0° C em atmosfera de argônio. Aqueceu-se a mistura à T.A., e adicionaram-se o composto 10a (26 mg, 0,1 mmol) e bis(pivaloiloimetil)fosfato (98 mg, 0,3 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 65° C durante 3 dias. Adicionou-se diisopropiletilamina (50 μ L), e agitou-se a mistura a 70° C durante 3 dias. Outra reação da mesma escala foi conduzida à parte. As duas misturas de reação foram combinadas e concentradas. A cromatografia em gel de sílica com metanol a 5% a 10% em DCM produziu o produto desejado (20 mg) com o mínimo de impureza. Uma segunda cromatografia em gel de sílica, seguida por RP- H PLC com acetonitrila/ água, produziu o composto (2,8 mg) na forma de um resíduo incolor. RMN de 1H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,94 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 18,8$ Hz, 1 H), 5,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,69 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 5,654 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 5,650 (s, 1 H), 5,21 (dd, $J = 2,0$, 5,2 Hz, 0,5 H), 5,07 (dd, 2,0, 5,2 Hz, 0,5 H), 4,42 (dd, $J = 5,6$, 20,8 Hz, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 1,223 (s, 9 H), 1,220 (m, 9 H); RMN de ^{31}P (CD₃OD) 4,92 (s); MS: m/z 698 $[M * 2\text{-metilheptilamina}]^+$.

EXEMPLO 30

Preparo do Composto (30a)



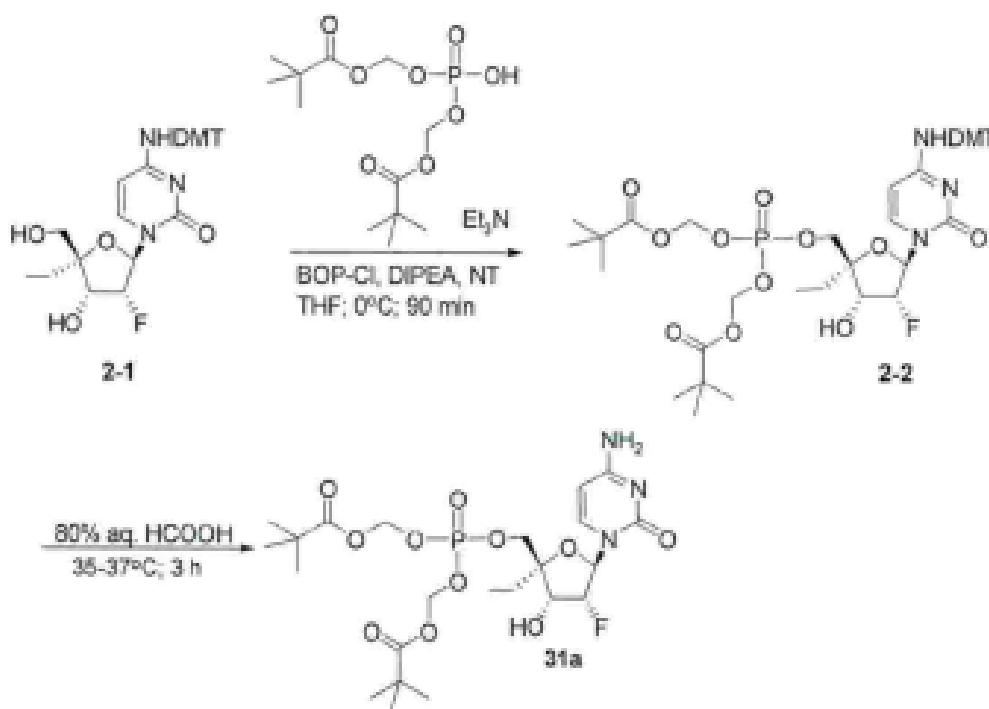
[00358] Preparo de (1-2): A uma solução de 1-1 (313 mg; 0,55 mmol) em THF (8 mL) em atmosfera de Ar, adicionou-se uma solução de bis(POM)fosfato de trietilamônio em THF (preparada com bis(POM)fosfato (215 mg; 1,2 equiv), THF (2 mL) e Et₃N (0,1 mL; 1,3 equiv)). A mistura resultante foi resfriada em banho de gelo. Adicionou-se diisopropiletil amina (0,38 mL; 4 equiv). Em seguida, adicionaram-se BOP-Cl (280 mg; 2 equiv) e 3-nitro-1,2,4-triazol (125 mg; 2 equiv). Agitou-se a mistura de reação a 0°C durante 90 minutos. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (60 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 10 mL) e salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas de volta com CH₂Cl₂ (~20 mL). O extrato orgânico combinado foi seco (Na₂SO₄) e evaporado. O resíduo foi purificado em sílica (coluna de 25 g) com um sistema solvente de Cr₂Cl₂/i-PrOH (gradiente de 2% a 10%). Rendimento: 140 mg (27%).

[00359] Preparo de (30a): Uma solução de 1-2 (110 mg; 0,13 mmol) em ácido fórmico aquoso a 80% foi aquecida a 35° a 37° C durante 3 horas. A mistura foi evaporada para obter um resíduo oleoso. O resíduo foi co-evaporado 2 vezes com tolueno. A purificação em uma coluna de gel de sílica (10 g) com um sistema solvente de Cr₂Cl₂/MeOH

(gradiente de 4% a 10%) produziu o composto 30a (46 mg, rendimento de 59%). RMN de ^{31}P (DMSO- d_6): δ -4,45. MS: m/z 646 ($M+46-1$).

EXEMPLO 31

Preparo do Composto (31a)



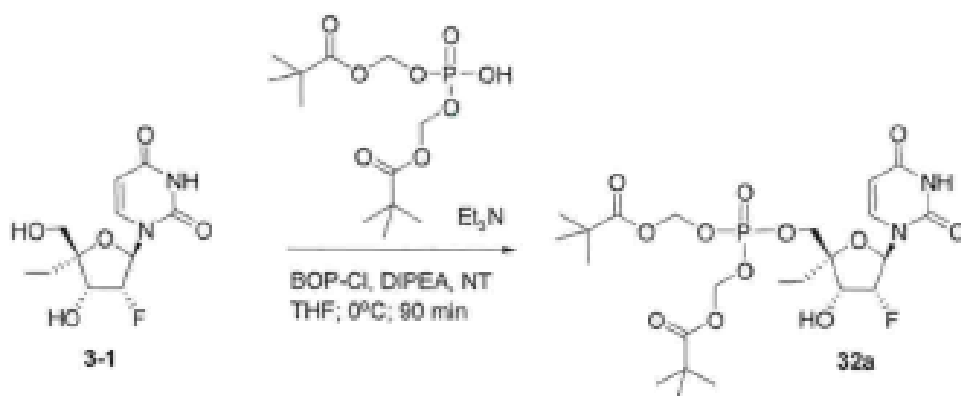
[00360] Preparo de (2-2): A uma solução de 2-1 (370 mg; 0,64 mmol) em THF (10 mL) em atmosfera de Ar, adicionou-se bis(POM)fosfato de trietilamônio (330 mg; 1,2 equiv). Resfriou-se a mistura em banho de gelo, e adicionou-se diisopropiletil amina (0,42 mL; 4 equiv). Em seguida, adicionaram-se BOP-C1 (305 mg; 2 equiv) e 3-nitro-1,2,4-triazol (137 mg; 2 equiv). Agitou-se a mistura de reação a 0o C durante 90 minutos. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (50 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (2x10 mL) e salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas de volta com CH₂Cl₂ (~20 mL). O extrato orgânico combinado foi seco (Na₂SO₄) e evaporado, e o resíduo purificado em sílica (coluna de 25 g) com um sistema solvente de CH₂Cl₂/i-PrOH (gradiente de 2% a 10%). Rendimento: 154 mg (27%).

[00361] Preparo de (31a): Uma solução de 2-2 (68 mg; 0,08 mmol)

em ácido fórmico aquoso a 80% foi agitada em T.A. durante 3 horas. A mistura foi evaporada para obter um resíduo oleoso. O resíduo foi co-evaporado 2 vezes com tolueno. A purificação em uma coluna de gel de sílica (10 g) com um sistema solvente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente de 4% a 10%; composto almejado eluído com MeOH a 8%) produziu 31a (35 mg, rendimento de 78%). RMN de ^{31}P ($\text{DMSO}-d_6$): δ -4,19. MS: m/z 580 (M-1), 646 (M+46-1), 550 (M-30-1).

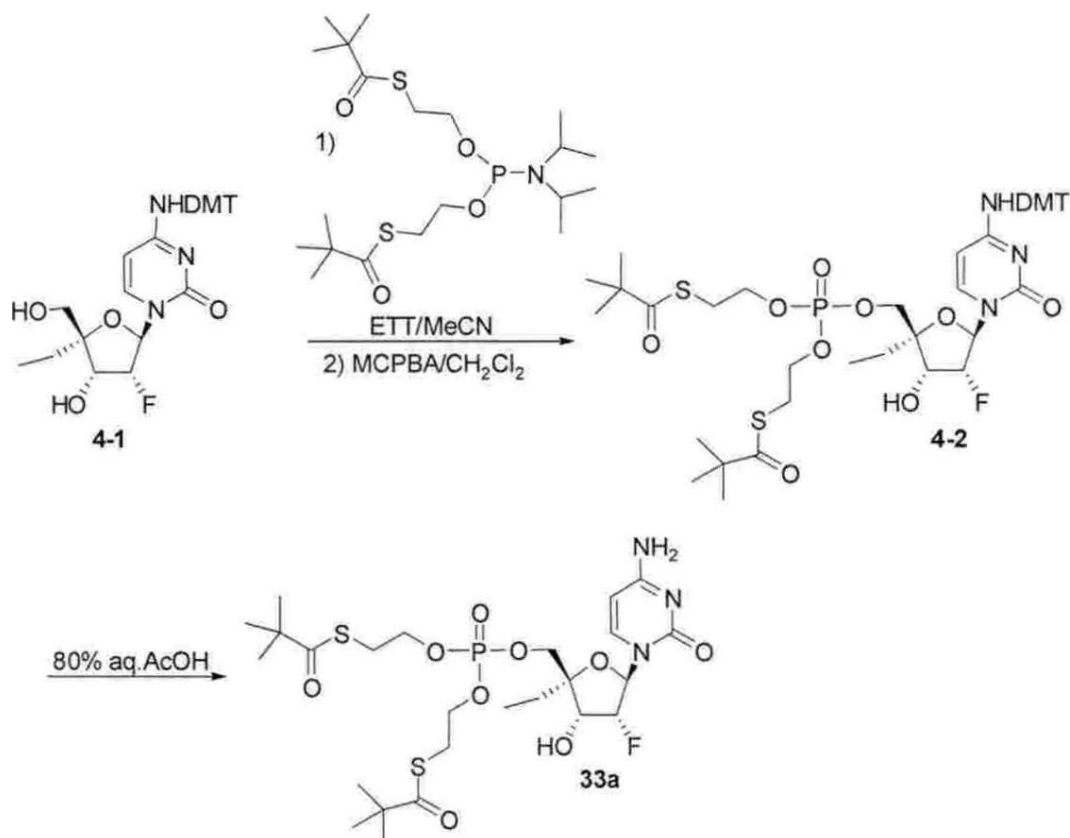
EXEMPLO 32

Preparo do Composto (32a)



[00362] A uma solução de 3-1 (71 mg; 0,26 mmol) em THF (4 mL) em atmosfera de Ar, adicionou-se bis(POM) fosfato de trietilamônio (144 mg; 1,2 equiv), resfriou-se a mistura resultante em banho de gelo, e adicionou-se diisopropiletil amina (0,18 mL; 4 equiv). Em seguida, adicionaram-se BOP-Cl (132 mg; 2 equiv) e 3-nitro-1,2,4-triazol (59 mg; 2 equiv). Agitou-se a mistura de reação a 0° C durante 1 hora. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (50 mL) e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (2 x 10 mL) e salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas de volta com CH_2Cl_2 (~20 mL). O extrato orgânico combinado foi seco (Na_2SO_4) e evaporado, e o resíduo foi purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4/\text{MeOH}$ (gradiente de 4% a 10%). O composto 32a foi repurificado por RP-HPLC (B a 35% a 90%; A: água, B: MeOH). Rendimento de 75 mg (50%). RMN de ^{31}P ($\text{DMSO}-d_6$): δ -4,14. MS: m/z 627 (M+46-1), 551

(M-30-1).

EXEMPLO 33**Preparo do Composto (33a)**

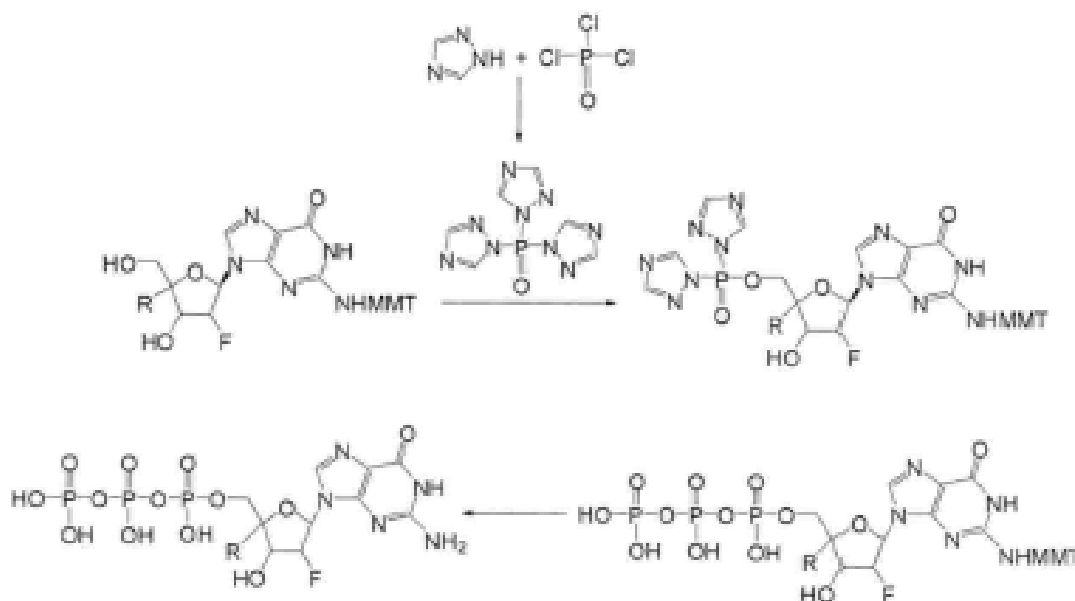
[00363] Preparo de (4-2): A uma solução de 4-1 (0,29 g; 0,5 mmol) em MeCN (8 mL), adicionou-se 5-etiltio-1H-tetrazol em MeCN (0,25 M; 2,4 mL; 1,2 equiv). Adicionou-se BisSATE-fosforamidato (0,24 g; 1,05 equiv) em MeCN (1,5 mL) durante 90 minutos. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas em T.A. e, então, resfriada até -40° C. Adicionou-se MCPBA (0,23 g; 2 equiv.) em CH₂Cl₂ (3 mL). Permitiu-se que a mistura esquentasse à T.A. e diluiu-se a mistura com EtOAc (50 mL). Lavou-se a mistura com NaHSO₃ aquoso a 10% (2 x 10 mL), 10 NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 10 mL) e salmoura. Em seguida, secou-se a mistura (Na₂SO₄). O resíduo evaporado foi purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%) para obter 4-2 (0,26 g, rendimento de 55%).

[00364] Preparo de (33a): Agitou-se uma solução de 4-2 (0,21 g;

0,22 mmol) em AcOH aquoso a 80% (15 mL) durante 4 horas a T.A. A mistura foi evaporada e purificada em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%). Rendimento: 0,13 g (90%). RMN de (DMSO-d₆): δ-2,00. MS: m/z 686 (M+46-1).

EXEMPLO 34

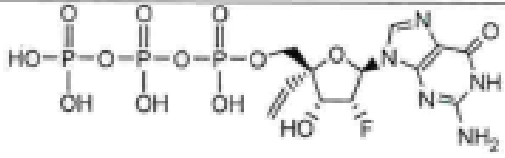
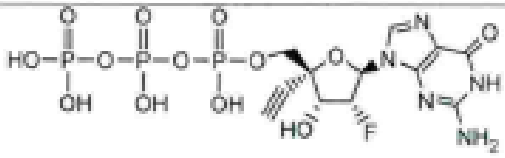
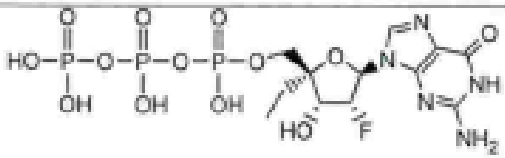
Preparo dos Compostos de (34a) a (34e)

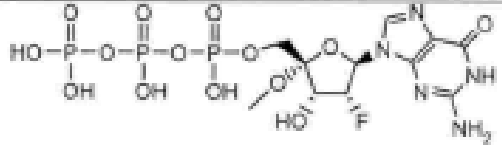
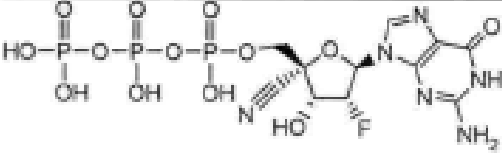


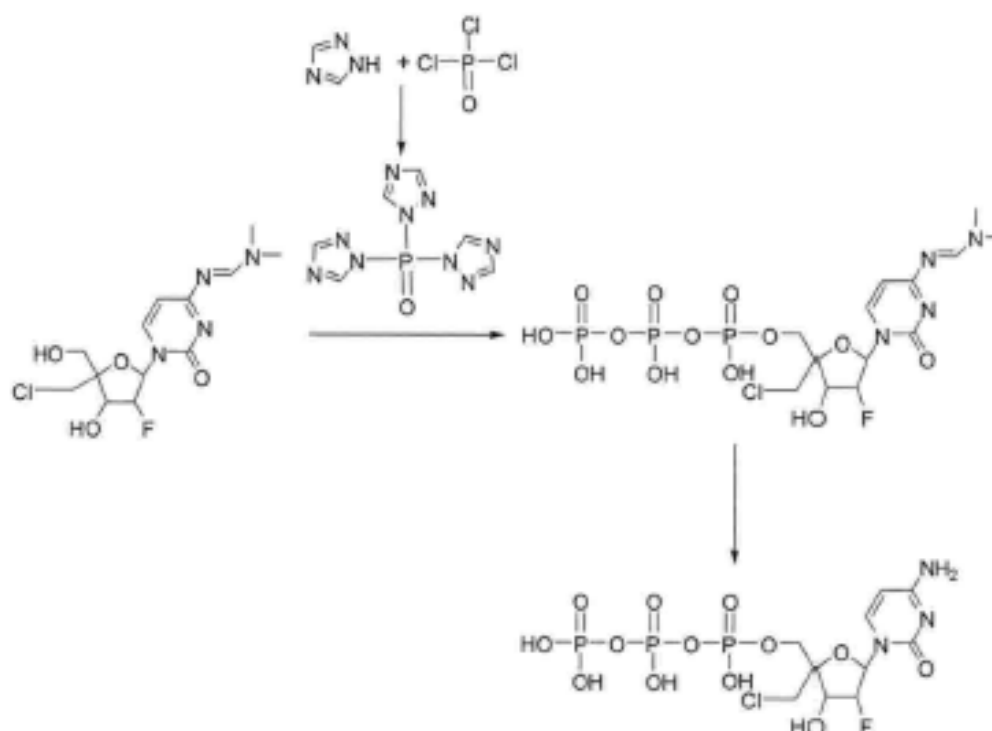
[00365] Suspendeu-se 1,2,4-triazol (42 mg, 0,6 mmol) em CH₃CN seco (1 mL). Adicionou-se trietilamina (0,088 mL, 0,63 mmol), e submeteu-se a mistura a vórtice para obter uma solução clara. Depois de adicionar POCl₃ (0,01 mL, 0,1 mmol), submeteu-se a mistura a vórtice e deixou-se que ela agisse durante 20 minutos. Em seguida, a mistura foi centrifugada. O sobrenadante foi adicionado ao nucleosídeo protegido (0,05 mmol), e a mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se pirofosfato de tris(tetrabutilamônio) hidrogênio (180 mg, 0,2 mmol), e manteve-se a mistura durante 2 horas em T.A. A reação foi resfriada bruscamente com água, evaporada, dissolvida em ácido fórmico a 80% e deixada de lado durante 2 horas em T.A. O ácido fórmico foi evaporado, e o resíduo foi dissolvido em água (5 mL) e extraído com EA (2x2 mL). A fração aquosa foi carrega-

da sobre uma coluna HiLoad 16/10 com Sefarose Q de Alto Desempenho (gradiente linear de NaCl de 0 a 1 N em tampão de TRIS a 50 mM (pH = 7,5)). Frações contendo o trifosfato foram combinadas, concentradas e dessalinizadas por RP-HPLC em uma coluna Hidro-RP de 4 microns Synergy (Phenomenex) usando um gradiente linear de metanol de 0% a 20% em tampão de acetato de trietilamônio a 50 mM (pH 7,5) para eluição. Os compostos dados a seguir na Tabela 1 foram sintetizados de acordo com esse procedimento:

Tabela 1 - Trifosfatos obtidos pelo Exemplo 34

Composto	RMN de ^{31}P $\text{P}\alpha$	RMN de ^{31}P $\text{P}\beta$	RMN de ^{31}P $\text{P}\gamma$	MS (M^+)
 34a	-11,31 d	-20,82 t	-5,48 d	550,2
 34b	-9,13 d	-18,18 t	-2,85 d	548,2
 34c	-10,95 d	-20,62 bs	-5,37 bs	552,2

Composto	RMN de ^{31}P $\text{P}\alpha$	RMN de ^{31}P $\text{P}\beta$	RMN de ^{31}P $\text{P}\gamma$	MS (M^+)
 34d	-11,24 d	-20,82 t	-5,48 d	554,2
 34e	-12,06 d	-20,97 t	-5,69 d	549,2

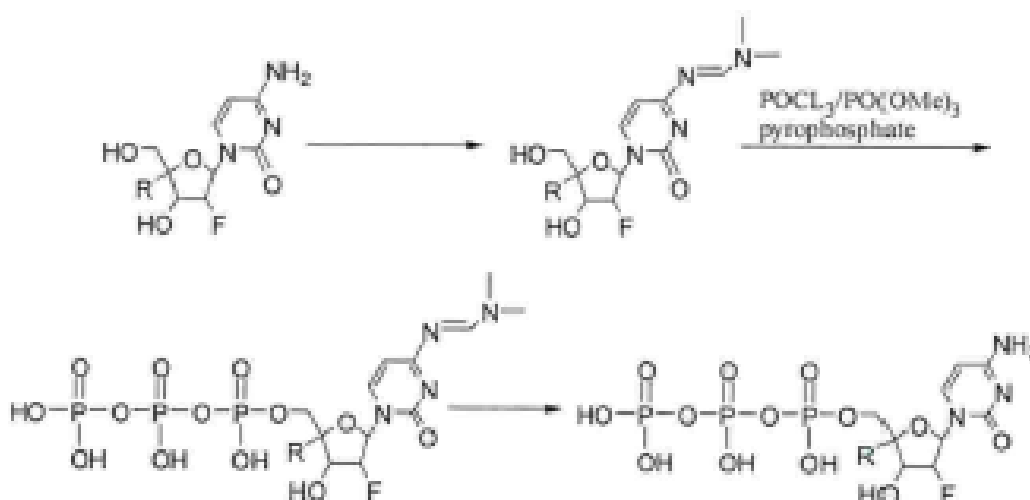
EXEMPLO 35**Preparo do Composto (35a)**

[00366] Suspendeu-se 1,2,4-triazol (42 mg, 0,6 mmol) em CH_3CN seco (1 mL). Adicionou-se trietilamina (0,088 mL, 0,63 mmol), e submeteu-se a mistura a vórtice para obter uma solução clara. Depois de

adicionar POCl_3 (0,01 mL, 0,1 mmol), a mistura foi submetida a vórtice e deixada de lado durante 20 minutos. A mistura foi centrifugada, e o sobrenadante foi adicionado ao nucleosídeo protegido (0,05 mmol). A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se pirofosfato de tris(tetrabutilamônio) hidrogênio (180 mg, 0,2 mmol), e manteve-se a mistura durante 2 horas em T.A. A reação foi resfriada bruscamente com água, evaporada, dissolvida em hidróxido de amônio e deixada de lado durante 2 horas em T.A. O solvente foi evaporado, e o resíduo dissolvido em água (10 mL). A mistura foi carregada em uma coluna HiLoad 16/10 com Sefarose Q de Alto Desempenho. A separação foi realizada em gradiente linear de NaCl de 0 a 1 N em tampão de TRIS a 50 mM (pH 7,5). As frações contendo o produto foram combinadas, concentradas e dessalinizadas por RP-HPLC em uma coluna Hidro-RP de 4 microns Synergy (Phenomenex). Um gradiente linear de metanol de 0% a 20% em tampão de acetato de trietilamônio a 50 mM (pH 7,5) foi usado para eluição. MS (M-1): 532,1. RMN de ^{31}P (δ ppm): -5,12 (d), -11,31 (d) e -20,43 (t).

EXEMPLO 36

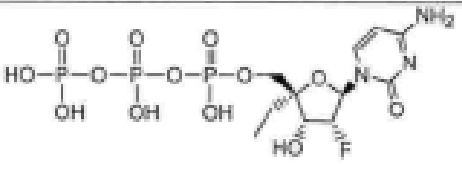
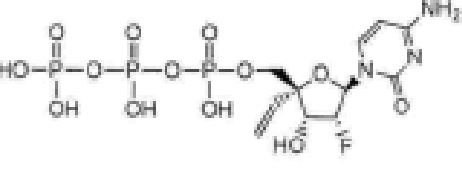
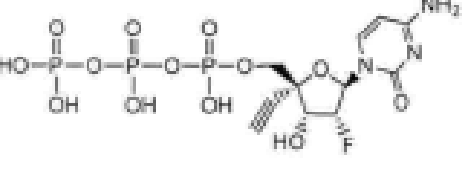
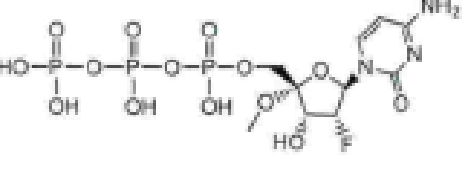
Preparo dos Compostos de (36a) a (36d)

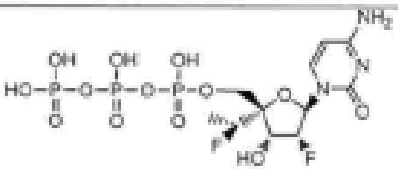
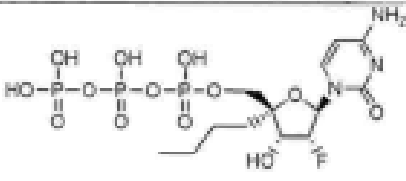
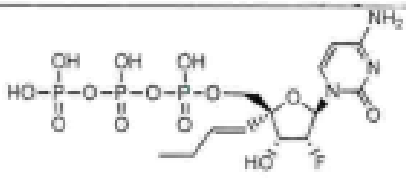
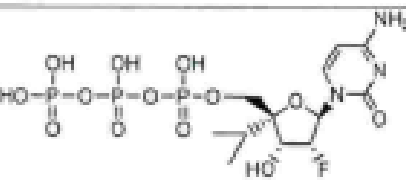
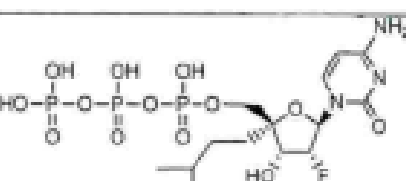


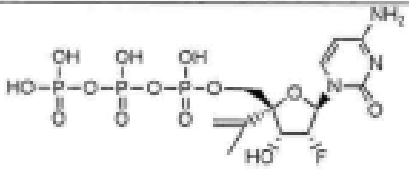
[00367] Dissolveu-se 2'-deóxi-2,-fluoro-4'-alquil-citidina (0,09 mmol) na mistura de DMF (5 mL) e N,N'-dimetilacetato em DMF (0,110 mL,

0,9 mmol). Deixou-se a mistura agindo a T.A. de um dia para o outro. O solvente foi evaporado, e o resíduo purificado por cromatografia flash em gradiente de metanol em DCM de 3% a 20%. O nucleosídeo protegido por N foi concentrado a vácuo, seco e dissolvido em trimetil-fosfato seco (0,7 mL). Resfriou-se a solução até 4o C e adicionou-se POCb (0,017 mL, 0,18 mmol). Em 1 hora, adicionou-se tributi-lamina (0,102 mL, 0,3 mmol) a T.A. Em seguida, adicionou-se pirofosfa-to de tributilamônio (156 mg, 0,34 mmol). Adicionou-se DMF seco (cerca de 0,100 mL) para solubilizar o pirofosfato. Após 2 horas, resfriou-se a reação bruscamente com tampão de TEAB. O produto foi isolado por cromatografia de troca iônica em uma AKTA Explorer, conforme descreve o Exemplo 35. As frações contendo o produto foram concen-tradas e tratadas com NH₄OH durante 2 horas em T.A. O produto foi dessalinizado por RP-HPLC, conforme descreve o Exemplo 35.

Tabela 2 - Trifosfatos obtidos pelo Exemplo 36

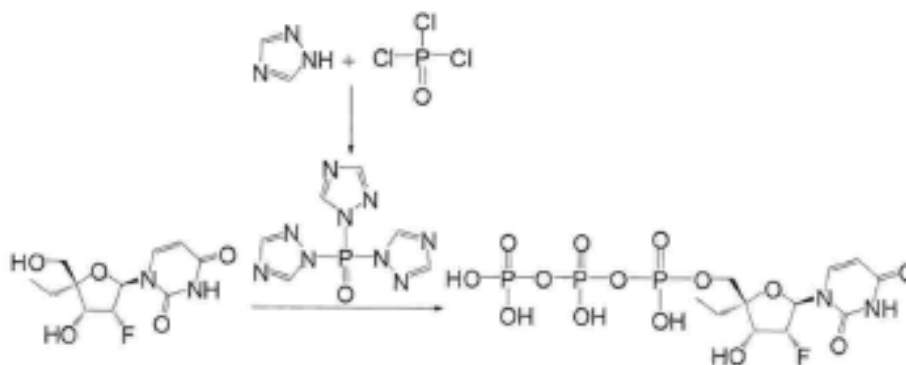
	RMN de ³¹ P P α	RMN de ³¹ P P β	RMN de ³¹ P P γ	MS (M ⁻)
 36a	-11,38 bs	-22,88 bs	-7,62 bs	512,1
 36b	-11,49 bs	-20,41 bs	-5,34 bs	510,0
 36c	-11,96 bs	-22,07 t	-5,66 d	508,3
 36d	-11,90 d	-23,23 t	-10,66 d	514,0

	RMN de ³¹ P P α	RMN de ³¹ P P β	RMN de ³¹ P P γ	MS (M ⁺)
 36e	-11,77 d	-23,05 t	-9,70 s	529,9
 36f	-11,74 d	-23,37 t	-10,85 d	539,2
 36g	-11,87 d	-23,32 t	-10,83 d	523,9
 36h	-11,48 d	-23,26 t	-10,63 d	526,1
 36i	-11,67 d	-23,22 t	-10,77 d	554,1

	RMN de ³¹ P P _α	RMN de ³¹ P P _β	RMN de ³¹ P P _γ	MS (M ⁺)
 <p>36j</p>	-11,97 d	-23,34 t	-10,92 d	523,9

EXEMPLO 37

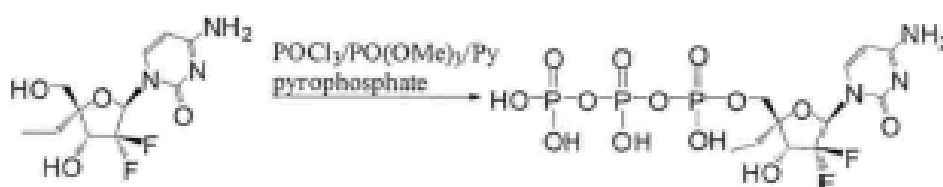
Preparo do Composto (37a)



[00368] O composto 37a foi sintetizado pela reação de fosfor(tris-triazolida) com 4'-etil-2'-deóxi-2'-fluoro-uridina, conforme descrevem os Exemplos 34 e 35. MS (M-1): 513,1. RMN de ³¹P (δ ppm): -9,43 (bs), -11,68 (d) e -23,09 (bs).

EXEMPLO 38

Preparo do Composto (38a)



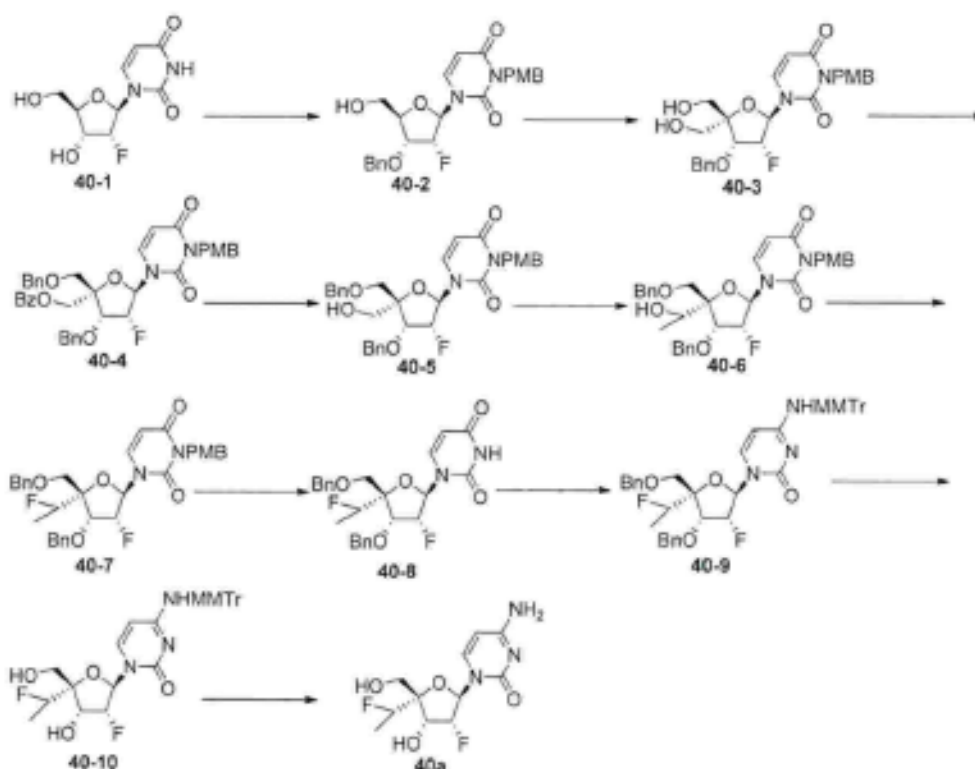
legenda do esquema: Pirofosfato

[00369] O nucleosídeo inicial (15 mg, 0,05 mmol) foi dissolvido em trimetilfosfato seco (3 mL). A solução foi evaporada até 4° C. Adicionou-se POCh (0,013 mL, 0,125 mmol), seguido por piridina (0,01 mL,

0,125 mmol). Em 1 hora, adicionou-se tributilamina (0,035 mL, 0,125 mmol) a T.A, seguida por pirofosfato de tributilamônio (156 mg, 0,34 mmol). Adicionou-se DMF seco (cerca de 0,100 mL) para solubilizar o pirofosfato. Em 2 horas, resfriou-se a reação bruscamente com tampão de TEAB. O produto foi isolado por cromatografia de troca iônica em uma AKTA Explorer conforme descreve o Exemplo 35. As frações contendo o produto foram concentradas e tratadas com NH₄OH durante 2 horas a T.A. O produto foi dessalinizado por RP-HPLC, conforme descreve o Exemplo 35. MS (M-1): 529,9. RMN de ³¹P (δ ppm): -9,42 (d), -11,59 (d) e -23,03 (t).

EXEMPLO 39

Preparo do Composto (40a)



[00370] Preparo de (40-2): A uma solução de P40-1 (50,0 g, 205 mmol) em piridina (250 mL), adicionou-se DMTrCl (75,0 g, 225,0 mmol). Agitou-se a solução em T.A. durante 15 horas. Adicionou-se MeOH (120 mL), e concentrou-se a mistura à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EA e lavado com água. A camada

orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter o intermediário 5-O-DMTr bruto (80,52 g) na forma de um sólido amarelo-claro. Dissolveu-se o intermediário em DMF anídrico (300 mL), e adicionou-se K₂CO₃ (80,52 g, 583,2 mmol), seguido por PMBC1 (31,7 g, 109,2 mmol). A mistura foi agitada em T.A. de um dia para o outro. A reação foi diluída com EA e lavada com salmoura. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter o 5'-O-DMTr-N³-PMB FdU (98,8 g) na forma de um sólido amarelo-claro. Dissolveu-se o sólido em DMF (300 mL), e adicionou-se NaH (10,42 g, 260,5 mmol), seguido por BnBr (73,8 g, 434,2 mmol). A reação foi agitada em T.A. de um dia para o outro e, então, resfriada bruscamente com água. A solução foi diluída com EA e lavada com salmoura. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter o intermediário FdU bruto totalmente bloqueado, que foi purificado em coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 3:1) para obter FdU puro totalmente bloqueado (101,1 g). O intermediário foi tratado com HOAc a 80% (900 mL) em T.A. de um dia para o outro, e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica para obter 40-2 na forma de uma espuma branca (42,1 g, 30,2% para 4 etapas).

[00371] Preparo de (40-3): A uma solução de 40-2 (42,1 g, 92,6 mmol) em CH₃CN anídrica (300 mL), adicionou-se IBX (28,5 g, 121,7 mmol) a T.A. A mistura de reação foi mantida sob refluxo durante 1 hora e, então, resfriada até 0°C. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para obter o aldeído bruto (39,22 g) na forma de um sólido amarelo. A uma solução do aldeído (39,22 g) em 1,4-dioxano (250 mL), adicionaram-se CH₂O a 37% (28,1 mL, 345,6 mmol) e solução aquosa de NaOH a 2N (86,4 mL, 172,8 mmol). A mistura foi agitada em T.A. durante 2 horas e, então, neutralizada com AcOH a pH = 7. Adicionaram-se EtOH (200 mL) e NaBH₄ (19,7 g, 518,6 mmol), e agitou-se em T.A. durante 30 minutos. A mistura foi resfriada bruscamen-

te com NH_4Cl aquoso saturado e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE:EA = 4:1 a 2:1) para obter 40-3 (25,5 g, 55,7%) na forma de um sólido branco.

[00372] Preparo de (40-4): A uma solução agitada de 40-3 (25,5 g, 52,5 mmol) em piridina anídrica (150 mL) e CH_3CN anídrica (150 mL), adicionou-se gota a gota BzCl (6,6 g, 52,47 mmol) a 0°C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 14 horas. A reação foi resfriada bruscamente com H_2O , e a solução foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EA e lavado com NaHCO_3 saturado. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 5:4) para obter o intermediário protegido por mono-Bz (18,1 g, 60,0%) na forma de uma espuma branca. A uma solução agitada desse intermediário (18,1 g, 4,5 mmol) em DMF (100 mL), adicionaram-se Cs_2CO_3 (30,0 g, 92,03 mmol) e BnBr (10,4 g, 61,36 mmol). A mistura foi agitada em T.A. de um dia para o outro. A reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl aquoso saturado, extraída com EA e lavada com salmoura. O solvente foi removido para obter 40-4 bruto (19,3g, 95,1%) na forma de um sólido amarelo-claro.

[00373] Preparo de (40-5): A uma solução agitada de 40-4 (19,3 g, 28,4 mmol) em MeOH anídrico (230 mL), adicionou-se NaOMe (24,9 g, 460 mmol) a T.A. A mistura foi agitada durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com AcOH (10 mL) e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 1/2) para obter 40-5 (11,2 g, 54,0%) na forma de um sólido branco.

[00374] Preparo de (40-6): A uma solução agitada do composto 40-5 (200 mg, 0,347 mmol) em DCM anídrico (5 mL), adicionou-se DMP (168 mg, 0,674 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter aldeído bruto na

forma de um sólido amarelo-claro (200 mg). A uma solução agitada do aldeído (200 mg) em THF anídrico (5 mL), adicionou-se MeMgBr (1,0 mL, 1,01 mmol) a -78° C. Agitou-se a mistura a -78° C durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EA. A fase orgânica concentrada foi purificada por cromatografia em coluna (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter 40-6 (uma mistura de estereômeros, 135 mg, 65%) na forma de um sólido branco.

[00375] Preparo de (40-7): A uma solução agitada de DAST (1,64 g, 10,17 mmol) em tolueno anídrico (40 mL), adicionou-se gota a gota uma solução do composto 40-6 (1,2 g, 2,03 mmol) a -78° C. Agitou-se a mistura a -78° C durante 30 minutos. A solução foi aquecida lentamente a 60° C e manteve-se a agitação de um dia para o outro. A mistura foi despejada em uma solução de Na₂CO₃ saturado. A fase orgânica foi concentrada e purificada em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 3:1) para obter 40-7 na forma de um sólido branco (1,08 g, 83,88%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,27 a 7,37 (m, 12 H), 6,82 a 6,84 (m, 2 H), 6,14 (d, J = 16,8, 2,0 Hz, 1 H), 5,18 a 5,50 (m, 4 H), 4,96 (s, 2 H), 4,45 a 4,88 (m, 7 H), 3,67 a 3,89 (m, 5 H).

[00376] Preparo de (40-8): Uma mistura do composto 40-7 (0,91 g, 1,54 mmol) e CAN (2,53 g, 4,61 mmol) em uma solução a 3:1 de MeCN:água (10 mL) foi agitada em T.A. de um dia para o outro. Adicionou-se salmoura (10 mL), e extraiu-se a mistura com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secos e evaporados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica com PE:EA -10:1 a 2:1 produziu 40-8 (305 mg, 41,96%) na forma de um sólido amarelo.

[00377] Preparo de (40-9): A uma solução agitada de 40-8 (350 mg, 0,74 mmol) em MeCN anídrica (8 mL), adicionaram-se TPSC1 (449

mg, 1,48 mmol), DMAP (180 mg, 1,48 mmol) e TEA (374 mg, 3,70 mmol) a T.A. A mistura foi agitada em T.A. de um dia para o outro. Adicionou-se NH_4OH (15 mL), e agitou-se a mistura durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica com PE:EA = 8:1 a 1:1 para obter o incipiente (380 mg, bruto), que foi dissolvido em DCM anídrico (10 mL). Uma mistura de MMTrCl (695 mg, 2,25 mmol) e AgNO_3 (380 mg, 2,25 mmol) foi adicionada a T.A., e a mistura foi agitada em T.A. de um dia para o outro. O sólido foi filtrado e lavado com DCM. O filtrado foi lavado com salmoura e seco com Na_2SO_4 . A fase orgânica concentrada foi purificada em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 8:1 a 2:1) para obter 40-9 na forma de um sólido amarelo (460 mg, 81,33%).

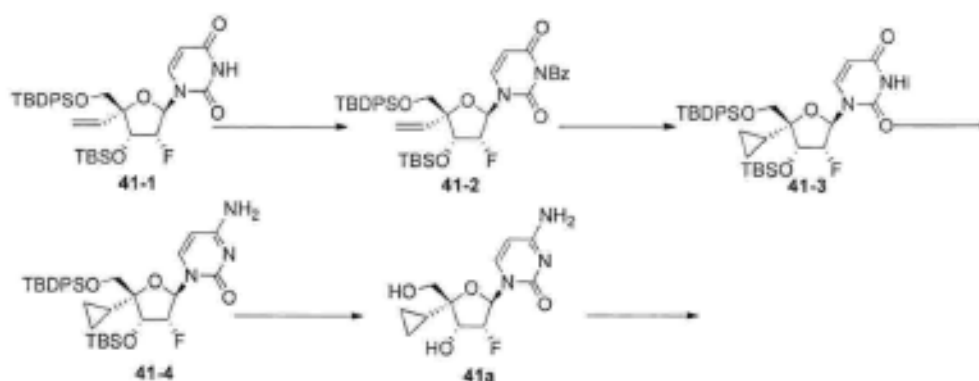
[00378] Preparo de (40-10): A uma solução agitada do com posto 40-9 (450 mg, 0,61 mmol) em acetona, adicionaram-se formiato de amônio (1,29 g, 20,6 mmol, em porções) e paládio a 10% em carbono (1,0 g). Manteve-se a mistura sob refluxo durante 12 horas. O catalisador foi filtrado e lavado com acetona. O filtrado foi diluído com EA e lavado com salmoura. A fase orgânica concentrada foi purificada por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 100:1 a 15:1) para obter 40-10 na forma de um sólido branco (250 mg, 72,8%). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 M Hz) δ 8,56 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 a 7,28 (m, 12 H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,03 a 6,08 (m, 1 H), 5,84 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 5,33 a 5,35 (m, 1 H), 4,97 a 5,18 (m, 1 H), 4,86 a 4,90 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,54 a 3,57 (m, 2 H), 1,28 (dd, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 25,6 Hz, 3 H). ES1-MS: m/z 563,50 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00379] Preparo de (40a): Dissolveu-se 40-10 (101 mg, 0,179 mmol) em HOAc a 80% (20 mL) em T.A. Agitou-se a mistura a 50° C durante 5 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi co-evaporado com tolueno duas vezes. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para obter 40a na forma de um sólido branco (36,6 mg, 70,26%). RMN de ^1H (CD $_3$ OD, 400 MHz) δ 7,98 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,20 a 6,24 (m, 1 H), 5,92 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 5,17 a 5,30 (m, 1 H), 4,99 a 5,14 (m, 1 H), 4,51 a 4,86 (m, 1 H), 3,78 (d, J = 1,6 Hz, 2 H), 1,35 a 1,43 (m, 3 H). ESI-MS: m/z 291,84 [M + H] $^+$, 582,81 [2M + H] $^+$.

EXEMPLO 40

Preparo do Composto (41a)



[00380] Preparo de (41-2): A uma solução de 41-1 (3 g, 4,8 mmol) em DCM anídrico (50 mL), adicionaram-se BzCl (1,3 g, 9,6 mmol), DMAP (1,1 g, 9,6 mmol) e NEt $_3$ (4 mL) a T.A. Agitou-se a reação em T.A. durante 2 horas. Adicionou-se água, e agitou-se a reação por mais 1 hora. A mistura foi diluída com DCM (150 mL) e lavada com água, HCl a 0,1 M e NaHCO $_3$ aquoso saturado. O solvente foi removido, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 25% em PE) para obter 41-2 na forma de um sólido amarelo (2,8 g, 80,0%).

[00381] Preparo de (41-3): Uma mistura de 41-2 (2,6 g, 3,6 mmol) e Pd(OAc) $_2$ (100 mg) em DCM (50 mL) foi suspensa em uma solução de CH $_2$ N $_2$ em Et $_2$ O (gerada pelo procedimento padrão, 350 mL) a -78° C. Agitou-se a reação em T.A. de um dia para o outro. A mistura foi resfriada bruscamente com HOAc, e a reação foi agitada por mais 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc (150 mL) e lavada com água e NaHCO $_3$ aquoso saturado. O solvente foi removido, e o incipiente foi

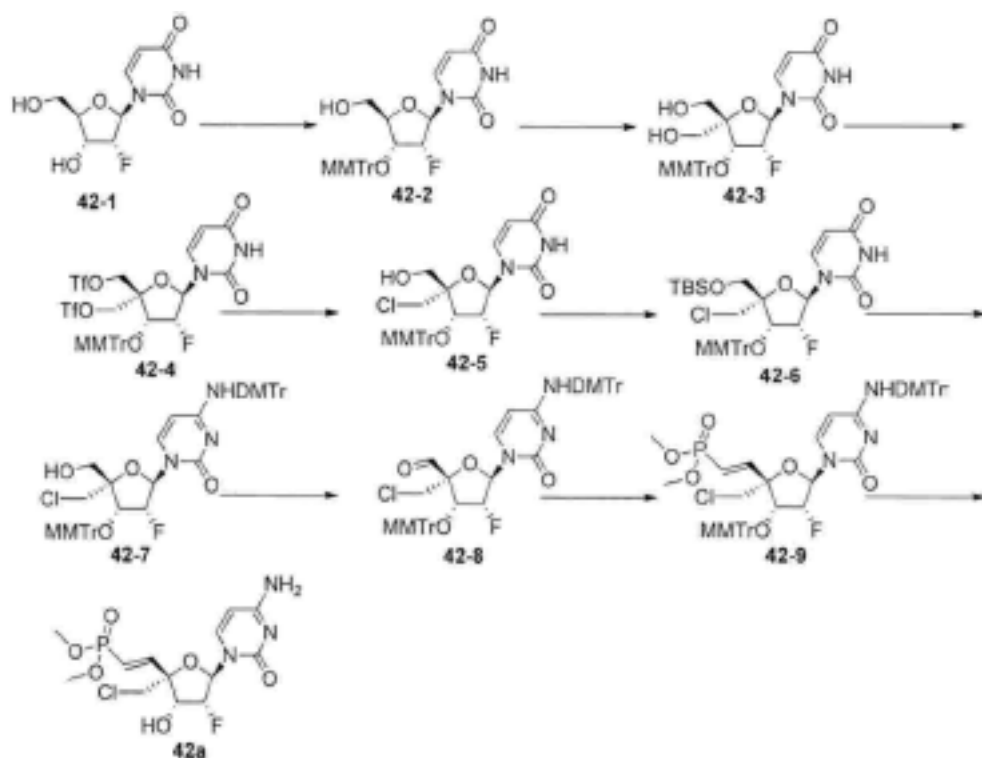
dissolvido em NH_3/MeOH (sat., 100 mL). Agitou-se a reação em T.A. de um dia para o outro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 25% em PE) para obter 41-3 na forma de um sólido amarelo (800 mg, 35,2%).

[00382] Preparo de (41-4): A uma solução de P2441 (800 mg, 1,3 mmol) em CH_3CN anídrica (50 mL), adicionaram-se TPSC1 (755 mg, 2,5 mmol), DMAP (305 mg, 2,5 mmol) e NEt₃ (400 mg, 4 mmol) a T.A. Agitou-se a reação em T.A. durante 2 horas. Adicionou-se NH_4OH (25 mL), e a reação foi agitada por mais 1 hora. A mistura foi diluída com DCM (150 mL) e lavada com água, HCl a 0,1 M e NaHCO_3 aquoso saturado. O solvente foi removido, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 25% em PE) para obter 41-4 na forma de um sólido amarelo (340 mg, 42,5%).

[00383] Preparo de (41a): A uma solução de 41-4 (200,0 mg,) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH_4F (600 mg). A reação foi mantida sob refluxo durante 24 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 15:1) para obter 41a (50,0 mg, 55,9% mg) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 M Hz) δ 8,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,01 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1 H), 5,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,04 a 4,89 (m, 1 H), 4,52 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 19,6$ Hz, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 1,00 a 0,94 (m, 1 H), 0,54 a 0,30 (m, 4H); ESI-MS: m/z 285,82 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 570,84 [$2\text{M} + \text{H}$]⁺.

EXEMPLO 41

Preparo do Composto (42a)



[00384] Preparo de (42-2): A uma solução de 42-1 (50 g, 203 mmol) em piridina anídrica (200 mL), adicionou-se TBDPSCl (83,7 g, 304 mmol, 1,5 eq). Agitou-se a reação de um dia para o outro em T.A. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para obter um xarope, que foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio e concentrada para obter 5'-OTBDPS éter na forma de uma espuma branca (94 g). Dissolveu-se o éter bruto em DCM anídrico (300 mL), e adicionaram-se nitrato de prata (66,03 g, 388,4 mmol, 2,0 eq) e colidina (235 mL, 1,94 mol, 10 eq). Agitou-se a mistura em T.A., e adicionou-se MMTTrCl (239,3 g, 776,8 mmol, 4 eq). Depois de agitada de um dia para o outro em T.A., a mistura foi filtrada através de terra diatomácea, e o filtrado foi diluído com MTBE. A solução foi lavada sucessivamente com ácido cítrico a 1 M, salmoura diluída e bicarbonato de sódio a 5%. A solução orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada a vácuo para obter o intermediário totalmente protegido na forma de uma espuma amarela. O intermediário bruto foi dissolvido em THF anídrico (250 mL) e tratado com TBAF (60 g, 233 mmol, 1,2 eq).

A mistura foi agitada durante 2 horas em T.A., e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi posto em acetato de etila e salmoura lavada. Depois de secá-lo com sulfato de magnésio, o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter 42-2 na forma de uma espuma branca (91 g, 86,4%).

[00385] Preparo de (42-3): A uma solução de 42-2 (13,5 g, 26 mmol) em DCM (100 mL), adicionou-se piridina (6,17 mL, 78 mmol, 3 eq). Resfriou-se a solução até 0o C e adicionou-se periodinano de Dess-Martin (33,8 g, 78 mmol, 3 eq). A mistura foi agitada durante 4 horas em T.A. e resfriada bruscamente com adição de uma solução aquosa de Na₂S₂O₃ a 4%/bicarbonato de sódio a 4% (a pH 6, -150 mL). A mistura foi agitada por mais 15 minutos. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura diluída e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em dioxano (100 mL), e a solução foi tratada com formaldeído aquoso a 37% (21,2 g, 10 eq) e hidróxido de sódio aquoso a 2 N (10 eq). Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl saturado (~150 mL), e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e bicarbonato de sódio a 5%. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (MeOH:DCM = 100:1~50:1) para obter 42-3 na forma de uma espuma branca (9,2 g, 83,6%).

[00386] Preparo de (42-4): 42-3 (23 g, 42,0 mmol) foi co-evaporado com tolueno duas vezes. O resíduo foi dissolvido em DCM anídrico (250 mL) e piridina (20 mL). A solução foi resfriada até -35° C. Adicionou-se anidrido trifílico (24,9 g, 88,1 mmol, 2,1 eq) gota a gota durante 10 minutos. A essa temperatura, a reação foi agitada durante 40 minutos e, então, resfriada bruscamente com água (50 mL) a 0o C. A mistu-

ra foi agitada durante 30 minutos e extraída com EA (150 mL x 2). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e filtrada através de uma camada de gel de sílica. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA - 100:1~1:1) para obter 42-4 na forma de uma espuma marrom (30,0 g, 88,3%).

[00387] Preparo de (42-5): 42-4 (30 g, 36,9 mmol) foi co-evaporado duas vezes com tolueno e dissolvido em DMF anídrico (150 mL). A solução foi resfriada até 0°C, e tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 1,5 g, 40,6 mmol). Agitou-se a reação em T.A. durante 1 hora. Adicionou-se cloreto de lítio (4,6 g, 110,7 mmol, 3 eq). Manteve-se a agitação durante 2 horas até a LCMS indicar a conversão completa do intermediário anidro triflato no composto anidro-cloro. A mistura foi posta em 100 mL de cloreto de amônio meio saturado e acetato de etila. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura diluída e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em THF (150 mL), e a solução foi tratada com hidróxido de sódio aquoso a 1 N (-41 mL, 40,1 mmol, 1,1 eq). A mistura foi agitada em T.A. durante 1 hora. A reação foi diluída com bicarbonato de sódio meio saturado (~60 mL) e extraída com EA. A fase orgânica foi seca (sulfato de magnésio) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 300:1-60:1) para obter 42-5 na forma de uma espuma amarela (18,3 g, 87,6%).

[00388] Preparo de (42-6): A uma solução de 42-5 (18,3 g, 32,33 mmol) em DMC anídrico (150 mL), adicionou-se TBSCl (17,7 g, 64,6 mmol) e imidazol (6,6 g, 97 mmol). Agitou-se a reação de um dia para o outro em T.A. A reação foi diluída com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com 30 Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 300:1~80:1) para obter 42-6 na forma de uma

espuma branca (18,4 g, 83,7%).

[00389] Preparo de (42-7): Uma solução de 42-6 (18,4 g, 27,1 mmol), DMAP (6,6 g, 54,0 mmol) e TEA (5,4 g, 54,0 mmol) em MeCN (450 mL) foi tratada com cloreto de 2,4,6-triisopropilbenzenossulfonila (16,3 g, 54,0 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 3 horas. Adicionou-se NH_4OH (70 mL), e agitou-se a mistura durante 2 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1$ a $15:1$) para obter o incipiente (18,0 g). O incipiente foi dissolvido em DCM anídrico (150 mL). Adicionaram-se colidina (8,1 g, 66,3 mmol, 2,5 eq), nitrato de prata (4,5 g, 26,5 mmol, 1,0 eq) e DMTrCl (13,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq). Agitou-se a reação de um dia para o outro a T.A. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea. O filtrado foi lavado com salmoura e extraído com DCM. A camada orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($\text{PE}:\text{EA} = 60:1$ a $3:1$) na forma de uma espuma amarela. Dissolveu-se a espuma em THF (150 mL) e adicionou-se TBAF (10,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq). Agitou-se a reação em T.A. Depois de concentrada, a mistura foi lavada com salmoura e extraída com EA. A camada orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($\text{PE}:\text{EA} = 60:1\text{-EA}$) para obter 42-7 na forma de uma espuma amarela (21,3 g, 92,4%).

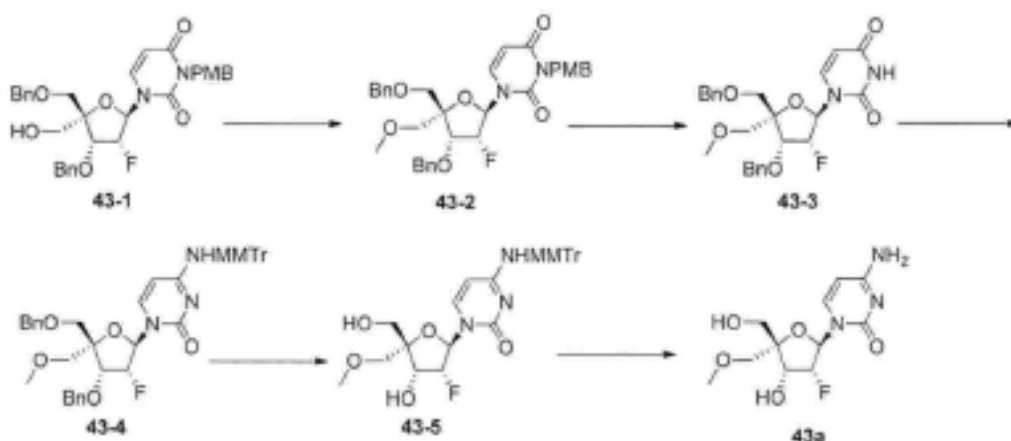
[00390] Preparo de (42-8): A uma solução de 42-7 (2,0 g, 2,3 mmol) em DCM anídrico (20 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (1,95 g, 4,6 mmol) a 0°C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação em T.A. durante 5 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com uma mistura de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso saturado e NaHCO_3 aquoso saturado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica ($\text{PE}:\text{EtOAc} = 2:1$) para obter 42-8 (1,8 g, 90%) na forma de um sólido amarelo.

[00391] Preparo de (42-9): A uma solução de tetrametil metilenodifosfonato (390 mg, 18,8 mmol) em THF anídrico (10 mL), adicionou-se NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação a 0o C durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de 42-8 (1,2 g, 1,4 mmol) em THF anídrico (10 mL) gota a gota a 0o C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com NH4Cl aquoso saturado, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM; MeOH = 150: 1) para obter 42-9 (1,2 g, 88,2%) na forma de um sólido amarelo. RMN de 1H (DMSO-d6, 400 M Hz) δ 8,51 (s, 1 H), 7,46 a 7,09 (m, 22 H), 6,88 a 6,82 (m, 6 H), 6,62 (q, J1 = 17,2 Hz, J2 = 22,4 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,86 a 5,75 (m, 2 H), 5,43 (d, J= 25,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J1 = 4,8 Hz, J2 = 21,2 Hz, 1 H), 4,45 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,72 (s, 9 H), 3,53 (q, J1 = 11,2 Hz, J2 = 16,0 Hz, 6 H); ESI-MS: m/z 971,59 [M + H]⁺.

[00392] Preparo de (42a): Uma solução de 42-9 (300 mg) em HOAc a 80% (26 mL) foi agitada a 80° a 90° C durante 2 horas. O solvente foi removido, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 20:1) para obter 42a (70 mg, 57% mg) na forma de um sólido branco. RMN de 1H (DMSO-d6, 400 M Hz) δ 7,61 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, J= 15,2 Hz, 2 H), 6,72 (q, J1 = 17,6 Hz, J2 = 24,4 Hz, 1 H), 6,23 (d, J= 6,0 Hz, 1 H), 5,99 a 5,85 (m, 2 H), 5,74 (q, J= 7,2 Hz, 1 H), 5,37 a 5,21 (m, 1 H), 4,69 a 4,61 (m, 1 H), 3,96 (d, J= 12,4 Hz, 1 H), 3,82 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 6,72 (q, J1 = 5,2 Hz, J2 = 10,8 Hz, 6 H); ESI-MS: m/z 397,81 [M + H]⁺.

EXEMPLO 42

Preparo do Composto (43a)



[00393] Preparo de (43-2): A uma solução agitada de 43-1 (3,8 g, 6,6 mmol) em DMF anídrico (20 mL), adicionou-se NaH (2,2 g), seguido por CH₃I (9,3 g, 66 mmol) a 0o C. Manteve-se a agitação em T.A. de um dia para o outro. A mistura foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura foi diluída com EA e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE:EA = 2:1) para obter 43-2 (3,0 g, 70%) na forma de um sólido branco.

[00394] Preparo de (43-3): Uma mistura de 43-2 (3,0 g, 5,1 mmol) e CAN (5,56 g, 10,2 mmol) em uma solução de MeCN:água a 3:1 (16 mL) foi agitada em T.A. de um dia para o outro. A solução foi diluída com salmoura (10 mL) e extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secos e evaporados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em sílica (PE:EA = 1:1) produziu 43-3 na forma de um sólido amarelo (1,71 g, 72%).

[00395] Preparo de (43-4): A uma solução agitada de 43-3 (1,7 g, 3,6 mmol) em MeCN anídrica (50 mL), adicionaram-se TPSC1 (2,2 g, 7,2 mmol), DMAP (880 mg, 7,2 mmol) e TEA (1,1 g, 10,8 mmol) em T.A. A mistura foi agitada em T.A. de um dia para o outro. Adicionou-se NH₄OH (25 mL), e agitou-se a mistura durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica

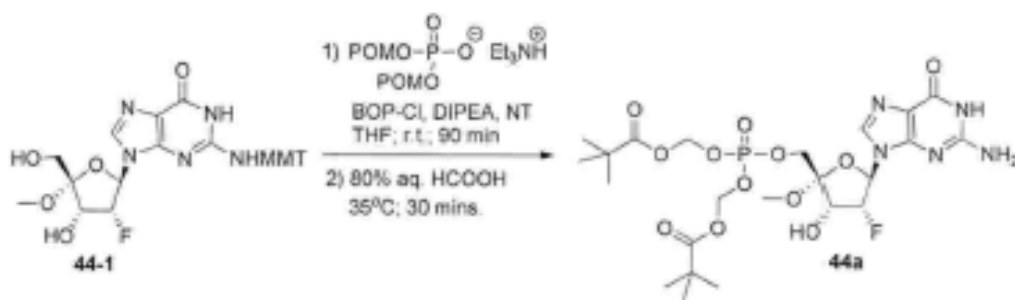
(PE:EA = 8:1 a 2:1) para obter o intermediário (1,4 g). Dissolveu-se o intermediário em DCM anídrico (30 mL) e adicionaram-se MMTTrCl (1,6 g, 5,2 mmol), AgNO₃ (1,4 g, 7,8 mmol) e colidina (1,57 g, 13 mmol). A mistura foi agitada em T.A. de um dia para o outro. O sólido foi filtrado e lavado com DCM. O filtrado foi lavado com salmoura e seco com Na₂SO₄. A fase orgânica concentrada foi purificada em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 3:2) para obter 43-4 (1,1 g, 57,9%) na forma de um sólido branco.

[00396] Preparo de (43-5): A uma solução agitada de 43-4 (550 mg, 0,74 mmol) em acetona, adicionaram-se formiato de amônio (1,0 g, 15,8 mmol, em porções) e paládio 10% em carbono (1,0 g). A mistura foi mantida sob refluxo por 48 horas. O catalisador foi filtrado e lavado com acetona. O filtrado foi diluído com EA, lavado com salmoura e seco. A fase orgânica concentrada foi purificada por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 50:1) para produzir 43-5 (330 mg, 72%).

[00397] Preparo de (43a): Dissolveu-se 43-5 (200 mg, 0,36 mmol) em CH₃COOH a 80% (20 mL) em T.A. Agitou-se a mistura a 60°C durante 12 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 10:1), e o sólido resultante foi lavado com DCM para obter P27-2 puro na forma de um sólido branco (44 mg, 42%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,02 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 6,14 (dd, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 15,2 Hz, 1 H), 5,88 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 5,10 (ddd, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 5,2 Hz, J₃ = 53,6 Hz, 1 H), 4,47 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 14,8 Hz, 1 H), 3,84 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 3,70 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 3,58 a 3,64 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 290 [M + H]⁺.

EXEMPLO 43

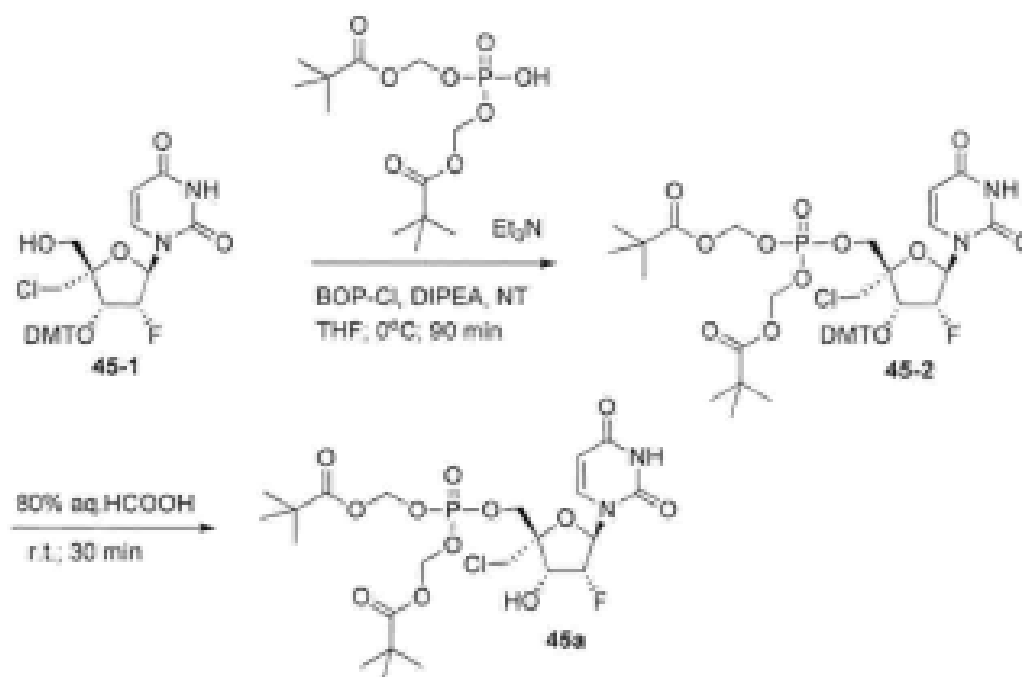
Preparo do Composto (44a)



[00398] A uma solução de bis(POM) fosfato de trietilamônio (0,3 mmol, preparado a partir de 100 mg de bis(POM)fosfato e 50 μL de Et_3N) em THF (3 mL), adicionou-se o nucleosídeo 44-1 (150 mg; 0,26 mmol). A mistura foi resfriada em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se diisopropiletil amina (0,18 mL; 4 equiv), seguida por BOP-Cl (132 mg; 2 equiv) e 3-nitro-1,2,4-triazol (59 mg; 2 equiv). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 90 minutos e, então, diluída com CH_2Cl_2 (30 mL) e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas de volta com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi seco (Na_2SO_4) e evaporado, e o resíduo purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ (gradiente de 3% a 10%). A mistura de produtos obtida foi tratada durante 30 minutos a 35°C com HCOOH aquoso a 80% e, então, evaporada e co-evaporada com tolueno. O resíduo evaporado foi purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente de 5% a 10%) para obter 44a (8 mg, 5%). RMN de ^{31}P (DMSO-d_6): δ -5,07. MS: $m/z = 668$ ($\text{M}+46-1$).

EXEMPLO 44

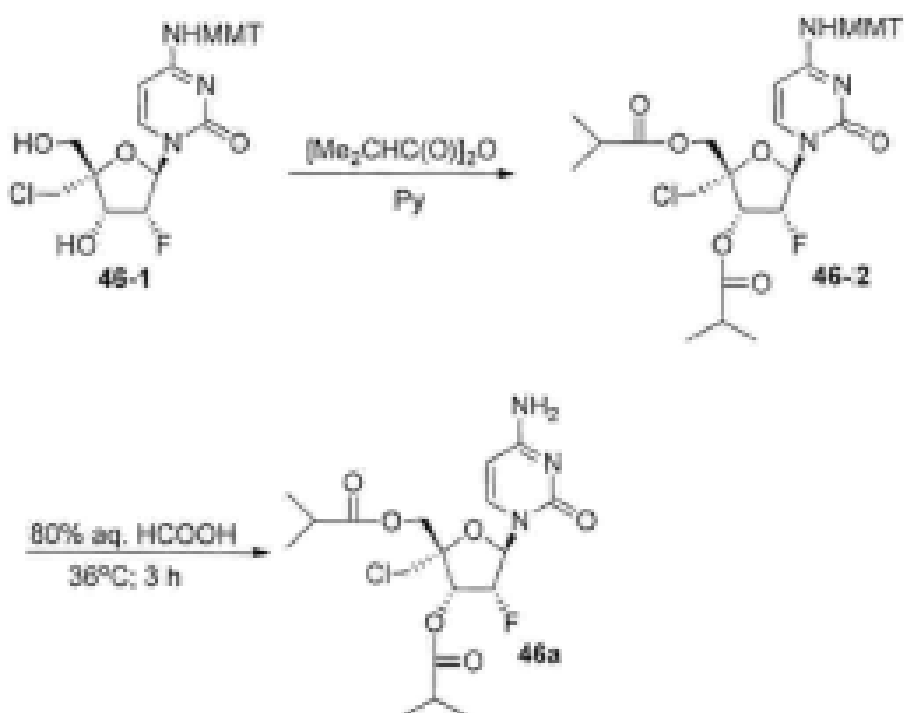
Preparo do Composto (45a)



[00399] Preparo de (45-2): A uma solução de bis(POM)fosfato de trietilamônio (0,3 mmol, preparado a partir de 233 mg de bis(POM)fosfato e 0,1 μL de Et_3N) em THF (8 mL), adicionou-se o nucleosídeo 45-1 (253 mg; 0,42 mmol), seguido por diisopropil etil amina (0,36 mL; 5 equiv), BOP-Cl (268 mg; 2,5 equiv) e 3-nitro-1,2,4-triazol (120 mg; 2,5 equiv). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (40 mL) e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas de volta com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi seco (Na_2SO_4), evaporado e o resíduo foi purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de hexanos/ EtOAc (gradiente de 40% a 100%) para produzir 45a (180 mg, 47%).

[00400] Preparo de (45a): Agitou-se uma solução do composto 45-2 (0,12 g; 0,13 mmol) em HCOOH aquoso a 80% (8 mL) durante 30 minutos em T.A. A mistura foi evaporada, co-evaporada com tolueno e purificada em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente de 4% a 10%) para produzir 45a (55 mg, 70%). RMN de ^{31}P ($\text{DMSO}-d_6$): δ -4,36. MS: m/z = 647 ($\text{M}+46-1$).

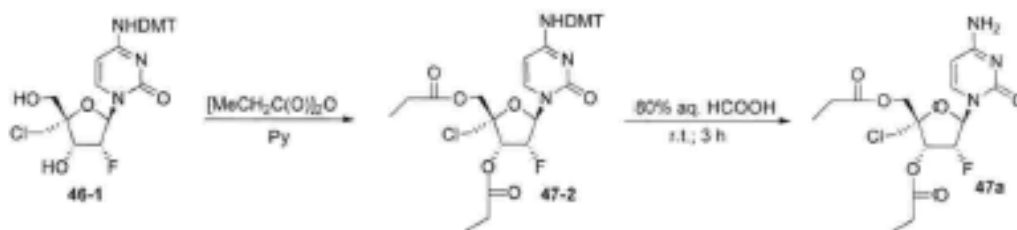
EXEMPLO 45

Preparo do Composto (46a)

[00401] Preparo de (46-2): Uma mistura de 46-1 (170 mg; 0,3 mmol) em piridina (3 mL) e anidrido isobutírico (0,1 mL; 2 equiv) foi agitada de um dia para o outro em T.A. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc (30 mL) e NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca (Na_2SO_4). O resíduo foi purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema 10 solvente de hexanos/EtOAc (gradiente de 30% a 100%) para produzir 46-2 (180 mg, 85%).

[00402] Preparo de (46a): Aqueceu-se uma solução de 46-2 (0,18 g; 0,25 mmol) em HCOOH aquoso a 80% (5 mL) durante 3 horas a 36° C. Em seguida, a mistura foi evaporada, co-evaporada com tolueno e purificada em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente de 4% a 10%) para produzir 46a (75 mg, 70%). MS: $m/z = 434$ (M+I).

EXEMPLO 46Preparo do Composto (47a)

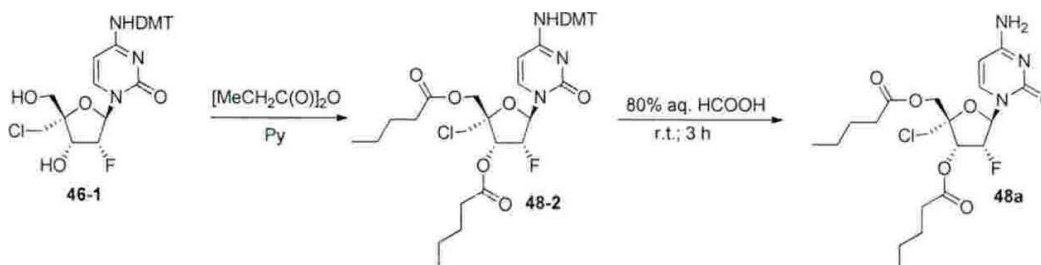


[00403] Preparo de (47-2): Preparou-se 47-2 a partir de 46-1 (274 mg, 0,46 mmol) e anidrido propiônico (0,12 mL, 2 equiv.) em piridina (5 mL) da mesma maneira descrita para 46-2 (260 mg, 80%).

[00404] Preparo de (47a): Tratou-se 47-2 (120 mg, 0,2 mmol) com HCOOH aquoso a 80% em T.A. durante 3 horas. A mistura foi evaporada, co-evaporada com tolueno e purificada em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%) para produzir 47a (62 mg, 75%). MS: m/z = 404 (M-1).

EXEMPLO 47

Preparo do Composto (48a)

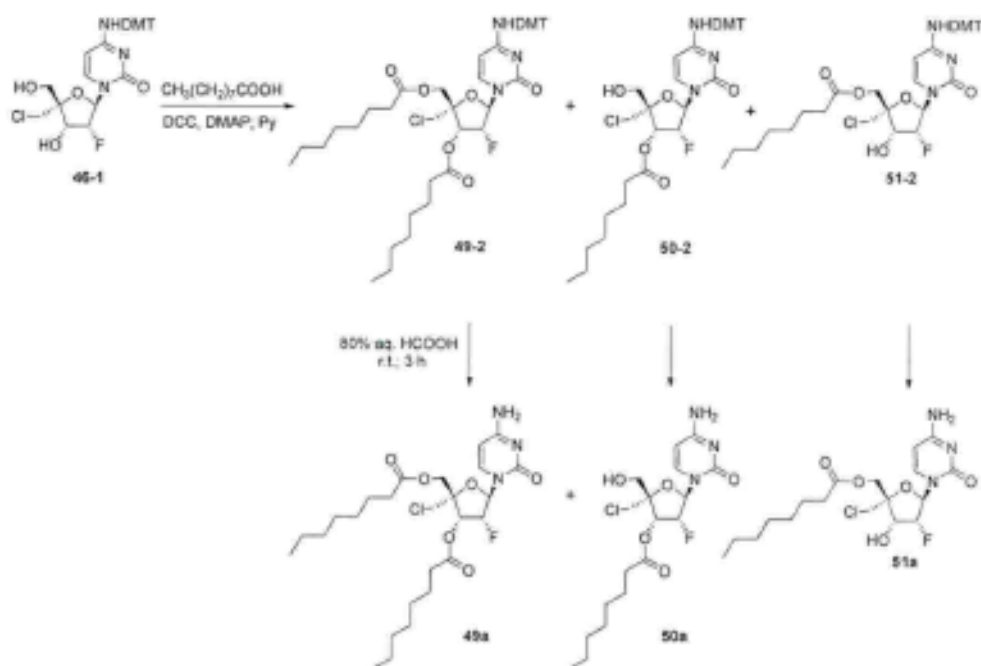


[00405] Preparo de (48-2): Preparou-se 48-2 a partir de 46-1 (150 mg, 0,27 mmol) e anidrido valérico (0,11 mL, 2 equiv.) em piridina (3 mL) da mesma maneira descrita para 46-2 (150 mg, 73%).

[00406] Preparo de (48a): Tratou-se 48-2 (140 mg, 0,18 mmol) com HCOOH aquoso a 80% em T.A. durante 3 horas. A mistura foi evaporada e purificada em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%) para produzir 48a (70 mg, 84%). MS: m/z = 462 (M+1).

EXEMPLO 48

Preparo do Composto (49a), (50a) e (51a)



[00407] Preparo de (49-2), (50-2) e (51-2): A uma solução de 46-1 (1,26 g, 2,12 mmol) em piridina (15 mL), adicionaram-se ácido n-octanoico (0,34 mL, 1,0 equiv.), DCC (60% em xileno; 0,81 mL, 1 equiv.) e DMAP (52 mg; 0,2 equiv.). Agitou-se a mistura resultante durante 6 horas em T.A. A mistura foi evaporada, e o resíduo particionado entre CH_2Cl_2 (100 mL) e NaHCO_3 aquoso saturado (25 mL). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca (Na_2SO_4). O resíduo foi tratado com tolueno. O material sólido foi filtrado, e o filtrado foi purificado em sílica (coluna de 25 g) com um sistema solvente de hexanos/EtOAc (gradiente de 30% a 100%) para produzir 49-2 (0,57 g, 32%), 50-2 (0,18 g, 12%), e 51-2 (0,2 g, 13%).

[00408] Preparo de (49a): Uma mistura de 49-2 (114 mg; 0,13 mmol) em ácido fórmico aquoso a 80% foi agitada durante 3 horas em T.A. A mistura foi evaporada, co-evaporada com tolueno e purificada em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente de 2% a 8%) para produzir 49a (53 mg, 75%). MS: m/z = 544 (M-1).

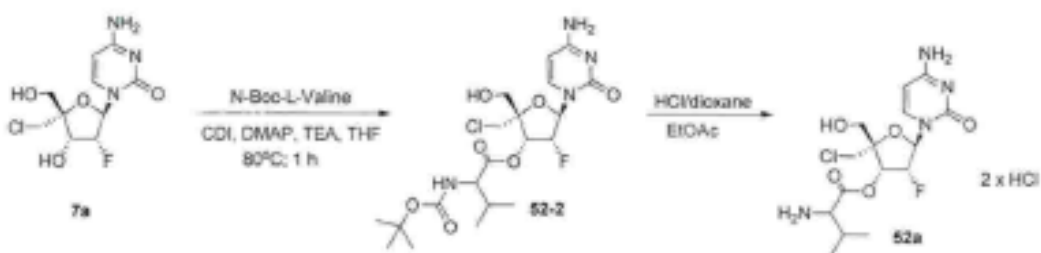
[00409] Preparo de (50a): Preparou-se 50a (44 mg, rendimento de 75%) a partir de 50-2 (104 mg, 0,14 mmol) da mesma maneira descrita

para 49a usando-se um gradiente de 4% a 10% de MeOH em CH₂Cl₂ para a purificação. MS: m/z = 418 (M-1).

[00410] Preparo de (51a): Preparou-se 51a (60 mg, rendimento de 71%) a partir de 50-2 (140 mg, 0,2 mmol) da mesma maneira descrita para 49a usando-se um gradiente de 4% a 10% de MeOH em CH₂Cl₂ para a purificação. MS: m/z = 418 (M-1).

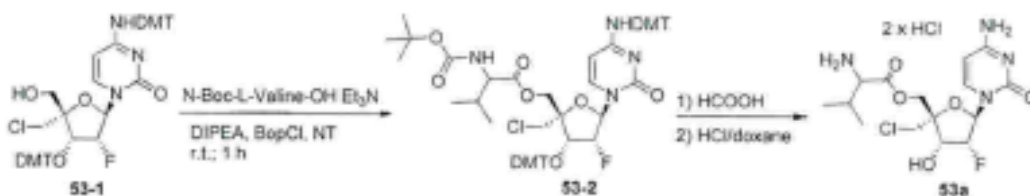
EXEMPLO 49

Preparo do Composto (52a)¹H



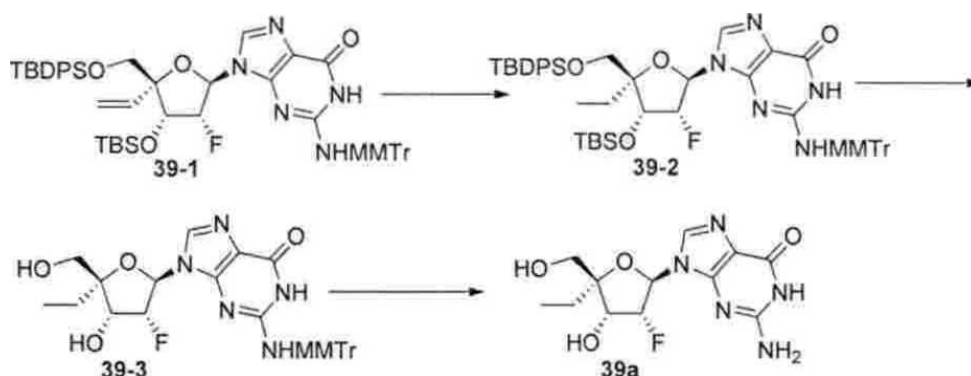
[00411] Preparo de (52-2): Agitou-se uma solução de N-{terc-butoxicarbonil}-L-valina (0,41 g, 1,9 mmol) e carbonildiimidazol (0,31 g, 1,9 mmol) em THF (9 mL) em T.A. durante 1,5 hora. Em seguida, agitou-se a mistura a 40° C durante 20 minutos. A mistura foi adicionada a uma solução de 7a (0,42 g, 1,43 mmol) e DMAP (25 mg, 0,2 mmol) em DMF (8 mL) e TEA (4 mL) a 80° C. A mistura de reação foi agitada a 80° C durante 1 hora e, então, resfriada e concentrada. O resíduo foi particionado entre terc-butil metil éter (100 mL) e água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca (Na₂SO₄). O resíduo foi purificado em sílica (coluna de 25 g) com um sistema solvente de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 2% a 10%) para produzir 52-2 (0,32 g, 90% na mistura com 5'-isômero), que foi repurificado por RP-HPLC (10% a 100% de B; A: água, B: MeOH). Rendimento: 0,25 g (35%).

[00412] Preparo de (52a): Uma solução de 52-2 (0,12 g; 0,24 mmol) em EtOAc (0,6 mL) foi tratada com HCl/dioxano (4 M; 0,6 mL) durante 20 minutos com agitação vigorosa. O precipitado branco foi filtrado, lavado com éter dietílico e seco para produzir 52a na forma do sal de dicloridrato (95 mg; 85%). MS: m/z = 391 (M-1).

EXEMPLO 50**Preparo do Composto (53a)**

[00413] Preparo de (53-2): A uma solução de N-Boc-Val-OH (0,16 g, 0,74 mmol) e Et₃N (0,14 mL, 1,0 mmol) em THF, adicionou-se 53-1. A mistura resultante foi evaporada, co-evaporada com piridina e tolueno e dissolvida em THF (4 mL). Adicionou-se DIPEA (0,38 mL; 2,2 mmol), seguido por BOP-Cl (0,28 g; 1,1 mmol) e 3-nitro-1,2,4-triazol (0,13 g; 1,1 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (40 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas de volta com CH₂Cl₂. O extrato orgânico combinado foi seco (Na₂SO₄), evaporado e o resíduo foi purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de hexanos/Et₃N a 0,5%/EtOAc (gradiente de 20% a 100%) para produzir 53-2 (0,39 g, 81%).

[00414] Preparo de (53a): Uma mistura de 14-2 (0,37 g; 0,33 mmol) e HCOOH aquoso a 80% (10 mL) foi agitada em T.A. durante 3 horas. A mistura foi evaporada, e o resíduo foi particionado entre água e CH₂Cl₂. A camada aquosa foi lavada com CH₂Cl₂ e evaporada. O resíduo sólido foi suspenso em EtOAc (1,5 mL) e tratado com HCl a 4N em dioxano (1,5 mL) com agitação vigorosa. O sólido foi filtrado, lavado com éter dietílico e purificado por RP-HPLC (A: HCOOH a 0,5 N em água, B: HCOOH a 0,5 N em acetonitrila). O sal de ácido fórmico resultante de 5'-O-valin éster foi convertido em sal de dicloridrato de 53a (63 mg, 40%) por suspensão em EtOAc (2 mL) e tratamento com HCl a 4 N/dioxano (2 mL). MS: m/z = 391 (M-1).

EXEMPLO 51Preparo do Composto (39a)

[00415] Preparo de (39-2): Uma solução de 39-1 (1,3 g, 1,4 mmol) em MeOH anídrico (20 mL) foi carregada com Pd/C (1,3 g) e agitada a 25° C sob atmosfera de hidrogênio (1 atm) durante 1 hora. A solução foi filtrada, evaporada à securo e purificada em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para obter 39-2 (1,2 g, 92,3 %) na forma de um sólido branco.

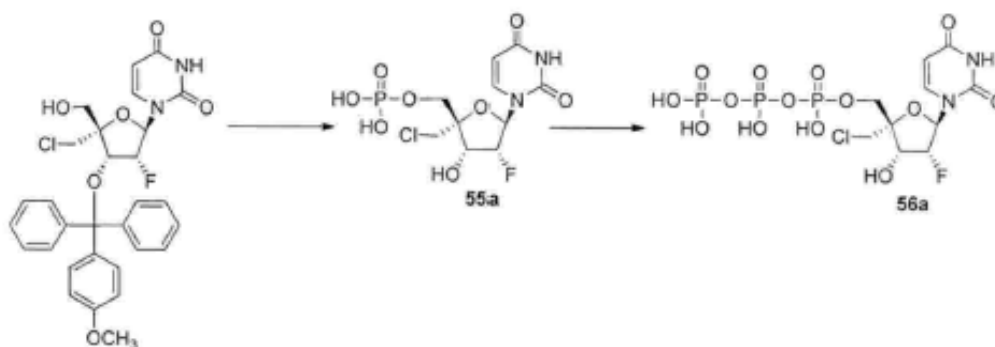
[00416] Preparo de (39-3): A uma solução de 39-2 (1,2 g, 1,3 mmol) em MeOH (40 mL), adicionou-se NH₄F (370 mg, 10 mmol) a 25° C, e agitou-se a mistura a 60° C durante 6 horas. A solução foi filtrada, evaporada à securo e purificada em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1) para obter 39-3 na forma de um sólido branco (249 mg, 30,7%). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1 H), 7,19 a 7,33 (m, 12 H), 6,83 a 6,85 (m, 2 H), 5,50 (dd, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 14,8 Hz, 1 H), 4,19 a 4,88 (m, 1 H), 4,22 (dd, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 16,0 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,41 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 36,8 Hz, 2 H), 1,52 a 1,74 (m, 2 H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3 H); ESI-LCMS: m/z 586,1 [M + H]⁺.

[00417] Preparo de (39a): Uma solução de 39-3 de ácido fórmico a 80%/água a 20% (3 mL) foi mantida em T.A. durante 2 horas e, então, concentrada à securo. O resíduo foi co-evaporado com MeOH/tolueno (3 vezes) e, então, adicionou-se acetato de etila. A suspensão em acetato de etila foi aquecida a 70° C durante 5 minutos. O solvente foi re-

movido usando uma pipeta. Essa lavagem foi repetida 3 vezes. O produto resultante (44 mg) foi adicionalmente purificado em HPLC de fase reversa usando acetonitrila/água como fase móvel para obter 39a (20 mg) na forma de um sólido esbranquiçado. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1 H), 10,82 br, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 5,99 (dd, J = 6,0, 12,8 Hz, 1 H), 5,65 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 5,58, 5,45 (2t, J = 5,2 Hz, 0,5H, 0,5 H), 5,25 (br, 1 H), 4,19 a 4,88 (m, 1 H), 4,22 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 16,0 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,41 (dd, J_1 = 12,0 Hz, J_2 = 36,8 Hz, 2 H), 1,52 a 1,74 (m, 2 H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3 H); ESI-LCMS: m/z 443,6 $[\text{M} + 6\text{-metil-2-heptilamina}]^+$

EXEMPLO 52

Preparo do Composto (55a) e (56a)

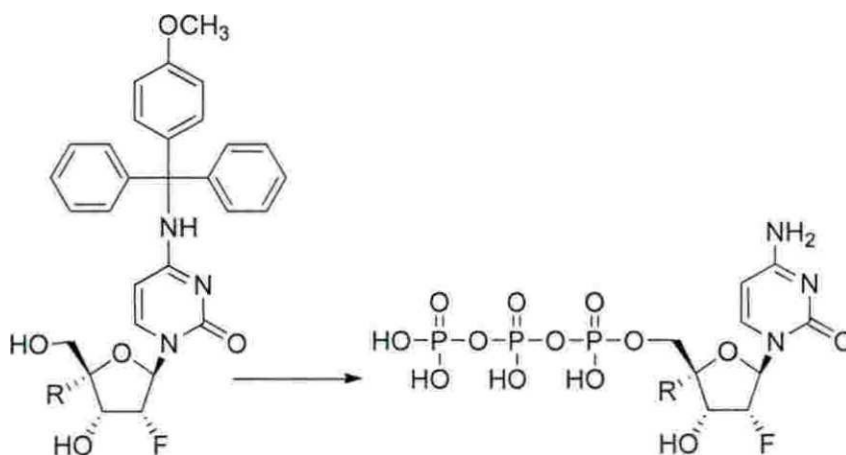


[00418] Dissolveu-se 1,2,4-triazol (21 mg, 0,3 mmol) na mistura de CH₃CN (0,7 mL) e Et₃N (44 μ l, 0,31 mmol). Adicionou-se POCl₃ (9 μ l, 0,1 mmol), e manteve-se a mistura em T.A. durante 20 minutos. O precipitado branco foi filtrado, e o filtrado adicionado ao nucleosídeo seco (28 mg, 0,05 mmol). A reação foi controlada por TLC e monitorada pelo desaparecimento do nucleosídeo inicial. Após a conclusão da reação, adicionou-se tetrabutylamônio sal de pirofosfato (150 mg), seguido por DMF (0,5 mL) para obter uma solução homogênea. Após 1,5 hora em temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (4 mL) e extraída com DCM (2x5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram evaporados, dissolvidos em 5 mL de HCOOH a 80% e deixados de lado durante 2 horas em T.A. A mistura de reação foi concentrada e

distribuída entre água (5 mL) e DCM (5 mL). A fração aquosa foi carregada na coluna HiLoad 16/ 10 com Sefarose Q de Alto Desempenho. A separação foi realizada em um gradiente linear de NaCl de 0 a 1 N em tampão de TRIS a 50 mM (pH 7,5). Obtiveram-se duas frações. A primeira fração, contendo monofosfato (55a), foi eluída em B de 70% a 75%, e o trifosfato (56a) foi eluído em B a 75% a 80%. Ambas as frações foram dessalinizadas por RP-HPLC na coluna HidroRP de 4 microns Synergy (Phe-nominex). Um gradiente linear de metanol de 0% a 30% em tampão de acetato de trietilamônio a 50 mM (pH 7,5) foi usado para eluição. As frações correspondentes foram combinadas, concentradas e liofilizadas 3 vezes para remover o excesso de tampão.

EXEMPLO 53

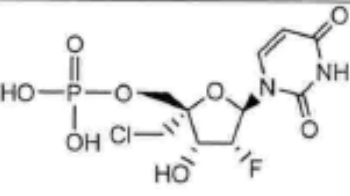
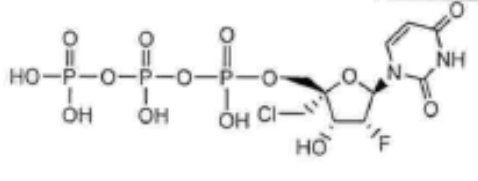
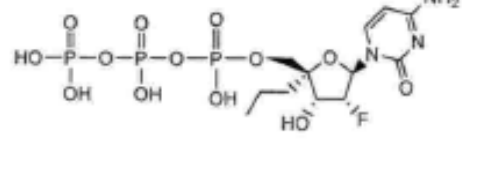
Preparo dos Compostos de (56b) a (56e)

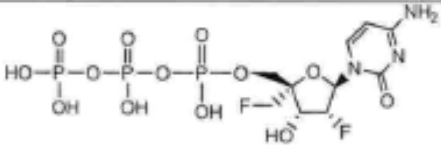
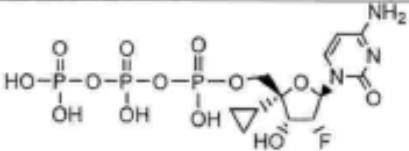
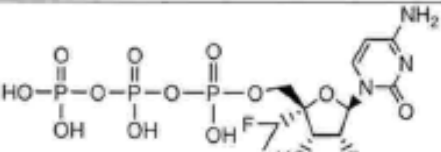


[00419] Dissolveu-se 1,2,4-triazol (21 mg, 0,3 mmol) na mistura de CH₃CN (0,7 mL) e Et₃N (44 0,31 mmol). Adicionou-se POCb (9 µl, 0,1 mmol), e manteve-se a mistura em T.A. durante 20 minutos. O precipitado branco foi filtrado, e o filtrado adicionado ao nucleosídeo seco (28 mg, 0,05 mmol). A reação foi controlada por TLC e monitorada pelo desaparecimento do nucleosídeo inicial. Após a conclusão da reação, adicionou-se tetrabutylamônio sal de pirofosfato (150 mg), seguido por DMF (0,5 mL) para obter uma solução homogênea. Após 1,5 hora em temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (4 mL) e extraída

com DCIVI (2x5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram evaporados, dissolvidos em 5 mL de HCOOH a 80% e deixados de lado durante 4 horas a 38° C. A mistura de reação foi concentrada e distribuída entre água (5 mL) e DCM (5 mL). A fração aquosa foi carregada na coluna HiLoad 16/10 com Sefarose Q de Alto Desempenho. A separação foi realizada em um gradiente linear de NaCl de 0 a 1 N em tampão de TRIS a 50 mM (pH 7,5). Obtiveram-se duas frações. O trifosfato (56b-e) foi eluído em B a 75% a 80%. A dessalinização foi realizada por RP-HPLC na coluna Hidro-RP de 4 microns Synergy (Phenomenex). Um gradiente linear de metanol de 0% a 30% em tampão de acetato de trietilamônio a 50 mM (pH 7,5) foi usado para eluição. As frações correspondentes foram combinadas, concentradas e liofilizadas 3 vezes para remover o excesso de tampão.

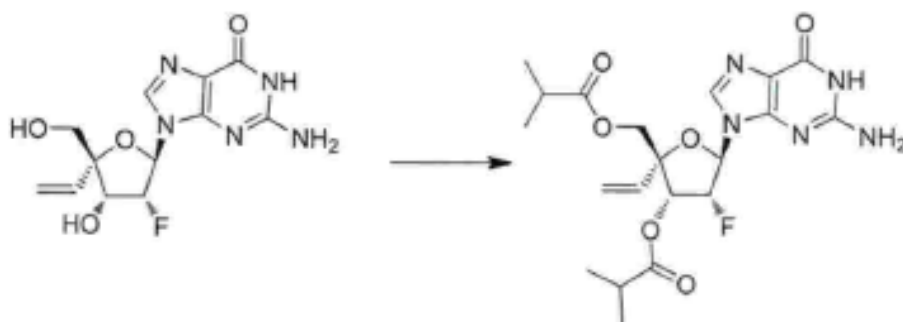
Tabela 3 - Trifosfatos obtidos pelo Exemplo 53

Estrutura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 <p>55a</p>	373,00	+3,64 (s)	NA	NA
 <p>56a</p>	532,95	-6,67 -6,74(d)	-21,87(t)	-11,51 -11,63(d)
 <p>56b</p>	526,05	-6,33 -6,47(d)	-22,48(t)	-11,53 -11,64(d)

Estrutura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 56c	516,00	-63,2(bs)	-22,45(t)	-11,64(d)
 56d	524,4	-10,57 -10,67(d)	-23,31(t)	-11,31 -11,94(d)
 56e	529,8	-6,17(bs)	-21,96(bs)	-11,42(bs)

EXEMPLO 54

Preparo do Composto (57a)

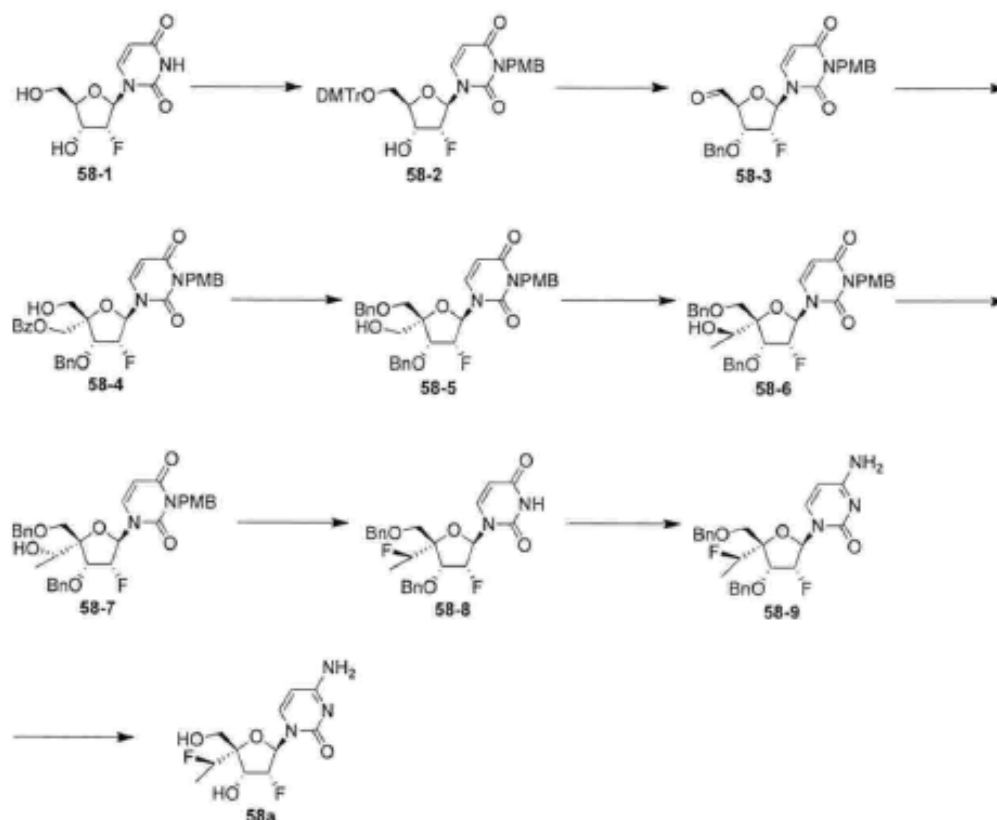


[00420] Dissolveu-se 2,-deóxi-2'-fluoro-4,-C-(etenil)guanosina (25a, 31 mg, 0,1 mmol) em piridina seca (3 mL), Adicionou-se anidrato isobutírico (50 mL, 0,3 mmol). A mistura de reação foi mantida em temperatura ambiente. Após 40 horas, adicionou-se anidrato isobutírico (100 µl, 0,6 mmol) e, então, deixou-se a mistura de reação agir de um dia para o outro. A piridina foi evaporada. O resíduo foi purificado

por cromatografia em gel de sílica usando um gradiente de metanol em DCM de 3% a 10% para produzir 57a (20 mg, 50%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,72 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 6,47 (s, 2 H), 6,18 a 6,13 (dd, 1 H), 5,90 a 5,83 (dd, 1 H), 5,79 a 5,62 (m, 2 H), 5,49 a 5,44 (d, 1 H), 5,35 a 5,32 (d, 1 H), 4,28 a 4,25 (d, 1 H), 4,12 a 4,10 (d, 1 H), 2,60 a 2,45 (m, 2 H), 1,12 a 1,09 (m, 6 H), 1,02 a 0,96 (m, 6 H); m/z 452 (M+1).

EXEMPLO 55

Preparo do Composto (58a)



[00421] Preparo de (58-2): A uma solução de 58-1 (50,0 g, 205 mmol) em piridina (250 mL), adicionou-se DMTrCl (75,0 g, 225,0 mmol). Agitou-se a solução em T.A. durante 15 horas. Adicionou-se MeOH (120 mL), e a mistura foi concentrada à secua sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EA e lavado com água. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada para obter o derivado protegido por DMTr bruto (80,5 g, 89%) na forma de um sólido ama-

relo-claro. Adicionaram-se K_2CO_3 seco (80,52 g, 583,2 mmol) e, então, PMBC1 (31,7 g, 109,2 mmol) a uma solução agitada do derivado protegido por DMTr (80 g, 146 mmol) em DMF anídrico (300 mL). Manteve-se a agitação em temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi monitorada por TLC. A mistura foi diluída com EA e lavada com água. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada para obter 58-2 (98,8 g, 90%) na forma de um sólido amarelo-claro.

[00422] Preparo de (58-3): Adicionaram-se NaH (10,4 g, 260,5 mmol) e BnBr (73,8 g, 434,2 mmol) a uma solução agitada de 58-2 (98,8 g, 147,9 mmol) em DMF anídrico (300 mL), e a agitação foi continuada a 25° C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por TLC. A reação foi resfriada bruscamente com água, extraída com EA e lavada com salmoura. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 3:1) para obter o derivado protegido por Bn (101,1 g, 90%) na forma de um sólido amarelo-claro. O derivado protegido por Bn (101,1 g, 133,4 mmol) foi dissolvido em HOAc a 80% (900 mL) a 25° C. A mistura foi agitada a 25° C de um dia para o outro. A reação foi resfriada bruscamente com MeOH, e o solvente foi removido para produzir o álcool (42,1 g, 70%) na forma de uma espuma branca. A uma solução do álcool (42,1 g, 92,6 mmol) em CH_3CN anídrica (300 mL), adicionou-se IBX (28,5 g, 121,7 mmol) a 25° C. A mistura de reação foi mantida sob refluxo durante 1 hora e, então, resfriada até 0° C. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para obter 58-3 (39,2 g, 93%) na forma de um sólido amarelo.

[00423] Preparo de (58-4): A uma solução de 58-3 (39,2 g, 86,39 mmol) em 1,4-dioxano (250 mL), adicionaram-se CH_2O a 37% (28,1 mL, 345,6 mmol) e solução aquosa de NaOH a 2N (86,4 mL, 172,8 mmol). A mistura foi agitada a 25° C durante 2 horas e, então, neutralizada com AcOH a pH = 7. À reação, adicionaram-se EtOH (200 mL) e $NaBH_4$ (19,7 g, 518,6 mmol). Agitou-se a mistura a 25° C durante 30

minutos. A mistura foi resfriada bruscamente com NH_4Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com EA, e a camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica ($\text{PE}:\text{EA} = 4:1$ a $2:1$) para obter o derivado de diol (25,5 g, 55%) na forma de um sólido branco. A uma solução agitada do derivado de diol (25,5 g, 52,5 mmol) em piridina anídrica (150 mL) e CH_3CN anídrica (150 mL), adicionou-se gota a gota BzCl (6,6 g, 52,47 mmol) a 0°C. Em seguida, agitou-se a mistura a 25°C durante 14 horas. A reação foi resfriada bruscamente com H_2O , e a solução foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EA e lavado com NaHCO_3 . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica ($\text{PE}/\text{EA} = 5:4$) para obter 58-4 (18,1 g, 60%) na forma de uma espuma branca.

[00424] Preparo de (58-5): Adicionaram-se Cs_2CO_3 (30,0 g, 92,0 mmol) e BnBr (10,4 g, 61,3 mmol) a uma solução agitada do composto 58-4 (18,1 g, 30,6 mmol) em DMF anídrico (300 mL), e manteve-se a agitação a 25°C de um dia para o outro. A reação foi resfriada bruscamente com água, extraída com NH_4Cl e lavada com salmoura. O solvente foi removido para obter o derivado protegido por Bz (19,3 g, 95%) na forma de um sólido amarelo-claro. A uma solução agitada do derivado protegido por Bz (19,3 g, 28,4 mmol) em MeOH anídrico (230 mL), adicionou-se NaOMe (24,9 g, 460 mmol) a 25°C durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com AcOH (10 mL) e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica ($\text{PE}/\text{EA} = 1/2$) para obter 58-5 (11,2 g, 54%) na forma de um sólido branco.

[00425] Preparo de (58-6): A uma solução agitada de 58-5 (200 mg, 0,347 mmol) em DCM anídrico (5 mL), adicionou-se DMP (168 mg, 0,674 mmol) a 25°C. Agitou-se a mistura a 25°C durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica ($\text{PE}:\text{EA} = 5:1$ a $1:1$) para obter o derivado de aldeído (161 mg,

81%). A uma solução agitada do derivado de aldeído (200 mg, 0,348 mmol) em THF anídrico (5 mL), adicionou-se MeMgBr (1,0 mL, 1,01 mmol) a -78° C. Agitou-se a mistura a -78° C durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl e extraída com EA. A fase orgânica concentrada foi purificada por cromatografia em coluna (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter 58-6 (135 mg, 65%).

[00426] Preparo de (58-7): A uma solução de 58-6 (900 mg, 1,5 mmol) em DCM, adicionou-se DMP (2,5 g, 6,0 mmol) a 0° C. Depois de agitar a 0° C durante 1 hora, a mistura foi resfriada bruscamente com Na₂S₂O₃. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter o derivado de acetona (700 mg, 78%). A uma solução do derivado de acetona (700 mg, 1,52 mmol) em MeOH, adicionou-se NaBH₄ em porções. Depois de agitá-la a mesma temperatura durante 1 hora, a mistura foi resfriada bruscamente com água. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter 58-7 (500 mg, 71%).

[00427] Preparo de (58-8): A uma solução agitada de DAST (1,39 g, 8,68 mmol) em tolueno anídrico (15 mL), adicionou-se gota a gota uma solução de 58-6 (1,0 g, 1,73 mmol) a -78° C. Agitou-se a mistura a -78° C durante 30 minutos. A solução foi aquecida lentamente a 25° C e continuou-se com a agitação de um dia para o outro. A mistura foi despejada em uma solução de Na₂CO₃ saturada. A fase orgânica concentrada foi purificada em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 4:1) para obter o derivado de flúor (449 mg, 45%). Uma mistura do derivado de flúor (1,20 g, 1,54 mmol) e CAN (3,41 g, 6,23 mmol) em uma solução de MeCN e água a 3:1 (10 mL) foi agitada a 25° C de um dia para o outro. Adicionou-se salmoura (10 mL), e extraiu-se a mistura com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secos e evaporados sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em

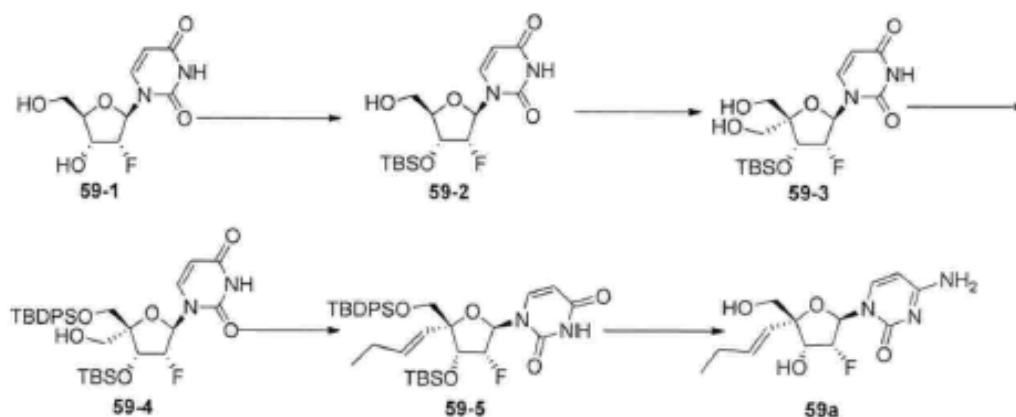
sílica com PE:EA = 10:1 a 2:1 produziu 58-8 na forma de um sólido amarelo (475 mg, 50%).

[00428] Preparo de (58-9): A uma solução agitada de 58-8 (550 mg, 210 mmol) em MeCN anídrica (10 mL), adicionaram-se TPSC1 (725 mg, 2,40 mmol), DMAP (293 mg, 2,40 mmol) e TEA (242 mg, 2,40 mmol) a 25° C. A mistura foi agitada a 25° C de um dia para o outro. Adicionou-se NH₄OH (25 mL), e agitou-se a mistura durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 10:1) para obter 58-9 (300 mg). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,25 a 7,36 (m, 10H), 6,13 (dd, J= 2,8, 16,8 Hz, 1 H), 5,40 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,81 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 4,40 a 4,52 (m, 4H), 3,82 (d, J= 8,8 Hz, 7H), 3,62 (d, J= 9,6 Hz, 7H), 1,35 (dd, J= 2,8, 14,4 Hz, 3 H). ESI-MS: m/z 472,1 [M + H]⁺.

[00429] Preparo de (58a): Uma solução de tricloreto de boro a 1 M em CH₂Cl₂ (3,2 mL; 3,2 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de 58-9 (200 mg, 0,42 mmol) em CH₂Cl₂ anídrico (10 mL) a -78° C. A mistura foi lentamente (em 4 h) aquecida até -30° C e agitada a -30 a -20° C durante 3 horas. Adicionaram-se acetato de amônio (1 g) e MeOH (5 mL), e permitiu-se que a mistura resultante aquecesse até a temperatura ambiente. O solvente foi removido, e o resíduo purificado por RP-HPLC (B de 0% a 60%; A: TEAA aquoso a 50 mM, B: TEAA a 50 mM em MeOH) para produzir 58a (75 mg). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,97 (d, 1 H), 6,20 (dd, 1 H), 5,92 (d, 1 H), 5,22 (dt, 1 H), 4,98 (dq, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 1,40 (dd, 3 H). RMN de ¹⁹F (CD₃OD) δ -205,80 (m, 1 F), -188,54 (m, 1 F). ESI-MS: m/z 290,4 [M - H]⁻.

EXEMPLO 56

Preparo do Composto (59a)



[00430] Preparo de (59-2): A uma solução de 59-1 (100,0 g, 406,5 mmol) em piridina (750 mL), adicionou-se DMTrCl (164,9 g, 487,8 mmol). Agitou-se a solução em T.A. durante 15 horas. Adicionou-se MeOH (300 mL), e a mistura foi concentrada à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (500 mL). A essa solução, adicionaram-se imidazol (44,3 g, 650,4 mmol) e TBSCl (91,9 g, 609,8 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante em T.A. durante 14 horas. A solução da reação foi lavada com NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter o produto bruto na forma de um sólido amarelo-claro. O produto bruto (236,4 g, 356,6 mmol) foi dissolvido em solução aquosa de HOAc a 80% (500 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 15 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com solução de NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e purificada por cromatografia em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 2% em DCM) para obter P3-2 (131,2 g, 89,6%) na forma de um sólido amarelo-claro. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,39 (s, 1 H), 7,88 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 5,89 (dd, J= 18,0 Hz, J= 2,0 Hz, 1 H), 5,64 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 5,21 (dd, J₁ = J₂ = 7,2 Hz, 1H), 5,18 a 5,03 (m, 1 H), 4,37-4,29 (m, 1 H), 3,86 (dd, J= 3,2 Hz, J= 3,2 Hz, 3 H), 3,78 a 3,73(m, 1 H), 3,51 a 3,56 (m, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 0,89 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 802 [M + H]⁺.

[00431] Preparo de (59-3): A uma solução de 59-2 (131,2 g, 364,0 mmol) em CH₃CN anídrica (1.200 mL), adicionou-se IBX (121,2 g, 432,8 mmol) a T.A. A mistura de reação foi mantida sob refluxo durante 3 horas e, então, resfriada até 0° C. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para obter o aldeído bruto (121,3 g) na forma de um sólido amarelo. O aldeído foi dissolvido em 1,4-dioxano (1.000 mL). Adicionaram-se CH₂O a 37% (81,1 mL, 1,3536 mol) e solução aquosa de NaOH a 2 M (253,8 mL, 507,6 mmol). A mistura foi agitada em T.A. durante 2 horas e, então, neutralizada com AcOH a pH = 7. À solução, adicionaram-se EtOH (400 mL) e NaBH₄ (51,2 g, 1,354 mol). A mistura foi agitada em T.A. durante 30 minutos e resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 3% em DCM) para obter 59-3 (51,4 g, 38,9 %) na forma de um sólido branco.

[00432] Preparo de (59-4): A uma solução de 59-3 (51,4 g, 131,6 mmol) em DCM anídrico (400 mL), adicionaram-se piridina (80 ml) e DMTrCl (49,1 g, 144,7 mmol) a 0o C. A reação foi agitada em T.A. durante 14 horas e, então, tratada com MeOH (30 mL). O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 3% em DCM) para obter o intermediário protegido por mono-DMTr na forma de uma espuma amarela (57,4 g, 62,9%). Ao intermediário protegido por mono-DMTr (57,4 g, 82,8 mmol) em CH₂Cl₂ (400 mL), adicionou-se imidazol (8,4 g, 124,2 mmol) e TBDPSCl (34,1 g, 124,2 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 14 horas. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi lavado com salmoura e seco com Na₂SO₄. O solvente foi removido para obter o resíduo (72,45 g) na forma de um sólido branco, que foi dissolvido em solução aquosa de HOAc a 80% (400 mL). Agitou-se a mistura em

T.A. durante 15 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com solução de NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 1% a 2% em DCM) para obter 59-4 (37,6 g, 84,2%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,76 (d, J= 4,0 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J= 1,6 Hz, J= 8,0 Hz, 2 H), 7,66 a 7,64 (m, 2 H), 7,48 a 7,37 (m, 6 H), 6,12 (dd, J= 2,8 Hz, J= 16,8 Hz, 1 H), 5,22 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 5,20 a 5,05 (m, 1 H), 4,74 (dd, J= 5,6 Hz, J= 17,6 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,87 a 3,80 (m, 2 H), 3,56 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 1,16 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 0,14 (s, 6 H).

[00433] Preparo de (59-5): A uma solução de 59-4 (3,0 g, 4,78 mmol) em DCM anídrico (100 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (10,4 g, 23,9 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 5 horas. A mistura foi despejada em solução aquosa de NaHCO₃ e Na₂S₂O₃ (1:1). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anídrico e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EtOAc a 20% em PE) para obter o intermediário (2,5 g, 8,31%) na forma de um sólido branco.

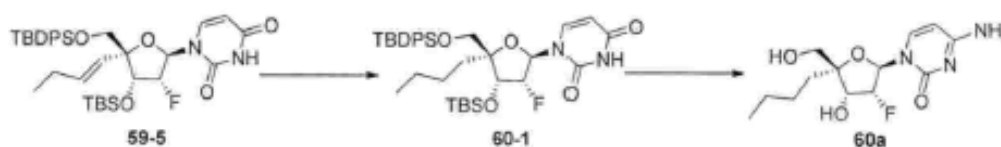
[00434] A uma mistura de bromotrifetil(propil)fosforano (6,45 g, 16,8 mmol) em THF anídrico (3 mL), adicionou-se t-BuOK (16,8 mL, 16,8 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação a 0o C durante 50 minutos. Uma solução do intermediário acima (1,5 g, 2,4 mmol) em THF anídrico (3 mL) foi adicionada gota a gota a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente com solução aquosa de NH₄Cl e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anídrico e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EtOAc a 20% em PE) para obter 59-5 (1,3 g, 83%) na forma de um sólido branco.

[00435] Preparo de (59a): A uma solução de 59-5 (300 mg, 0,45 mmol) em CH₃CN anídrica (2 mL), adicionaram-se TPSC1 (341 mg, 1,13 mmol), DMAP (138 mg, 1,13 mmol) e Net3 (571 mg, 5,65 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas. Adicionou-se NH₄OH (1 mL), e agitou-se a mistura de reação durante 1 hora. A mistura foi diluída com EA e lavada com água. A camada orgânica foi seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 2% em DCM) para obter o derivado de citidina (285 mg, 95,0%) na forma de um sólido branco.

[00436] A uma solução do derivado de citidina (280 mg, 0,43 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH₄F (1,0 g) a T.A. Submeteu-se a mistura de reação a refluxo durante 12 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter 59a (81 mg, 61%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,11 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 5,91 (dd, J= 1,2 Hz, J= 17,6 Hz, 1 H), 5,90 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,57 a 5,59 (m, 2 H), 4,82 a 4,96 (m, 1 H), 4,42 (dd, J= 4,8 Hz, J= 24,4 Hz, 1 H), 3,72 (d, J= 12,4 Hz, 1 H) 3,58 (d, J= 12,4 Hz, 1 H), 2,31 a 2,41 (m, 2 H), 0,99 (t, J= 7,6 Hz, 3 H). ESI-TOF-MS: m/z 300,1 [M + 20 H]⁺.

EXEMPLO 57

Preparo do Composto (60a)



[00437] Preparo de (60-1): A uma solução de 59-5 (450 mg, 0,69 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se Pd/C (200 mg) a T.A. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora em atmosfera de H₂ (balão). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para obter 60-

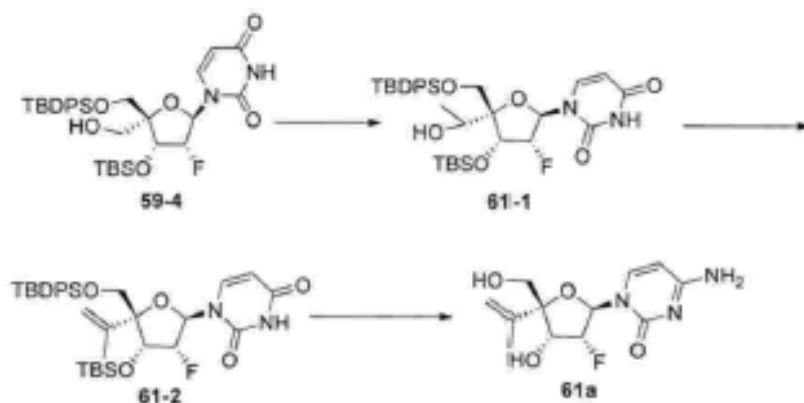
1 bruto (440 mg, 97,1%) na forma de um sólido branco.

[00438] Preparo de (60a): A uma solução de 60-1 (440 mg, 0,67 mmol) em CH₃CN anídrica (2 mL), adicionaram-se TPSC1 (510 mg, 1,68 mmol), DM AP (205 mg, 1,68 mmol) e NEt₃ (338 mg, 3,35 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas. Adicionou-se NH₄OH (1 mL), e agitou-se a reação durante 1 hora. A mistura foi diluída com EA e lavada com água. O solvente foi removido. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 2% em DCM) para obter o derivado de citidina (205 mg, 46,5%) na forma de um sólido branco.

[00439] A uma solução do derivado de citidina (205 mg, 0,31 mmol) em MeOH (6 mL), adicionou-se NH₄F (0,6 g) a T.A. A mistura de reação foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. Depois de resfriá-la à T.A., a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter 60a (59 mg, 62,8 %) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,09 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,01 (dd, J = 3,2 Hz, J= 15,6 Hz, 1 H), 5,89 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 4,95 a 5,12 (m, 1 H), 4,41 (dd, J= 5,2 Hz, J= 17,2 Hz, 1 H), 3,75 (d, J= 12,0 Hz, 1 H) 3,56 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 1,73 a 1,80 (m, 1 H), 1,55 a 1,63 (m, 1 H), 1,40 a 1,46 (m, 4H), 0,92 (t, J= 7,6 Hz, 3 H). ESI-MS: m/z 301,8 [M + H]⁺.

EXEMPLO 58

Preparo do Composto (61a)



[00440] Preparo de (61-1): A uma solução de 59-4 (1,5 g, 2,39 mmol) em DCM anídrico (100 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (5,2 g, 11,95 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 5 horas. A mistura foi despejada em solução de NaHCO₃ e Na₂S₂O₃ e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anídrico e concentrada para obter o intermediário bruto (1,5 g) na forma de um sólido branco.

[00441] A uma solução do intermediário bruto (1,5 g, 2,39 mmol) em THF (12 mL), adicionou-se brometo de metilmagnésio (2,4 mL, 7,2 mmol) gota a gota a 0o C. A mistura resultante foi agitada a 0o C durante 2 horas. Após o material inicial ser consumido, a reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl saturado. A mistura de reação foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada para produzir 61-1 (1,5 g).

[00442] Preparo de (61-2): A uma solução de 61-1 (1,5 g, 2,39 mmol) em DCM anídrico (50 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (4,5 g, 10,6 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. A mistura foi despejada em solução aquosa de 20 NaHCO₃ e Na₂SO₃. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EtOAc a 10% em PE) para obter o intermediário (907 mg, 58,6%) na forma de um sólido branco.

[00443] A uma mistura de bromo(metil)trifenilfosforano (5,0 g, 14 mmol) em THF anídrico (8 mL), adicionou-se t-BuOK (12,6 mL, 12,6 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura em T.A. durante 50 minutos. Uma solução do intermediário acima (900 mg, 1,4 mmol) em THF anídrico (4 mL) foi adicionada gota a gota a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com solução aquosa de NH₄Cl e extraída com DCM. A camada orgânica foi sepa-

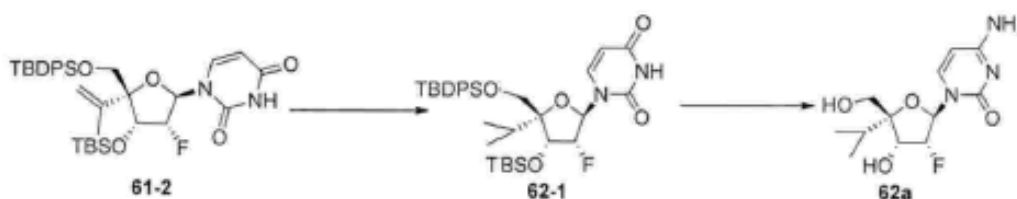
rada, lavada com salmoura, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EtOAc a 5% em PE) para obter 61-2 (700 mg, 78,0%) na forma de um sólido branco.

[00444] Preparo de (61a): A uma solução de 61-2 (298 mg, 0,46 mmol) em CH₃CN anídrica (5,5 mL), adicionaram-se TPSC1 (346,5 mg, 1,14 mmol), DMAP (139,6 mg, 1,14 mmol) e NEt₃ (115,6 mg, 1,14 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas. Adicionou-se NH₄OH (1 mL), e a mistura foi agitada por mais 1 hora. A mistura foi diluída com DCM e lavada com água. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 2% em DCM) para obter o derivado de citidina (250 mg, 85,0%) na forma de um sólido branco.

[00445] A uma solução do derivado de citidina (250 mg, 0,39 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH₄F (1,0 g) a T.A. Manteve-se a reação sob refluxo durante 12 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter 61a (55 mg, 49%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,11 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J= 4,2 Hz, J= 14,0 Hz, 1 H), 5,91 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,10 (dt, J= 4,8 Hz, J= 53,6 Hz, 1 H), 5,13 (brs, 1 H), 5,00 (brs, 1 H), 4,46 (dd, J= 4,8 Hz, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,83 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,54 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 1,84 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 285,9 [M + H]⁺.

EXEMPLO 59

Preparo do Composto (62a)



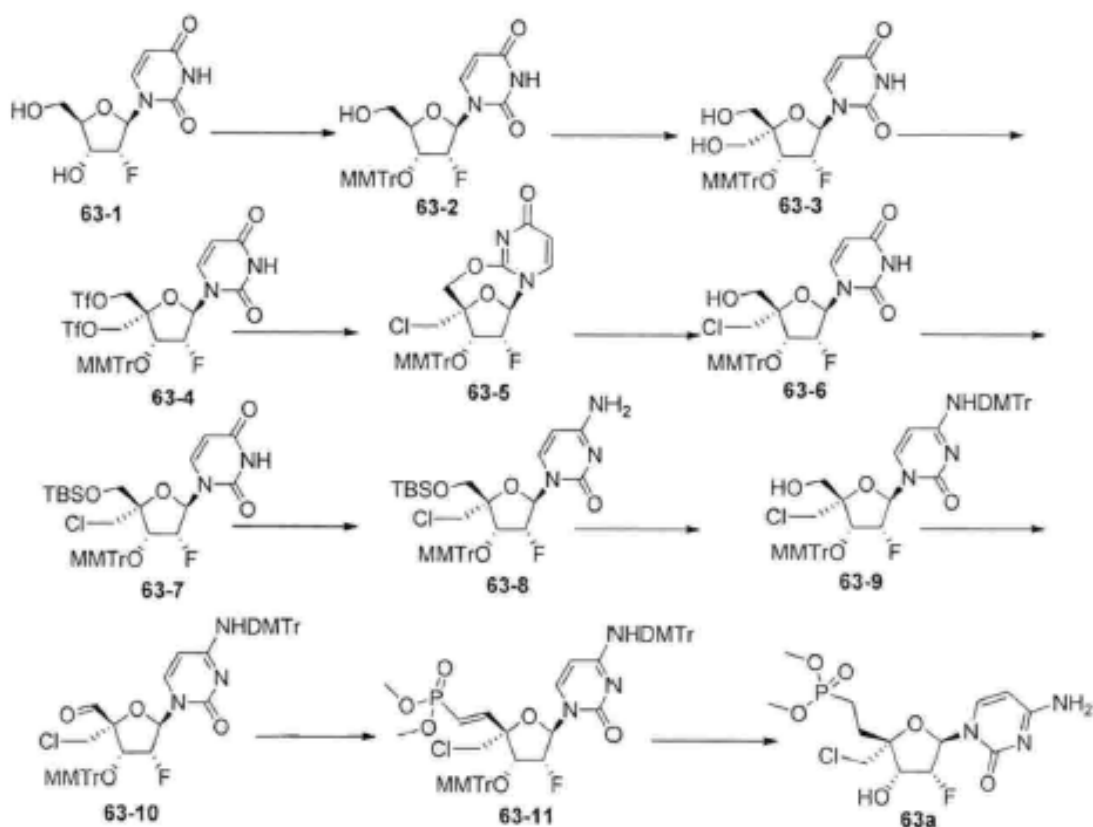
[00446] Preparo de 162-11: A uma solução de 61-2 (400 mg, 0,63 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se Pd/C (400 mg) a T.A. Agitou-se a reação em T.A. durante 5 horas em atmosfera de H₂ (balão). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para obter 62-2 bruto (350 mg, 87%) na forma de um sólido branco.

[00447] Preparo de (62a): A uma solução de 62-1 (350 mg, 0,55 mmol) em CH₃CN anídrica (6 mL), adicionaram-se TPSC1 (414 mg, 1,4 mmol), DMAP (166,8 mg, 1,4 mmol) e NEt₃ (138,1 mg, 1,4 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas. Adicionou-se NH₄OH (1 mL), e agitou-se a reação por mais 1 hora. A mistura foi diluída com EA e lavada com água. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 2% em DCM) para obter o derivado de citidina (300 mg, 85%) na forma de um sólido branco.

[00448] A uma solução do derivado de citidina (300 mg, 0,47 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH₄F (1,5g) a T.A. A mistura de reação foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. Depois de resfriá-la à T.A., a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter 62a (83 mg, 61%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,12 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,22 (dd, J= 6,4 Hz, J= 12,4 Hz, 1 H), 5,94 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,25 (dt, J= 5,6 Hz, J= 54,0 Hz, 1 H), 4,38 (t, J= 4,8 Hz, 1 H), 3,72 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,67 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 2,31 a 2,42 (m, 1 H), 0,99 (2d, J= 7,2 Hz, 6 H). ESI-MS: m/z 287,8 [M + H]⁺.

EXEMPLO 60

Preparo do Composto (63a)



[00449] Preparo de (63-2): A uma solução de 63-1 (50 g, 203 mmol) em piridina anídrica (200 mL), adicionou-se TBDPS-C1 (83,7 g, 304 mmol). Permitiu-se que a reação prosseguisse de um dia para o outro em T.A. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para obter um resíduo. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para obter 5'-OTBDPS éter na forma de uma espuma branca (94 g).

[00450] A uma solução do 5'-OTBDPS éter (94,0 g, 194,2 mmol) em DCM anídrico (300 mL), adicionaram-se nitrato de prata (66,03 g, 388,4 mmol) e colidina (235 mL, 1,94 mol). Agitou-se a mistura em T.A. Após a maior parte do nitrato de prata ser dissolvida (~15 min), a mistura foi resfriada até 0o C. Adicionou-se cloreto de monometoxitritila (239,3 g, 776,8 mmol) na forma de uma porção simples, e agitou-se a mistura de um dia para o outro em T.A. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea, e o filtrado foi diluído com MTBE. A solução foi

lavada sucessivamente com ácido cítrico a 1 M, salmoura diluída e bicarbonato de sódio a 5%. A solução orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada a vácuo para obter o intermediário totalmente protegido na forma de uma espuma amarela.

[00451] O intermediário totalmente protegido foi dissolvido em tolueno (100 mL), e a solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em THF anídrico (250 mL) e tratado com TBAF (60 g, 233 mmol). A mistura foi agitada durante 2 horas em T.A., e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi posto em acetato de etila, e a solução foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Depois de secá-lo com sulfato de magnésio, o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA = 5:1 a 1:1) para obter 63-2 (91 g, 86,4%) na forma de uma espuma branca.

[00452] Preparo de (63-3): A uma solução de 63-2 (13,5 g, 26 mmol) em DCM (100 mL), adicionou-se piridina (6,17 mL, 78 mmol). Resfriou-se a solução até 0°C e adicionou-se periodinano de Dess-30 Martin (33,8 g, 78 mmol, 3 eq) como uma porção simples. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 4 horas a T.A. A reação foi resfriada bruscamente com solução de Na₂S₂O₃ (4%) e solução aquosa de bicarbonato de sódio (4%) (a solução foi ajustada para pH 6, -150 mL). A mistura foi agitada durante 15 minutos. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura diluída e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em dioxano (100 mL), e a solução foi tratada com formaldeído aquoso a 37% (21,2 g, 10 eq) e hidróxido de sódio aquoso a 2 N (10 eq). Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. Após agitar durante 0,5 h em T.A., o excesso de hidróxido de sódio aquoso foi neutralizado com NH₄Cl saturado (-150 mL). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e bicarbonato de sódio a 5%. A fase

orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (MeOH:DCM = 100:1 a 50:1) para obter 63-3 (9,2 g, 83,6%) na forma de uma espuma branca.

[00453] Preparo de (63-4): Co-evaporou-se 63-3 (23 g, 42,0 mmol) com tolueno duas vezes. O resíduo foi dissolvido em DCM anídrico (250 mL) e piridina (20 mL). A solução foi resfriada até -35° C. Adicionou-se anidrido trifílico (24,9 g, 88,1 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Agitou-se a reação durante 40 minutos a -35° C. Quando a TLC (PE:EA = 2:1 e DCM:MeOH = 15:1) demonstrou que a reação estava concluída, a reação foi resfriada bruscamente com água (50 mL) a 0o C. A mistura foi agitada durante 30 minutos e extraída com EA. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e filtrada através de uma camada de gel de sílica. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA = 100:1 a 1:1) para obter 63-4 (30,0 g, 88,3%) na forma de uma espuma marrom.

[00454] Preparo de (63-5): Co-evaporou-se 63-4 (30 g, 36,9 mmol) duas vezes com tolueno. O bis-triflato resultante foi dissolvido em DMF anídrico (150 mL), resfriado até 0°C e tratado com hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 1,5 g, 40,6 mmol, 1,1 eq). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora até que a TLC (DCM:MeOH = 15:1) demonstrasse o desaparecimento do bis-triflato e a formação do intermediário 2,5'-anidro. Adicionou-se cloreto de lítio (4,6 g, 110,7 mmol, 3 eq), e manteve-se a agitação durante 2 horas. A mistura foi posta em 100 mL de cloreto de amônio meio saturado e acetato de etila. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura diluída e concentrada sob pressão reduzida para obter 63-5.

[00455] Preparo de (63-6): Dissolveu-se 63-5 dissolvido em THF (150 mL), e tratou-se a solução com hidróxido de sódio aquoso a 1 N

(-41 mL, 40,1 mmol, 1,1 eq). Agitou-se a mistura em T.A. durante 1 hora. A reação foi monitorada por LCMS. A reação foi diluída com bicarbonato de sódio meio saturado (-60 mL) e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca (sulfato de magnésio) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna (MeOH:DCM = 300:1 a 60:1) produziu 63-6 (18,3 g, 87,6%) na forma de uma espuma amarela.

[00456] Preparo de (63-7): A uma solução de 63-6 (18,3 g, 32,33 mmol) em DMC anídrico (150 mL), adicionaram-se TBS-C1 (17,7 g, 64,6 mmol) e imidazol (6,6 g, 97 mmol). Permitiu-se que a reação continuasse de um dia para o outro a T.A. A reação foi diluída com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 300:1-80:1) produziu 63-7 (18,4 g, 83,7%) na forma de uma espuma branca.

[00457] Preparo de (63-8): Uma solução de 63-7 (18,4 g, 27,1 mmol), DMAP (6,6 g, 54,0 mmol) e TEA (5,4 g, 54,0 mmol) em MeCN (450 mL) foi tratada com cloreto de 2,4,6-triisopropilbenzenossulfonila (TPSC1, 16,3 g, 54,0 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 3 horas. Adicionou-se NH₃ H₂O (70 mL), e agitou-se a mistura durante 2 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH - 100:1 a 15:1) para obter 63-8 (18,0 g) na forma de um sólido amarelo-claro.

[00458] Preparo de (63-9): A uma solução de 63-8 (18,0 g, 26,5 mmol) em DCM anídrico (150 mL), adicionaram-se colidina (8,1 g, 66,3 mmol, 2,5 eq), nitrato de prata (4,5 g, 26,5 mmol, 1,0 eq) e DMTrCl (13,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq). Permitiu-se que a reação continuasse de um dia para o outro em T.A. A mistura foi filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura e extraído com DCM. A camada orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (MeOH:DCM = 300:1 a 60:1) produziu 63-9 (18,3 g, 87,6%) na forma de uma espuma amarela.

tografia em coluna (PE:EA = 60:1 a 3:1) na forma de uma espuma amarela. Dissolveu-se a espuma em THF (150 mL) e adicionou-se TBAF (10,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq). Permitiu-se que a reação continuasse de um dia para o outro em T.A. A mistura foi concentrada, lavada com salmoura e extraída com EA. A camada orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna (PE:EA = 60:1~EA) produziu 63-9 (21,3 g, 92,4%) na forma de uma espuma amarela.

[00459] Preparo de (63-10): A uma solução de 63-9 (2,0 g, 2,3 mmol) em DCM anídrico (20 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (1,95 g, 4,6 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação em T.A. durante 5 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 25 mL) e lavada com uma mistura de Na₂S₂O₃ aquoso saturado e NaHCO₃ aquoso saturado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE:EtOAc = 2:1) para obter 63-10 (1,8 g, 90%) na forma de um sólido amarelo.

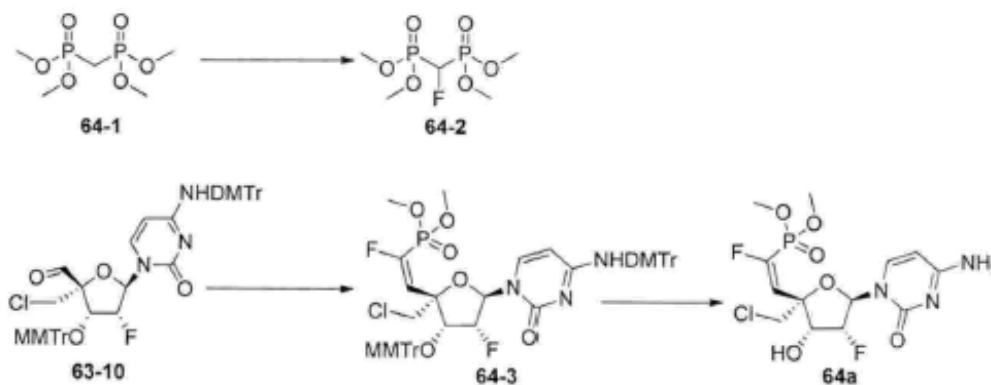
[00460] Preparo de (63-11): A uma solução de tetrametil metilenodifosfonato (390 mg, 18,8 mmol) em THF anídrico (10 mL), adicionou-se NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a reação a 0o C durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de 63-10 (1,2 g, 1,4 mmol) em THF anídrico (10 mL) gota a gota a 0o C. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 150:1) para obter 63-11 (1,2 g, 88,2%) na forma de um sólido amarelo. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 M Hz) δ 8,51 (s, 1 H), 7,46 a 7,09 (m, 22 H), 6,88 a 6,82 (m, 6 H), 6,62 (q, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 22,4 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,86 a 5,75 (m, 2 H), 5,43 (d, J = 25,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 4,8 Hz, J = 21,2 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,72 (s, 9 H), 3,53 (q, J = 11,2 Hz, J = 16,0 Hz, 6 H). ESI-

MS: m/z 971,59 [M + H]⁺.

[00461] Preparo de (63a): Uma solução de 63-11 (1,0 g, 1,03 mmol) em HOAc a 80% (46 mL) foi agitada a 80° a 90° C durante 2 horas. O solvente foi removido, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 20:1) para obter um intermediário (337 mg, 82,3%) na forma de um sólido branco. Dissolveu-se o intermediário em MeOH e adicionou-se Pd/C úmido (300 mg). A mistura de reação foi agitada em atmosfera de H₂ (1 atm) durante 1 hora e, então, filtrada. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 20:1) para obter 63a (192 mg, 63,9% mg) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,60 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,87 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 5,70 (dd, J= 2,0 Hz, J= 21,6 Hz, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 4,67 (dd, J = 5,6 Hz, J= 19,6 Hz, 1 H), 3,80 (m, 2 H), 3,75 (2d, J= 2,4 Hz, 6 H), 1,92 a 2,20 (m, 4H). RMN de ³¹P (CD₃OD, 162 MHz) δ 35,77. ESI-MS: m/z 400,0 [M + H]⁺.

EXEMPLO 61

Preparo do Composto (64a)



[00462] Preparo de (64-2): A uma solução de 64-1 (1,0 g, 4,3 mmol) em THF (20 mL), adicionou-se NaH (120 mg, 3,0 mmol), e agitou-se a mistura de reação a 0o C durante 1 h. Adicionou-se flúor (1,2 g, 3,4 mmol) à mistura de reação. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica e eluído com EA para produzir 64-2 (500 mg,

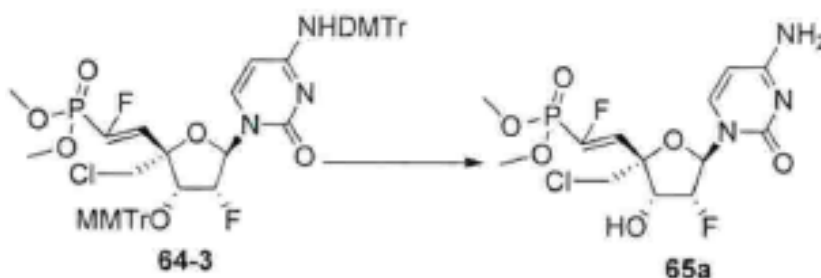
57%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 5,65 (dt, $J = 14,0$ Hz, $J = 44,8$ Hz, 1 H), 3,90 (d, $J = 9,6$ Hz, 12 H).

[00463] Preparo de (64-3): A uma solução do composto 64-2 (390 mg, 1,68 mmol) em THF anídrico (10 mL), adicionou-se NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0°C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de 63-10 (1,2 g, 1,4 mmol) em THF anídrico (10 mL) gota a gota a 0°C. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl aquoso saturado e concentrada para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 150:1$) para produzir 64-3 bruto (1,2 g, 88,2%) na forma de um sólido amarelo.

[00464] Preparo de (64a): Uma solução de 64-3 bruto (230 mg, 0,23 mmol) em HOAc a 80% (3 mL) foi agitada a 80° a 90° C durante 2 horas. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (eluída com $\text{DCM}:\text{MeOH} = 20:1$) para obter 64a (54 mg, 53,7%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (DMSO , 400 MHz) δ 7,69 (d, $J = 5,7,2$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 2 H), 6,62 a 6,78 (m, 1 H), 6,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 6,03 a 6,07 (m, 1 H), 5,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,61 a 5,64 (m, 1 H), 5,48 a 5,51 (m, 1 H), 4,60 a 4,64 (m, 1 H), 4,38 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,98 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,75 (2d, $J = 11,6$ Hz, 6 H). ESI-MS: m/z 416,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 62

Preparo do Composto (65a)



[00465] Uma solução de 64-3 bruto (230 mg, 0,23 mmol) em HOAc

a 80% (3 mL) foi agitada a 80° a 90°C durante 2 horas. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (eluída com DCM:MeOH = 20:1) para obter 64a (52 mg, 33,7%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,59 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 6,25 a 6,28 (m, 1 H), 5,86 a 6,02 (m, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 5,31 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 4,72 (d, J = 16,4 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,73 (2d, J = 11,6 Hz, 6 H).

EXEMPLO 63

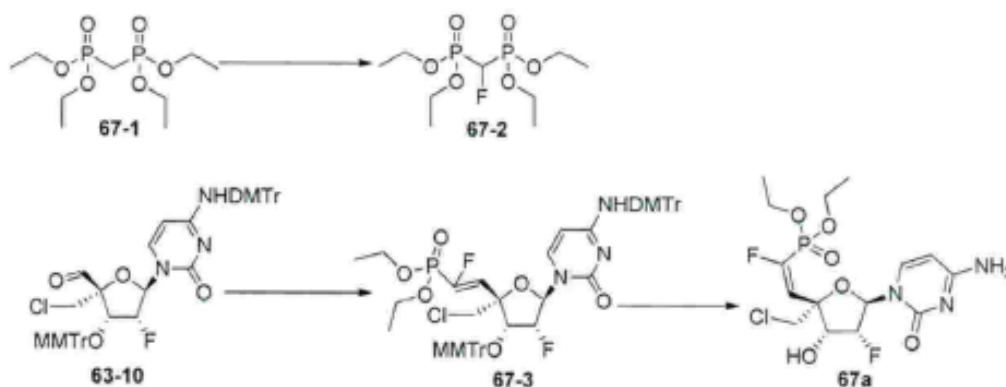
Preparo do Composto (66a)



[00466] Uma solução de 64a (130 mg, 0,3 mmol) em EA:MeOH (5:1, 20 mL) foi agitada em atmosfera de H_2 (15 Psi) em T.A. durante 2 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 20:1) para obter 66a (70 mg, 54%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,58 a 5,80 (m, 1 H), 5,26 a 5,47 (m, 2 H), 4,97 a 5,03 (m, 1 H), 5,58 a 5,80 (m, 1 H), 3,73 a 3,94 (m, 6 H), 2,33 a 2,59 (m, 2 H). ESI-MS: m/z 418,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 64

Preparo do Composto (67a)



[00467] Preparo de (67-2): A uma solução de 67-1 (2,0 g, 6,9 mmol) em THF (20 mL), adicionou-se NaH (110 mg, 2,8 mmol), e agitou-se a mistura de reação a 0o C durante 1 h. Adicionou-se flúor (5,0 g, 13,6 mmol) à mistura de reação. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl saturado e extraída com EA. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para obter o produto bruto. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (eluída com EA) para obter 67-2 (600 mg, 28,3%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ5,65 (dt, J= 14,0 Hz, J= 44,8 Hz, 1 H), 4,24 a 4,46 (m, 8H), 1,35 a 1,39 (m, 12 H).

[00468] Preparo de (67-3): A uma solução do composto 67-2 (2,14 g, 7,0 mmol) em THF anídrico (10 mL), adicionou-se NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação a 0o C durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de 63-10 (3,0 g, 3,5 mmol) em THF anídrico (10 mL) gota a gota a 0o C. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado e concentrada para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 150:1) para produzir 67-3 (2,9 g, 79,5%) na forma de um sólido amarelo.

[00469] Preparo de (67a): Uma solução de 67-3 bruto (1,0 g, 0,98 mmol) em HO Ac a 80% (25 mL) foi agitada a 80° a 90° C durante 2 horas. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica

(eluída com DCM:MeOH = 20:1) para obter 67a (133 mg, 32,5%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 6,33 a 6,69 (m, 1 H), 6,05 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,00 a 6,05 (m, 1 H), 5,76 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,45 a 5,61 (m, 1 H), 4,60 a 4,63 (m, 1 H), 4,08 a 4,14 (m, 5 H), 1,23 a 1,29 (m, 6 H). RMN de ^{31}P (DMSO, 162 MHz) δ 1,93, 1,30. ESI-MS: m/z 466,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

EXEMPLO 65

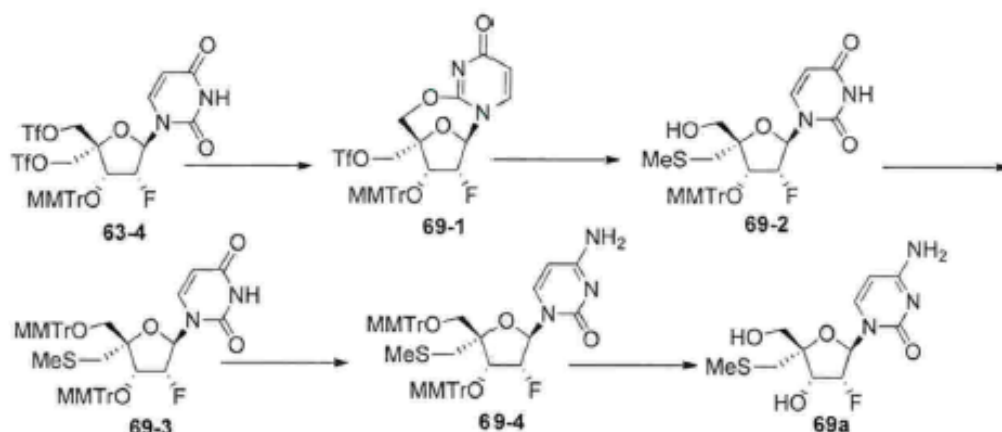
Preparo do Composto (68a)



[00470] Uma solução de 67a (130 mg, 0,29 mmol) em MeOH (20 mL) foi agitada em atmosfera de H_2 (15 Psi) a T.A. durante 2 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (eluída com DCM:MeOH = 20:1) para obter uma mistura de diastereômeros de 68a (90 mg, 69,2%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,61 a 7,68 (m, 1 H), 7,28 a 7,38 (m, 2 H), 5,89 a 5,95 (m, 1 H), 5,58 a 5,79 (m, 2 H), 5,18 a 5,39 (m, 2 H), 4,53 a 4,85 (m, 1 H), 4,04 a 4,39 (m, 4H), 3,71 a 3,83 (m, 2 H), 2,21 a 2,35 (m, 2 H), 1,21 a 1,27 (m, 6 H). RMN de ^{31}P (DMSO, 162 MHz) δ 18,2, 18,02, 17,73, 17,56. ESI-MS: m/z 446,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

EXEMPLO 66

Preparo do Composto (69a)



[00471] Preparo de (69-1): Co-evaporou-se 63-4 (3,0 g, 3,69 mmol) duas vezes com tolueno. O bis-triflato resultante foi dissolvido em DMF anídrico (20 mL). A solução foi resfriada até 0o C, e tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 177 mg, 0,43 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora (a TLC (PE:EA = 2:1) demonstrou o desaparecimento total do bis-triflato e a formação limpa do intermediário 2',5'-anidro). A mistura de reação foi usada na etapa seguinte sem mais nenhum desenvolvimento.

[00472] Preparo de (69-2): À mistura de reação agitada acima, adicionaram-se NaSMe (9,0 g, 0,13 mmol) e 15-coroa-5 (4,87 g, 22,14 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a solução em T.A. durante 2 horas (a TLC (PE:EA= 1:1) demonstrou que a reação foi concluída). A reação foi resfriada bruscamente com água. A mistura foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura e seca com MgSO₄. A mistura foi filtrada e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 5:2) para obter 69-2 (1,23 g, 59,0%) na forma de uma espuma branca.

[00473] Preparo de (69-3): A uma solução agitada de 69-2 (1,34 g, 2,32 mmol) em DCM anídrico (10 mL), adicionaram-se MMTTrCl (1,32 g, 4,64 mmol), AgNO₃ (1,17 g, 6,96 mmol) e colidina (1,41 g, 11,6 mmol) a T.A. em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora (o TLC (PE:EA= 1:1) demonstrou que a

reação foi concluída). A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 8:1) para obter 69-3 (1,31g, 66,5%) na forma de uma espuma branca.

[00474] Preparo de (69-4): A uma solução de 69-3 (900 mg, 1,06 mmol) em MeCN anídrica (9 mL), adicionaram-se DMAP (259 mg, 2,12 mmol), TEA (214 mg, 2,12 mmol) e TPSC1 (640 mg, 2,12 mmol) a T.A. em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas (o TLC (DCM:MeOH = 10:1) demonstrou que a reação foi concluída). Adicionou-se NH₄OH (10 mL), e agitou-se a mistura de reação por mais 1 hora (a LCMS demonstrou que a reação foi concluída). A solução foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com HCl a 1 M, NaHCO₃ saturado e salmoura, e seca com MgSO₄. A mistura foi filtrada e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 70:1) para obter 69-4 (870 mg, 68,5%) na forma de um sólido branco.

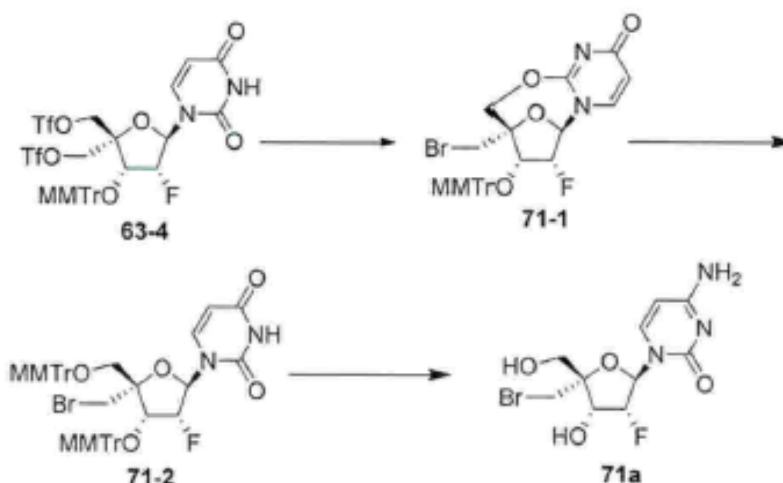
[00475] Preparo de (69a): Dissolveu-se 69-4 (800 mg, 69 mmol) em HOAc aquosa a 80% (50 mL). A mistura de reação foi aquecida a 75° C de um dia para o outro (a LCMS demonstrou que a reação foi concluída). A mistura de reação foi concentrada e purificada em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH - 15:1) para obter 69a (180 mg, 62,5%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,05 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 6,11 (dd, J = 3,2 Hz J = 15,6 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,05 (dt, J = 4,8 Hz, J = 53,6 Hz, 1 H), 4,47 (dd, J = 5,2 Hz J= 17,6 Hz, 1 H), 3,83 (d, J= 12,0 Hz, 2 H), 2,84 (d, J= 14,4 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 305,8 +.

EXEMPLO 67

Preparo do Composto (70a)

EXEMPLO 68

Petição 870200012930, de 27/01/2020, pág. 276/386



[00477] Preparo de (71-1): A uma solução de 63-4 (4,2 g, 5,17 mmol) em DMF (50 mL) a 0o C, adicionou-se NaH (227 mg de dispersão a 60%, 5,7 mmol). Agitou-se a mistura a 0o C durante 2 horas e, então, adicionou-se LiBr (1,34 g, 15,5 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em T.A., diluída com EA (150 mL) e lavada sucessivamente com água e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluída com EA a 10% em PE para obter 71-1 na forma de um sólido amarelo (2 g, 66%).

[00478] Preparo de (71-2): A uma solução de 71-1 (1,74 g, 2,9 mmol) em THF (20 mL) a 0o C, adicionou-se NaH a 1 N (3,2 mL, 3,2 mmol), e agitou-se a mistura a 0° C durante 2 horas. A mistura foi particionada entre EA (100 mL) e água (20 mL), e a camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada à securo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluída com EA a 20% em PE para obter o derivado de 5'-OH na forma de um sólido amarelo (1,6 g, 90%).

[00479] A uma solução do derivado de 5'-OH (2,3 g, 3,76 mmol) em DCM anídrico (20 mL), adicionaram-se colidina (0,8 g, 6,7 mol) e MMTTrCl (2,7 g, 8,7 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e lavada sucessivamente com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, seca com Na₂SO₄ e con-

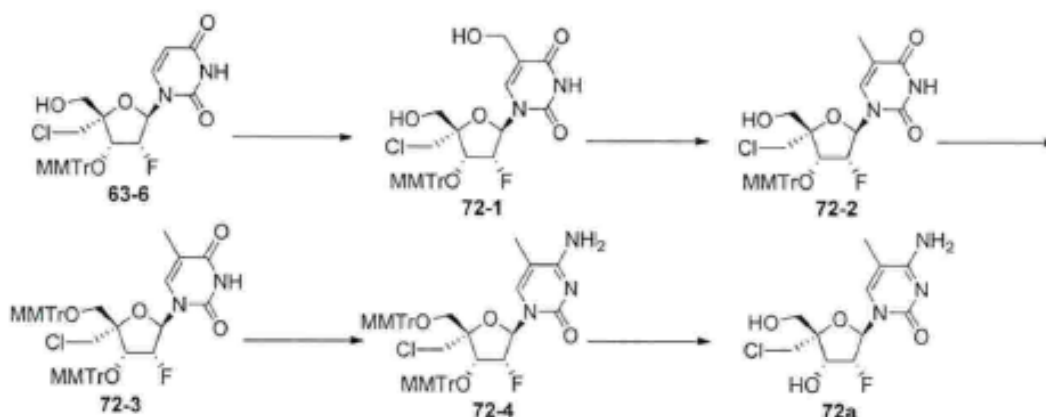
centrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluída com EA a 10% em PE para obter 71-2 na forma de um sólido amarelo (2,4 g, 73%).

[00480] Preparo de (71a): A uma solução de 71-2 (2,4 g, -2mmol) em CH₃CN anídrica (30 mL), adicionaram-se TPSC1 (1,65 g, 5,44 mmol), DMAP (0,663 g, 5,44 mmol) e NEt₃ (1,5 mL) a T.A. Agitou-se a mistura em T.A. durante 3 horas, e adicionou-se amônia aquosa a 28% (30 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com EA (150 mL) e lavada sucessivamente com água, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluída com MeOH a 2% em DCM para obter um derivado de citidina na forma de um sólido amarelo (1,5 g, 62%).

[00481] O derivado de citidina (1,35 g, 1,5 mmol) foi dissolvido em AcOH a 80% (40 mL), e a mistura foi agitada a 60° C durante 2 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando MeOH a 5% em DCM como eluído para obter 71a na forma de um sólido branco (180 mg, 35%). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,12 (dd, J= 3,6 Hz, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,88 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,10 (dd, J= 4,8 Hz, J= 53,2 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J= 5,2 Hz, J= 16,4 Hz, 1 H), 3,95 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,76 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,70 (d, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 1 H); ESI-TOF-MS: m/z 337,9 [M + H]⁺.

EXEMPLO 69

Preparo do Composto (72a)



[00482] Preparo de (72-1): A uma solução de 63-6 (1,0 g, 1,8 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL), adicionaram-se TEA (3 mL) e HCHO a 37% (3 mL). Agitou-se a mistura de reação durante 10 horas a 60° C. A reação foi concentrada à secura a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1) para obter 72-1 (470 mg, 45%) na forma de uma espuma branca. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,4 (s, 1 H), 7,27 a 7,49 (m, 13 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,90 a 4,95 (m, 1 H), 4,58 (dd, J = 5,2 Hz, J = 23,6 Hz, 1 H), 3,96 a 4,07 (m, 4H), 3,73 (s, 3 H), 3,50 a 3,62 (m, 1 H), 3,37 a 3,39 (m, 1 H), ESI-TOF-MS: m/z 596,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00483] Preparo de (72-2): A uma solução de 72-1 (430 mg, 0,72 mmol) em dioxano (2 mL), adicionaram-se CH_3COOH a 30% (0,7 mL) e PtO_2 (290 mg). Agitou-se a mistura de reação em atmosfera de H_2 (1 atm) a T.A. durante 2 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado à secura. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1) para obter 72-2 (268 mg, 64%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,3 (s, 1 H), 7,27 a 7,46 (m, 13 H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,78 (d, J = 20,8 Hz, 1 H), 5,06 a 5,08 (t, J = 20,8 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J = 4,2 Hz, J = 24,4 Hz, 1 H), 3,94 a 4,04 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,59 a 3,63 (m, 1 H), 3,52 a 3,53 (m, 1 H), 3,34 a 3,40 (m, 1 H), 1,66 (s, 3 H). ESI-TOF-MS: m/z 580,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

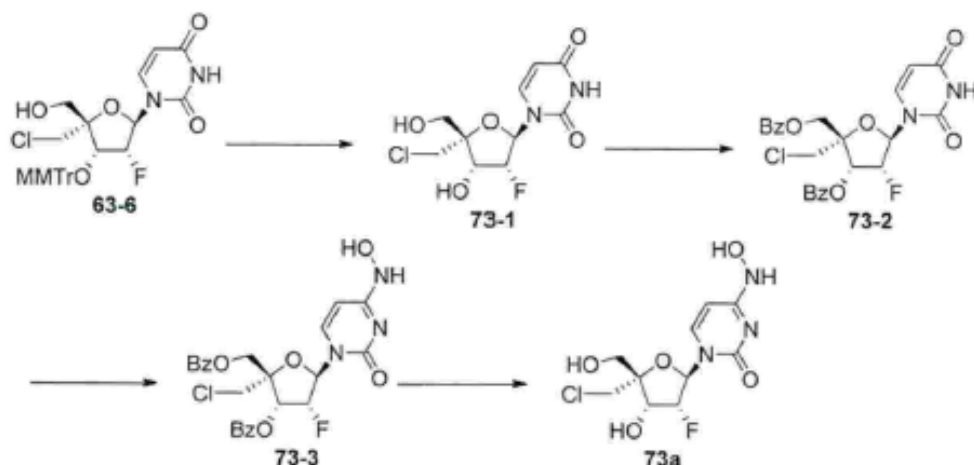
[00484] Preparo de (72-3): A uma solução de 72-2 (260 mg, 0,45 mmol) em DCM anídrico (3 mL), adicionaram-se AgNO₃ (228 mg, 1,35 mmol), colidina (223 mg, 1,8 mmol) e MMTrC1 (456 mg, 1,35 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 10 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado à secua. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 50:1 a 3:1) para obter 72-3 (303 mg, 80%) na forma de uma espuma branca.

[00485] Preparo de (72-4): A uma solução de 72-3 (300 mg, 0,35 mmol) em CH₃CN anídrica (3 mL), adicionaram-se DMAP (107 mg, 0,88 mmol), TEA (141 mg, 1,4 mmol) e TPSC1 (106 mg, 0,35 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 4 horas. Adicionou-se NH₄OH (1 mL), e agitou-se a mistura em T.A. por mais 1 hora. O solvente foi removido, e o resíduo foi particionado com EA e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura duas vezes, seca e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 50:1 a 3:1) para obter 72-4 (270 mg, 90%) na forma de uma espuma branca.

[00486] Preparo de (72a): Dissolveu-se 72-4 (260 mg, 0,31 mmol) em 10 mL de HCCOH a 60% a T.A. durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi lavado com EA para obter 72a (31 mg, 32%) na forma de um pó branco. RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 6,12 (dd, J = 4,0 Hz, J = 15,2 Hz, 1 H), 5,08 a 5,22 (m, 1 H), 4,58 (dd, J = 4,8 Hz, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 3,74 a 3,84 (m, 3 H), 1,94 (d, J = 0,8 Hz, 1 H). ESI-TOF-MS: m/z 307,9 [M + H]⁺.

EXEMPLO 70

Preparo do Composto (73a)



[00487] Preparo de (73-1): Agitou-se 63-6 (600 mg, 1,06 mmol) em ácido fórmico (5 mL, 80% em água) a T.A. de um dia para o outro. A conclusão da reação foi determinada por TLC (DCM:MeOH = 10:1). O solvente foi removido para obter 73-1 bruto (290 mg, 93,2%).

[00488] Preparo de (73-2): A uma solução de 73-1 (290 mg, 0,98 mmol) em piridina (5 mL) e acetonitrila (5 mL), adicionou-se BzCl (371 mg, 2,65 mmol). Agitou-se a mistura de reação a 0o C durante 0,5 hora. A reação foi aquecida à T.A. e agitada durante 2 horas. A conclusão da reação foi determinada por LCMS. A reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com EA. A camada orgânica foi lavada 10 com salmoura, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1) para obter 73-2 (245 mg, 49,8%) na forma de um sólido branco.

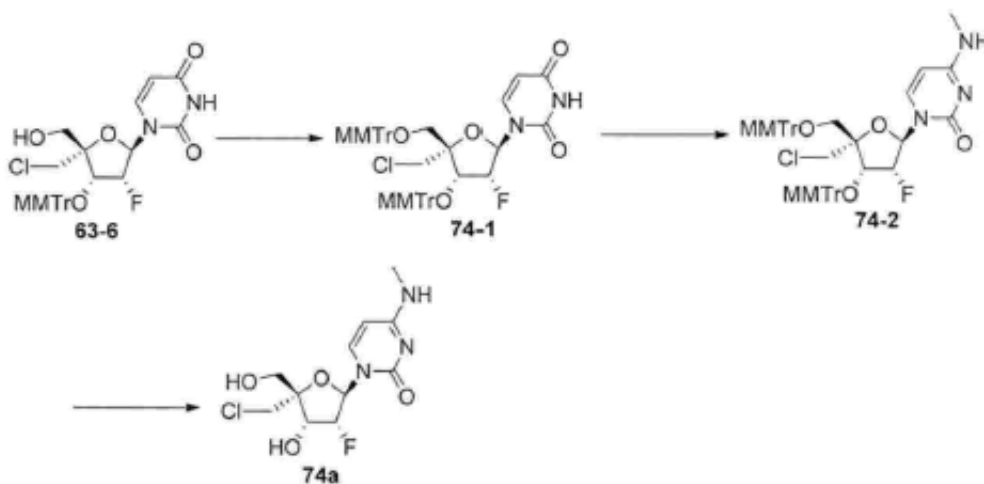
[00489] Preparo de (73-3): A uma solução de 73-2 (245 mg, 0,49 mmol) em acetonitrila anídrica (2,5 mL), adicionaram-se TPSC1 (394 mg, 0,98 mmol), DMAP (119,5 mg, 0,98 mmol) e TEA (98 mg, 0,98 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 3 horas. Adicionaram-se NH₂OH HCl (68 mg, 0,98 mmol) e DBU (368 mg, 1,47 mmol), e agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com HCl a 1 M, NaHCO₃ saturado e salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de

sílica (DCM:MeOH = 20:1) para obter 73-3 (49 mg, 32,9%) na forma de um sólido branco.

[00490] Preparo de (73a): Agitou-se 73-3 (49 mg, 0,1 mmol) 25 em NH₃/MeOH (30 mL) a T.A. durante 2 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 30:1) para obter 73a (12,9 mg, 44,0%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,07 (brs, 1 H), 9,68 (brs, 1 H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,06 (dd, J = 6,4 Hz, J = 13,6 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 5,60 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,36 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 5,16 (dt, J = 5,2 Hz, J = 53,6 Hz, 1 H), 4,31 a 4,35 (m, 1 H), 3,58 a 3,76 (m, 2 H), 3,57 a 3,58 (m, 2 H). ESI-TOF-MS: m/z 308,1 [M - H]⁺.

EXEMPLO 71

Preparo do Composto (74a)



[00491] Preparo de (74-1): A uma solução de 63-6 (1,2 g, 2,12 mmol) em DCM anídrico (20 mL), adicionaram-se colidina (750 mg, 6,51 mol) e MMTrCl (2,6 g, 8,5 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. de um dia para o outro. A reação foi filtrada e lavada sucessivamente com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluída com EA a 10% em PE para obter 74-1 na forma de um sólido amarelo (1,4 g, 72%).

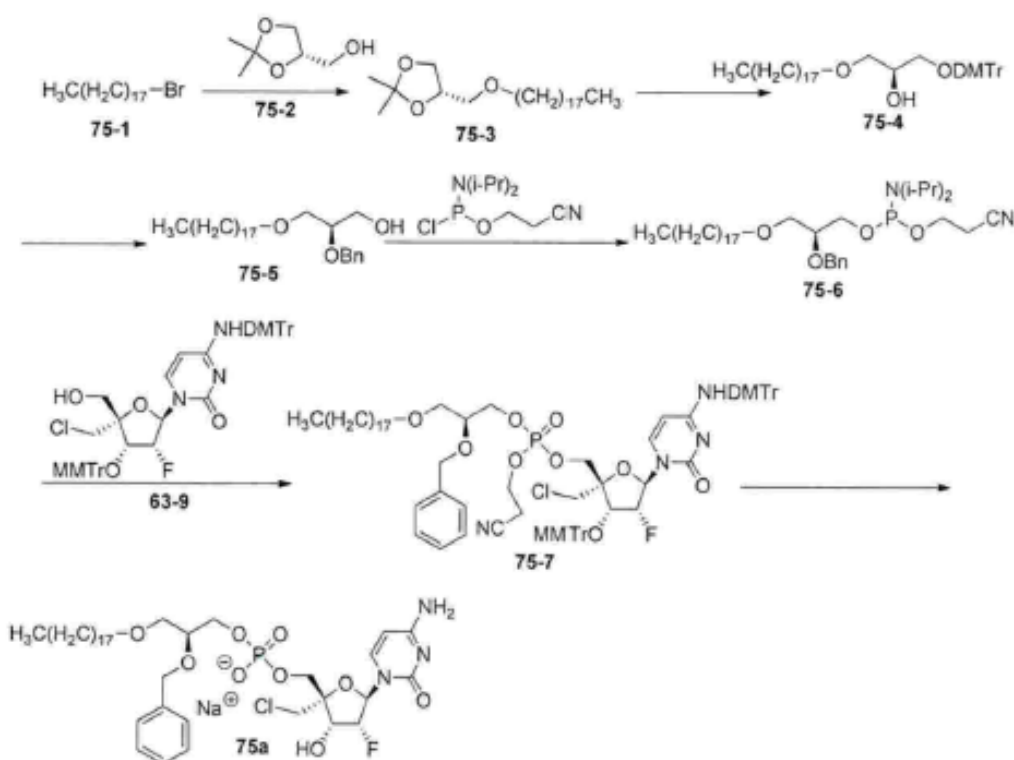
[00492] Preparo de (74-2): A uma solução agitada de 74-1 (600 mg,

0,715 mmol) em acetonitrila anídrica (6 mL), adicionaram-se TPSC1 (432 mg, 1,43 mmol), DMAP (174 mg, 1,43 mmol) e TEA (144 mg, 1,43 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. A conclusão da reação foi determinada por TLC (DCM:MeOH = 10:1). Adicionou-se CH₃NH₂ (310 mg, 10 mmol) gota a gota a 0o C. Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 2 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com HCl 5 a 1 M, NaHCO₃ saturado e salmoura. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para obter 74-2 (307 mg, 50,45%) na forma de um sólido branco.

[00493] Preparo de (74a): Agitou-se 74-2 (300 mg, 0,352 mmol) em ácido fórmico (10 mL, 80% em água) a T.A. de um dia para o outro. A conclusão da reação foi determinada por TLC (DCM:MeOH = 10:1). O solvente foi removido à secura. O resíduo foi dissolvido em 20 mL de metanol. Adicionou-se amônia (0,5 mL), e agitou-se a mistura em T.A. durante 5 minutos. O solvente foi removido, e o resíduo foi lavado com PE (5X) para obter 74a (103 mg, 95,3%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,72 (d, J= 5,2 Hz, 1 H), 6,10 (dd, J= 4,4 Hz, J= 14,8 Hz, 1 H), 5,97 (brs, 1 H), 5,73 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,39 (brs, 1 H), 5,08 (dt, J= 4,2 Hz, J = 53,2 Hz, 1 H), 4,37 a 4,40 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,54 a 3,70 (m, 2 H), 2,73 (d, J= 4,4 Hz, 3 H). ESI-TOF-MS: m/z 308,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 72

Preparo do Composto (75a)



[00494] Preparo de (75-3): A uma solução agitada de 75-1 (20,0 g, 151 mmol) em THF anídrico (200 mL), adicionou-se NaH (7,8 g, 196 mmol) em porções a 0o C. Agitou-se a mistura durante 1 hora, e adicionou-se 75-2 (65,0 g, 196 mmol) gota a gota a 0o C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 10 horas. A reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com EA. A reação foi lavada com salmoura, e a camada orgânica foi concentrada para obter 75-3 bruto (72 g).

[00495] Preparo de (75-4): Dissolveu-se 75-3 bruto (72 g, 151 mmol) com CH₃COOH a 80% (300 mL) e agitou-se durante 10 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EA e lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura sucessivamente. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada à secura. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica para obter o intermediário bruto, que foi dissolvido em piridina anídrica (80 mL) e DCM (400 mL). Adicionou-se gota a gota uma solução de DMTrCl (56,0 g, 166 mmol) em DCM (150 mL) a 0o C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 10 horas. A mistura de reação foi concentrada à secura, e

o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 2:1 a 1:1) para obter 75-4 (58,5 g, 61%).

[00496] Preparo de (75-5): A uma solução agitada de 75-4 (10,0 g, 15,5 mmol) em DMF anídrico (80 mL), adicionou-se NaH (0,8 g, 20 mmol) a 0o C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 1 hora, e adicionou-se BnBr (33,8 g, 20 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 10 horas. A reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com EA. A reação foi lavada com salmoura, e a camada orgânica foi concentrada para obter o intermediário bruto (10,5 g, 92%) na forma de uma espuma branca. Agitou-se o intermediário bruto (10,2 g, 13,8 mmol) em HCCOH a 80% (100 mL) a T.A. durante 12 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em EA, lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura sucessivamente, seco e concentrado para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica duas vezes (PE:EA = 3:1) para obter 75-5 (4,2 g, 70%) na forma de uma espuma branca.

[00497] Preparo de (75-6): A uma solução de 75-5 (4,0 g, 9,2 mmol) em CH₃CN anídrica (30 mL), adicionaram-se DIPEA (6,1 g, 47,6 mmol) e 2-cianoetil N,N-diisopropilclorofosforamidita (2,8 g, 11,9 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi particionado com EA e NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 3:1) para obter 75-6 (5,1g, 88 %) na forma de um sólido branco.

[00498] Preparo de (75-7): A uma solução de 75-6 (1,0 g, 1,6 mmol) e 63-9 (925 mg, 1,1 mmol) em MeCN anídrica (1 mL), adicionou-se tetrazol (12 mL, 0,45M em MeCN, 5,5 mmol) gota a gota a T.A. Após agitar durante 3 horas, adicionou-se TBDPH (0,96 mL, 5 M, 4,8 mmol). Agitou-se a mistura de reação em T.A. durante 1 hora. A mistu-

ra foi diluída com EA, lavada com Na₂SO₃ saturado e salmoura, seca com Na₂SO₄ anídrico e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EA = 50:1 a 1:1) para obter 75-7 (1,1 g, 73,3%) na forma de um sólido branco.

[00499] Preparo de (75a): Agitou-se 75-7 (1,0 g, 0,7 mmol) em NCOOH a 60% (3 mL) a T.A. durante 12 horas. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em EA, lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura sucessivamente, seco e concentrado para obter um resíduo. O resíduo foi purificado duas vezes em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 30:1) para obter 75a bruto (510 mg, 86%) na forma de uma espuma branca. A uma solução de 75a bruto (275 mg, 0,33 mmol) em C₂H₅OH, adicionaram-se algumas gotas de NaOH a 1 N até que o pH fosse igual a cerca de 7,0. A mistura foi agitada durante 0,5 hora. A mistura foi concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado com HPLC (MeCN e água, sistema neutro) para obter 75a (sal de sódio, 170 mg, 64%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,01 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 7,23 a 7,37 (m, 5 H), 6,22 (dd, J= 3,6 Hz, J= 14,4 Hz, 1 H), 6,01 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,01 a 5,16 (m, 1 H), 4,63 a 4,72 (m, 2 H), 4,52 a 4,11 (m, 1 H), 4,23 a 4,29 (m, 1 H), 3,91 a 4,09 (m, 3 H), 3,69 a 3,81 (m, 3 H), 3,51 a 3,60 (m, 2 H), 3,41 a 3,45 (m, 2 H), 1,48 a 1,55 (m, 2 H), 1,21 a 1,35 (m, 32 H), 0,87 a 0,91 (m, 3 H). RMN de ³¹P (CD₃OD, 162 MHz) δ -0,223. ESI-TOF-MS: m/z 788,3 [M -H]⁺.

EXEMPLO 73

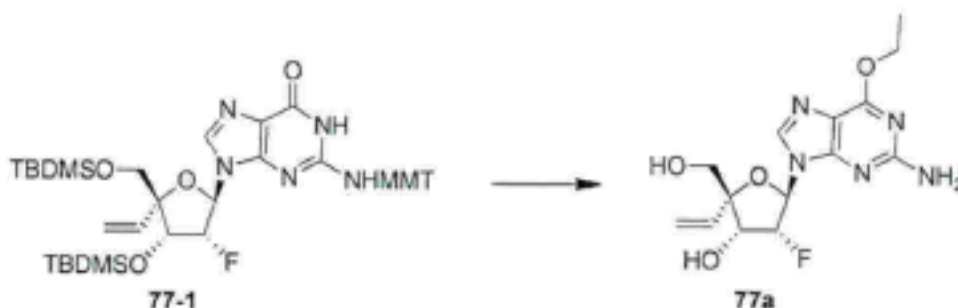
Preparo do Composto (76a)

[00503] Preparo de (76a): A uma solução de 76-3 (100 mg, 0,25 mmol) em MeCN (2 mL), adicionaram-se DMAP (62 mg, 0,51 mmol),

TEA (51 mg, 0,51 mmol) e TPSC1 (153 mg, 0,51 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 0,5 hora. Adicionou-se $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,75 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 0,5 hora. A mistura foi extraída com EtOAc e lavada com solução de HCl a 1 N e salmoura. A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 1:1) para obter um intermediário (60 mg, 60,1%). Agitou-se o intermediário (50 mg, 0,13 mmol) em NH_3/MeOH (5 mL) a T.A. durante 3 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (MeOH:DCM = 1:10) para obter 76a (30 mg, 76,2%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,25 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,09 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 5,00 (dt, J = 4,0 Hz, J = 53,2 Hz, 1 H), 4,48 a 4,54 (m, 1 H), 3,73 a 3,95 (m, 4H). ESI-TOF-MS: m/z 312,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 74

Preparo do Composto (77a)

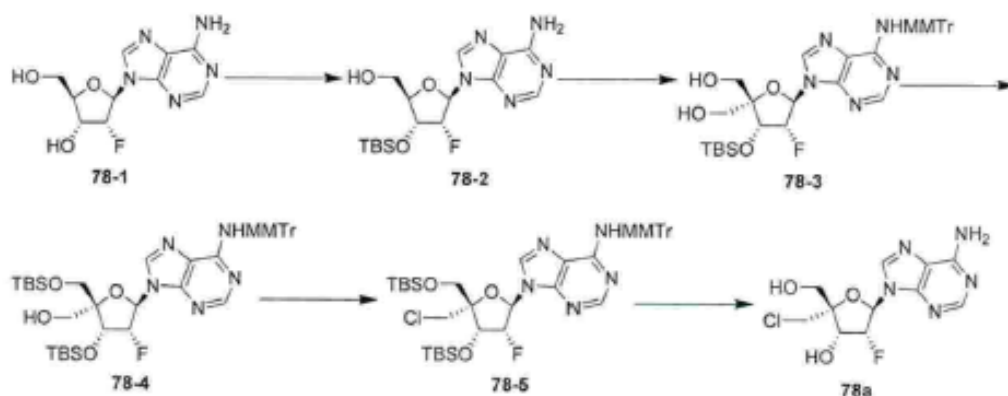


[00504] Dissolveram-se 77-1 (680 mg, 0,8 mmol) e trifetil-fosfina (312 mg, 1,2 mmol) na mistura de 5 mL de dioxina e 0,25 mL de etanol seco. Adicionou-se uma mistura de azadicarboxilato de diisopropila (40% em peso da solução em tolueno, 1,28 mmol) em 3 mL de dioxano, e agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. A mistura foi evaporada à securo. O resíduo foi dissolvido em 10 mL de THF, resfriado até 4o C e adicionaram-se 2 equivalentes de TBAF em THF. A mistura foi aquecida à T.A., e o solvente foi evaporado. O nucleosídeo resultante foi tratado com HCOOH a 80% em T.A. durante 3 horas e, então, áci-

do foi evaporado. O isolamento por cromatografia em gel de sílica isocrática usando uma mistura de DCM (950 mL), MeOH (50 mL) e NH₄OH (2,5 mL) para a eluição produziu 77a (80 mg, 30%). -RMN de H¹ (DMSO-D₆) δ : 8,06 (s, 1 H), 6,41 (s, 2 H), 6,11 a 6,06 (dd, 1 H), 5,98 a 5,89 (dd, 1 H), 5,65 a 5,64 (d, 1 H), 5,34 a 5,26 (m, 2 H), 5,18 a 5,11 (m, H), 4,58 a 4,50 (dt, 1 H), 4,42 a 4,36 (q, 2 H), 3,50 a 3,28 (m, 2 H), 1,30 (t, 3 H). MS: 384 (M-1+HCOOH).

EXEMPLO 75

Preparo do Composto (78a)



[00505] Preparo de (78-2): A uma solução de 78-1 (10,0 g, 37,17 mmol) em piridina anídrica (100 mL), adicionaram-se imidazol (9,54 g, 140,4 mmol) e TBSCl (21,1 g, 140,4 mmol) a 25° C. Agitou-se a solução a 25° C durante 15 horas. A solução foi concentrada à secua sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (200 mL) e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ anídrico e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 10:1 a 2:1) para obter um intermediário (11,8 g, 64%). A uma solução gelada com gelo do intermediário (11,8 g, 23,7 mmol) em CH₂Cl₂ (150 mL), adicionou-se uma solução de mono-hidrato de ácido p-toluenossulfônico (8,2 g, 47,5 mmol) em pequena porção em atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a 25° C durante 30 minutos e, então, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi

separada, seca com Na₂SO^{*} anídrico e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para obter um resíduo, que foi purificado com gel de sílica (PE/EA = 10:1 a 1:1) para obter 78-2 (6,7 g, 74%) na forma de um sólido.

[00506] Preparo de (78-3): A uma solução de 78-2 (6,7 g, 17,5 mmol) em piridina anídrica (50 mL), adicionou-se TMSCl (2,8 g, 26,2 mmol) em pequenas porções a 0° C em atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada a 25° C de um dia para o outro. Adicionaram-se AgNO₃ (77,8 g, 510 mmol) e MMTTrCl (156,8 g, 510 mmol) em piridina anídrica (50 mL) em pequenas porções em atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada a 25° C de um dia para o outro. Adicionou-se amônia (30 mL), e agitou-se a mistura de reação durante 30 minutos. A mistura foi filtrada através de um funil de Büchner, e o filtrado foi lavado com solução de NaHCO₃ saturado e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ anídrico, filtrada e concentrada. A cromatografia em gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 2:1) produziu um derivado protegido por amina (6,1 g, 53%). A uma solução de piridina (142 mg, 1,8 mmol) em DMSO anídrico (2 mL) a 0o C, adicionou-se TFA (1,3 mg, 0,9 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a 25° C até formar uma solução clara. Em seguida, adicionou-se a solução a uma solução do derivado protegido por amina (1,0 g, 1,5 mmol) e DCC (0,95 g, 4,6 mmol) em DMSO anídrico a 0o C gota a gota. Manteve-se a agitação a 25° C durante 10 horas. Adicionou-se água (10 mL), e agitou-se a mistura a 25° C durante 1 hora. O precipitado foi removido por filtração, e o filtrado foi extraído com EtOAc (20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (20 mL) e, então, seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EA:PE = 10:1 a 2:1) para obter o derivado de aldeído (850 mg, 85%). A uma solução do derivado de aldeído (2,6 g, 3,0 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL), adicionaram-se CH₂O a 37% (1,3

mL, 16,0 mmol) e solução aquosa de NaOH a 2 N (3,0 mL, 6,0 mmol). A mistura foi agitada a 25° C durante 2 horas e, então, neutralizada com AcOH a pH = 7. À reação, adicionaram-se EtOH (10 mL) e NaBH₄ (912 mg, 24,0 mmol). A reação foi agitada durante 30 minutos e, então, resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com EA, e a camada orgânica foi seca com Na₂SO₄. A purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 2:1) produziu 78-3 (1,1 mg, 40%) na forma de um sólido amarelo.

[00507] Preparo de [78-4]: Uma solução de 78-3 (685 mg, 1,0 mmol) em CH₃CN anídrica (5 mL) e piridina anídrica (5 mL) foi resfriada até 0o C. Adicionou-se BzCl (126 mg, 0,9 mmol), e agitou-se a mistura de reação a 25° C. Após 1,5 hora, adicionou-se água (5 mL). A mistura resultante foi extraída com DCM (2*30 mL). Os extratos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), secos com MgSO₄, e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter o derivado protegido por Bz (679 mg, 86%). A uma solução agitada do derivado protegido por Bz (432 mg, 0,55 mmol) em DMF anídrico (5 mL), adicionaram-se imidazol (258 mg, 3,85 mmol) e TBSCl (240,0 mg, 1,65 mmol). A mistura foi agitada durante 15 horas. Adicionou-se água (10 mL), e extraiu-se a mistura com EA. Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa de NaHCO₃ (60 mL) e salmoura (60 mL), secos com MgSO₄, e evaporados sob pressão reduzida para obter o derivado protegido por dois TBS (680 mg, 137%). Dissolveu-se o derivado protegido por dois TBS (680 mg, 0,75 mmol) em CH₃OH anídrico (5 mL), e adicionou-se NaOCH₃ (162 mg, 3,0 mmol). Agitou-se a mistura de reação a 35° C durante 2 horas. A reação foi resfriada bruscamente com AcOH a 80% (3 mL) e extraída com DCM (2x50 mL). Os extratos combinados foram lavados com uma solução aquosa de NaHCO₃ (20

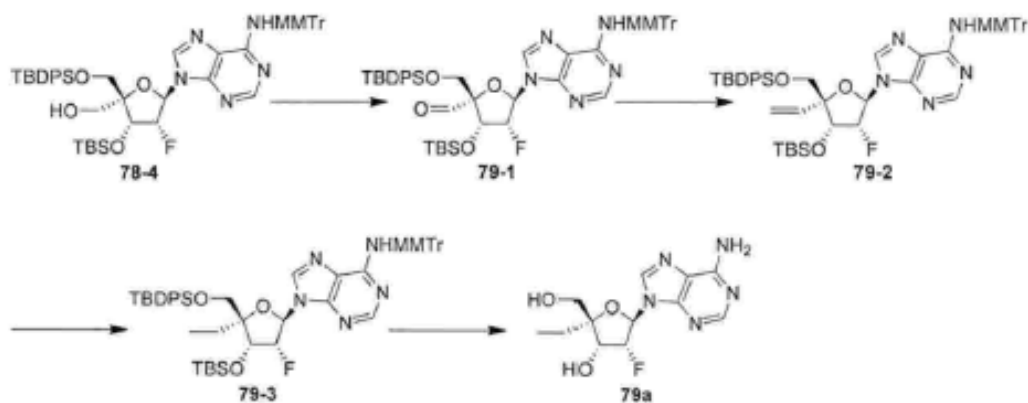
mL), secos com MgSO₄ e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EA:PE = 20:1 a 3:1) para obter 78-4 (239 mg, 40%) na forma de uma espuma branca.

[00508] Preparo de (78-5): Co-evaporou-se 78-4 (239 mg, 0,30 mmol) com tolueno três vezes para remover H₂O. A uma solução de 78-4 em DCM (5 mL), adicionaram-se DMAP (182 mg, 1,50 mmol) e TfCl (69 mg, 0,45 mmol) a 0°C em atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a 0°C durante 40 minutos. A conclusão da reação foi determinada por LCMS. A mistura foi concentrada para obter o derivado de Tf bruto (353 mg). A uma solução do derivado de Tf em DMF (5 mL), adicionou-se LiCl (31 mg, 0,76 mmol) a 0°C em atmosfera de N₂. Agitou-se a mistura a 25°C durante 40 minutos. A mistura foi lavada com NaHCO₃ e extraída com EA. A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter 78-5 bruto (268 mg) na forma de um óleo amarelo-claro.

[00509] Preparo de (78a): A uma solução de 78-5 (268 mg, 0,328 mmol) em MeOH (5 mL), adicionou-se NH₄F (37 mg, 0,984 mmol) a 25°C durante 4 horas. A solução foi filtrada e evaporada à secura. O resíduo foi dissolvido em HCOOH (20 mL) e H₂O (4 mL) a 25°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 1 hora e concentrada. A mistura foi dissolvida em MeCN e purificada por HPLC preparativa para obter 78a (32 mg) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,33 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 6,32 (dd, J= 5,6, 12,4 Hz, 1 H), 5,77 (m, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H). ESI-MS: m/z 317,9 [M + H]⁺.

EXEMPLO 76

Preparo do Composto (79a)



[00510] Preparo de (79-1): A uma solução de 78-4 (1,1 g, 1,33 mmol) em DCM anídrico (6,6 mL) a 0o C em atmosfera de nitrogênio, adicionou-se periodinano de Dess-Martin (1,45 g, 3,33 mmol). Agitou-se a mistura a 25° C durante 4 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo triturado com éster metil-t-butilico (30 mL). A mistura foi filtrada através de uma camada de MgSO₄, e o solvente orgânico foi agitado com um volume igual de Na₂S₂O₃ em 30 mL de NaHCO₃ saturado até que a camada orgânica clareasse (cerca de 10 min). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca com MgSO₄-Antes de remover o solvente a vácuo, o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 7:1) para obter 79-1 (750 mg, 75%) na forma de um sólido branco.

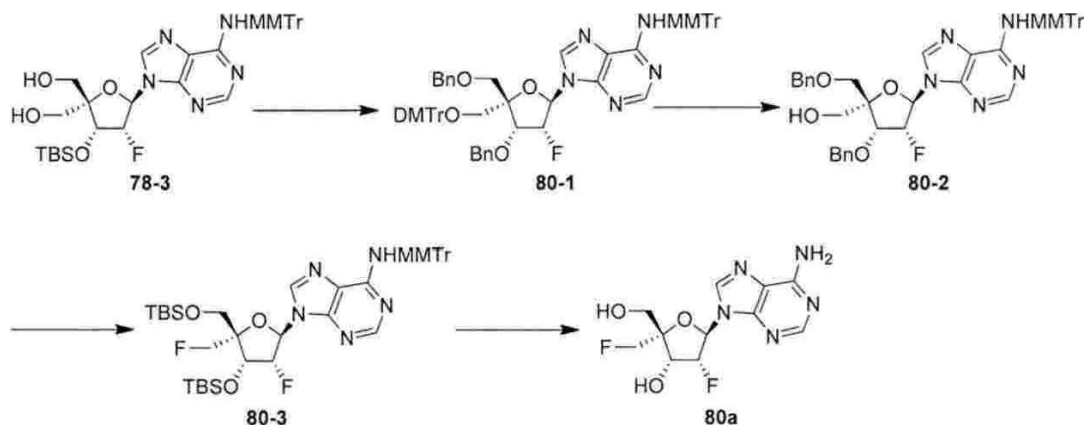
[00511] Preparo de (79-2): A uma solução agitada de brometo de metil-trifenil-fosfônio (1,74 g, 4,89 mmol) em THF anídrico (8 mL), adicionou-se gota a gota n-BuLi (1,91 mL, 4,89 mmol, 2,5 M em THF) a -78° C gota a gota. Agitou-se a mistura a 0o C durante 1 hora. Adicionou-se 79-1 (750 mg, 0,81 mmol) à mistura e, então, agitou-se esta a 25° C de um dia para o outro. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl saturado (30 mL) e extraída com EtOAc (2*30 mL), A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com MgSCU, filtrada e evaporada à secura para obter um sólido branco leve. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA = 5:1) para obter 79-2 (440 mg, 60%).

[00512] Preparo de (79-3): A uma solução de 79-2 (440 mg, 0,48 mmol) em MeOH (8 mL), adicionou-se Pd/C (500 mg, 10%) a T.A sob atmosfera de hidrogênio. Agitou-se a mistura em T.A. durante 1,5 hora. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado à secura. Utilizou-se 79-3 bruto (365 mg, 83%) na etapa seguinte sem nova purificação.

[00513] Preparo de (79a): A 79-3 (365 mg, 0,40 mmol) em MeOH (50 mL), adicionou-se NH₄F (5,6 g, 0,15 mmol), e aqueceu-se a solução para mantê-la sob refluxo de um dia para o outro. A conclusão da reação foi determinada por LCMS. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado à secura. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 3:1) para obter o derivado protegido por amina (173 mg, 77%) na forma de um sólido branco. O derivado protegido por amina (100 mg, 0,18 mmol) em ácido fórmico foi agitado a 25° C de um dia para o outro. A solução foi concentrada à secura, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA * 1:3) para obter 79a (40 mg, 90%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 6,14 (dd, J= 6,0, 12,8 Hz, 1 H), 5,58 (m, 1 H), 4,45 a 4,48 (m, 1 H), 3,60 (q, 2 H), 1,66 a 1,74 (m, 2 H), 0,88 (t, 3 H); ESI-MS: m/z 297,9 (M + H)⁺.

EXEMPLO 77

Preparo do Composto (80a)



[00514] Preparo de (80-1): A uma solução de 78-3 (4,4 g, 6,4 mmol) em piridina anídrica (5 mL) e DCM (25 mL), adicionou-se gota a gota

uma solução de DMTrCl (2,37 g, 7,04 mmol) em DCM (5 mL) a 0o C em atmosfera de N₂. Depois de 2 horas, a reação foi resfriada bruscamente com CH₃OH e concentrada à secura. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 100:1 a 2:1) para obter o derivado protegido por DMTr (4,3 g, 68%). O derivado protegido por DMTr (2,2 g, 2,5 mmol) em TBAF a 1 M (2,5 mL) de solução de THF (2,5 mL) foi agitado a 25° C durante 3 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE/EA = 50:1 a 1:2) para obter o derivado de diol (1,86 g, 96%). A uma solução do derivado de diol (1,3 g, 15,5 mmol) em THF anídrico (5 mL), adicionou-se NaH (132 mg, 3,3 mmol) a 0o C. A mistura foi agitada durante 1 hora, e adicionaram-se TBI (276 mg, 0,75 mmol) e BnBr (558 mg, 3,3 mmol). Agitou-se a mistura durante 10 horas a 25° C. A reação foi resfriada bruscamente com água, e o solvente foi evaporado. A mistura foi extraída com EA e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada para produzir o produto bruto. O produto foi purificado por gel de sílica (PE/EA = 100:1 a 1:3) para obter 80-1 (1,4 g, 90%) na forma de uma espuma branca.

[00515] Preparo de (80-2): A uma solução de 80-1 (1,3 g, 1,23 mmol) em DCM anídrico (17 mL), adicionou-se Cl₂CHCOOH (1,57 g, 12,3 mmol) a -78° C. Agitou-se a mistura a -20° a 10° C durante 40 minutos. A reação foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ saturado e diluída com DCM (50 mL). A mistura foi lavada com salmoura, e a solução orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 100:1 a 1:1) para obter 80-2 (652 mg, 70%) na forma de uma espuma branca.

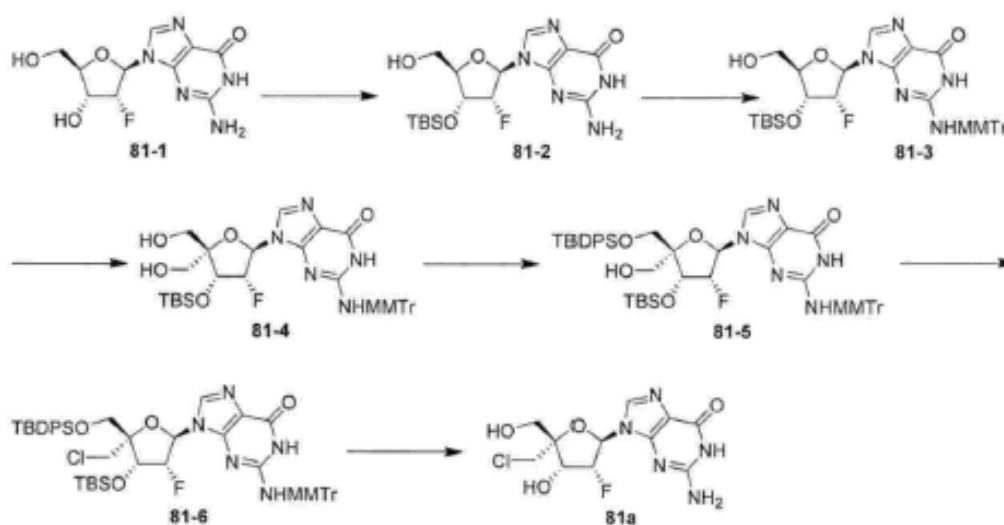
[00516] Preparo de (80-3): A uma solução de 80-2 (630 mg, 0,84 mmol) em DCM anídrico (5 mL), adicionou-se DAST (1,35 g, 8,4 mmol) a -78° C. A mistura foi aquecida gradativamente até 0o C. A reação foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ saturado. A mistura foi diluída

com DCM (50 mL) e lavada com salmoura. A solução orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 100:1 a 2:1) para obter 80-3 na forma de um sólido branco (302 mg, 48%).

[00517] Preparo de (80a): Uma mistura de 80-3 (210 mg, 0,28 mmol) e Pd(OH)₂ (200 mg) em metanol (3 mL) foi agitada a 0o C a 40 psi H₂ durante 20 horas. O Pd(OH)₂ foi filtrado, e o filtrado foi concentrado à secura. O resíduo foi purificado em coluna (DCM/MeOH -20 10:1) para obter 80a (12 mg). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 6,33 (dd, J= 6,0, 13,2 Hz, 1 H), 5,79 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 5,66 (t, J- 5,2 Hz, 1 H), 4,52 a 4,80 (m, 3 H), 3,80 a 3,82 (m, 2 H). ESI-MS: m/z 302,0 [M + H]⁺.

EXEMPLO 78

Preparo do Composto (81a)



[00518] Preparo de (81-2): A uma solução de 81-1 (20,0 g, 70,2 mmol) em piridina anídrica (200 mL), adicionaram-se imidazol (19,1 g, 280 mmol) e TBSCl (42,1 g, 281 mmol) a 25° C. A solução foi agitada a 25° C durante 15 horas e, então, concentrada à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e, então, filtrado. O filtrado foi concentrado à secura para obter o derivado protegido por TBS

(36,4 g, 99%). O derivado protegido por TBS (36,5 g, 71,1 mmol) foi dissolvido em THF (150 mL). Adicionaram-se H₂O (100 mL) e, então, AcOH (300 mL). Agitou-se a solução a 80° C durante 13 horas. A reação foi resfriada à T.A. e, então, concentrada à secura sob pressão reduzida para obter 81-2 (31,2 g, 61%) na forma de um sólido branco.

[00519] Preparo de (81-3): A uma solução de 81-2 (31,2 g, 78,2 mmol) em piridina anídrica (300 mL), adicionou-se Ac₂O (11,9 g, 117,3 mmol). Agitou-se a mistura a 25° C durante 18 horas. Adicionaram-se MMTTrCl (72,3 g, 234,6 mmol) e AgNO₃ (39,9 g, 234,6 mmol), e agitou-se a solução a 25° C durante 15 horas. Adicionou-se H₂O para resfriar bruscamente a reação, e concentrou-se a solução à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para obter um resíduo, que foi purificado em gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter o derivado de amina protegido por MMTTr (35,2 g, 63%). O derivado de amina protegido por MMTTr (35,2 g, 49,3 mmol) foi dissolvido em NH₃/MeOH (300 mL). Agitou-se a mistura a 25° C durante 20 horas. A solução foi evaporada à secura e purificada em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para obter 81-3 na forma de um sólido amarelo (28,6 g, 87%).

[00520] Preparo de (81-4): A uma solução de 81-3 (12,0 g, 17,9 mmol) em DCM anídrico (200 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (11,3 g, 26,8 mmol) a 0° C. A mistura foi agitada a 0° C durante 2 horas e, então, a T.A. durante 2 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com uma solução de NaHCO₃ saturado e Na₂S₂O₃. A camada orgânica foi lavada com salmoura (2X) e seca com Na₂SO₄ anídrico. O solvente foi evaporado para obter aldeído (12,6 g), que foi usado diretamente na etapa seguinte. A uma solução do aldeído (12,6 g, 18,0 mmol) em 1,4-dioxano (120 mL), adicionaram-se HCHO a 37% (11,6 mL, 144 mmol) e solução aquosa de NaOH a 2 N (13,5 mL, 27

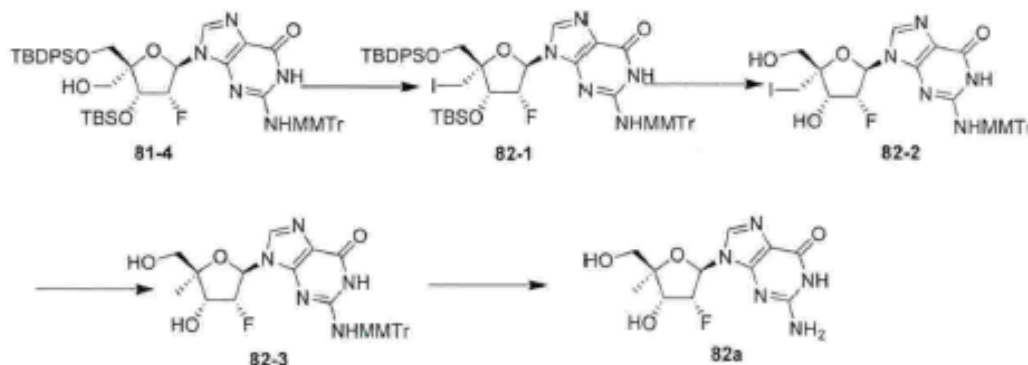
mmol). A mistura foi agitada a 25° C de um dia para o outro. Adicionaram-se EtOH (60 mL) e NaBH₄ (10,9 g, 288 mmol), e agitou-se a reação durante 30 minutos. A mistura foi resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado e, então, extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter 81-4 (7,5g, 59%) na forma de um sólido amarelo.

[00521] Preparo de (81-5): A uma solução de 81-4 (3,8 g, 5,4 mmol) em DCM (40 mL), adicionaram-se piridina (10 mL) e DMTrCl (1,8 g, 5,4 mmol) a 0° C. Agitou-se a solução a 25° C durante 1 hora. Adicionou-se MeOH (15 mL), e concentrou-se a solução. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter o derivado protegido por MMTr (3,6 g, 66%) na forma de um sólido amarelo. A uma solução do derivado protegido por MMTr (3,6 g, 3,6 mmol) em piridina anídrica (30 mL), adicionaram-se TBD-PSC1 (2,96 g, 10,8 mmol) e AgNO₃ (1,84 g, 10,8 mmol). Agitou-se a mistura a 25° C durante 15 horas. A mistura foi filtrada e concentrada. A mistura foi dissolvida em EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e, então, purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter o derivado protegido por TBDPS (3,8 g, 85,1%) na forma de um sólido. A uma solução do derivado protegido por TBDPS (3,6 g, 131,6 mmol) em DCM anídrico (50 mL), adicionou-se Cl₂CHCOOH (1,8 mL) em DCM anídrico (18 mL). Agitou-se a mistura a -78° C durante 1 hora. Adicionou-se Cl₂CHCOOH (3,6 mL) a -78° C. Agitou-se a mistura a -10° C durante 30 minutos. A mistura foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e, então, purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH - 200:1 a 50:1) para obter 81-5 (2,2 g, 80%).

[00522] Preparo de (81-6): A uma solução resfriada em gelo de 81-5 (800 mg, 0,85 mmol) em DMC anídrico (20 mL), adicionou-se piridina (336 mg, 4,25 mmol) e Tf₂O (360 mg, 1,28 mmol) gota a gota. Agitou-se a mistura de reação a 0o C durante 15 minutos. A reação foi resfriada bruscamente com água com gelo e agitada durante 30 minutos. A mistura foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura (50 mL) e seca com MgSO₄. O solvente foi evaporado para obter o derivado de bis(triflato) bruto. Ao derivado de bis(triflato) (790 mg, 0,73 mmol) em DMF anídrico (35 mL), adicionou-se LiCl (302 mg, 7,19 mmol). A mistura foi aquecida a 40° C e agitada de um dia para o outro. A conclusão da reação foi determinada por LCMS. A solução foi lavada com salmoura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH - 100:1) para obter 81-6 (430 mg, 61%).

[00523] Preparo de (81a): A 81-6 (470 mg, 0,49 mmol) em MeOH (85 mL), adicionou-se NH₄F (8,1 g, 5,92 mmol), e aqueceu-se a solução para mantê-la sob refluxo de um dia para o outro. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado à secura. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 20:1) para obter o diol (250 mg, 84%) na forma de um sólido branco. O diol (130 mg, 0,21 mmol) em ácido fórmico (5 mL) foi agitado a 25° C de um dia para o outro. A solução foi concentrada à secura, e o resíduo em MeOH (30 mL) foi agitado a 70° C de um dia para o outro. A conclusão da reação foi determinada por LCMS e HPLC. O solvente foi removido, e o produto bruto foi lavado com EtOAc para obter 81a (58 mg, 81%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (DMSO-de, 400 MHz) δ 10,73 (br, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 6,58 (br, 2 H), 6,08 (q, J = 4,8, 9,2 Hz, 2 H), 5,64 (dt, J = 5,6, 52,8 Hz, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 3,80 a 3,82 (m, 2 H), 3,64 (q, 2 H). ESI-MS: m/z 333,8 [M +H]⁺, 666,6 [2M +H]⁺

EXEMPLO 79

Preparo do Composto (82a)

[00524] Preparo de (82-1): A uma solução de 81-4 (310 mg, 0,33 mmol) em DCM anídrico (10 mL), adicionaram-se piridina (130 mg, 1,65 mmol) e Tf₂O (139 mg, 0,49 mmol) diluído por DCM gota a gota a 0o C. Agitou-se a mistura a 0o C durante 15 minutos. A reação foi resfriada bruscamente com água com gelo. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada para obter o derivado de triflato (420 mg, bruto), que foi usado diretamente na etapa seguinte. A uma solução do derivado de triflato (420 m, bruto) em pentan-2-ona anídrica, adicionou-se NaI (396 mg, 2,64 mmol). A mistura foi agitada a 40° C durante 3 horas e, então, dissolvida com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com Na₂S₂O₃ duas vezes e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca 10 com Na₂SO₄ e evaporada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado por uma coluna (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1) para obter 82-1 (195 mg, 56% para duas etapas).

[00525] Preparo de (82-2): A uma solução de 82-1 (650 mg, 0,62 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH₄F (45,8 g, 12,4 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e evaporada à secura. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 200:1 a 20:1) para obter 82-2 (250 mg, 58%).

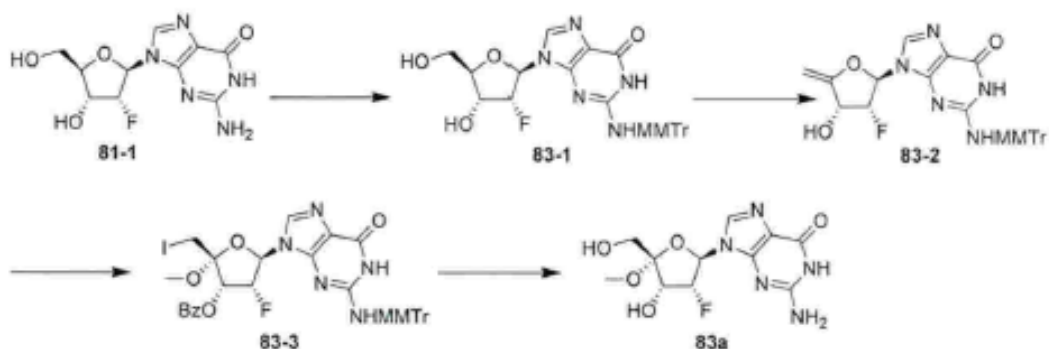
[00526] Preparo de (82-3): A uma solução agitada de 82-2 (300 mg, 0,43 mmol), Et₃N (217 mg, 2,15 mmol) em MeOH anídrico (10 mL),

adicionou-se Pd/C a 10% (50 mg). A mistura foi agitada em um aparelho de hidrogenação (30 psi de hidrogênio) a T.A. de um dia para o outro. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi evaporado para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 200:1 a 20:1) para obter 82-3 na forma de um sólido branco (180 mg, 73%).

[00527] Preparo de (82a): Dissolveu-se 82-3 (110 mg, 0,19 mmol) em HCOOH (18 g) e H₂O (6 g) a 25° C e agitou-se durante 1 hora. A solução foi evaporada à securo e dissolvida em MeOH (30 mL). Agitou-se a mistura a 60° C durante 12 horas. A solução foi evaporada à securo e dissolvida em EtOAc (50 mL). Agitou-se a mistura a 60° C durante 1 hora. A mistura foi filtrada e lavada com EtOAc para obter 82a na forma de um sólido branco (45,3 mg, 80%). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,00 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,35 (dd, J = -5,50, 12,4 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 3,54 (m, -3,64 H), 1,26 (m, 3 H). ESI-MS: m/z 299,76 [M + 1]⁺, 598,66 [2M + 1]⁺.

EXEMPLO 80

Preparo do Composto (83a)



[00528] Preparo de (83-1): 81-1 (5,7 g, 20 mmol) foi co-evaporado com piridina três vezes e, então, dissolvido em piridina (20 mL). Resfriou-se a mistura até 0° C e adicionou-se Ac₂O (5,8 mL, 60 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a 25° C durante 10 horas e, então, resfriada até 0° C. Adicionaram-se AgNO₃ (8,5 g, 50 mmol) e, então, MMTrCl (15,5 g, 50 mmol) em porções. Agitou-se a mistura a 25° C

durante 10 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NaHCO_3 e extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1$ a $50:1$) para obter o derivado protegido por Ac (12,1 g, 93%) na forma de um sólido amarelo-claro. O derivado protegido por Ac (12,1 g) foi dissolvido em NH_3 metanólico (saturado). Agitou-se a mistura a 25°C durante 14 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 80:1$ a $30:1$) para obter 83-1 (9,2 g, 87%).

[00529] Preparo de (83-2): A uma solução agitada de 83-1 (9,2 g, 16,5 mmol) em THF seco (300 mL), adicionaram-se imidazol (9,0 g, 132 mmol) e PPh_3 (34,8 g, 132 mmol). Adicionou-se gota a gota uma solução de I_2 (26,0 g, 103 mmol) em THF (100 mL) em atmosfera de N_2 a 0°C . A mistura foi agitada a 25°C durante 18 horas e, então, resfriada bruscamente com uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 80:1$ a $30:1$) para obter o derivado de iodo (10,3 g, 93%) na forma de um sólido amarelo-claro. A uma solução agitada do derivado de iodo (10,2 g, 15,3 mmol) em THF seco (300 mL), adicionou-se DBU (4,7 g, 30,1 mmol). Agitou-se a mistura a 60°C durante 8 horas. A solução foi diluída com uma solução de NaHCO_3 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 3:1$ a $1:3$) para obter 83-2 (6,2 g, rendimento de 76%).

[00530] Preparo de (83-3): A uma solução agitada de 83-2 (5,42 g, 10 mmol) em CH_3OH anídrico (100 mL), adicionou-se PbCO_3 (13,7 g, 53,1 mmol). Adicionou-se gota a gota uma solução de I_2 (12,3 g, 48,9 mmol) em CH_3OH (300 mL) a 0°C . Agitou-se a mistura a 25°C durante 10 horas. A solução foi resfriada bruscamente com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e

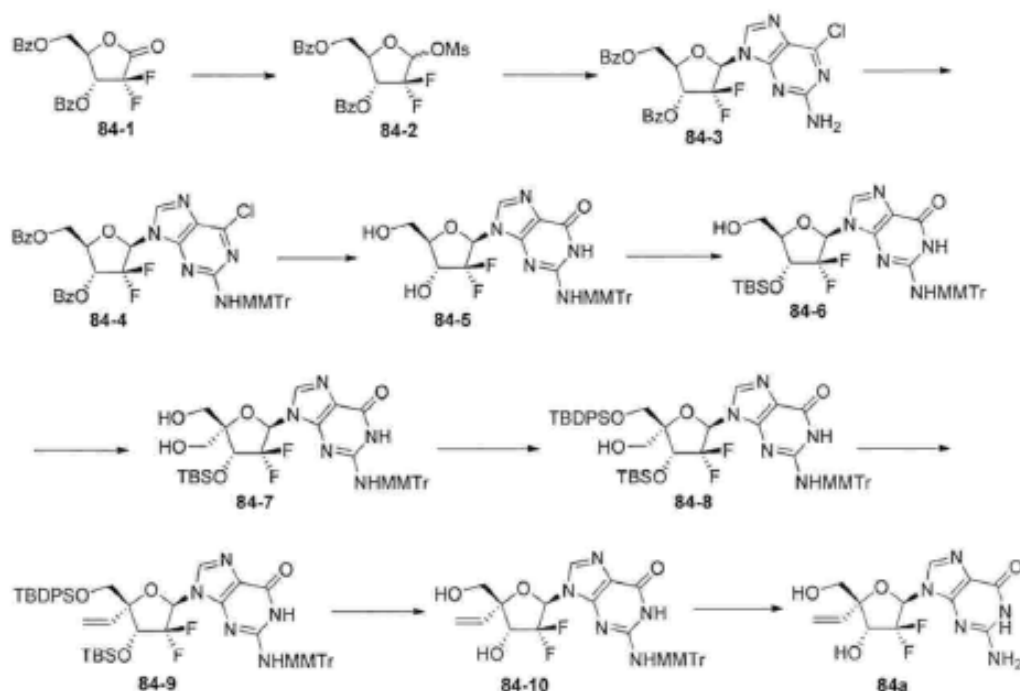
extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com uma solução de NaHCO_3 , seca com Na_2SO_4 e concentrada para obter um resíduo. O resíduo foi purificado com HPLC (HCOOH a 0,1% em água e MeCN) para obter o derivado de metoxila desejado (2,4 g, 34%). A uma solução agitada do derivado de metoxila (2,4 g, 14,5 mmol) em piridina seca (20 mL), adicionou-se BzCl (723 mg, 5,2 mmol) gota a gota a 0o C. Agitou-se a mistura a 0o C durante 1 hora. A solução foi resfriada bruscamente com uma solução de NaHCO_3 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. A purificação em uma coluna de gel de sílica (PE/EtOAc = 5:1 a 1:1) produziu 83-3 (2,1 g, 77%) na forma de um sólido branco.

[00531] Preparo de (83a): 83-3 (2,0 g, 2,5 mmol), BzONa (3,6 g, 25 mmol) e 15-coroa-5 (5,5 g, 25 mmol) foram suspensos em DMF (50 mL). Agitou-se a mistura a 110 a 125° C durante 5 dias. O precipitado foi removido por filtragem, e o filtrado foi diluído com EA. A solução foi lavada com salmoura e seca com Na_2SO_4 . O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE/EA = 10/1 a 2/1) para obter o derivado protegido por Bz bruto (1,6 g, 80%). O derivado protegido por Bz (1,6 g, 2,0 mmol) foi dissolvido em amônia metanólica (100 mL), e a mistura foi agitada a 25° C durante 20 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (DCM/MeOH * 100:1 a 20:1) para obter derivado de diol na forma de um sólido branco (410 mg, 35%). Dissolveu-se o derivado de diol (200 mg, 0,34 mmol) em HCOOH (24 g) e H_2O (6 g) a 25° C e agitou-se a mistura a 25° C durante 1 hora. A solução foi evaporada à secura e dissolvida em MeOH (30 mL). Agitou-se a mistura a 60° C durante 12 horas. A solução foi evaporada à secura e dissolvida em EtOAc (50 mL). Agitou-se a mistura a 60° C durante 1 hora. A mistura foi, então, filtrada e lavada com EtOAc para obter 83a na forma de um sólido branco (46,1 mg, 43%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,92

(s, 1 H), 6,22 (dd, $J = 1,6, 18,8$ Hz, 1 H), 5,17 a 5,32 (m, 1 H), 4,89 a 4,91 (m, 1 H), 3,77 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 316,1 $[M + H]^+$.

EXEMPLO 81

Preparo do Composto (84a)



[00532] Preparo de (84-2): A uma solução agitada de 84-1 (100,0 g, 265,9 mmol) em THF seco (1000 mL), adicionou-se $\text{Li}(0\text{-}\delta\text{-S Bu})_3\text{AlH}$ (318,9 mL, 318,9 mmol) a -78°C em atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora e, então, à T.A. durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada até -50°C e resfriada bruscamente com gelo e uma solução de NH_4Cl saturado. A mistura foi extraída com EtOAc . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada para obter o derivado de 1'-OH (100,5 g) na forma de um sólido branco. A uma solução agitada do derivado de 1'-OH (100,5 g, 265,9 mmol) em DCM seco (600 mL), adicionaram-se NEt_3 (110 mL) e MsCl (45,5 g, 298,0 mmol) gota a gota a 0°C . Agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com água com gelo a 0°C e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , con-

centrada e purificada em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 50:1 a 5:1) para obter 84-2 (113,4 g, rendimento: 93,9%) na forma de um sólido branco.

[00533] Preparo de (84-3): A uma suspensão do composto 6-cloro-9H-purin-2-amina (70,1 g, 414,7 mmol), HMDS (480 mL) e $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0,8 g), adicionou-se DCE seco (400 mL). A mistura foi mantida sob refluxo em atmosfera de N_2 durante 18 horas e, então, resfriada à T.A. À solução de 2-amino-6-cloropurina sililata, adicionaram-se 84-2 (78,0 g, 171,1 mmol) e TMSOTf (60 mL, 331,9 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo de um dia para o outro, concentrada e neutralizada com uma solução de NaHCO_3 . O precipitado resultante foi filtrado, e o filtrado foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. A cromatografia em coluna de gel de sílica (PE:EA = 5:1 a 2:1) produziu 84-3 (10,8 g, rendimento de 11,9%) na forma de um sólido amarelo-claro.

[00534] Preparo de (84-4): A uma suspensão de 84-3 (30,0 g, 56,6 mmol) em DCM (300 mL), adicionaram-se MMTrCl (34,9 g, 113,2 mmol) e AgNO_3 (19,3 g, 113,2 mmol). Resfriou-se a mistura de reação até 0°C e, então, adicionou-se colidina (18,0 g, 150 mmol). Agitou-se a suspensão resultante a T.A. durante 12 horas. A suspensão foi filtrada. O filtrado foi extraído com DCM e lavado com uma solução de NaHCO_3 . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. A purificação em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 20:1 a 3:1) produziu 84-4 (35,0 g, rendimento de 77,9%) na forma de um sólido amarelo-claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,94 a 7,96 (m, 4H), 7,05 a 7,58 (m, 18H), 6,62 a 6,67 (m, 2 H), 6,55 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 5,60 a 5,66 (m, 1 H), 4,69 a 4,76 (m, 2 H), 4,55 a 4,58 (m, 1 H), 3,64 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 802 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[00535] Preparo de (84-5): A uma solução agitada de 84-4 (35,0 g, 43,6 mmol) em MeOH seco (400 mL), adicionou-se NaOMe (23,5 g,

436 mmol) e 2-mercapto-etanol (30,6 g, 392,4 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. O pH foi ajustado para 9 a 10 com CO₂. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. A purificação em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 1:1) produziu 84-5 puro (24,0 g, rendimento de 95,7%) na forma de um sólido amarelo-claro.

[00536] Preparo de (84-6): A uma solução de 84-5 (24,0 g, 41,7 mmol) em piridina (250 mL), adicionou-se DMTrCl (28,2 g, 83,5 mmol) a 0° C. Agitou-se a solução em T.A. durante 15 horas. Adicionou-se MeOH (50 mL), e a mistura foi concentrada à secua sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter um primeiro intermediário (27,6 g) na forma de um sólido amarelo. A uma solução do primeiro intermediário (27,6 g, 31,5 mmol) em DMC (200 mL), adicionou-se imidazol (4,3 g, 63 mmol) e TBSCl (9,5 g, 63 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 12 horas. A solução foi lavada com NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 100:1) para obter um segundo intermediário (30,2 g) na forma de um sólido amarelo. A uma solução do segundo intermediário (30,2 g, 131,6 mmol) em DCM anídrico (50 mL), adicionou-se Cl₂CHCOOH (20 mL) em DCM anídrico (500 mL). Agitou-se a mistura a -78° C durante 1 hora. Adicionou-se Cl₂CHCOOH (30 mL) a -78° C. Agitou-se a mistura a -20° C durante 2 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e, então, purificada em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 30:1) para obter 84-6 (18,0 g, 62,5%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1 H), 7,16 a 7,38 (m, 12 H), 6,79 a 6,83

(m, 2 H), 6,42 (dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,54 a 4,62(m, 1 H), 3,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,70 a 3,72 (m, 1 H), 0,92 (s, 9 H), 0,11 a 0,13 (m, 6 H). ESI-LCMS: m/z 690,0 $[M + H]^+$.

[00537] Preparo de (84-7): Adicionou-se 84-6 (7,0 g, 10,0 mol) a uma suspensão de DMP (10,6 g, 25 mol) em CH_2Cl_2 anídrico (100 mL) a 0o C. Agitou-se a mistura a 25° C durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo triturado com éster dietílico (100 mL). A mistura foi filtrada através de uma camada de $MgSO_4$. O solvente orgânico foi agitado com um volume igual de $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ em 100 mL de $NaHCO_3$ saturado até que a camada orgânica clareasse (10 min). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca com $MgSO_4$. O solvente foi removido a vácuo para obter um terceiro intermediário na forma de um sólido vermelho (6,5 g, 95%). A uma solução do terceiro intermediário (6,5 g, 9,5 mmol) em 1,4-dioxano (80 mL), adicionaram-se CH_2O a 37% (6,0 mL, 60 mmol) e solução aquosa de $NaOH$ a 2 N (9,5 mL, 19 mmol). A mistura foi agitada a 25° C durante 2 horas e, então, neutralizada com $AcOH$ a pH 7. Adicionaram-se $EtOH$ (30 mL) e $NaBH_4$ (3,8 g, 100 mmol), e agitou-se a mistura durante 30 minutos. A mistura foi resfriada bruscamente com NH_4Cl aquoso saturado e, então, extraída com EA. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 . A purificação em uma coluna de gel de sílica ($DCM:MeOH = 200:1$ a $30:1$) produziu 84-7 (4,2 g, 58,3%) na forma de um sólido amarelo.

[00538] Preparo de (84-8): A uma solução de 84-7 (4,2 g, 5,8 mmol) em DCM (50 mL), adicionaram-se piridina (5 mL) e $DMTrCl$ (1,9 g, 5,8 mmol) a -20° C. Agitou-se a solução a 0o C durante 2 horas. A mistura de reação foi tratada com $MeOH$ (15 mL) e, então, concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica ($DCM:MeOH = 200:1$ a $50:1$) para obter o quarto intermediário (1,3 g) na forma de um sólido amarelo. A uma solução do quarto intermediário (1,3 g, 1,3

mmol) em piridina anidrica (15 mL), adicionaram-se TBDPSCl (1,1 g, 3,9 mmol) e AgNO₃ (0,68 g, 4,0 mmol). Agitou-se a mistura a 25° C durante 15 horas. A mistura foi filtrada, concentrada, dissolvida em EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄. A purificação em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 100:1) produziu um quinto intermediário (1,4 g) na forma de um sólido. A uma solução do quinto intermediário (1,4 g, 1,1 mmol) em DCM anídrico (50 mL), adicionou-se Cl₂CHCOOH (0,7 mL) em DCM anídrico (18 mL). Agitou-se a mistura a -78° C durante 1 hora. Adicionou-se Cl₂CHCOOH (1,5 mL) a -78° C, e agitou-se a mistura a -20° C durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄. A purificação em uma coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) produziu 84-8 (650 mg, 11,6%) na forma de um sólido branco.

[00539] Preparo de (84-9): A uma solução de piridina (521 mg, 6,59 mmol) em DMSO anídrico (5 mL), adicionou-se TFA (636 mg, 5,58 mmol) gota a gota a 10° C em atmosfera de N₂. A mistura foi agitada até formar uma solução clara. A essa solução (0,8 mL), adicionou-se uma mistura de 84-8 (650 mg, 0,68 mmol) e DCC (410 mg, 2,0 mmol) em DMSO anídrico (5 mL) a T.A. em atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a 20° C de um dia para o outro. Adicionou-se água (30 mL). A mistura foi diluída com DCM (30 mL) e filtrada. O filtrado foi extraído com DCM. As camadas orgânicas foram lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado, secas com Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 1:1) para obter o sexto intermediário (600 mg) na forma de um sólido amarelo. A uma solução agitada de brometo de metil-trifenil-fosfônio (714 mg, 2,0 mmol) em THF anídrico (5 mL), adicionou-se n-BuLi (0,8 mL, 2,0 mmol, 2,5 M em THF) a -78° C gota a gota durante 1 minuto.

Manteve-se a agitação a 0o C durante 1 hora. Adicionou-se o sexto intermediário (600 mg, 0,63 mmol) à mistura, e agitou-se a mistura a 25° C durante 15 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl saturado (20 mL) e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada à secua para obter um óleo amarelo-claro. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para obter 84-9 (250 mg, 38,5%) na forma de um sólido amarelo.

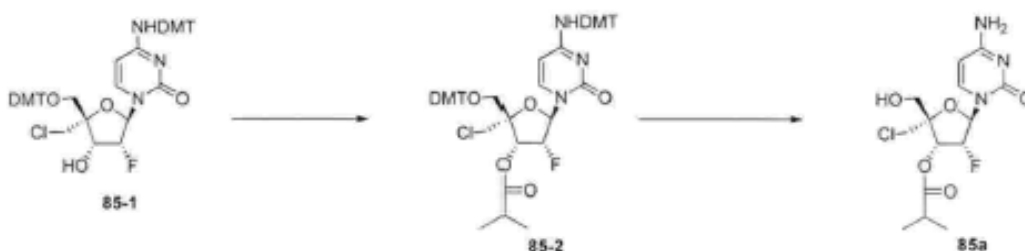
[00540] Preparo de (84-10): Dissolveu-se 84-9 (250 mg, 0,26 mmol) em THF (5,0 mL). Adicionou-se TBAF (131 mg, 0,5 mmol) a 20° C, e manteve-se em agitação durante 2 horas. A solução foi evaporada à secua. O resíduo foi dissolvido em EA (50 mL) e lavado com água (2X). A solução foi evaporada à secua e purificada em uma coluna de gel de sílica (PE:EA = 10:1 a 1:2) para obter 84-10 (57,6 mg, 36,9%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1 H), 7,15 a 7,38 (m, 12 H), 6,79 a 6,82 (m, 2 H), 6,44 (dd, J= 2,0 Hz, J= 10,0 Hz, 1 H), 6,01 (dd, J= 11,2 Hz, J= 17,6 Hz, 1 H), 5,51 (dd, J= 1,6 Hz, J = 17,2 Hz, 1 H), 5,35 (dd, J= 1,6 Hz, J= 17,2 Hz, 1 H), 4,68 a 4,76 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,63 (dd, J= 2,0 Hz, J= 12,8 Hz, 1 H) 3,52 (dd, J= 2,0 Hz, J= 12,8 Hz, 1 H). ESI-LCMS: m/z 602,0 [M + H]⁺.

[00541] Preparo de (84a): Uma solução de 84-10 (27 mg) em 1,5 mL de ácido fórmico a 80% foi mantida em T.A. durante 4,5 horas e, então, concentrada à secua. O resíduo foi misturado com água e liofilizado. Adicionaram-se MeOH (1,5 mL) e TEA (0,1 mL), e concentrou-se a mistura. O precipitado de MeOH e EtOAc foi filtrado e lavado com EtOAc para obter 84 (9,3 mg) na forma de um sólido levemente âmbar. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,44 (s, 1 H), 6,57 (d, J= 10,8 Hz, 1 H), 6,05 (dd, J= 17,6 Hz, 10,8 Hz, 1 H), 5,45 (dd, J= 17,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,37 (dd, J= 10,8 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J= 18,4 Hz, 17,2

Hz, 1 H), 3,67 (d, J= 12,4 Hz, 1 H), 3,56 (dd, J= 12,4 Hz, 2,0 Hz, 1 H); ESI-MS: m/z 328,4 [M - H]⁻D.

EXEMPLO 82

Preparo do Composto (85a)



[00542] Preparo de (85-2): Uma mistura de 85-1 (200 mg; 0,22 mmol) em piridina (2,5 mL) e anidrido isobutírico (44 mL; 1,2 equiv) foi agitada a T.A. de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo particionado entre EtOAc (50 mL) e água. A camada orgânica foi lavada com ácido cítrico a 1 N, água, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. Secou-se a mistura com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado em uma coluna de sílica (coluna de 10 g) usando hexanos/EtOAc (gradiente de 30% a 100%) para obter 85-2 (0,16g, 75%).

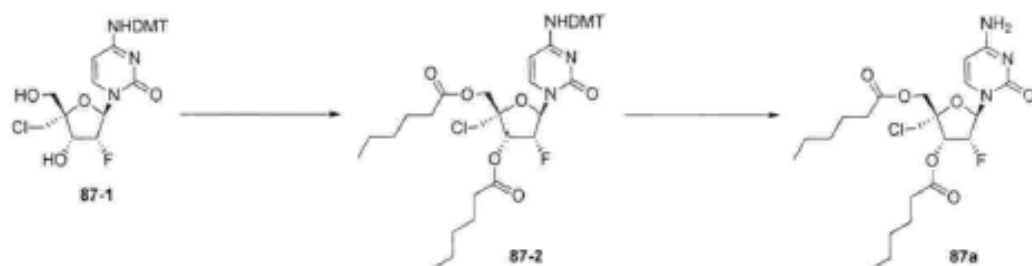
[00543] Preparo de (85a): Uma solução de 85-2 (0,16 g; 0,16 mmol) e HCOOH aquoso a 80% (5 mL) foi agitada a T.A. durante 3 horas. O solvente foi evaporado e, então, co-evaporado com tolueno. A purificação em uma coluna de sílica (coluna de 10 g) com CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%) produziu 85a (43 mg, 74%). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,75 (d, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 6,07 (dd, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 5,43 (dt, 1 H), 5,43 (t, 1 H), 3,79 (dd, 2 H), 3,63 (ddd, 2 H), 2,64 (sept, 1 H), 1,12 (d, 6 H). MS: m/z = 362,1 [M+1].

EXEMPLO 83

Preparo do Composto (86a)

[00545] Preparo de (86a): Preparou-se 86a usando um procedimento semelhante ao procedimento para preparar 85a com o seguinte: 86-2 (117 mg; 0,13 mmol), HCOOH aquoso a 80% (4 mL) e CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%) para obter 86a (36 mg, 77%). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,58 (d, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 5,24 (ddd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,22 (dd, 2 H), 3,80 (dd, 2 H), 2,58 (sept, 1 H), 1,08, 1,07 (2d, 6 H). MS: m/z = 364 [M+1].

Preparo do Composto (87a)

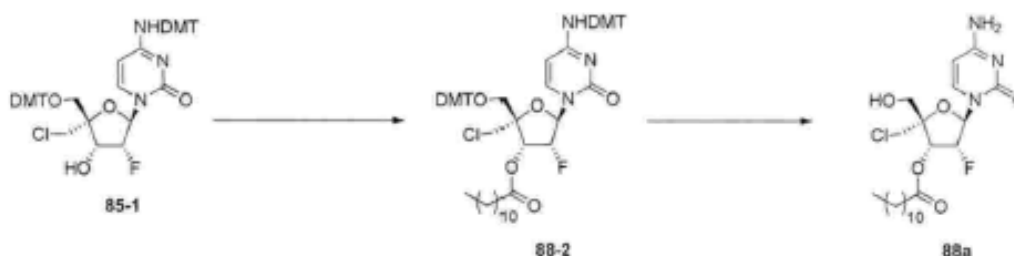


[00547] Preparo de (87a): Preparou-se 87a usando um procedimento semelhante ao procedimento para preparar 85a com o se-

guinte: 87-2 (120 mg; 0,15 mmol), HCOOH aquoso a 80% e CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%) para obter 87a (62 mg, 85%). RMN de ¹H (CDC13): δ 8,2 (br, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 6,8 (br, 1 H), 6,03 (d, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 5,51 (ddd, 1 H), 4,43 (dd, 2 H), 3,82 (dd, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 2,33 (m, 2 H), 1,64 (m, 4H), 1,31 (m, 8 H), 0,82 (m, 6 H). MS: m/z = 488 [M-1].

EXEMPLO 85

Preparo do Composto (88a)

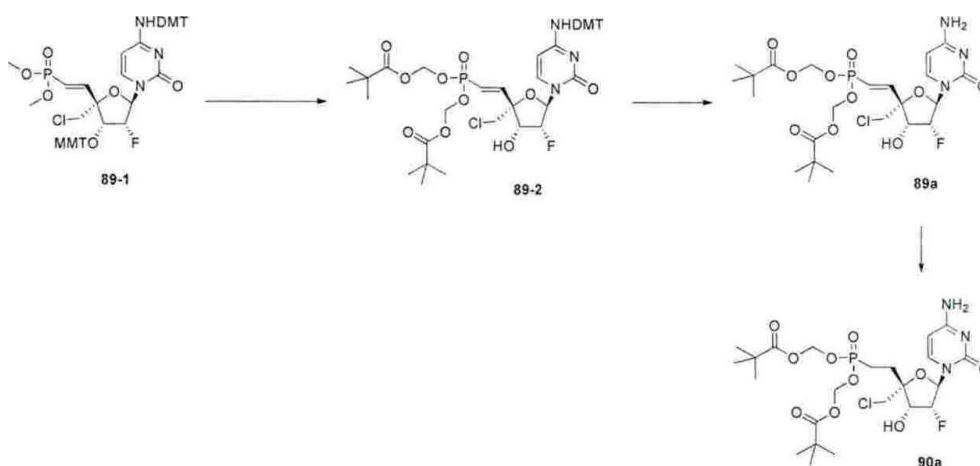


[00548] Preparo de (88-2): Preparou-se 88-2 usando um procedimento semelhante ao procedimento para preparar 85-2 com o seguinte: 85-1 (220 mg; 0,24 mmol), piridina (3 mL), anidrido dodecanoico (0,12 g; 1,3 equiv), EtOAc (50 mL) e hexanos/EtOAc (gradiente de 25% a 80%) para obter 88-2 (0,22 g, 85%).

[00549] Preparo de (88a): Preparou-se 88a usando um procedimento semelhante ao procedimento para preparar 85a com o seguinte: 88-2 (0,19 g; 0,17 mmol), HCOOH aquoso a 80% (5 mL) e CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%) para obter 88a (66 mg, 82%). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,77 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 6,07 (dd, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 5,55 (ddd, 1 H), 5,43 (t, 1 H), 3,78 (dd, 2 H), 3,65 (ddd, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,24 (m, 16 H), 0,85 (m, 3H). MS: m/z a 474 [M-1].

EXEMPLO 86

Preparo dos Compostos (89a) e (90a)



[00550] Preparo de (89-2): A uma solução de 89-1 (175 mg, 0,18 mmol) em MeCN (2,5 mL) a 0° C, adicionou-se TMSBr (0,28 mL; 10 equiv.). A mistura foi agitada a T.A. durante 1 hora, evaporada e tratada com água. O sólido branco obtido foi filtrado, seco e lavado com CH₂Cl₂. O sólido branco foi, então, dissolvido em NMP (2 mL) e tratado com DIPEA (94 µL; 3 equiv.) e pivaloiloximetiliodo (84 µL; 3 equiv.). A mistura foi agitada em T.A. durante 1 dia e, então, particionada entre água (20 mL) e terc-butil metil éter (TBME; 60 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, água e salmoura. As lavagens aquosas combinadas foram extraídas de volta com TBME (2 x 20 mL). O extrato orgânico combinado foi seco e purificado em uma coluna de sílica (coluna de 10 g) com CH₂Cl₂/i-PrOH (gradiente de 2% a 10%) para obter 89-2 (42 mg, 26%).

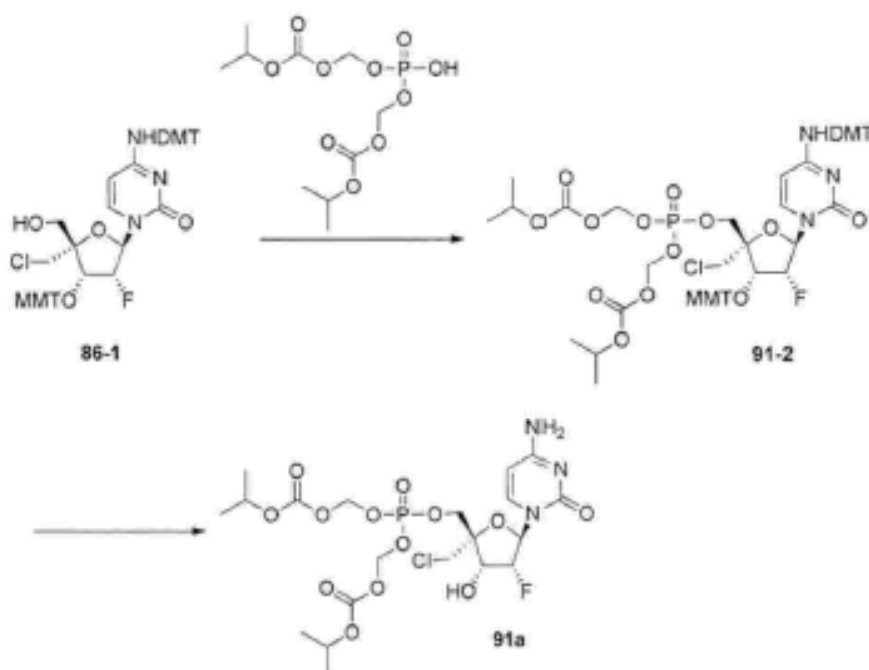
[00551] Preparo de (89a): Agitou-se uma solução de 89-2 em HCOOH aquoso a 80% em T.A. durante 3 horas. O solvente foi evaporado e, então, co-evaporado com tolueno. A purificação em uma coluna de sílica (coluna de 10 g) com CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 15%) produziu 89a (17 mg, 74%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,47 (d, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,04 (dd, 1 H), 5,77 a 5,71 (m, 2 H), 5,53 (m, 4H), 5,18 (ddd, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,77 (dd, 2 H), 1,08 (m, 18 H). RMN de ³¹P (CD₃OD): δ 17,64. MS: m/z = 598 [M+1].

[00552] Preparo de (90a): Uma mistura de 89a (12 mg; 0,02 mmol) em EtOH (1 mL) e Pd/C (10%; 2,5 mg) foi agitada de um dia para o

outro em pressão atmosférica de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de uma camada de terra diatomácea. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado em uma coluna de sílica (coluna de 10 g) com CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 17%) para obter 90a (6 mg, 50%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,51 (d, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 5,65 a 5,54 (m, 5 H), 5,20 (ddd, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,70 (dd, 2 H), 2,17 a 2,06 (m, 1 H), 2,02 a 1,87 (m, 3 H), 1,13 (m, 18 H). RMN de ³¹P (CD₃OD): δ 33,16. MS: m/z = 600 [M+1].

EXEMPLO 87

Preparo do Composto (91a)



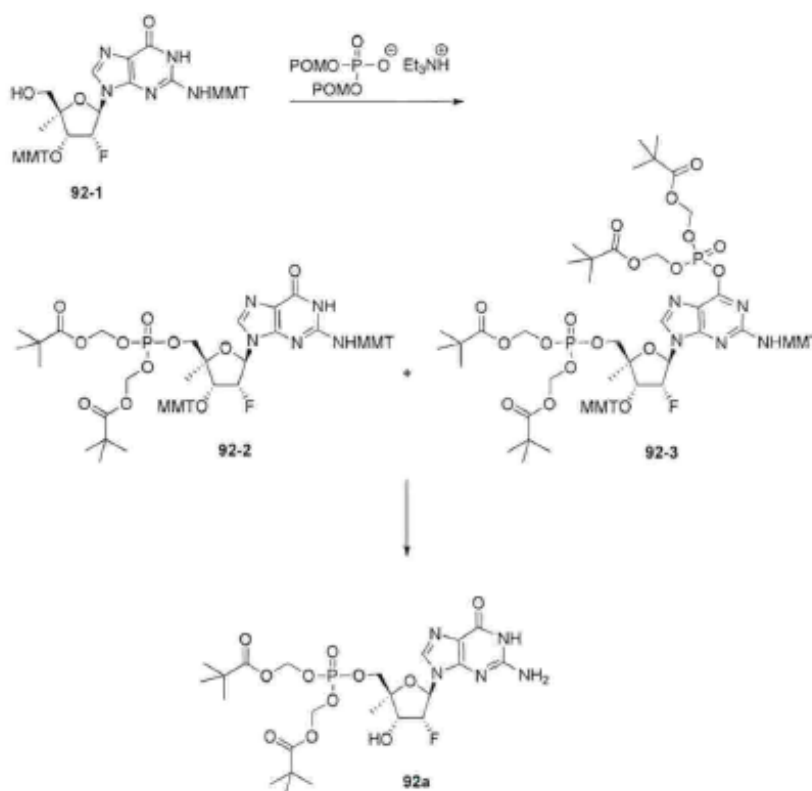
[00553] Preparo de (91-2): A uma solução de trietilamônio bis(isopropiloxycarbonyloximetil)fosfato (0,33 mmol, preparada com 110 mg de bis(POC)fosfato e 0,1 µL de Et₃N) em THF (2 mL), adicionou-se 86-1 (100 mg; 0,11 mmol), seguido por diisopropiletil amina (0,19 mL; 10 equiv), BOP-C1 (140 mg; 5 equiv) e 3-nitro-1,2,4-triazol (63 mg; 5 equiv). A mistura foi agitada a T.A. durante 90 minutos e, então, diluída com CH₂Cl₂ (30 mL). A mistura foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. Secou-se a mistura com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado em uma coluna de sílica (coluna

de 10 g) com hexanos/EtOAc (gradiente de 40% a 100%) para obter 91-2 (117 mg, 90%).

[00554] Preparo de (91a): Preparou-se 91a usando um procedimento semelhante para preparar 85a com o seguinte: 91-2 (87 mg; 0,07 mmol), HCOOH aquoso a 80% (5 mL) e CB2Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 15%) para obter 91a (36 mg, 85%). RMN de ¹H (CD₃CN): δ 7,67 (dd, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,1 (br, 2 H), 5,82 (d, 1 H), 5,62 (m, 4H), 5,22 (dm, 1 H), 4,98 (br, 1 H), 4,89 (m, 2 H), 4,49 (d, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 3,88 (dd, 2 H), 1,29 (d, 6 H), 1,28 (d, 6 H); RMN de ³¹P (CD₃CN): δ -4,49. MS: m/z = 606 [M+1].

EXEMPLO 88

Preparo do Composto (92a)



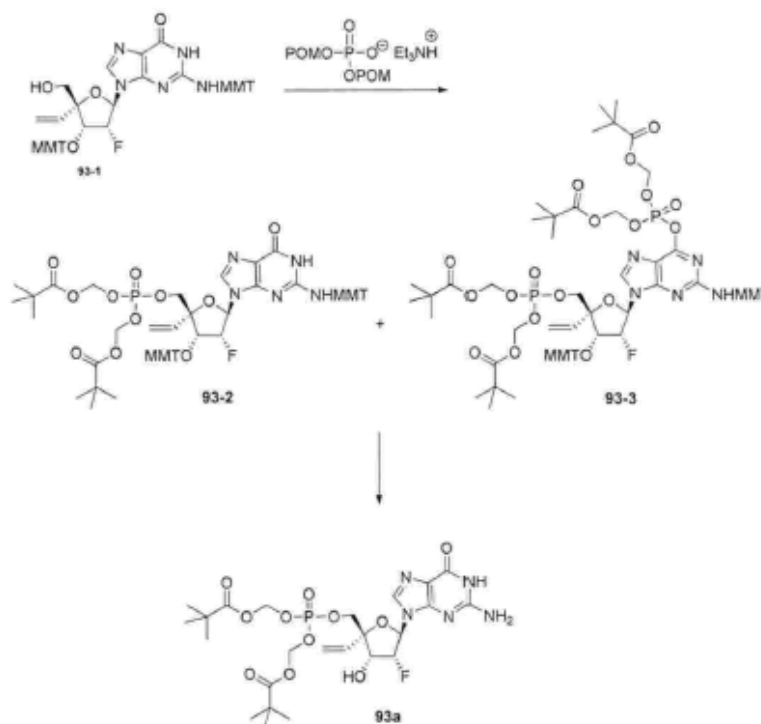
[00555] Preparo de (92-2) e (92-3): A uma solução de bis(POM)fosfato de trietilamônio (0,48 mmol, preparado com 176 mg de bis(POM)fosfato e 0,15 (jL de Et₃N) em THF (2 mL), adicionou-se 92-1 (150 mg; 0,18 mmol), seguido por diisopropiletil amina (0,31 mL;

10 equiv), BOP-C1 (229 mg; 5 equiv) e 3-nitro-1,2,4-triazol (103 mg; 5 equiv). A mistura foi agitada a T.A. durante 90 minutos e, então, diluída com CH₂Cl₂ (30 mL). A mistura foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. Secou-se a mistura com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado em uma coluna de sílica (coluna de 10 g) com CH₂Cl₂/i-PrOH (gradiente de 2% a 10%) para obter 92-2 (44 mg, 21%) e 92-3 (73 mg, 28%).

[00556] Preparo de (92a): Uma mistura de 92-2 e 92-3 (73 mg e 44 mg) e HCOOH aquoso a 80% (3 mL) foi aquecida durante 30 minutos a 35° C. O solvente foi evaporado e, então, co-evaporado com tolueno. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado em uma coluna de sílica (coluna de 10 g) com CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 10%) para obter 92a (40 mg, 75%). RMN de ¹H (DMSO-D₆): δ 10,6 (br, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 6,44 (br, 2 H), 5,99 (dd, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,53 a 5,27 (2 m, 6 H), 4,39 (dt, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 1,17 (s, 3 H), 1,06, 1,08 (2 s, 18 H). RMN de ³¹P (DMSO-d₆): δ -4,09. MS: m/z m 608 [M+1].

EXEMPLO 89

Preparo do Composto (93a)



[00557] Preparo de (93-2) e (93-3): 93-2 e 93-3 (68 mg e 80 mg, respectivamente) foram preparados a partir de 93-1 (200 mg; 0,23 mmol) e bis(POM) fosfato (230 mg) com DIPEA (0,4 mL), BopCl (290 mg) e 3-nitro-1,2,4-triazol (130 mg) em THF (3 mL) da mesma maneira que 92-2 e 92-3 a partir de 92-1.

[00558] Preparo de (93a): 93-2 e 93-3 (68 mg e 80 mg, respectivamente) foram convertidos em 93 (42 mg) com ácido fórmico da mesma maneira que 92 a partir de 92-2 e 92-3. RMN de ^1H (DMSO- D_6): δ 7,73 (s, 1 H), 6,46 (br, 2 H), 6,04 (dd, 1 H), 5,91 (dd, 1 H), 5,87 (d, 1 H), 5,48 (d, 4H), 5,33 (m, 1 H), 5,24 (ddd, 1 H), 4,60 (dt, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 1,07, 1,06, 1,05 (4 s, 18 H). RMN de ^{31}P (DMSO- d_6): δ -4,37. MS: m/z = 620 $[\text{M}+1]$.

EXEMPLO 90

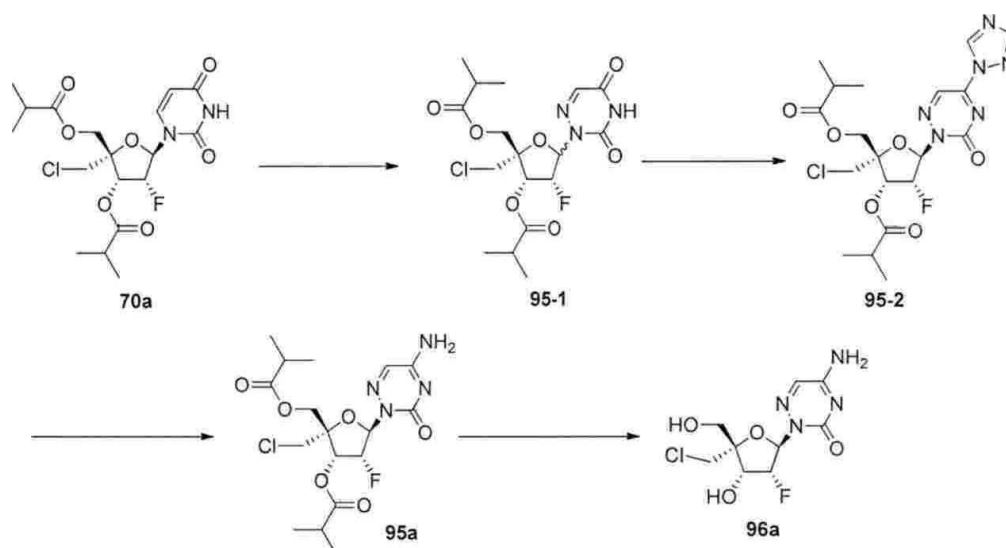
Preparo do Composto (94a)



[00559] A uma solução de 93a (53 mg, 0,09 mmol) em EtOH (2 mL), adicionou-se Pd/C a 10% (10 mg). A mistura foi agitada em atmosfera de hidrogênio a pressão atmosférica durante 1 hora. A mistura foi filtrada através de uma camada de terra diatomácea, e o filtrado evaporado. A purificação em uma coluna de sílica (coluna de 10 g) com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente de 4% a 10%) produziu 94a (45 mg, 81%). RMN de ^1H (DMSO- D_6): δ 10,6 (br, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 6,4 (br, 2 H), 5,97 (dd, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,60 a 5,44 (m, 5 H), 4,37 (m, 1 H), 4,11 (ddd, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,09, 1,06 (2 s, 18 H), 0,81 (7, 3 H); RMN de ^{31}P (DMSO- d_6): δ -4,10. MS: m/z = 622 $[\text{M}+1]$.

EXEMPLO 91

Preparo dos Compostos (95a) e (96a)



[00560] Preparo de (95-1): A uma solução de 5-amino-2H-[1,2,4]triazin-3-ona (180 mg, 1,5 mmol) em HMDS, adicionou-se uma quantidade catalítica de $(\text{NH}_4)_4\text{SO}_4$. Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 5 horas. Evaporou-se HMDS para obter um produto bruto. A uma solução do produto bruto em CH_3CN anídrica, adicionou-se 70a (220 mg, 0,5 mmol) e TMSOTf (0,45 mL, 2,5 mmol). Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 24 horas em um tubo vedado. A reação foi resfriada bruscamente com NaHCO_3 e diluída com EA. O solvente orgânico foi removido, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa primeiro e, então, por RP-HPLC (HCOOH a 0,5% em água e MeCN) para obter 95-1 puro (100 mg, 46%).

[00561] Preparo de (95-2): A uma solução de 95-1 (80 mg, 0,18 mmol) em CH_3CN anídrica, adicionaram-se 1,2,4-triazol (911 mg, 11,7 mmol) e TEA (1,45 g, 14,4 mmol). Resfriou-se a mistura até 0°C e adicionou-se POCl_3 . Agitou-se a mistura de reação a 25°C durante 24 horas. O solvente foi evaporado e particionado com EA e água. A camada orgânica foi concentrada para obter 95-2 bruto (80 mg, 90%).

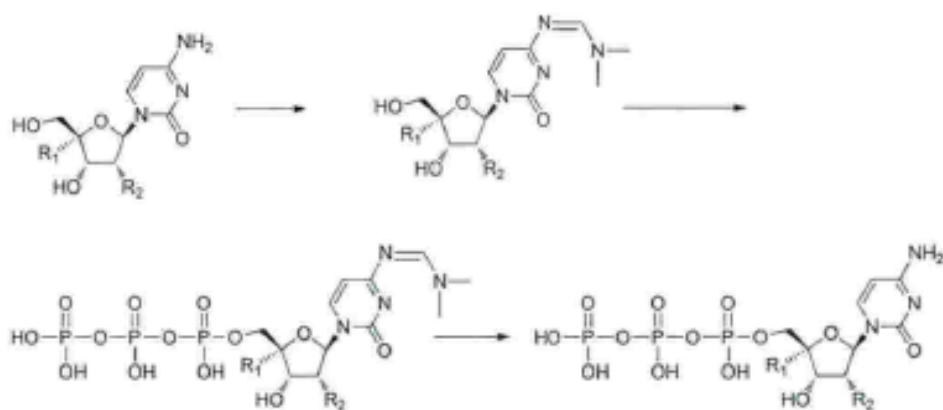
[00562] Preparo de (95a): Dissolveu-se 95-2 (90 mg, 0,18 mmol) em 20 mL de amônia de THF saturada. Agitou-se a solução resultante a 25°C durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EA;PE = 6:1) para obter 95a na

forma de um sólido branco (70 mg, 70%).

[00563] Preparo de (96a): Dissolveu-se 95a (70 mg, 0,16 mmol) em 20 mL de amônia de MeOH saturada. Agitou-se a solução resultante a 25° C durante 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por RP-HPLC (HCOOH a 0,5% em água e MeCN) para obter 96a (5 mg, 11%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,57 (s, 1 H), 6,35 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 5,45 a 5,47 (m, 1 H), 4,70 (dd, 4,8 Hz, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 2 H). ESI-TOF-MS: m/z 295,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 92

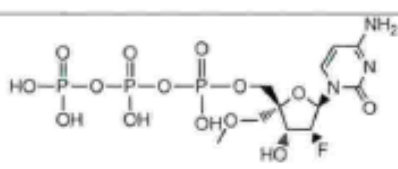
Preparo dos Compostos de (97a) a (97g)

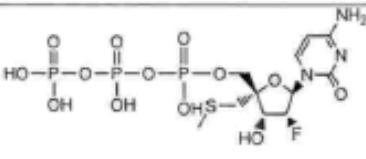
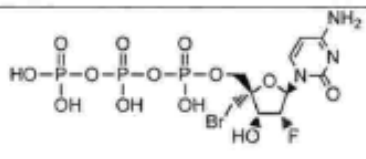
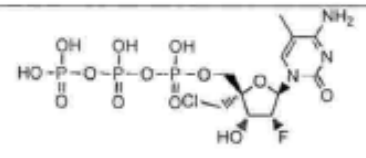
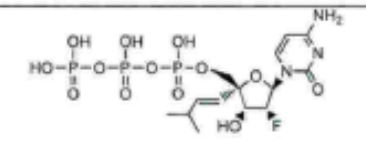
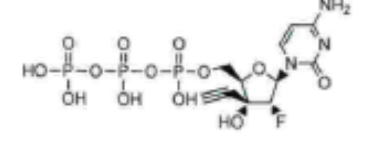
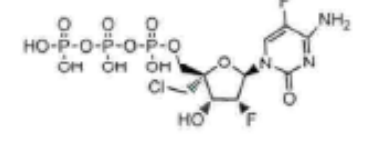


[00564] Um nucleosídeo seco (0,05 mmol) foi dissolvido em uma mistura de DMF (3 mL) e DMA-DMF (0,04 mL, 0,1 mmol). A reação foi mantida em temperatura ambiente durante 4 horas e, então, evaporada à secura. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0,7 mL) e piridina (0,3 mL). A mistura foi evaporada em vácuo durante 15 minutos a 42° C e, então, resfriada à T.A. Adicionou-se N-metilimidazol (0,009 mL, 0,11 mmol), seguido por POCl_3 (9 μL , 0,11 mmol). Manteve-se a mistura em T.A. durante 20 a 40 minutos. A reação foi controlada por LCMS e monitorada pelo surgimento do nucleosídeo 5'-monofosfato correspondente. Após a conclusão da reação, adicionou-se tetrabutylamônio sal de pirofosfato (150 mg), seguido por DMF (0,5 mL) para obter uma solução homogênea. Após 1,5 hora em

temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (10 mL). A mistura foi carregada sobre a coluna HiLoad 16/10 com Sefarose Q de Alto Desempenho, e a separação foi realizada em um gradiente linear de NaCl de 0 a 1 N em tampão de TRIS a 50 mM (pH - 7,5). O trifosfato (97a-f) foi eluído em B a 75% a 80%. As frações correspondentes foram concentradas. O resíduo foi dissolvido em hidróxido de amônio a 5%, mantido durante 15 minutos em T.A. e concentrado. A dessalinização foi realizada por RP-HPLC na coluna Hidro-RP de 4 microns Synergy (Phenominex). Um gradiente linear de metanol de 0% a 30% em tampão de acetato de trietilamônio a 50 mM (pH 7,5) foi usado para eluição. As frações correspondentes foram combinadas, concentradas e liofilizadas 3 vezes para remover o excesso de tampão.

Tabela 4 - Trifosfatos obtidos pelo Exemplo 92

Estrutura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 <p>97a</p>	528,0	-6,71 -6,82(d)	-21,43(t)	-11,35 -11,47(d)

Estrutura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 97b	544,0	- 6,25(bs)	- 21,45(bs)	-11,44 -11,56(d)
 97c	575,7	-8,86 -9,00(d)	-22,95(t)	-11,81 -11,94(d)
 97d	545,9	-9,41 -9,44(d)	-23,04(t)	-12,00 -12,13(d)
 97e	552,1	-10,32 - 10,44(d)	-23,26(t)	-11,84 -11,96(d)
 97f	508,4	- 8,30(bs)	- 22,72(bs)	-11,51 -11,63(d)
 97g	550,1	-9,17 -9,29(d)	-23,04(t)	-11,97 -12,09(d)

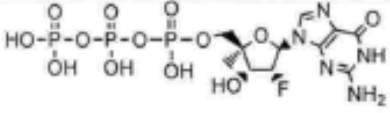
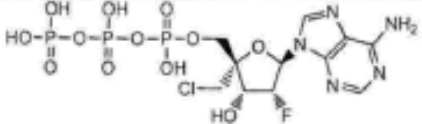
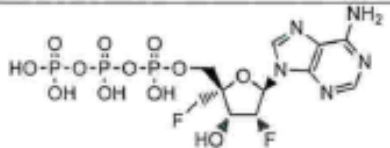
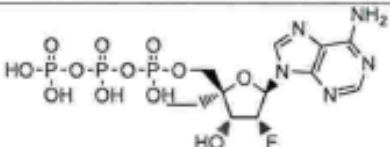
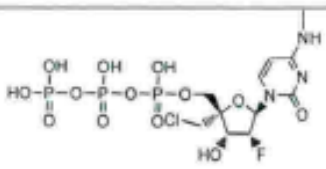
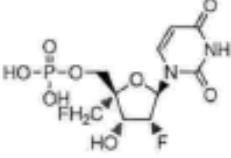
EXEMPLO 93

Preparo dos Compostos de (98a) a (98e) e (99a)

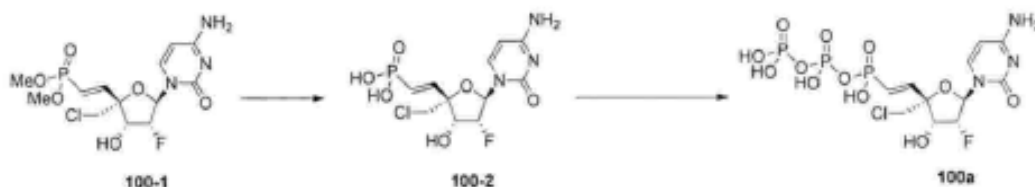
[00565] O nucleosídeo seco (0,05 mmol) foi dissolvido em uma mistura de PO(OMe)₃ (0,7 mL) e piridina (0,3 mL). A mistura foi evaporada a vácuo durante 15 minutos a 42° C e, então, resfriada à T.A. Adi-

cionou-se N-metilimidazol (0,009 mL, 0,11 mmol), seguido por POCb (9 µl, 0,11 mmol). Manteve-se a mistura em T.A. durante 20 a 40 minutos. A reação foi controlada por LCMS e monitorada pelo surgimento do nucleosídeo 5-monofosfato correspondente. Após a conclusão da reação, adicionou-se tetrabutilamônio sal de pirofosfato (150 mg), seguido por DMF (0,5 mL) para obter uma solução homogênea. Depois de 1,5 hora em temperatura ambiente, a reação foi diluída com água (10 mL) e carregada sobre a coluna HiLoad 16/10 com Sefarose Q de Alto Desempenho. A separação foi realizada em um gradiente linear de NaCl de 0 a 1 N em tampão de TRIS a 50 mM (pH 7,5). O trifosfato (98a-e) foi eluído em B a 75% a 80%. As frações correspondentes foram concentradas. A dessalinização foi realizada por RP-HPLC na coluna Hidro-RP de 4 microns Synergy (Phenomenex). Um gradiente linear de metanol de 0% a 30% em tampão de acetato de trietilamônio a 50 mM (pH 7,5) foi usado para eluição. As frações correspondentes foram combinadas, concentradas e liofilizadas 3 vezes para remover o excesso de tampão.

Tabela 5 - Compostos obtidos pelo Exemplo 93

Estrutura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 <p>98a</p>	538,0	-5,21 -5,33(d)	-20,56(t)	-11,09 -11,20(t)
 <p>98b</p>	556,2	- 10,85(bs)	- 23,11(bs)	-11,76 -11,88(d)
 <p>98c</p>	540,4	-8,86(bs)	-23,84(t)	-11,68 -11,80(d)
 <p>98d</p>	536,0	-9,35 -9,47(d)	-23,05(t)	-11,60 -11,72(d)
 <p>98e</p>	545,9	-10,54 -10,66	-23,26	-11,80 -11,93(d)
 <p>99a</p>	357,2	1,42 (s)	NA	NA

EXEMPLO 94**Preparo do Composto (100a)**

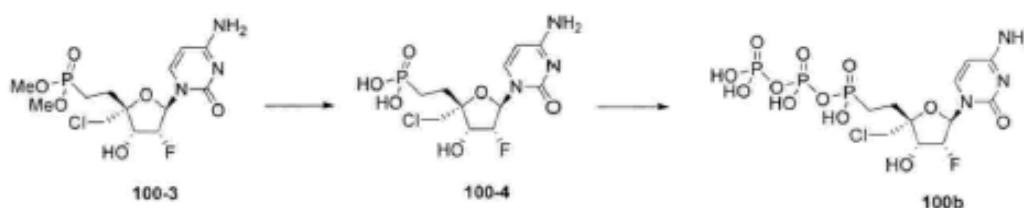


[00566] Preparo de (100-2): A uma solução gelada com gelo de 100-1 (22 mg, 0,055 mmol) em acetonitrila (0,5 mL), adicionou-se TMSBr (80 mL; 10 equiv.). Agitou-se a mistura resultante a T.A. durante 1 hora. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre água e éter dietílico. A camada aquosa foi lavada com Et₂O, neutralizada com tampão de bicarbonato de trietilamônio e liofilizada para produzir o sal de trietilamônio de 100-2.

[00567] Preparo de (100a): Tornou-se 100-2 anídrico por co-evaporação com piridina e tolueno. Dissolveu-se o 100-2 anídrico em HMPA (1 mL) e adicionou-se 1,1-carbonildiimidazol (32 mg; 0,2 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 6 horas. Adicionou-se uma solução de pirofosfato de tetrabutilamônio (0,22 g; ~0,2 mmol) em DMF (2 mL). Agitou-se a mistura de um dia para o outro em T.A. A mistura foi diluída com tampão de acetato de trietilamônio e purificada por RP-HPLC com um gradiente de B de 0% a 60% (A: TEAA aquoso a 50 mM, B: TEAA a 50 mM em MeOH) e repurificada por RP-HPLC com gradiente de B de 0% a 30% para obter 100a. RMN de ³¹P (D₂O): δ 3,22 (d, 1P), -8,21 (br, 1 P), -22,91 (br, 1 P). MS: m/z = 528 (M-1).

EXEMPLO 95

Preparo do Composto (100b)



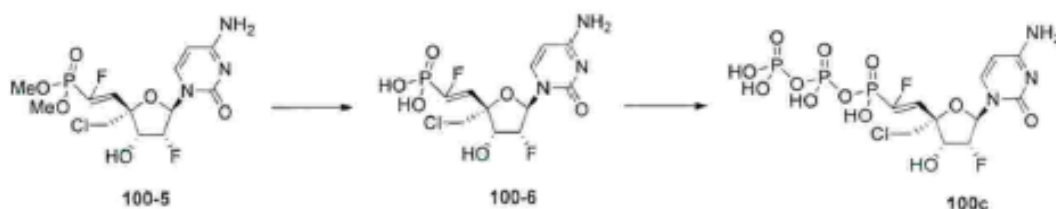
[00568] Preparo de (100-4): Preparou-se 100-4 a partir de 100-3 (54 mg; 0,13 mmol) em acetonitrila (1,3 mL) com TMSBr (0,18 mL) usando

um procedimento semelhante ao descrito sobre o preparo de 100-2.

[00569] Preparo de (100b): Preparou-se 100b a partir de 100-4 em HMPA (2 mL) com CDI (84 mg) e pirofosfato de tetrabutilamônio (0,5 g) em DMF (2 mL) usando um procedimento semelhante ao descrito para o preparo de 100a. RMN de ^{31}P (D_2O): δ 17,90 (d, 1P), -9,00 (d, 1P), -22,91 (t, 1P). MS: m/z = 530 (M-1).

EXEMPLO 96

Preparo do Composto (100c)

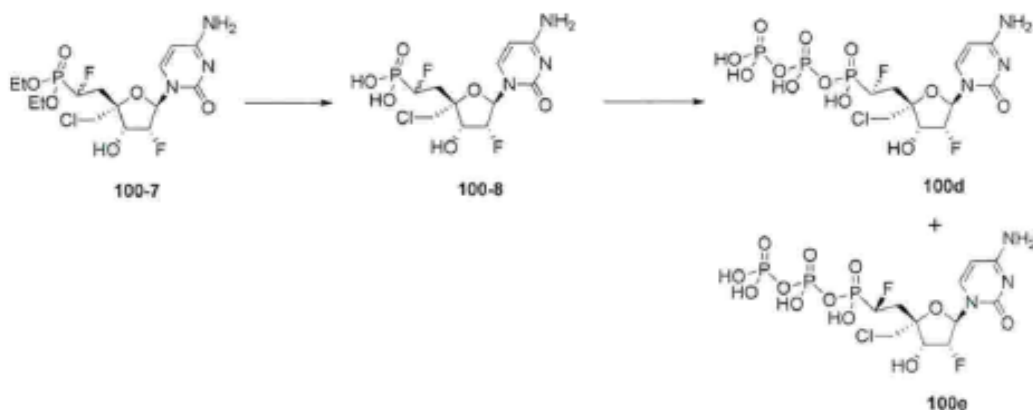


[00570] Preparo de (100-6): Preparou-se 100-6 a partir de 100-5 (40 mg; 0,09 mmol) em acetonitrila (1 mL) com TMSBr (0,1 mL) usando um procedimento semelhante ao descrito para o preparo de 100-2

[00571] Preparo de (100c): Preparou-se 100c a partir de 100-6 em HMPA (1,5 mL) com CDI (50 mg) e pirofosfato de tetrabutilamônio (0,3 g) usando um procedimento semelhante ao descrito para o preparo de 100a. RMN de ^{31}P (D_2O): δ -7,13 (br, 1P), -10,14 (d, 1P), -22,84 (br, 1P). RMN de ^{19}F (D_2O): δ -117,53 (dd, 1F), -197,8 (m, 1F), -197,8 (m, 1F). MS: m/z = 545,5 (M-1).

EXEMPLO 97

Preparo dos Compostos (100d) e (100e)

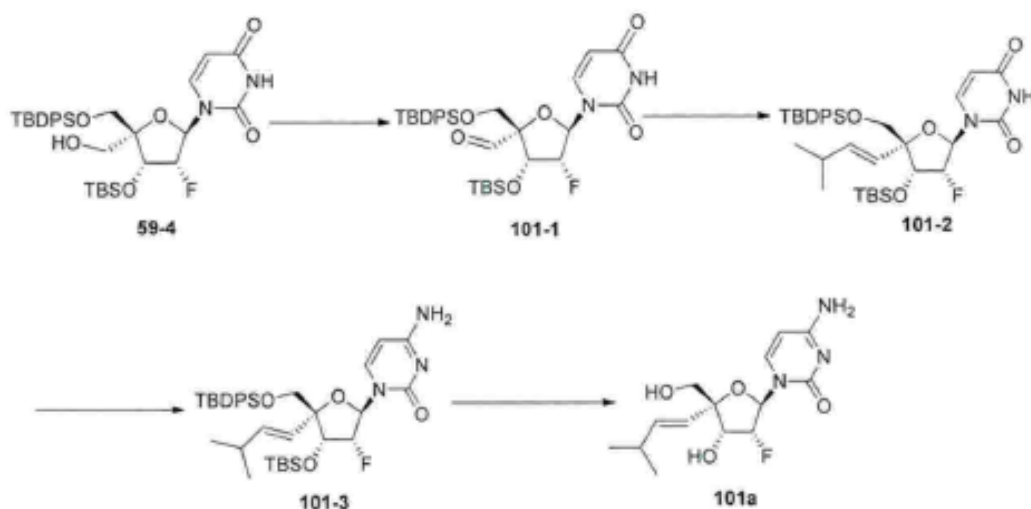


[00572] Preparo de (100-8): A uma solução gelada com gelo de diastereômeros 100-7 (35 mg, 0,08 mmol) em acetonitrila (1 mL), adicionou-se TMSBr (0,1 mL; 10 equiv.). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro em T.A. e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre água e CH₂Cl₂. A camada aquosa foi lavada com CH₂Cl₂, neutralizada com tampão de bicarbonato de trietilamônio e liofilizada para produzir o sal de trietilamônio de 100-8.

[00573] Preparo de (100d) e (100e): Tornou-se 100-8 anidrico por co-evaporação com piridina e tolueno. Dissolveu-se o 100-8 anídrico em DMF (1,5 mL) e adicionou-se CDI (54 mg; 0,3 mmol). Agitou-se a mistura em T.A. durante 7 horas. Adicionou-se uma solução de pirofosfato de tetrabutilamônio (0,3 g; ~0,3 mmol) em DMF (4 mL). Agitou-se a mistura em T.A. durante 3 dias. A mistura foi diluída com tampão de acetato de trietilamônio. Duas purificações consecutivas por RP-HPLC com gradiente de B de 0% a 60% (A: TEAA aquoso a 50 mM, B: TEAA aquoso a 50 mM em MeOH) e gradiente de B de 0% a 40% produziram 100d e 100e na forma de diastereômeros simples. 100d: RMN de ³¹P (D₂O): δ 4,28 (dd, 1P), -6,37 (d, 1 P), -22,36 (t, 1 P). MS: m/z = 548,1 (M-1). 100e: RMN de ³¹P (D₂O): δ 4,13 (dd, 1P), -6,38 (d, 1 P), -22,46 (t, 1 P). MS: m/z = 548,1 (M-1).

EXEMPLO 98

Preparo do Composto (101a)



[00574] Preparo de (101-1): A uma solução de 59-4 (1,5 g, 2,39 mmol) em DCM anídrico (100 mL), adicionou-se periodinano de Dess-Martin (5,2 g, 11,95 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura em T.A. durante 5 horas. A mistura foi despejada em solução aquosa de NaHCO₃ e Na₂S₂O₃. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anídrico e concentrada à secua para obter 101-1 bruto (1,5 g) na forma de um sólido, que foi usado na etapa seguinte sem nova purificação.

[00575] Preparo de (101-2): A uma mistura de bromo(isobutil)trifenilfosforano (4,8 g, 12,03 mmol) em THF anídrico (8 mL), adicionou-se t-BuOK (11,2 mL, 11,2 mmol) a 0o C em atmosfera de nitrogênio. Agitou-se a mistura em T.A. durante 1 hora. Adicionou-se uma solução de 101-1 (1,0 g, 1,6 mmol) em THF anídrico (4 mL) gota a gota a 0o C. Agitou-se a mistura em T.A. durante 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente com uma solução aquosa de NH₄Cl e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca e concentrada para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 5% em PE) para obter 101-2 (793 mg, 74,4%) na forma de um sólido branco.

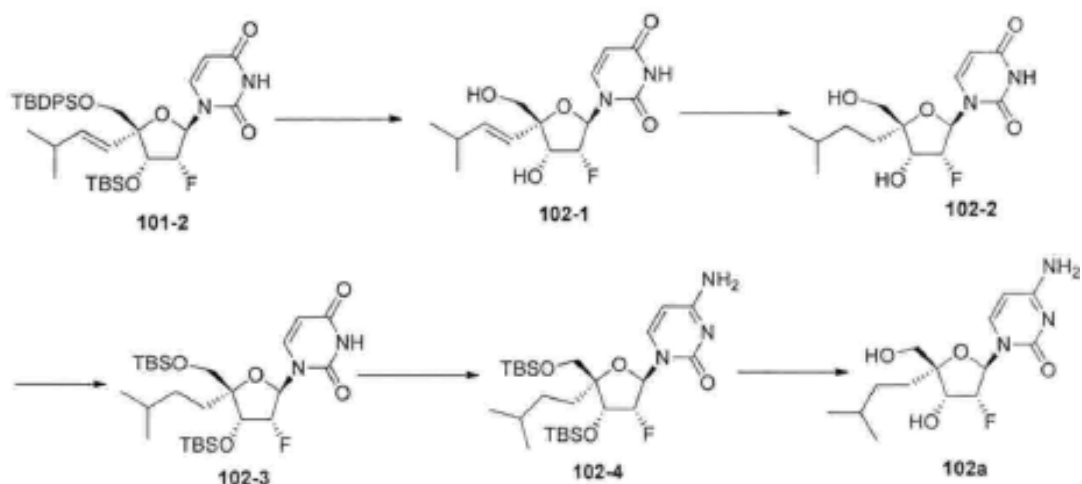
[00576] Preparo de (101-3): A uma solução de 101-2 (364 mg, 0,547 mmol) em CH₃CN anídrica (6 mL), adicionaram-se TPSC1 (414

mg, 1,37 mmol), DMAP (167 mg, 1,37 mmol) e NEt₃ (138 mg, 1,37 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura em T.A. durante 2 horas. Adicionou-se NH₄OH (6 mL), e a mistura foi agitada por mais 1 hora. A mistura foi diluída com DCM e lavada com uma solução aquosa de NaHCO₃. A camada orgânica foi separada e concentrada para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 2% em DCM) para obter 101-3 (347 mg, 95,0%) na forma de um sólido branco.

[00577] Preparo de (101a): A uma solução de 27-3 (347 mg, 0,52 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH₄F (1,5 g) em T.A. A mistura da reação foi mantida sob refluxo durante 12 horas e, então, filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 10% em DCM) para obter 101a (87 mg, 53%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,03 (dd, J = 1,2, 17,6 Hz, 1 H), 5,88 (d, 7,2 Hz, 1 H), 6,03 (dd, J = 1,6, 11,6 Hz, 1 H), 5,39 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 3,2, 60,0 Hz, 1 H), 4,41 (dd, J = 4,8, 24,4 Hz, 1 H), 3,70 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,57 (d, 12,0 Hz, 1 H), 3,08 a 3,14 (m, 1 H), 0,94 a 0,98 (m, 6 H). ESI-MS: m/z 626,9 [2M + H]⁺.

EXEMPLO 99

Preparo do Composto (102a)



[00578] Preparo de (102-1): A uma solução de 101-2 (1,0 g, 1,5

mmol) em MeOH (20 mL), adicionou-se NH_4F (6 g) em T.A., e a mistura foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. Depois de resfriá-la à T.A., a mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 8% em DCM) para obter 102-1 (400 mg, 85%) na forma de um sólido branco.

[00579] Preparo de (102-2): A uma solução de 102-1 (400 mg, 1,27 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se Pd/C (400 mg) a T.A. Agitou-se a mistura em T.A. em um balão de H_2 durante 1,5 hora. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo para obter 102-2 (400 mg, 99%) na forma de um sólido branco.

[00580] Preparo de (102-3): A uma solução de 102-2 (400 mg, 1,26 mmol) em DMF anídrico (5 mL), adicionaram-se imidazol (968 mg, 14,2 mmol) e TBSCl (1,5 g, 10,0 mmol) em T.A. A mistura foi agitada a 50° C de um dia para o outro. A mistura foi diluída com DCM e lavada com uma solução aquosa de NaHCO_3 . A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EA a 10% em PE) para obter 102-3 (676 mg, 98 %) na forma de um sólido branco.

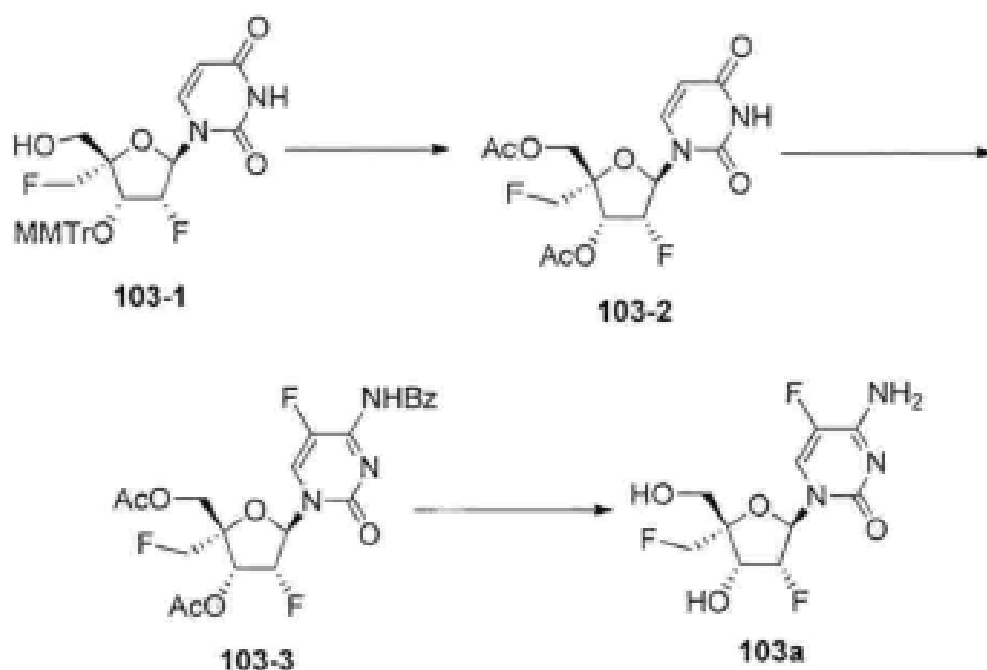
[00581] Preparo de (102-4): A uma solução de 102-3 (676 mg, 1,24 mmol) em CH_3CN anídrica (6 mL), adicionaram-se TPSCl (941 mg, 13,11 mmol), DMAP (379 mg, 3,11 mmol) e NEt_3 (314 mg, 3,11 mmol) a T.A. Agitou-se a reação em T.A. durante 3 horas. Adicionou-se NH_4OH (1 mL), e agitou-se a reação durante 4 horas. A mistura foi diluída com DCM e lavada com uma solução de NaHCO_3 . A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 2% em DCM) para obter 102-4 (450 mg, 67%) na forma de um sólido branco.

[00582] Preparo de (102a): A uma solução de 102-4 (450 mg, 0,83 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se NH_4F (2 g) em T.A. A mistura

de reação foi mantida sob refluxo de um dia para o outro. Depois de resfriá-la à T.A., a mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 8% em DCM) para obter 102a (166,6 mg, 64%) na forma de um sólido branco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,05 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 5,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,03 (dd, $J = 5,2, 57,2$ Hz, 1 H), 4,41 (dd, $J = 4,2, 17,2$ Hz, 1 H), 3,74 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,54 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 1,23 a 1,78 (m, 5 H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H). ESI-MS: m/z 631,1 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 100

Preparo do Composto (103a)



[00583] Preparo de (103-2): Agitou-se 103-1 (3,8 g, 6,9 mmol) em AcOH aquoso a 80% a 50° C durante 4 horas. A mistura foi concentrada para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 5% em DCM) para obter o derivado de uridina (1,5 g, 78,2%) na forma de um sólido branco. A uma solução do derivado de uridina (1,5 g, 5,4 mmol) em piridina (10 mL), adicionou-se AC₂O (1,38 g, 13,5 mmol) a T.A. Agitou-se a mistura em T.A.

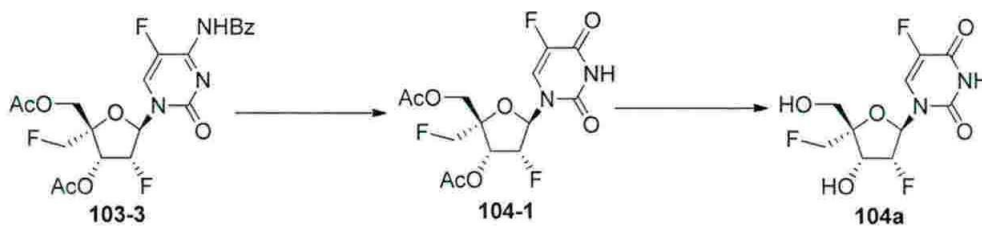
durante 12 horas. A mistura foi concentrada para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EA a 20% em PE) para obter 103-2 (1,3 g, 68%) na forma de um sólido branco.

[00584] Preparo de (103-3): A uma solução de N-(5-fluoro-2-hidróxi-1,2-di-hidropirimidin-4-il)benzamida (0,5 g, 2,1 mmol) em PhCl anídrico (5 mL), adicionou-se sulfato de amônio (6 mg, 0,043 mmol), seguido por HMDS (0,7 g, 4,3 mmol). Aqueceu-se a mistura até 130° C durante 8 horas. A mistura foi concentrada a vácuo até 2 mL e, então, resfriada até 0o C. Em seguida, adicionou-se TMSOTf (310 mg, 1,4mmol). Depois de agitar durante 10 minutos a 0o C, adicionou-se 103-2 (150 mg, 0,4 mmol) em PhCl (5 mL). Agitou-se a mistura a 130° C durante 10 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi redissolvido em DCM (10 mL), lavado com água (5 mL) e NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada à securo, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE a 60% em EA) para obter 103-3 (30 mg, 16%) na forma de um sólido branco.

[00585] Preparo de (103a): Agitou-se uma solução de 103-3 (150 mg, 0,34 mmol) em NH₃/MeOH (10 mL) a T.A. durante 3 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por separação por HPLC (HCOOH a 0,1% em água e MeCN) para obter 103a (60 mg, 60%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,28 (d, J= 6,8 Hz, 1 H), 6,10 (dd, J= 2,0, 15,2 Hz, 1 H), 4,99 a 5,15 (m, 1 H), 4,62 a 4,65 (m, 1 H), 4,49 a 4,55 (m, 2 H), 3,89 (dd, J= 1,6, 12,0 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J= 1,2, 12,0 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 613,1 (2M + Na)⁺.

EXEMPLO 101

Preparo do Composto (104a)



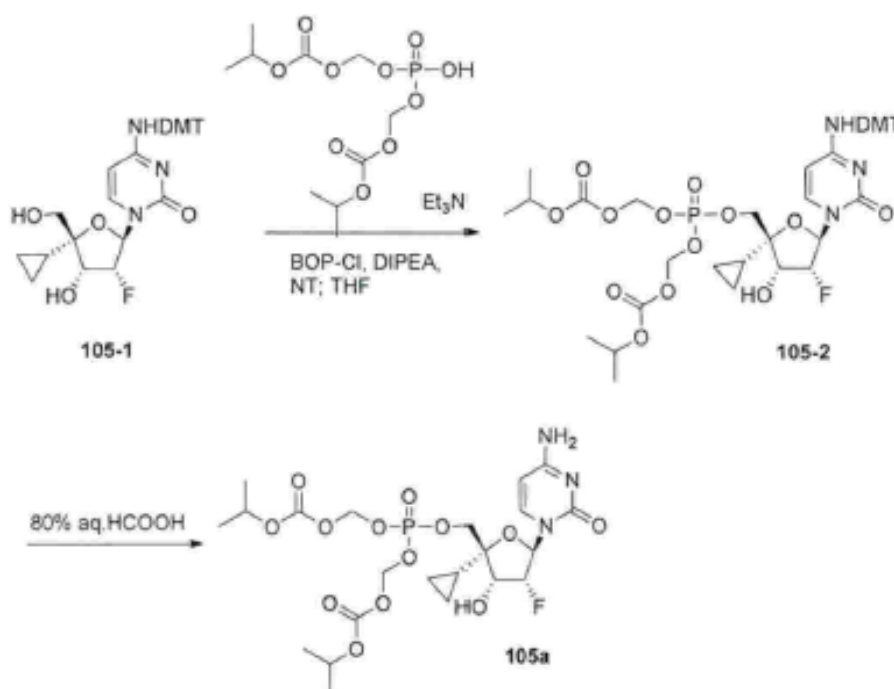
20

[00586] Preparo de (104-1): Dissolveu-se 103-3 (150 mg, 0,31 mmol) em ácido acético aquoso a 80% (3 mL). Aqueceu-se a solução a refluxo durante 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com água (5 mL), neutralizada a pH > 7 com NaHCO₃ saturado e extraída com EA. A camada orgânica foi seca e evaporada à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EA a 50% em PE) para obter 104-1 (80 mg, 70%) na forma de um sólido branco.

[00587] Preparo de 104a): Agitou-se 104-1 (80 mg, 0,22 mmol) em NH₃/MeOH saturado (10 mL) a T.A. durante 3 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH a 5% em DCM) para obter 104a (40 mg, 60%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ8,30 (d, J= 6,8 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J= 4,0, 14,0 Hz, 1 H), 5,13 a 5,65 (m, 1 H), 4,52 a 4,56 (m, 1 H), 3,980 a 3,95 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H). ES1-MS: m/z 319,1 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 102

Preparo do Composto (105a)



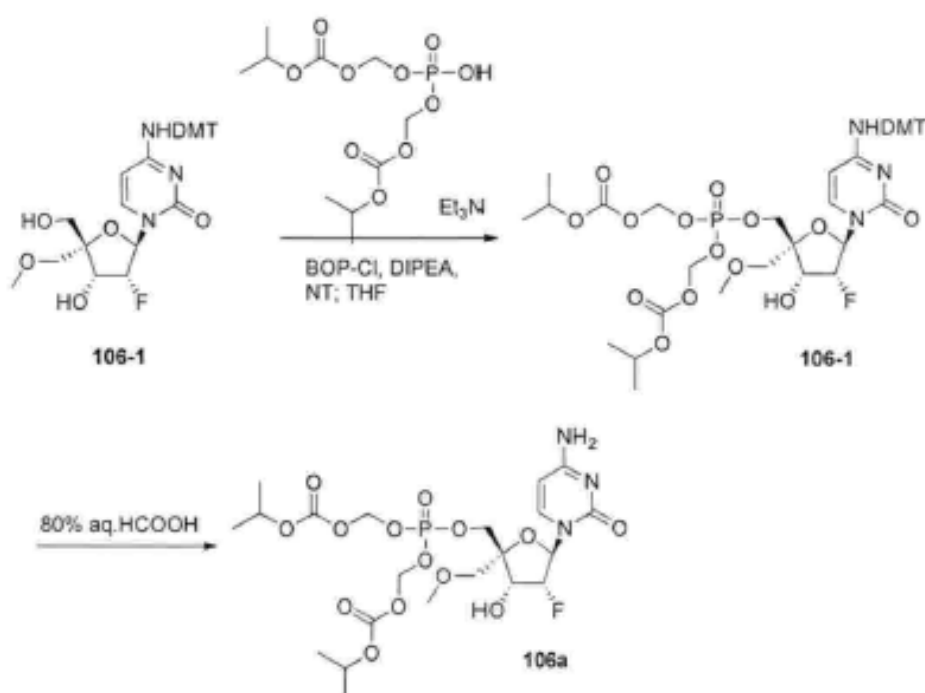
[00588] Preparo de (105-2): A uma solução de trietilamônio bis(isopropiloxycarboniloximetil)fosfato (0,065 mmol, preparada a partir de 22 mg de bis(POC)fosfato e Et₃N) em THF (3 mL), adicionou-se 105-1 (31 mg; 0,05 mmol). Evaporou-se a mistura resultante, e tornou-se o resíduo anídrico por co-evaporação com piridina, seguida por tolueno. O resíduo anídrico evaporado foi dissolvido em THF (1 mL) e resfriado em banho com gelo. Adicionou-se à solução diisopropiletil amina (35 mL; 4 equiv), seguida por BOP-C1 (25 mg; 2 equiv) e 3-nitro-1,2,4-triazol (11 mg; 2 equiv). Agitou-se a mistura a 0o C durante 90 minutos. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura e seca com Na₂SO₄. O resíduo evaporado foi purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema solvente de CH₂Cl₂/i-PrOH (gradiente de 3% a 10%) para obter 105-2 (13 mg, 28%).

[00589] Preparo de (105a): Uma solução de 105-2 (13 mg; 0,014 mmol) e HCOOH aquoso a 80% (2 mL) foi agitada a T.A. durante 3 horas. A mistura foi evaporada e, então, co-evaporada com tolueno. O produto foi purificado em sílica (coluna de 10 g) com um sistema sol-

vente de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4% a 15%) para obter 105a (7 mg, 78%). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,52 (d, 1 H), 7,28, 7,24 (2 br s, 2 H) 5,92 (dd, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 5,62 (d, 4H), 4,97 (ddd, 1 H), 4,82 (m, 2 H), 4,38 (dt, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 1,23 (m, 12 H), 1,04 (m, 1 H), 0,37 (m, 4H). RMN de ³¹P (DMSO-d₆): δ -4,51. RMN de ¹⁹F (DMSO-d₆): δ -199,23 (dt). MS: m/z = 598,4 (M+I).

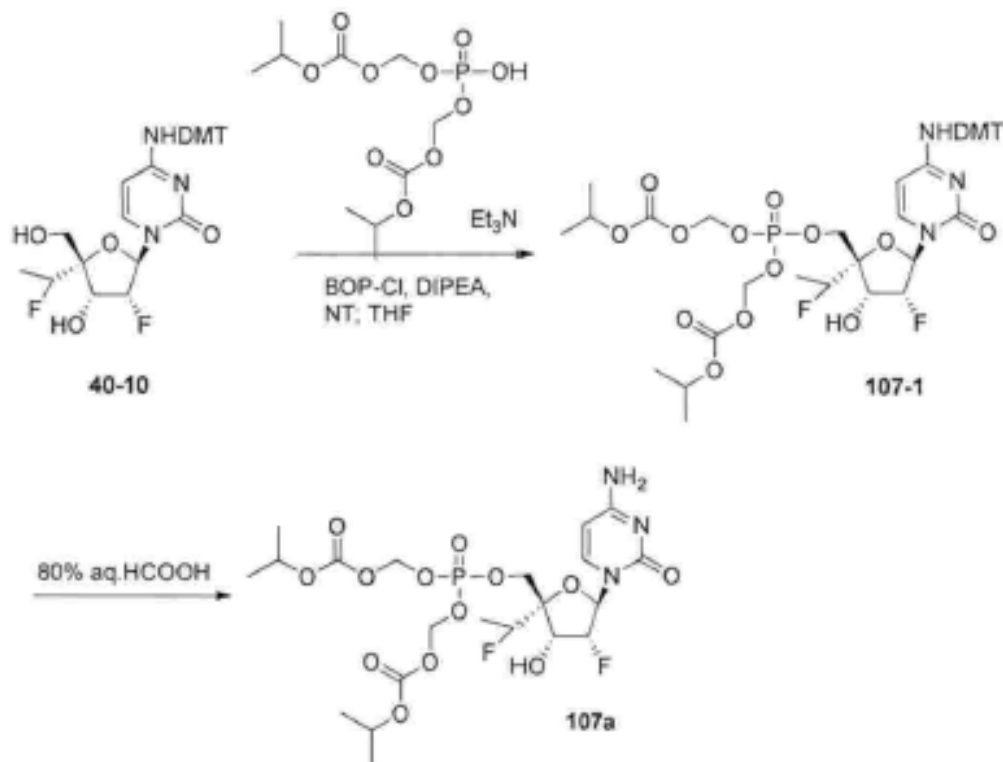
EXEMPLO 103

Preparo do Composto (106a)



[00590] Preparo de (106-1): Preparou-se 106-1 (15 mg; rendimento de 30%) a partir de 43-5 (32 mg; 0,057 mmol) e bis(POC)fosfato (24 mg) com DIPEA (40 µl), BopCl (29 mg) e 3-nitro-1,2,4-triazol (13 mg) da mesma maneira que 105-2 a partir de 105-1.

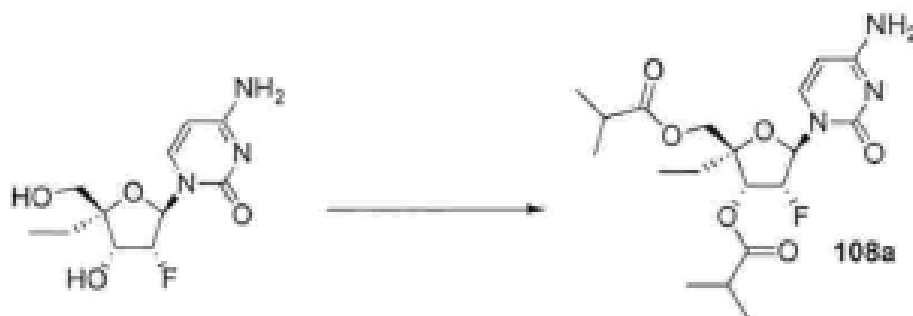
[00591] Preparo de (106a): Converteu-se 106-1 (15 mg) em ácido fórmico para obter 106a (8 mg; rendimento 78%) da mesma maneira que 105-2 em 105a. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,55 (d, 1 H), 7,32, 7,27 (2 br s, 2 H) 6,06 (dd, 1 H), 5,84 (d, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 5,61 (d, 4H), 5,08 (ddd, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 4,21 (dd, H), 4,16 (dd, 1 H), 3,56 (d, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 1,25, 1,24 (2 d, 12 H). RMN de ³¹p (DMSO-d₆): δ -4,45. MS: m/z = 602,4 (M+I).

EXEMPLO 104Preparo do Composto (107a)

[00592] Preparo de (107-1): Preparou-se 107-1 (30 mg; rendimento de 30%) a partir de 40-10 (65 mg; 0,115 mmol) e bis(POC)fosfato (49 mg) com DIPEA (80 μ l), BopCl (58 mg) e 3-nitro-1,2,4-triazol (26 mg) da mesma maneira que 105-2 a partir de 105-1.

[00593] Preparo de (106a): Converteu-se 107-1 (30 mg) em ácido fórmico para obter 107a (15 mg; rendimento de 73%) da mesma maneira que 105-2 em 105a. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,60 (d, 1 H), 7,36, 7,32 (2 br s, 2 H) 6,02 (m, 2 H), 5,74 (d, 1 H), 5,62 (m, 4H), 5,17 (ddd, 1 H), 4,99 (dq, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 4,61 (m, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 1,40 (dd, 3 H), 1,24, 1,23 (2 d, 12 H). RMN de ³¹P (DMSO-d₆): δ - 4,52. RMN de ¹⁹F (DMSO-d₆): δ -185,92 (m, 1 F), -200,48 (d, 1 F). MS: m/z = 604,3 (M+I).

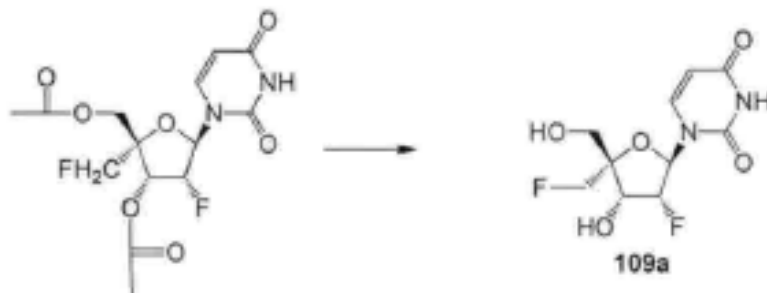
EXEMPLO 105Preparo do Composto (108a)



[00594] A uma solução de 4-etil-2'-fluorocitidina (50 mg, 0,183 mmol) em DMF (1 mL), adicionaram-se DCC (113 mg, 0,55 mmol), ácido isobutírico (48,5 μ l, 0,55 mmol) e DMAP (22 mg, 0,183 mmol). A mistura foi agitada a T.A. de um dia para o outro. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado com um evaporador rotativo até obter metade de seu volume original. Adicionou-se EA à mistura. Lavou-se a mistura com água, seguida por salmoura. A mistura foi seca com Na₂SO₄ anídrico e concentrada a vácuo para obter um resíduo, que foi purificado em gel de sílica com DCM/MeOH= 95:5 para obter 108a (40,8 mg, 54%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,34 (br s, 2 H), 5,85, 5,8 (2d, J = 21,2, 22 Hz, 1 H), 5,72 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 5,55 a 5,41 (m, 2 H), 4,1 (q, 2 H), 2,68 a 2,52 (m, 2 H), 1,77 a 1,64 (m, 2 H), 1,13, 1,14 (2s, 2 x 3 H), 1,09 a 1,07 (m, 6 H), 0,96 (t, J= 7,6 Hz, 3 H); MS m/z 414 (M-H⁺), 829 (2M+H⁺).

EXEMPLO 106

Preparo do Composto (109a)

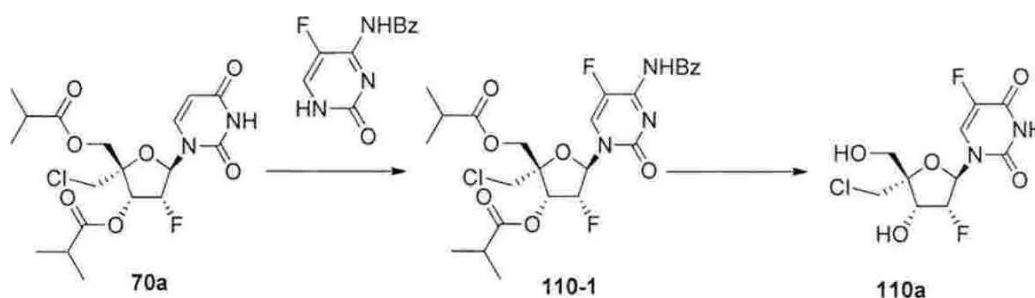


[00595] 3',5'-diacetilnucleosídeo (36 mg, 1 mmol) foi dissolvido em

metanol saturado com NH_4OH e mantido de um dia para o outro em T.A. O solvente foi evaporado, e o produto isolado por cromatografia em coluna com gradiente de metanol em DCM de 0% a 15% em um cartucho Biotage de 10 g. Obteve-se o produto 109a (20 mg, 73%). RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 11,4 (s, 1 H), 11,84 a 11,82 (d, 1 H); 6,10 a 6,05 (m, 1 H), 5,95 a 5,83 (d, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 5,65 a 5,63 (d, 1 H), 5,37 a 3,36 (t, 1 H), 5,26 a 5,20 (t, 1 H), 5,11 a 5,07 (t, 1 H), 4,56 a 4,55 (m, 1 H), 4,46 a 4,33 (m, 2 H), 3,58 a 3,56 (m, 2 H). MS 277,2 (M-H).

EXEMPLO 107

Preparo do Composto (110a)



[00596] Preparo de (110-1): A uma solução de 70a (6,55 g, 2,1 mmol) e o grupamento básico protegido por benzoíla (2,3 g, 5,3 mmol) em PhCl (50 mL), adicionou-se TMSOTf (3,6 g, 16,1 mmol). Após a adição, aqueceu-se a mistura a 140°C durante 8 horas. A mistura foi resfriada à T.A. e evaporada para obter um resíduo. O resíduo foi dissolvido novamente em DCM e lavado com NaHCO_3 saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca e concentrada para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (EA a 40% em PE) para obter 110-1 (300 mg, 10%) na forma de um sólido branco.

[00597] Preparo de (110a): 110-1 (300 mg, 0,55 mmol) em ácido acético aquoso a 80% (5 mL) foi aquecido a refluxo durante 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água (5 mL) e, então, extraída com ea. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3

saturado e salmoura. A mistura foi seca e concentrada para obter um resíduo, que foi purificado em coluna de gel de sílica (EA 5 a 10% em pe) para obter o derivado de uridina protegido (180 mg, 70%) na forma de um sólido branco. O derivado de uridina protegido (180 mg, 0,22 mmol) em NH₃ saturado/MeOH (10 mL) foi agitado a T.A. durante 3 horas. a mistura foi concentrada para obter um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa (hcooh a 0,1% em água e MeCN) 10 para obter 110a (80 mg, 60%) na forma de um sólido branco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,31 (d, J= 6,8 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J= 4,0, 14,0 Hz, 1 H), 5,13 a 5,27 (m, 1 H), 4,52 a 4,56 (m, 1 H), 3,92 (dd, J= 12,0, 58,8 Hz, 2 H). esi-TOF-MS: m/z 334,7 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 108

Ensaio Anti-RSV

[00598] Realizaram-se ensaios de redução do CPE conforme descritos por Sidwell e Huffman et al, Appl Microbiol (1971) 22(5): 797 a 801, com leves modificações. Células HEp-2 (ATCC) a uma concentração de 6.000 células/cavidade são infectadas com uma linhagem longa do RSV (ATCC) a uma multiplicidade de infecção (m.o.i.) de 0,01, e cada um dos compostos de teste é disposto em cavidades duplicadas a concentrações finais a partir de 100 µM usando diluições graduais em 1/3. Para cada composto, duas cavidades são separadas em controles de células não infectadas nem tratadas (CC) e duas cavidades por composto de teste recebem vírus somente como controle para a replicação do vírus (VC). O ensaio é interrompido depois de 6 dias, antes de todas as células nas cavidades de controle não tratadas infectadas com vírus exibirem os sinais da citopatologia do vírus (formação de célula gigante, sincício). Ao fim da incubação, adicionam-se 20 µl de reagente do kit de contagem celular 8 (CCK-8, Dojindo Molecular Technologies, Inc.) a cada cavidade. Depois de 4 horas de incubação, mede-se a absorvância em cada cavidade de acordo com as instru-

ções do fabricante e calcula-se a concentração efetiva a 50% (EC50) por análise de regressão com base na O.D. média em cada concentração de composto.

[00599] Realizaram-se ensaios com base em RT-PCR em células HEp-2 (ATCC: CCL-23) a uma concentração de 20.000 células/cavidade distribuídas em placas com 96 cavidades e incubadas de um dia para o outro. Cada um dos compostos de teste foi diluído em séries de 1/3 e dosado para células HEp-2 em duplicatas. A concentração final mais alta para cada composto foi de 100 µM. Depois de 24 horas de pré-incubação do composto, adicionou-se RSV A2 (ATCC: VR-1540) a uma m.o.i. de 0,1. Duas cavidades por composto foram separadas em controles de células não infectadas nem tratadas (CC), e quatro cavidades por composto de teste receberam vírus somente como controle para a replicação do vírus (VC). O ensaio foi interrompido 4 dias depois da infecção viral, e os meios condicionados foram removidos para o isolamento do RNA viral. As quantidades do vírus RSV foram medidas por PCR em tempo real usando um conjunto de iniciadores específicos do RSV e sonda. Os dados foram analisados pelo software Prism com EC50 definida como a concentração do fármaco que diminuiu a carga viral em 50% em relação ao controle viral (VC).

[00600] Ensaios de polimerase do RSV padrão foram conduzidos na presença de 3 µL de extrato de células infectadas com RSV em um tampão de reação contendo tris-acetato a 50 mM, pH 8, K-acetato a 120 mM, MgCb a 4,5 mM, glicerol a 5%, EDTA a 2 mM, 50 ug/mL de BSA, e DTT a 3 mM. Utilizou-se a variação na concentração dos compostos de teste para iniciar a síntese do RNA durante 120 minutos a 30° C, e utilizou-se 33P GTP radioativo (15 uCi) como traçador. A reação foi interrompida adicionando-se EDTA a 50 mM, e as amostras de RNA foram purificadas através de colunas rotativas com exclusão de

tamanho G-50 e extração com fenol-clorofórmio. Os produtos de RNA rádio-marcados foram resolvidos por eletroferese em um gel de TBE de polia-crilamida a 6% e visualizados e quantificados depois de expostos em uma tela de phosphorImager. Realizaram-se experimentos de inibição da polimerase (IC50) da mesma forma que na presença de concentração crescente de compostos de teste.

[00601] Os compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III) são ativos no ensaio como se pode ver nas Tabelas 6 e 7. Na Tabela 6, 'A' indica uma EC50 < 2 µM, 'B' indica uma EC50 ≥ 2 µM e < 10 µM, e *C indica uma EC50 ≥ 10 µM e < 50 µM. Na Tabela 7, 'A' indica uma EC50 < 1 µM, 'B' indica uma EC50 ≥ 1 µM e < 10 µM, e 'C' indica uma EC50 ≥ 10 µM e < 100 µM.

Tabela 6 - Atividade dos compostos conforme determinada pelo ensaio da polimerase do RSV

N°	EC50	N°	EC50	N°	EC50		EC50	N°	EC50
35a	A	36i	B	56c	A	97b	A	97g	A
36a	A	36j	B	56d	A	97c	A	98b	A
				a					
36c	A	56a	B	56e	A	97d	A	98c	A
36e	A	56a	B	97a	A				

Tabela 7 - Atividade dos compostos conforme determinada pelo ensaio por RT-PCR

N°	EC50	N°	EC50	N°	EC50	N°	EC50		EC50	N°	EC50
1a	C	14a	A	28a	B	48a	B	81a	B	106 a	C
2a	C	20a	B	30a	A	50a	A	82a	A	108 a	B
3a	A	21a	A	31a	B	52a	A	83a	B	-	-
4a	C	22a	C	33a	A	58a	C	85a	A	-	-
7a	A	23a	A	39a	B	69a	A	86a	A	-	-
9a	C	25a	C	41a	B	71a	A	87a	A	-	-
11a	B	26a	B	46a	B	73a	C	92a	C	-	-
13a	C	27a	B	45a	C	76a	A	105 a	C	-	

EXEMPLO 109

Ensaio Antiviral da Influenza

[00602] Células A549 do carcinoma pulmonar humano (ATCC, Manassas, VA) foram distribuídas a uma densidade de 5×10^4 células/mL (5×10^3 células/cavidade) em meios de ensaio (meios F12 de Ham suplementados com FBS a 0,3%, penicilina/estreptomicina a 1% (Mediatech, Manassas, VA) e DMSO a 1% (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) em placas negras com 96 cavidades. Depois de 24 horas, compostos de teste diluídos em série foram adicionados a células e incubados por mais 24 horas. As células foram infectadas com 250 IU/cavidade da linhagem de Influenza A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA) e incubadas durante 20 horas a 37° C, CO₂ a 5%. O sobrenadante da cultura celular foi aspirado e 50 µl de ácido 2'-(4-metilumbeliferil)-a-D-N-acetilneuramínico a 25 µM (Sigma-Aldrich) dissolvido em MES a 33 mM, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA) foram adicionados às células. Após incubação durante 45 minutos a 30° C, as reações foram interrompidas pela adição de 150 µL de solução de interrupção (glicina a 100 mM, pH 10,5, etanol a 25%, Sigma-Aldrich). Mediu-se a fluorescência com filtros de estímulo e emissão de 355 e 460 nm, respectivamente, em um leitor de placas com marcação múltipla Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). Determinou-se a citotoxicidade de culturas paralelas não infectadas por adição de 100 µl do reagente CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) e incubação durante 10 minutos em T.A. Mediu-se a luminescência em um leitor de placas com marcação múltipla Victor X3.

[00603] Os compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III) são ativos no ensaio como se pode ver na Tabela 8, onde 'A' indica uma EC₅₀ < 20 µM, 'B' indica uma EC₅₀ ≥ 20 µM e < 100 µM e 'C' indica uma EC₅₀ ± 100 µM e < 250 µM.

Tabela 8 - Atividade dos compostos

Nº	% de Inibição	No	% de Inibição
1a	C	20a	C
2a	C	21a	C
3a	C	22a	C
4a	C	23a	C
6a	C	25a	A
7a	C	26a	C
9a	C	27a	B
12a	C	28a	C
16a	C	30a	C
17a	C	31a	C
18a	C	39a	B

EXEMPLO 110

Ensaio da Polimerase da Influenza

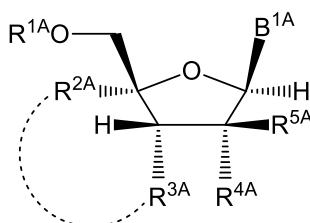
[00604] O trímero da polimerase da influenza recombinante é obtido conforme descrito (Aggarwal S. et al, PLoS ONE 2010). Realizam-se ensaios de polimerização do RNA padrão na presença de enzima a 0,15 μM , modelo de oligonucleotídeo com 50 monômeros a 1,5 μM , iniciador AG a 400 μM e concentração variante dos compostos de teste incubados juntos durante 40 minutos a 30° C. Utiliza-se 33P GTP radioativo como traçador, e os produtos de RNA rádio-marcados são resolvidos por eletroforese em um gel de TBE de poliacrilamida a 15% e visualizados e quantificados depois de expostos em uma tela phosphorimager. Realizam-se experimentos de inibição da polimerase (IC50) da mesma forma que na presença de concentração crescente de compostos de teste.

[00605] Embora tenha-se descrito o disposto acima em alguns detalhes a título de ilustrações e exemplos para fins de clareza e compreensão, os versados na técnica perceberão que várias modificações podem ser realizadas sem divergir do âmbito da presente invenção.

Portanto, fica claro que as formas reveladas neste documento são apenas ilustrativas e não tencionam a limitar o âmbito da presente invenção, mas, em vez disso, destinam-se a cobrir também todas as modificações e alternativas abrangidas pelo verdadeiro âmbito e essência da invenção.

REIVINDICAÇÕES

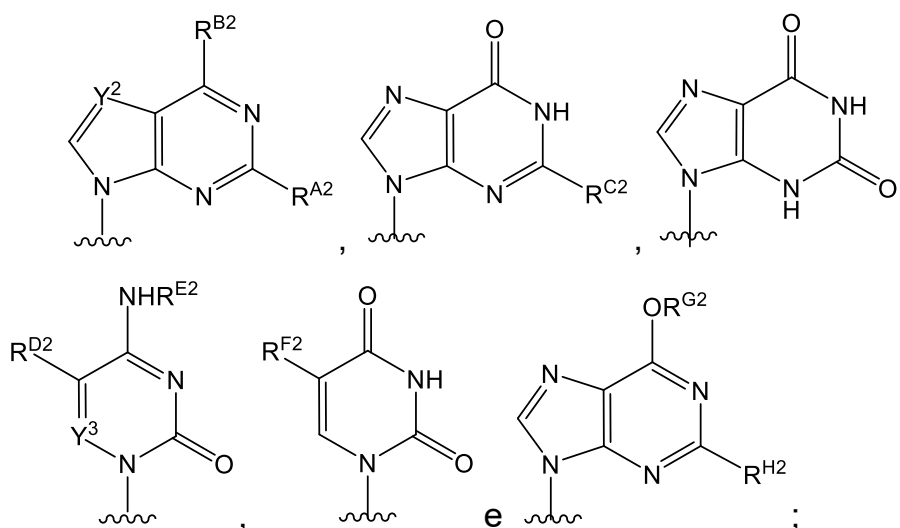
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta uma estrutura de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



(I)

em que:

B^{1A} é selecionado a partir do grupo que consiste em:



em que:

R^{A2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e NHR^{J2}, em que R^{J2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -C(=O)R^{K2} e -C(=O)OR^{L2};

R^{B2} é halogênio ou NHR^{W2}, em que R^{W2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, uma C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, uma C₃₋₈ cicloalquila opcionalmente substituída, -C(=O)R^{M2} e -C(=O)OR^{N2};

R^{C2} é hidrogênio ou NHR^{O2}, em que R^{O2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -C(=O)R^{P2} e -C(=O)OR^{Q2};

R^{D2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída e uma C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída;

R^{E2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, uma C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituída, $-C(=O)R^{R2}$ e $-C(=O)OR^{S2}$;

R^{F2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída e uma C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída;

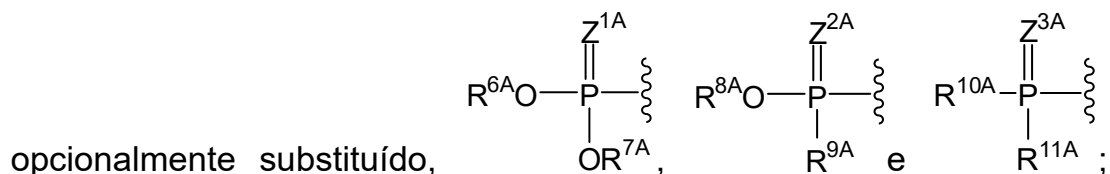
Y^2 e Y^3 são independentemente N ou CR^{I2} , em que R^{I2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída e uma C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída;

R^{G2} é uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

R^{H2} é hidrogênio ou NHR^{T2} , em que R^{T2} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, $-C(=O)R^{U2}$ e $-C(=O)OR^{V2}$; e

R^{K2} , R^{L2} , R^{M2} , R^{N2} , R^{P2} , R^{Q2} , R^{R2} , R^{S2} , R^{U2} e R^{V2} são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquenila, C_{6-10} arila, heteroarila, heteroalícilila, aril(C_{1-6} alquila), heteroaril(C_{1-6} alquila) e heteroalícil(C_{1-6} alquila);

R^{1A} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma acila opcionalmente substituída, um aminoácido ligado a O



em que a linha tracejada (-----) da Fórmula (I) está ausente;

R^{2A} é selecionado a partir do grupo que consiste em uma

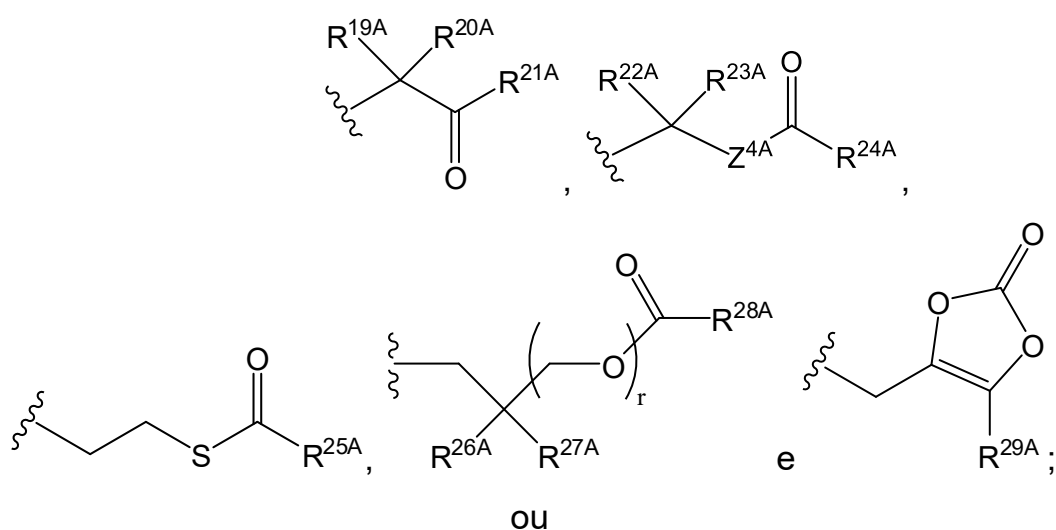
C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, uma C₁₋₆ alquila substituída por halogênio, uma C₁₋₆ alquila hidróxi substituída, uma C₁₋₆ alquila alcóxi substituída, uma C₁₋₆ alquila sulfenila substituída, uma C₁₋₆ alquenila opcionalmente substituída, uma C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída, uma –O–C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, uma O–C₃₋₆ alquenila opcionalmente substituída, uma O–C₃₋₆ alquinila opcionalmente substituída e ciano;

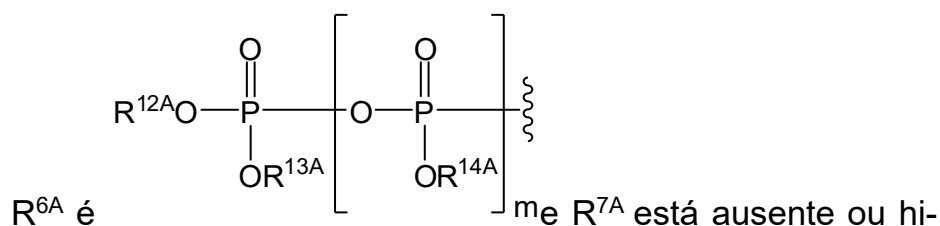
R^{3A} é selecionado a partir do grupo que consiste em OH, –OC(=O)R^{nA} e um aminoácido ligado a O opcionalmente substituído;

R^{4A} é flúor ou cloro;

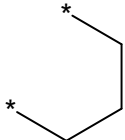
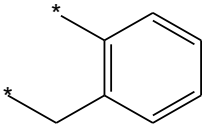
R^{5A} é hidrogênio ou halogênio;

R^{6A}, R^{7A} e R^{8A} são selecionados independentemente do grupo consistindo em ausente, hidrogênio, uma C₁₋₂₄ alquila opcionalmente substituída, uma C₂₋₂₄ alquenila opcionalmente substituída, uma C₂₋₂₄ alquinila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquenila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída, uma aril(C₁₋₆ alquila) opcionalmente substituída, uma *–(CR^{15A}R^{16A})_p–O–C₁₋₂₄ alquila opcionalmente substituída, uma *–(CR^{17A}R^{18A})_q–O–C₁₋₂₄ alquenila opcionalmente substituída,





R^{6A} e R^{7A} são tomados juntos para formar um grupamento selecionado a partir do grupo que consiste em um opcionalmente

substituído  e um opcionalmente substituído , em que os oxigênios conectados a R^{6A} e R^{7A} , o fósforo e o grupamento formam um sistema de anéis com seis a dez membros;

R^{9A} é selecionado independentemente do grupo consistindo em uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquenila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquinila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquenila opcionalmente substituída, $NR^{30A}R^{31A}$, um aminoácido ligado a N opcionalmente substituído e um derivado de éster de aminoácido ligado a N opcionalmente substituído;

R^{10A} e R^{11A} são independentemente um aminoácido ligado a N opcionalmente substituído ou um derivado de éster de um aminoácido ligado a N opcionalmente substituído;

R^{12A} , R^{13A} e R^{14A} estão independentemente ausentes ou são hidrogênio;

cada R^{15A} , cada R^{16A} , cada R^{17A} e cada R^{18A} são independentemente hidrogênio, uma C_{1-24} alquila ou alcóxi opcionalmente substituído;

R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} e R^{23A} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída;

R^{21A} e R^{24A} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma $-O-C_{1-24}$ alquila opcionalmente substituída e uma $-O$ -arila opcionalmente substituída;

R^{25A} e R^{29A} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída e uma arila opcionalmente substituída;

R^{26A} e R^{27A} são independentemente $-C\equiv N$ ou um substituinte opcionalmente substituído selecionado a partir do grupo que consiste em C_{2-8} organilcarbonila, C_{2-8} alcóxicarbonila e C_{2-8} organilaminocarbonila;

R^{28A} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquenila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquinila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída e uma C_{3-6} cicloalquenila opcionalmente substituída;

R^{30A} e R^{31A} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquenila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquinila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída e uma C_{3-6} cicloalquenila opcionalmente substituída;

R^{nA} é uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída;

m é 0 ou 1;

p e q são selecionados independentemente do grupo que consiste em 1, 2 e 3;

r é 1 ou 2;

Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} e Z^{4A} são independentemente O ou S; e

contanto que, quando R^{1A} é

$$\begin{array}{c} Z^{2A} \\ || \\ R^{8A}O-P- \\ | \quad \quad \quad \zeta \\ R^{9A} \end{array}$$

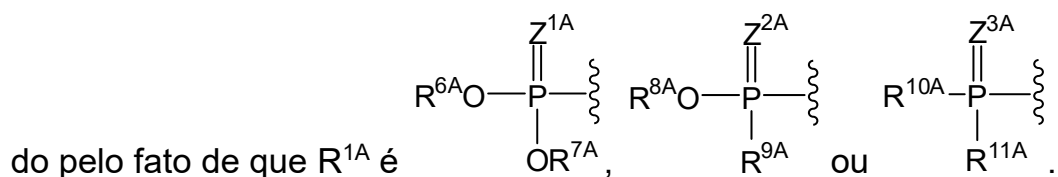
, em que R^{8A} é

uma C₁₋₄ alquila não substituída ou fenila opcionalmente para-substituída com um halogênio ou metila e R^{9A} é um éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster benzílico ou éster fenílico de um aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, triptofano, metionina e prolina; R^{3A} é OH, R^{4A} é flúor, R^{5A} é flúor ou hidrogênio e B^{1A} é uma uracila não substituída; então, R^{2A} não poderá ser -OCH₃;

contanto que, quando R^{1A} é H; R^{3A} é OH; R^{4A} é flúor; R^{5A} é flúor; e B^{1A} é uma citosina não substituída; então, R^{2A} não pode ser alenila;

contanto que, quando R^{1A} é H; R^{3A} é OH; R^{4A} é flúor; R^{5A} é flúor; e B^{1A} é uma citosina não substituída; então, R^{2A} não pode ser etinila.

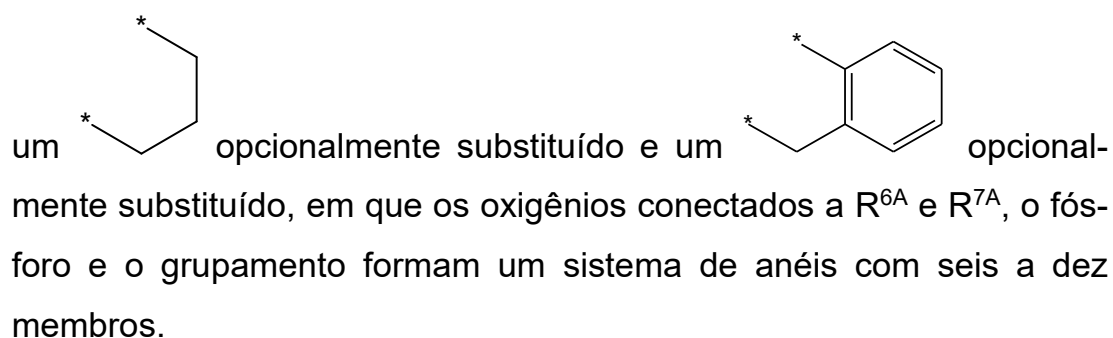
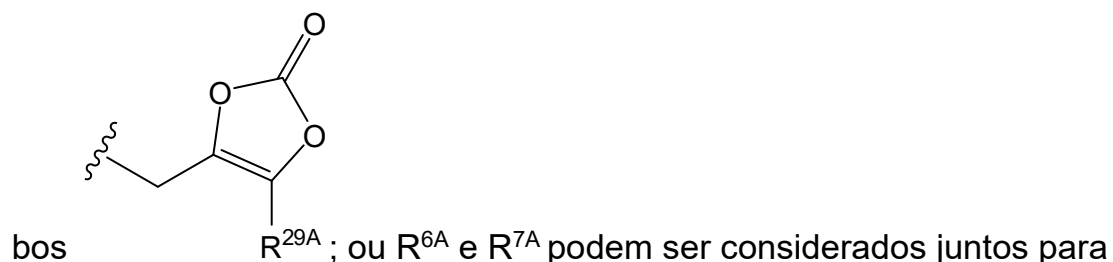
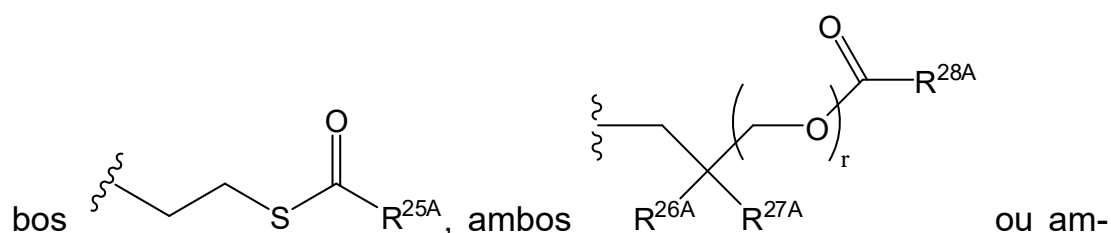
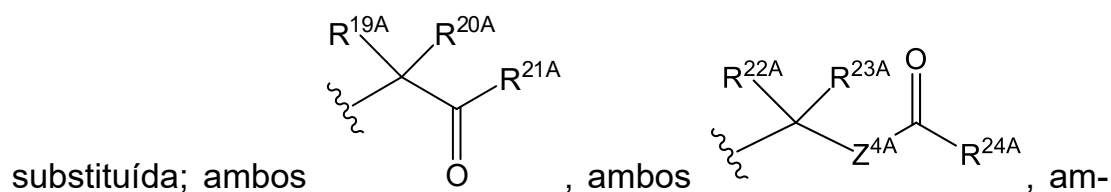
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-



3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^{6A} e R^{7A} são ambos hidrogênio ou ambos estantes.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que um dentre R^{6A} e R^{7A} é hidrogênio e o outro dentre R^{6A} e R^{7A} é selecionado a partir do grupo que consiste em uma C₁₋₂₄ alquila opcionalmente substituída, uma C₂₋₂₄ alquenila opcionalmente substituída, uma C₂₋₂₄ alquinila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquenila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída e uma aril(C₁₋₆ alquila) opcionalmente substituída ou ambos R^{6A} e R^{7A} são independentemente selecionados do grupo consistindo em uma C₁₋₂₄ alquila opcionalmente substitu-

ída, uma C₂₋₂₄ alquenila opcionalmente substituída, uma C₂₋₂₄ alquinila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquenila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída e uma aril(C₁₋₆ alquila) opcionalmente substituída; ou R^{6A} e R^{7A} são ambos uma C₁₋₂₄ alquila opcionalmente substituída, ambos uma C₂₋₂₄ alquenila opcionalmente substituída, ambas $^{*}-(\text{CR}^{15\text{A}}\text{R}^{16\text{A}})_p\text{-O-C}_{1-24}$ alquila, ambos $^{*}-(\text{CR}^{17\text{A}}\text{R}^{18\text{A}})_q\text{-O-C}_{2-24}$ alquenila, ambos uma arila opcionalmente substituída, ambas uma arila(C₁₋₆ alquila) opcionalmente



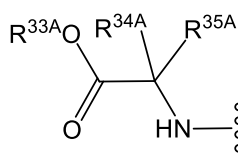
5. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

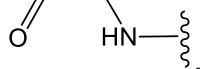
R^{8A} é selecionado a partir do grupo que consiste em ausente, hidrogênio, uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquenila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquinila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída e uma C_{3-6} cicloalquenila opcionalmente substituída; e R^{9A} é selecionado independentemente do grupo consistindo em uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquenila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquinila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquenila opcionalmente substituída e $NR^{30A}R^{31A}$, em que R^{30A} e R^{31A} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, uma C_{1-24} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquenila opcionalmente substituída, uma C_{2-24} alquinila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída e uma C_{3-6} cicloalquenila opcionalmente substituída; ou

R^{8A} está ausente, é hidrogênio ou uma arila opcionalmente substituída; e R^{9A} é um aminoácido ligado a N opcionalmente substituído ou um derivado de éster de aminoácido ligado a N opcionalmente substituído; ou

R^{8A} está ausente, é hidrogênio ou uma arila opcionalmente substituída; e R^{9A} é selecionado a partir do grupo que consiste em alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, ornitina, hipusina, ácido 2- aminoisobutírico, desidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina, norleucina e derivados de éster dos mesmos; ou

R^{8A} está ausente, é hidrogênio ou uma arila opcionalmente



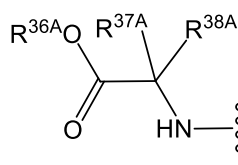
substituída; e R^{9A} tem a estrutura , em que R^{33A} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma aril(C₁₋₆ alquila) opcionalmente substituída e uma haloalquila opcionalmente substituída; R^{34A} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, uma C₁₋₆ haloalquila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída, uma C₆ arila opcionalmente substituída, uma C₁₀ arila opcionalmente substituída e uma aril(C₁₋₆ alquila) opcionalmente substituída; e R^{35A} é hidrogênio ou uma C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída; ou R^{34A} e R^{35A} são considerados juntos para formar uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

R^{10A} e R^{11A} são ambos um aminoácido ligado a N opcionalmente substituído ou um derivado de éster de aminoácido ligado a N opcionalmente substituído; ou

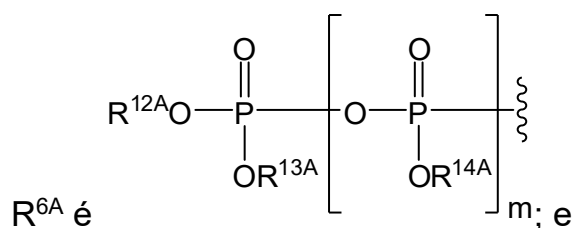
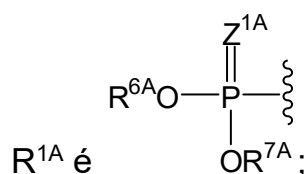
R^{10A} e R^{11A} são selecionados independentemente do grupo consistindo em alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, desidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfaetil- glicina, alfa-propil-glicina, norleucina e derivados de éster dos mesmos; ou

R^{10A} e R^{11A} têm independentemente a estrutura



, em que R^{36A} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma aril(C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída e uma haloalquila opcionalmente substituída; R^{37A} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, uma C_{1-6} haloalquila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída, uma C_6 arila opcionalmente substituída, uma C_{10} arila opcionalmente substituída e uma aril(C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída; e R^{38A} é hidrogênio ou uma C_{1-4} alquila opcionalmente substituída; ou R^{37A} e R^{38A} são considerados juntos para formar uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:



R^{7A} é hidrogênio ou está ausente.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

m é 0, e R^{12A} e R^{13A} estão independentemente ausentes ou são hidrogênio; ou

m é 1, e R^{12A} , R^{13A} e R^{14A} estão independentemente ausentes ou são hidrogênio.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{1A} é H.

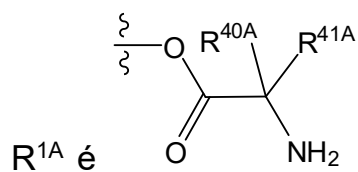
10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^{1A} é uma acila opcionalmente substituída; em que a acila opcionalmente substituída é $-C(=O)R^{39A}$, em que R^{39A} é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-12} alquila opcionalmente substituída, uma C_{2-12} alquenila opcionalmente substituída, uma C_{2-12} alquinila opcionalmente substituída, uma C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituída, uma C_{5-8} cicloalquenila opcionalmente substituída, uma C_{6-10} arila opcionalmente substituída, uma heteroarila opcionalmente substituída, uma heterociclila opcionalmente substituída, uma aril(C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída, uma heteroaril(C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída e uma heterociclil(C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída; ou

R^{1A} é $-C(=O)R^{39A}$, em que R^{39A} é uma C_{1-12} alquila substituída ou não substituída.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

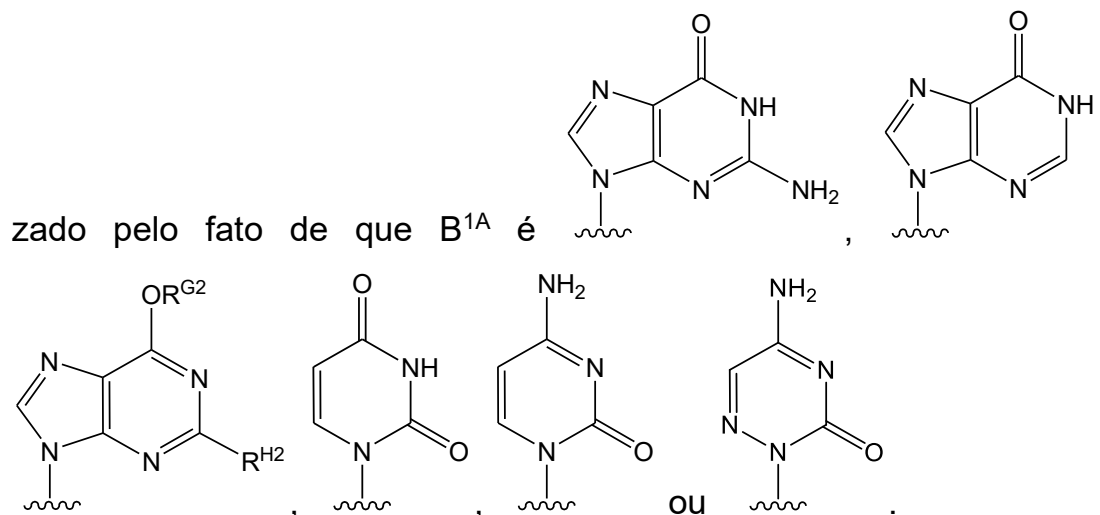
R^{1A} é um aminoácido ligado a O opcionalmente substituído; ou



, em que R^{40A} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, uma C_{1-6} haloalquila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída, uma C_6 arila opcionalmente substituída, uma C_{10} arila opcionalmente substituída e uma aril(C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída; e R^{41A} é hidrogênio ou uma C_{1-4} alquila opcionalmente substituída; ou R^{40A} e R^{41A} são considerados

juntos para formar uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-



13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^{2A} é uma C₁₋₆ alquila substituída por halogênio ou uma C₁₋₆ alquila substituída por sulfenila.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^{2A} é uma C₁₋₆ alquila substituída por halogênio.

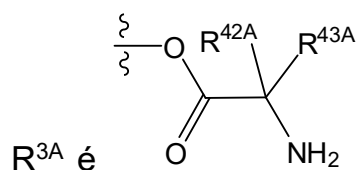
15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^{2A} é uma C₁₋₆ alquila não substituída, uma C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, e C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída, uma -O-C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, -O-C₃₋₆ alquenila opcionalmente substituída uma -O-C₃₋₆ alquinila opcionalmente substituída ou ciano.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que R^{3A} é OH.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que R^{3A} é -OC(=O)R^{3A}, em que R^{3A} é uma C₁₋₈ alquila opcionalmente substituída.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que:

R^{3A} é um aminoácido ligado a O; em que o aminoácido ligado a O é selecionado a partir do grupo que consiste em alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, desidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfaetil-glicina, alfa-propil-glicina e norleucina; ou



, em que R^{42A} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, uma C_{1-6} haloalquila opcionalmente substituída, uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída, uma C_6 arila opcionalmente substituída, uma C_{10} arila opcionalmente substituída e uma aril(C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída; e R^{43A} é hidrogênio ou uma C_{1-4} alquila opcionalmente substituída; ou R^{42A} e R^{43A} são considerados juntos para formar uma C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituída.

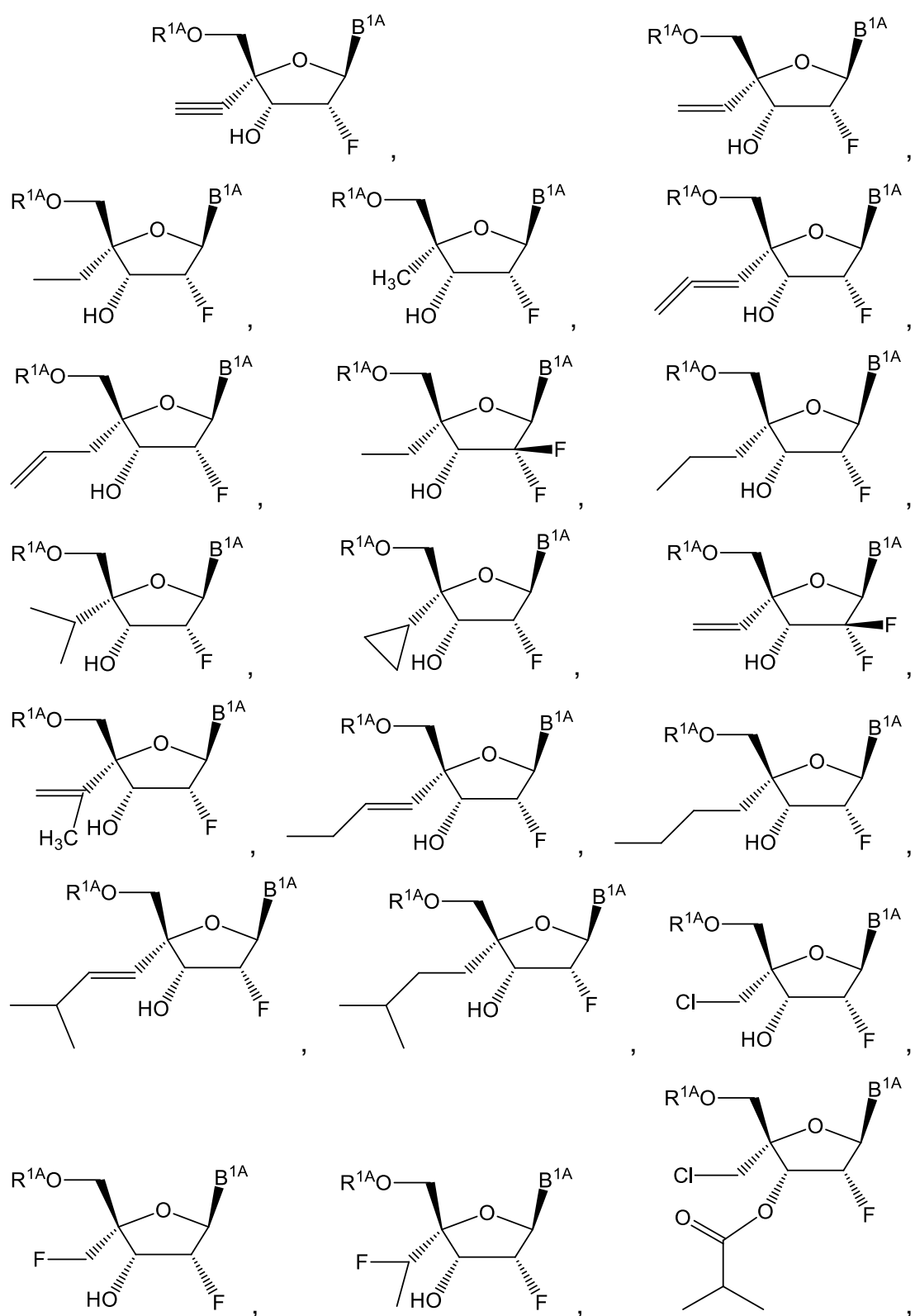
19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizado pelo fato de que R^{5A} é hidrogênio.

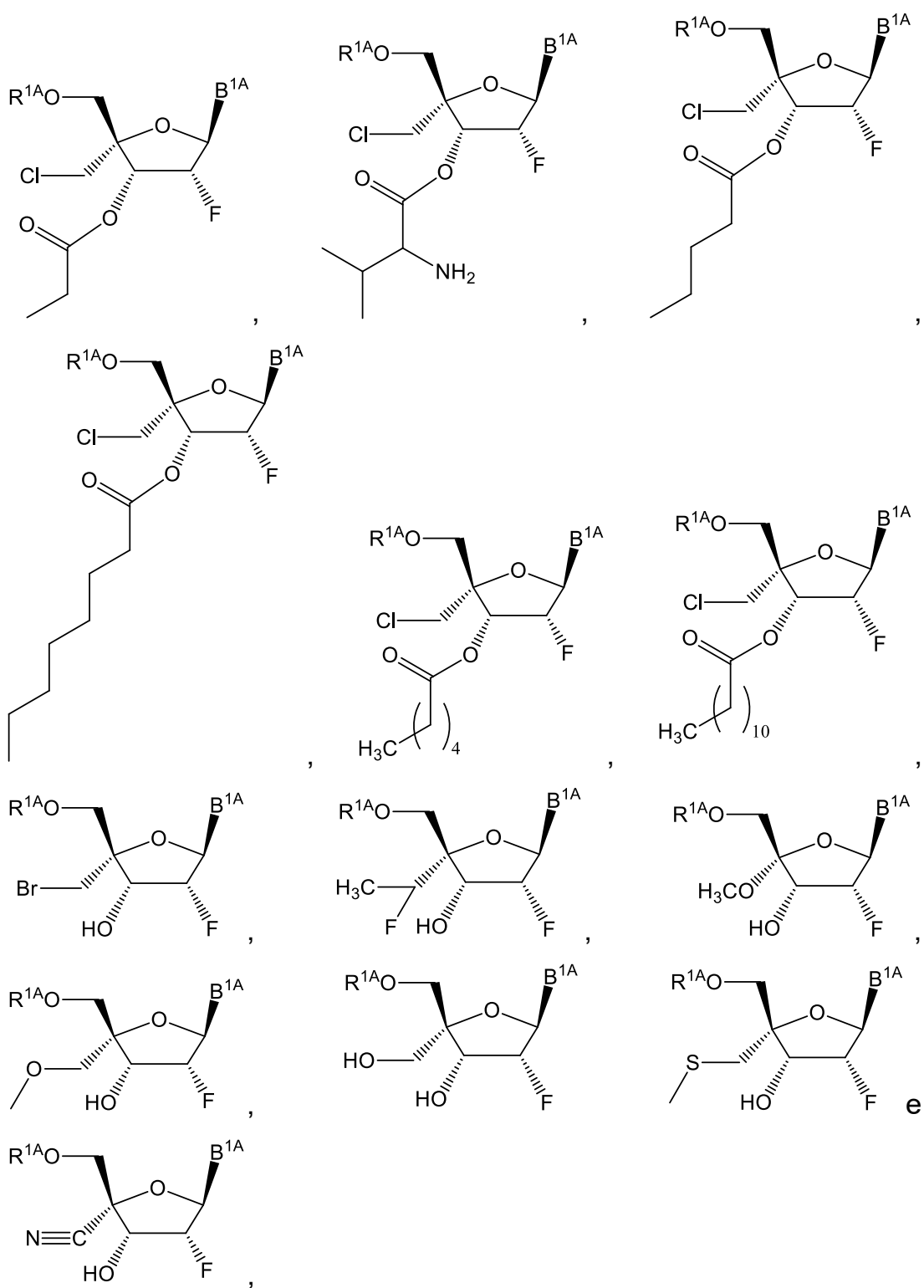
20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizado pelo fato de que R^{5A} é halogênio.

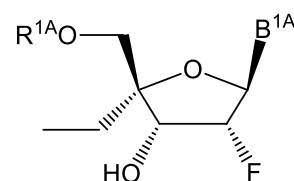
21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R^{5A} é flúor.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, caracterizado pelo fato de que R^{4A} é flúor.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é selecionado a partir do grupo que consiste em:

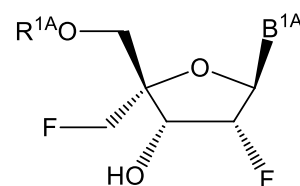






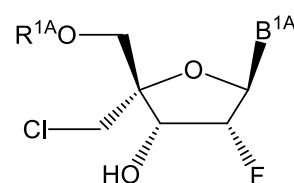
zado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-



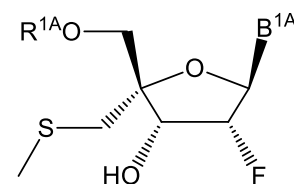
zado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-



zado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

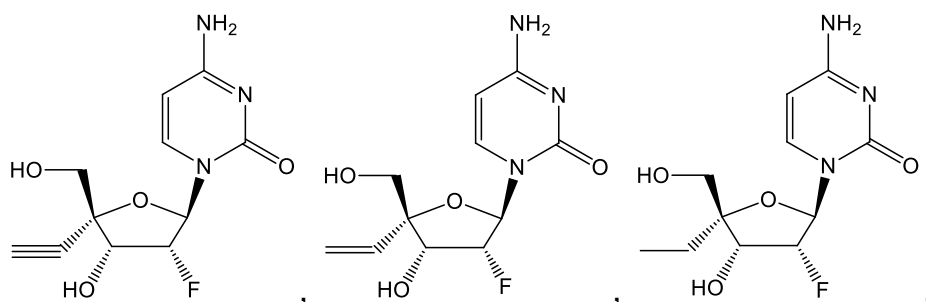
27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-

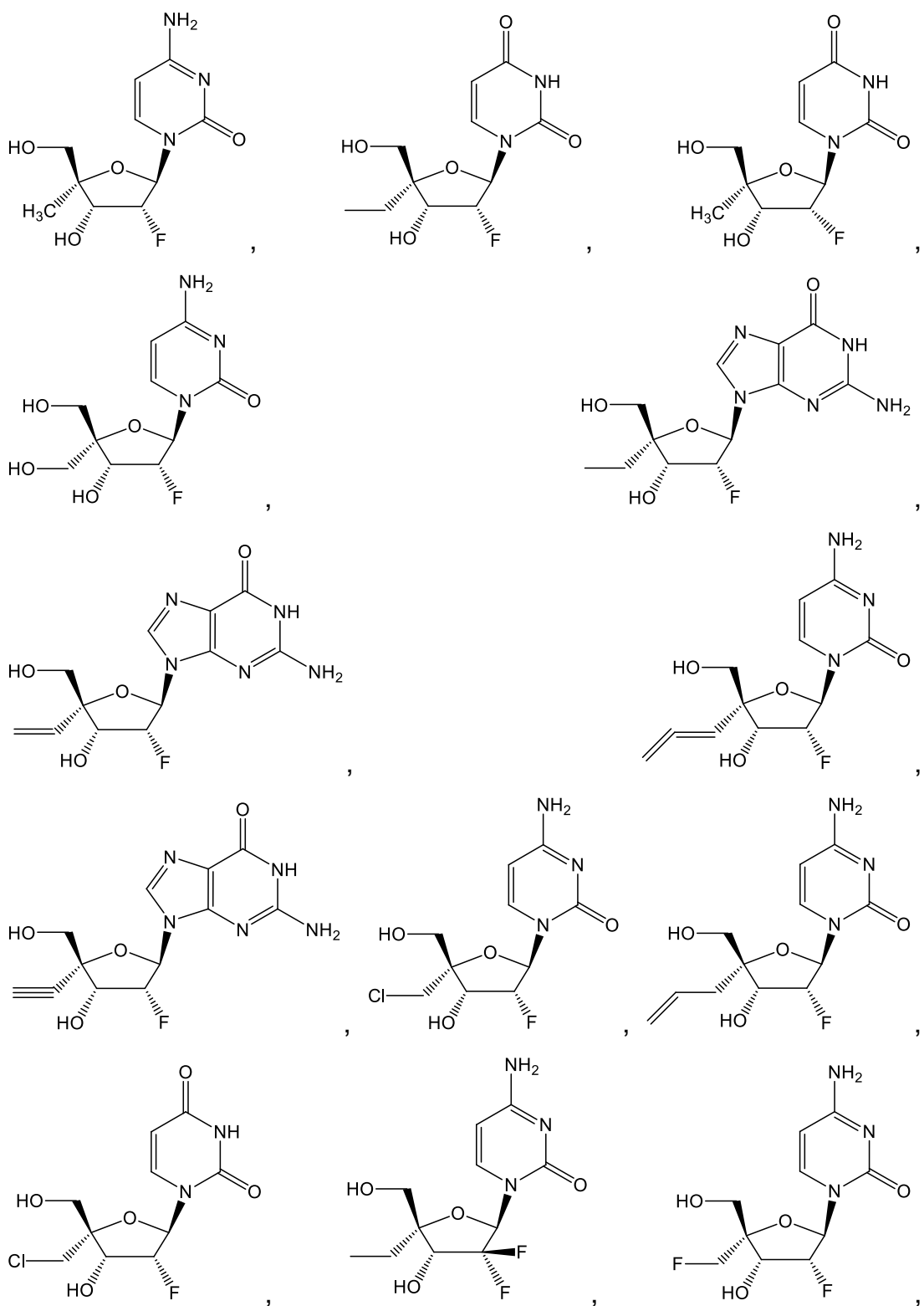


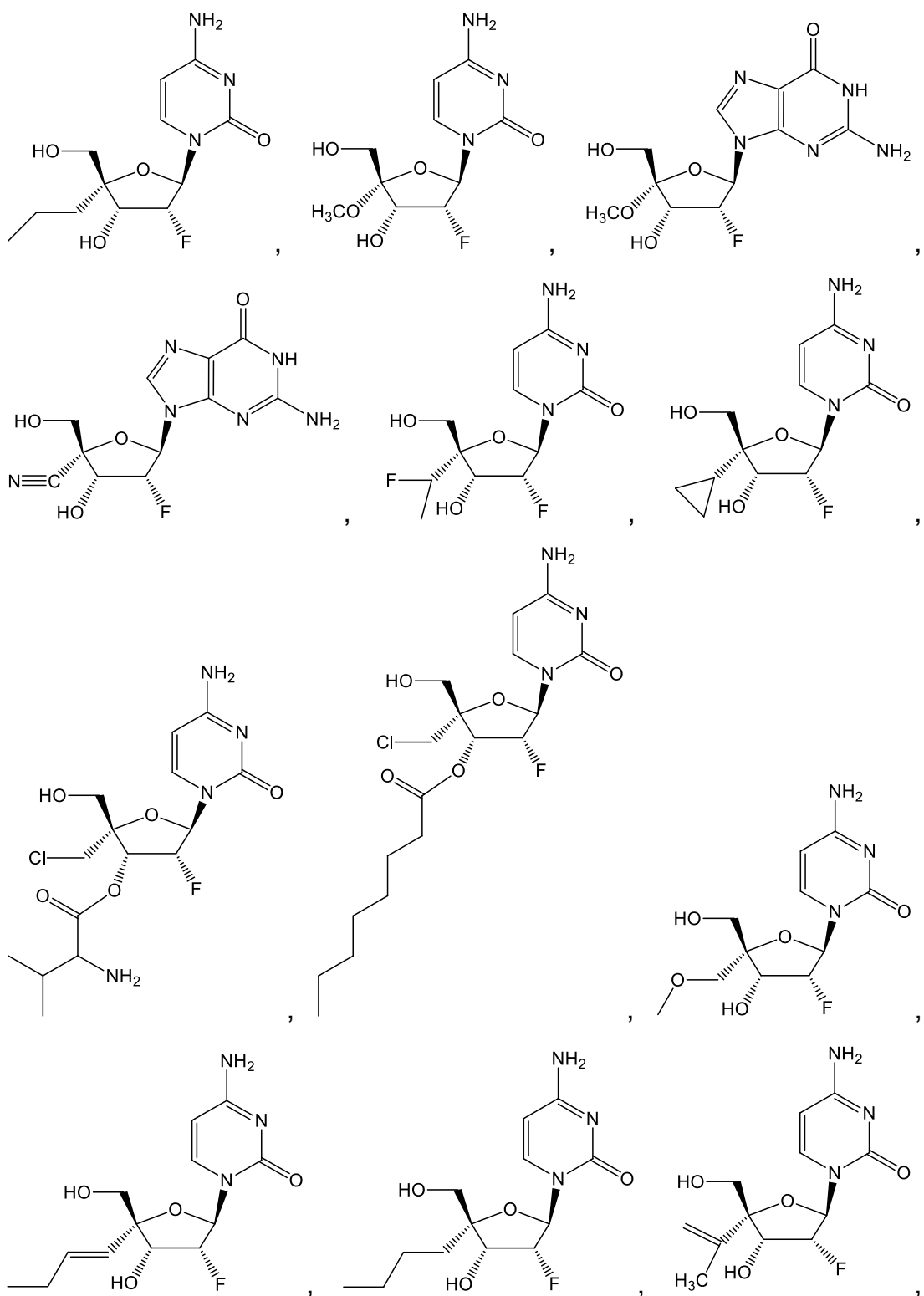
zado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

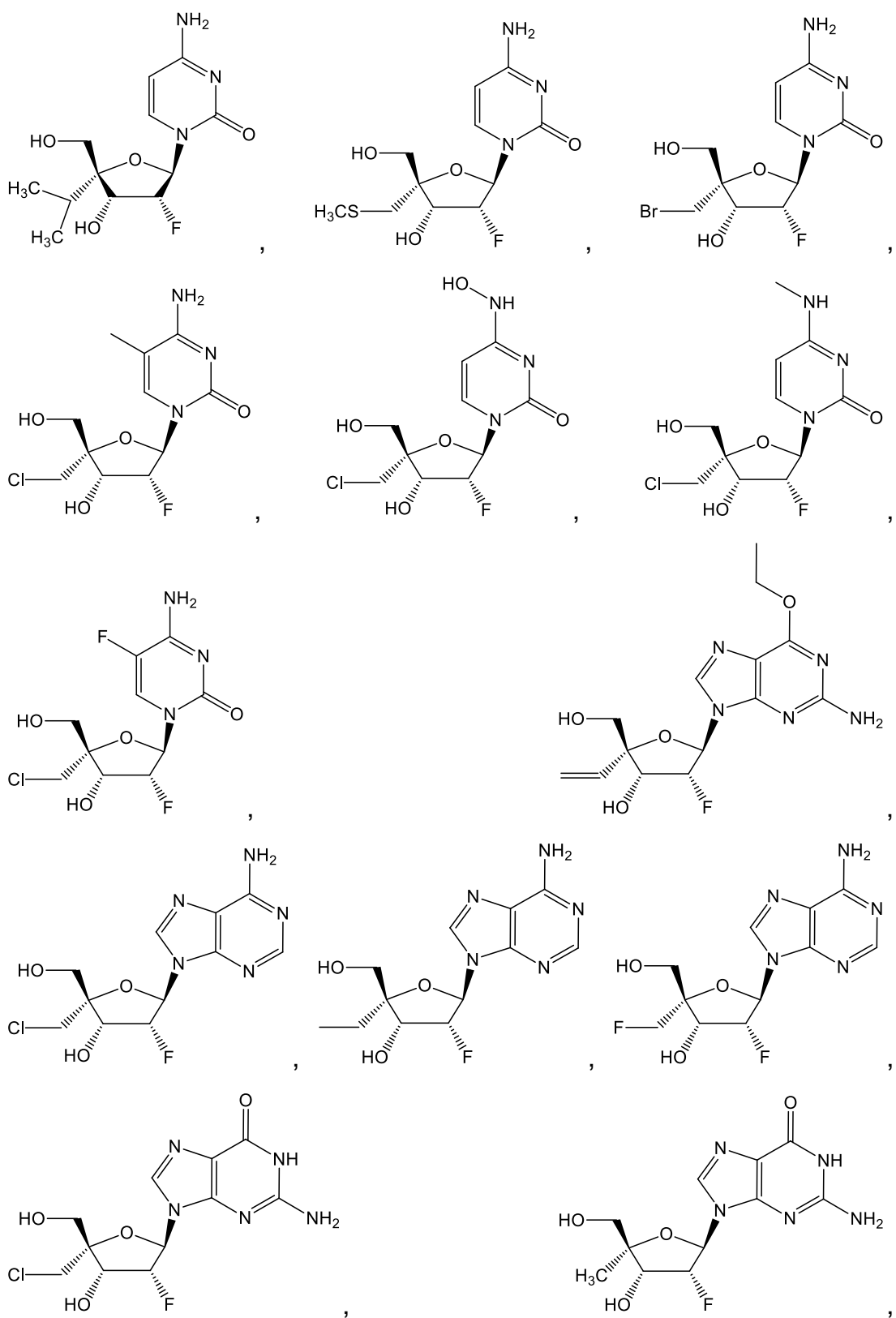
28. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-

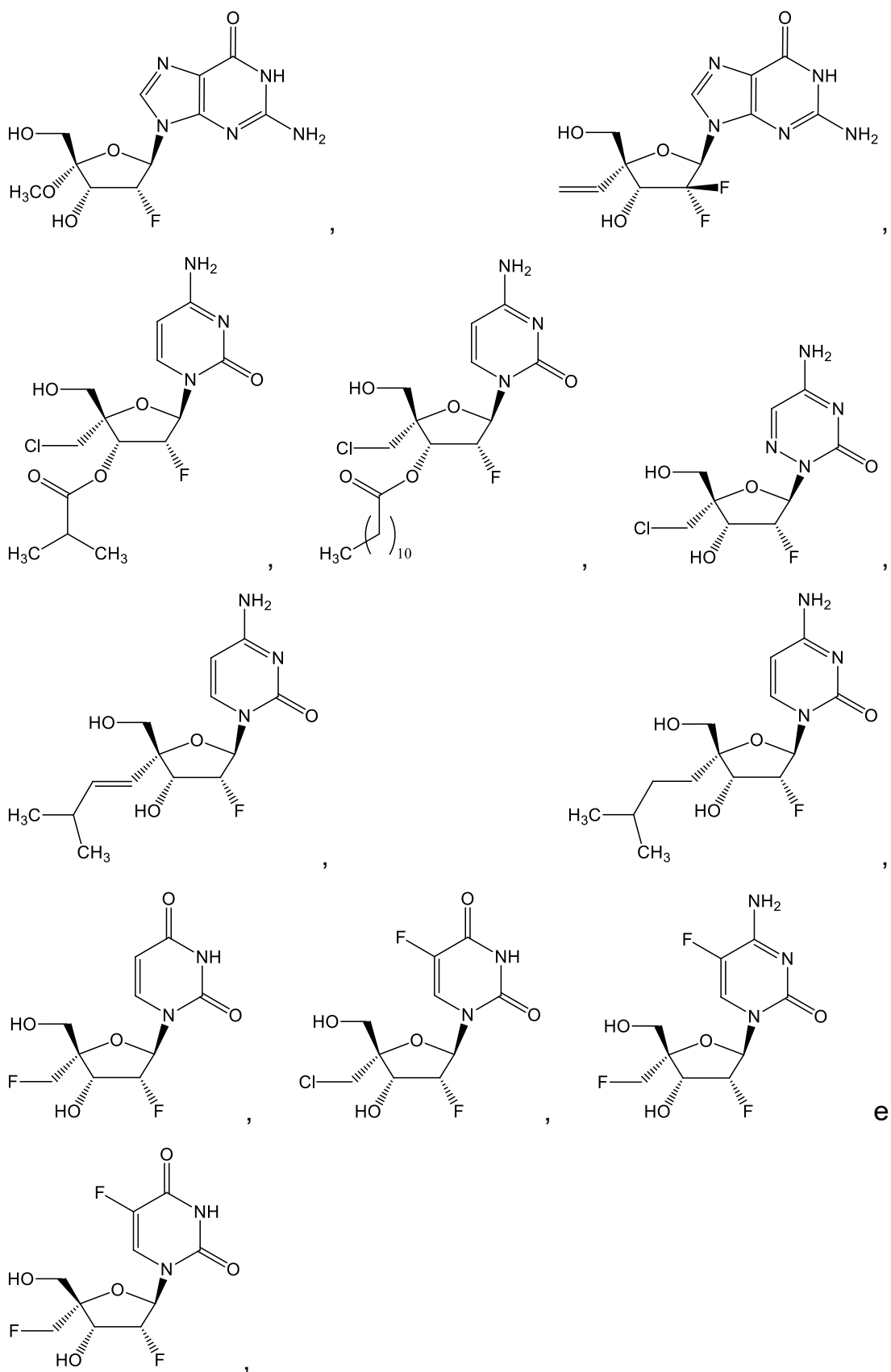
zado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é selecionado a partir do grupo que consiste em:





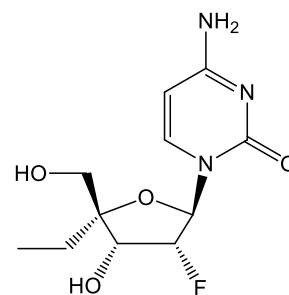






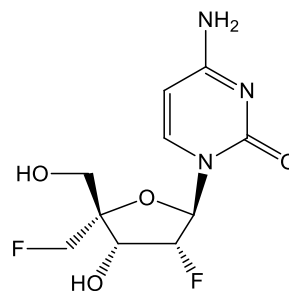
ou um sal farmaceuticamente aceitável dos anteriores.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-



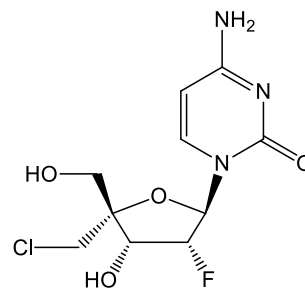
zado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-



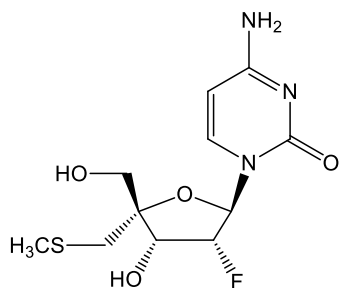
zado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-



zado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

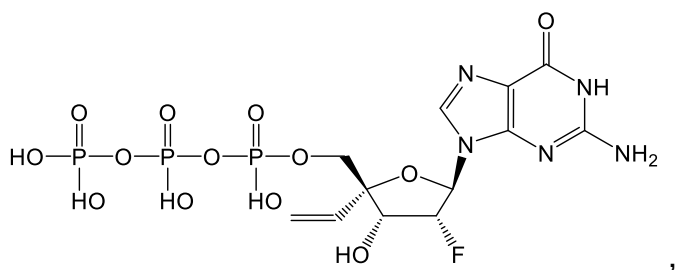
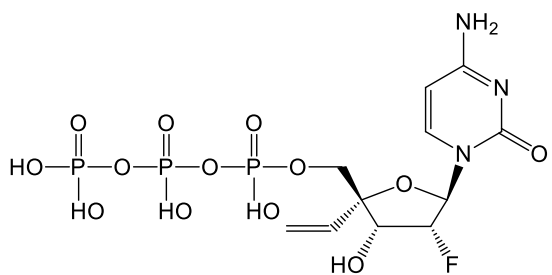
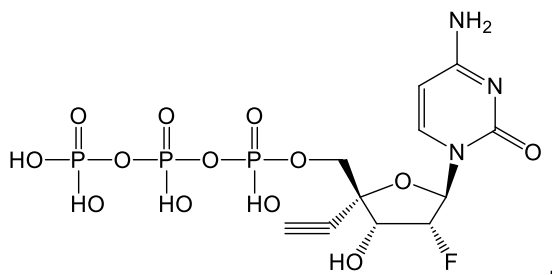
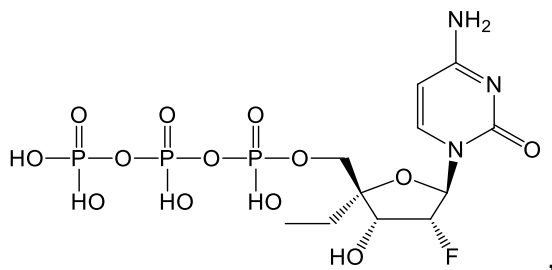
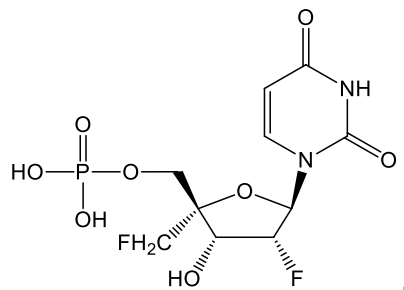
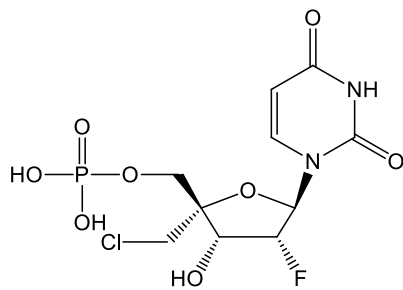
32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-
zado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é

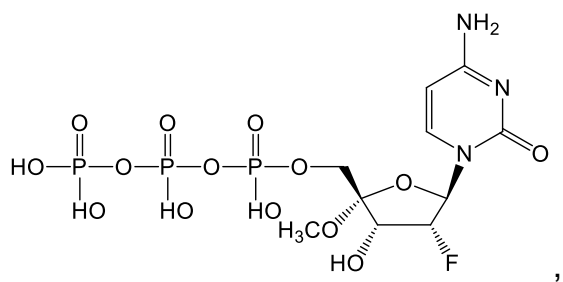
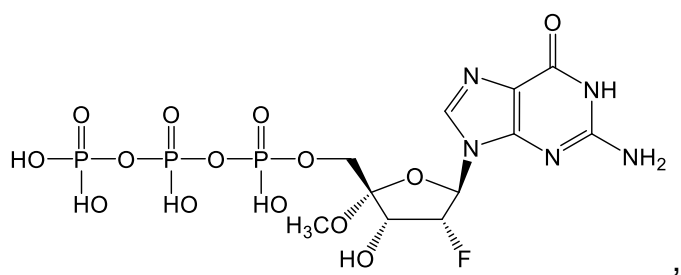
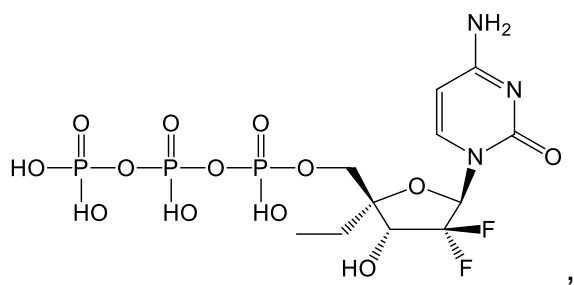
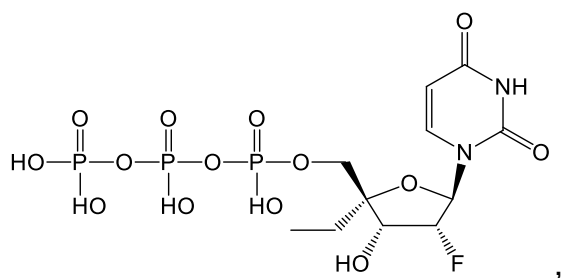
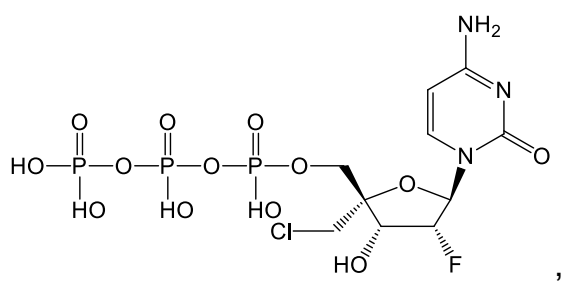
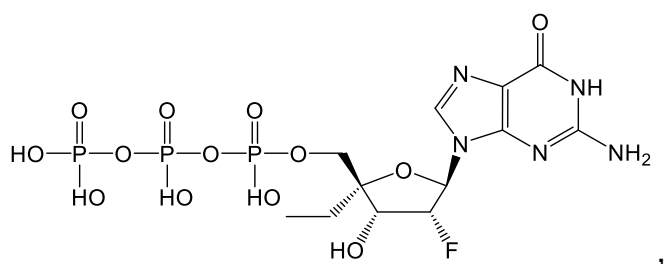


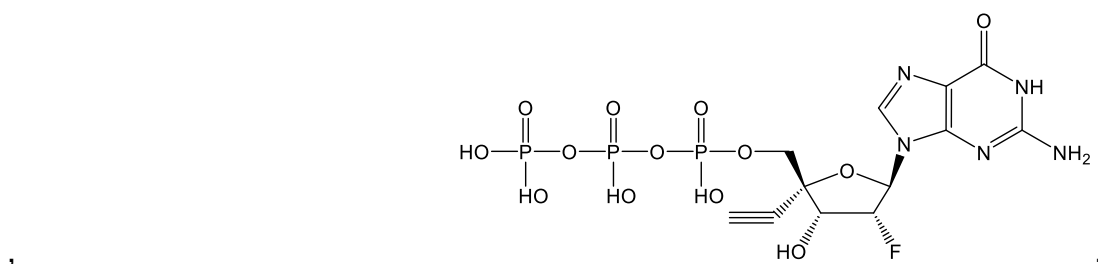
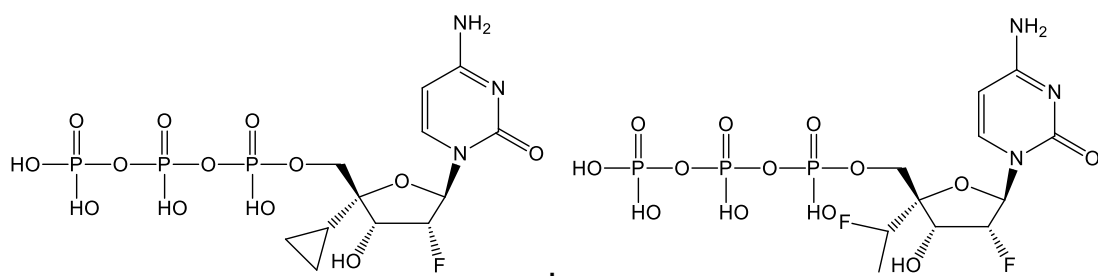
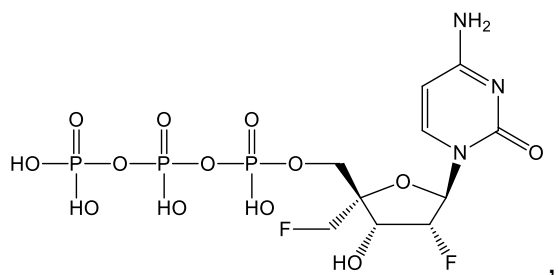
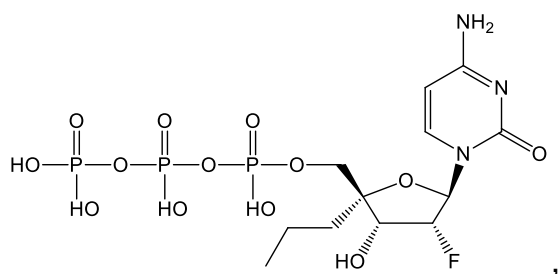
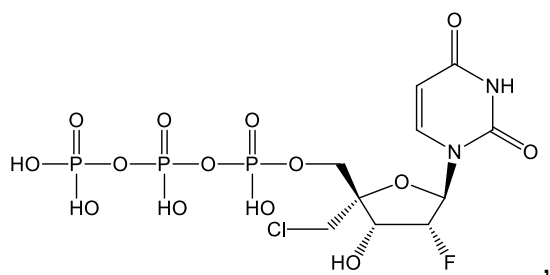
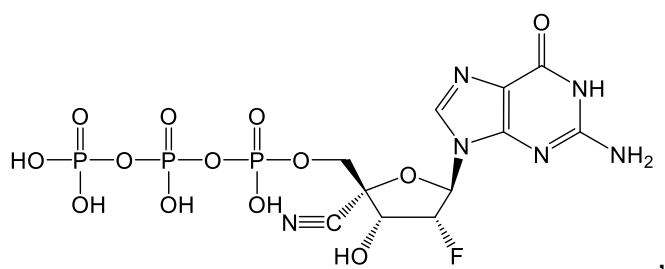
ou um sal farmaceuticamente aceitável do
mesmo.

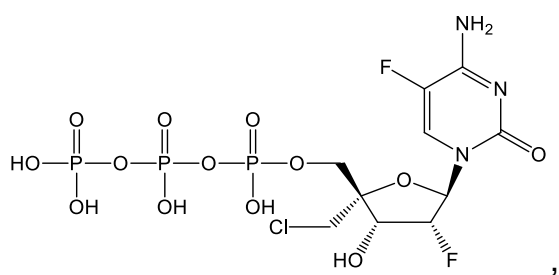
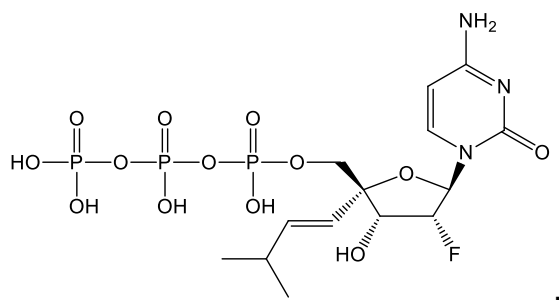
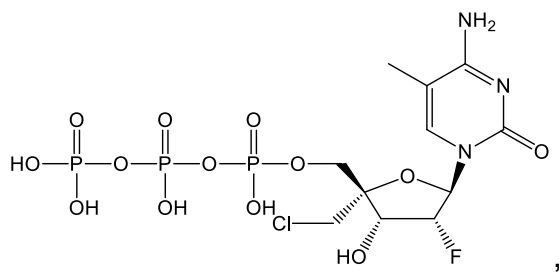
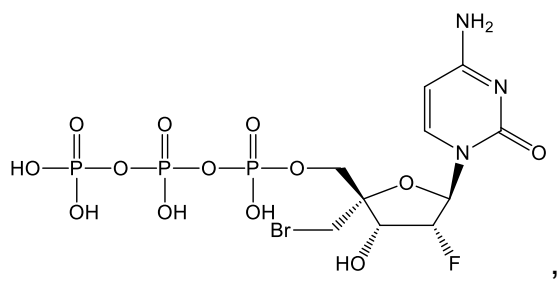
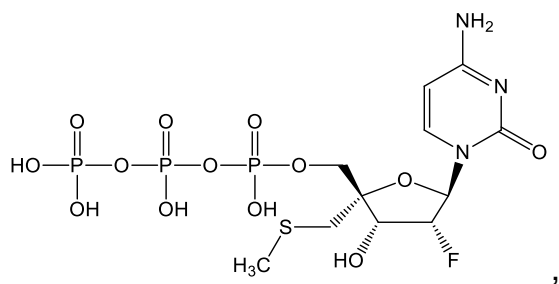
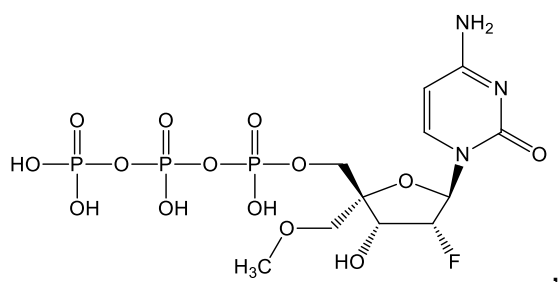
33. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-

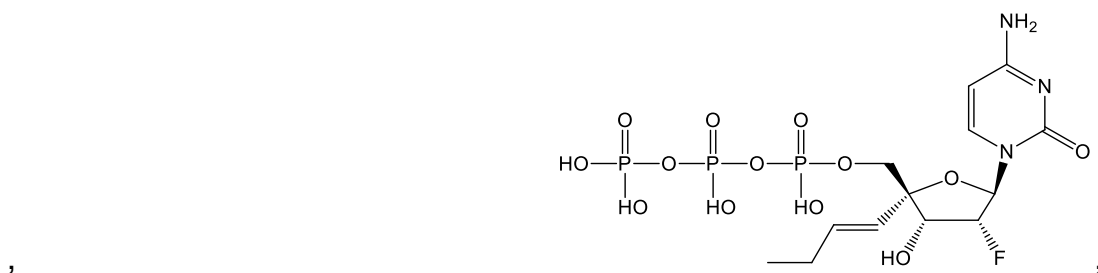
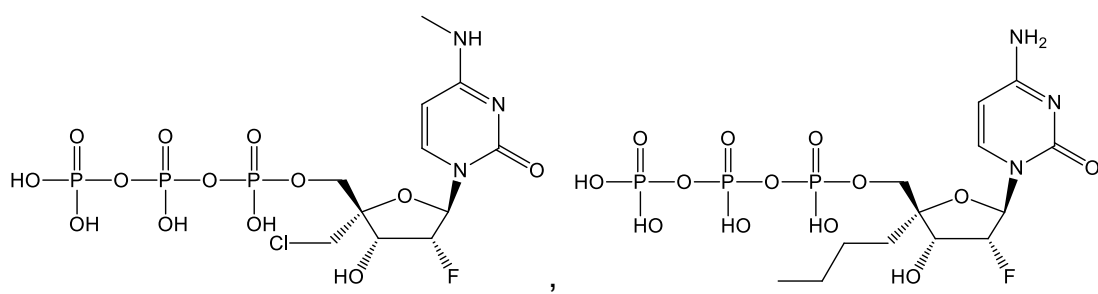
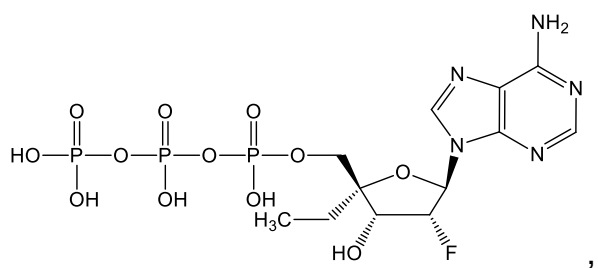
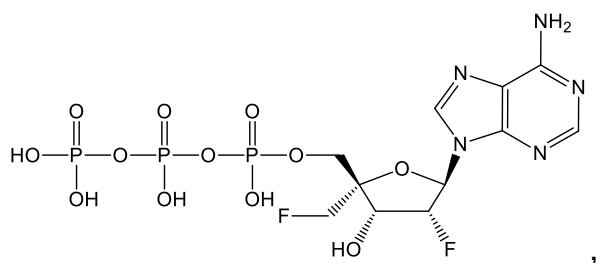
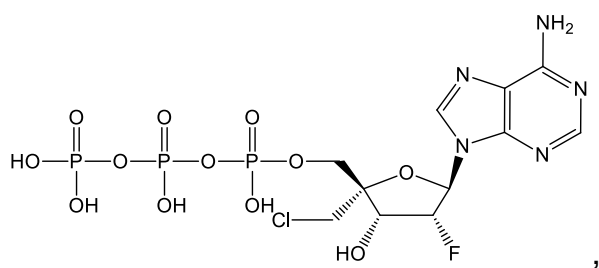
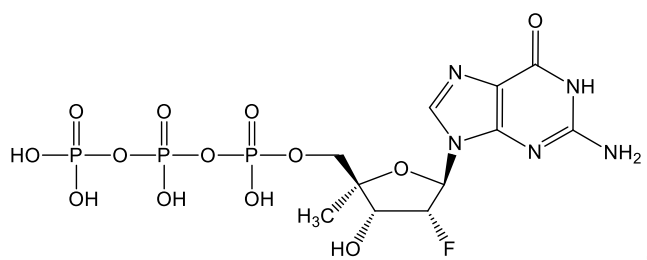
zado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é selecionado a partir do grupo que consiste em:

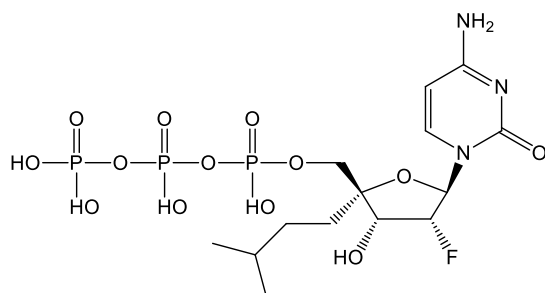
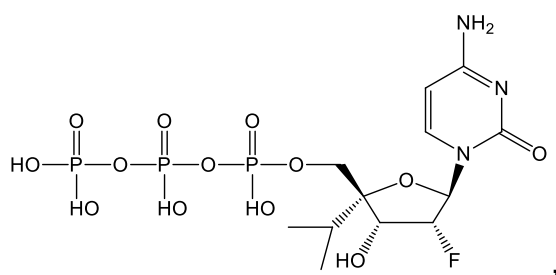




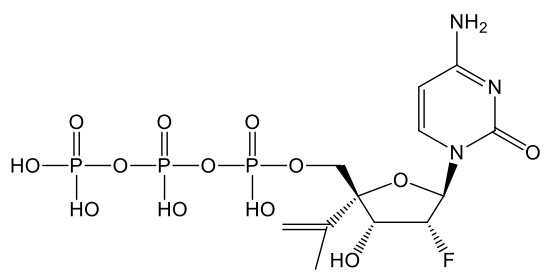






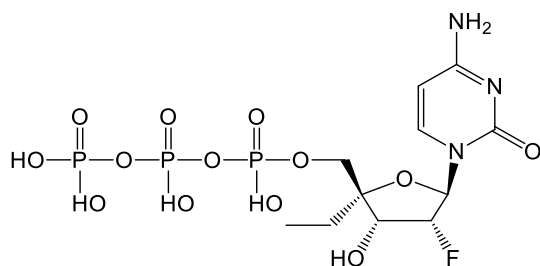


e



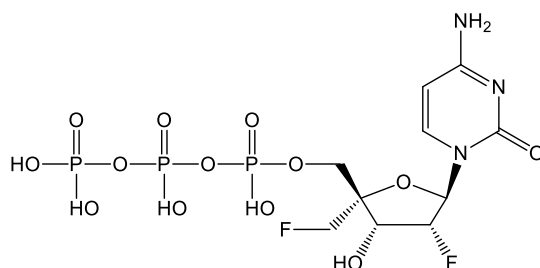
ou um sal farmaceuticamente aceitável dos anteriores.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

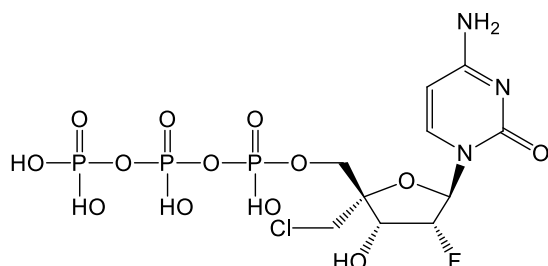
35. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é



ou um sal farmaceuticamente acei-

tável do mesmo.

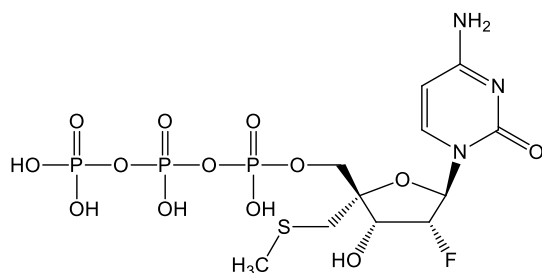
36. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é



ou um sal farmaceuticamente acei-

tável do mesmo.

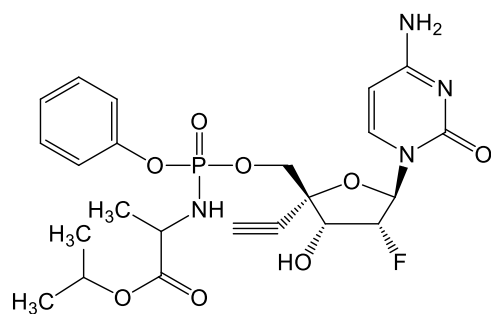
37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é



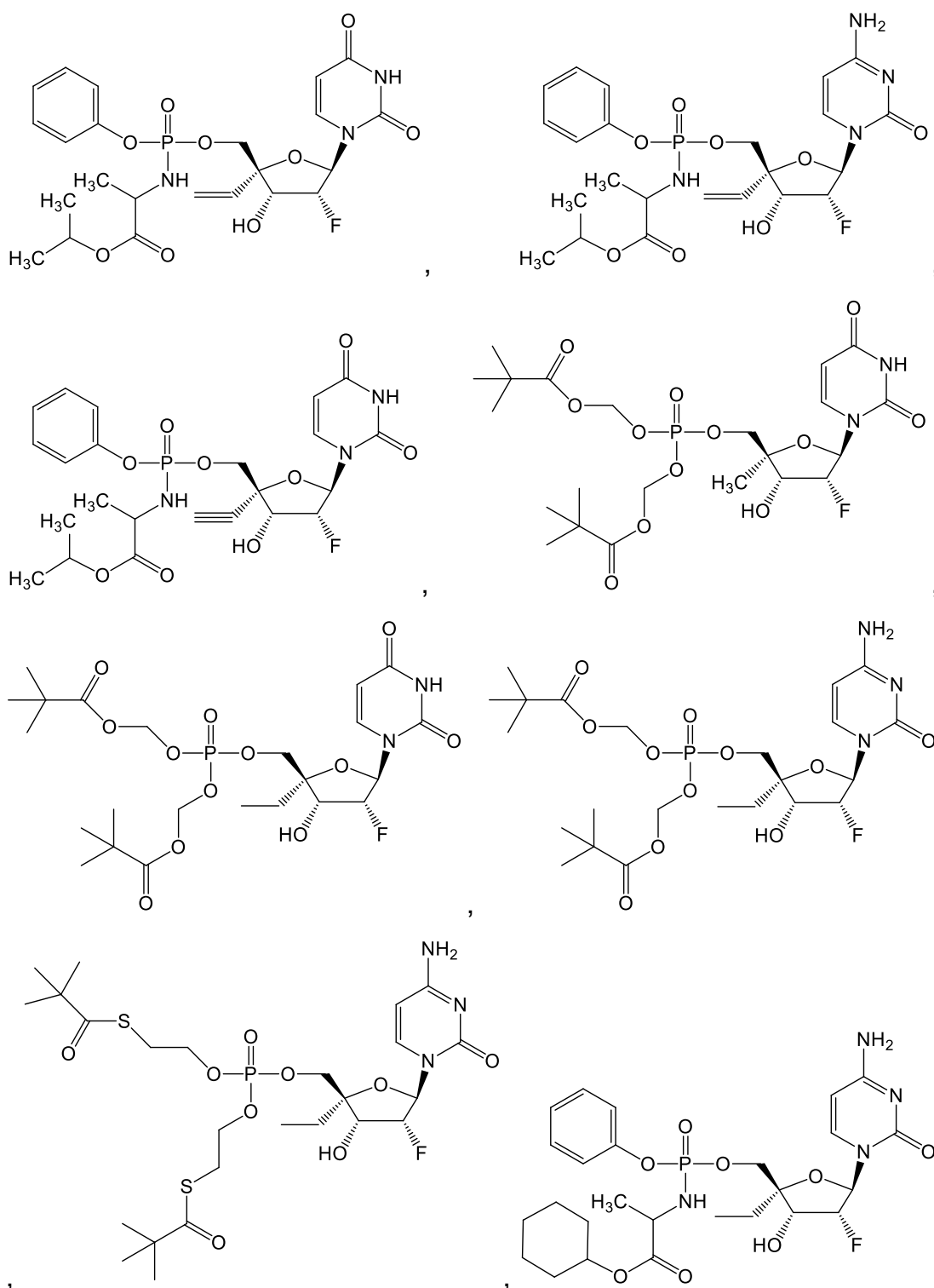
ou um sal farmaceuticamente acei-

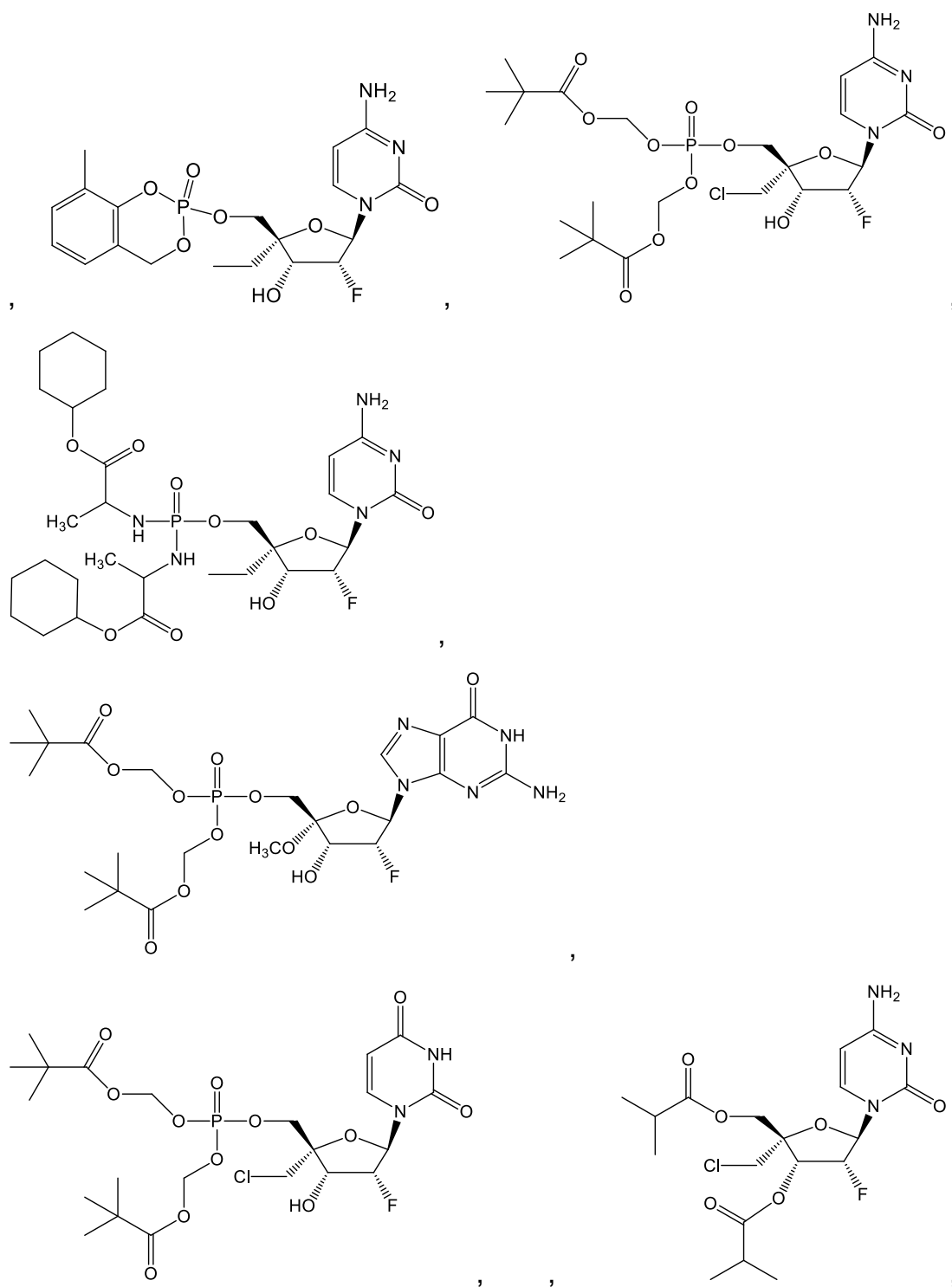
tável do mesmo.

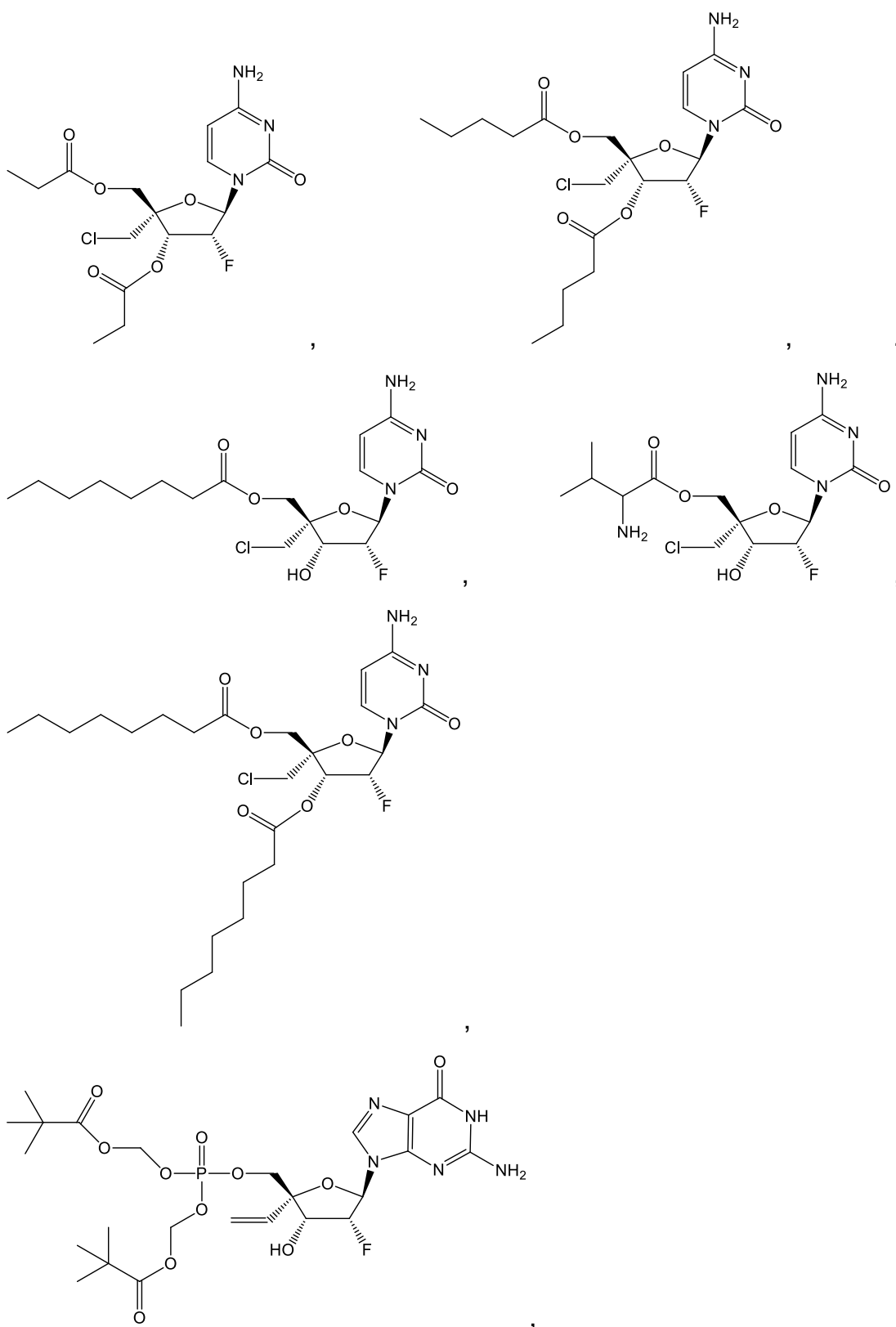
38. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é selecionado a partir do grupo que consiste em:

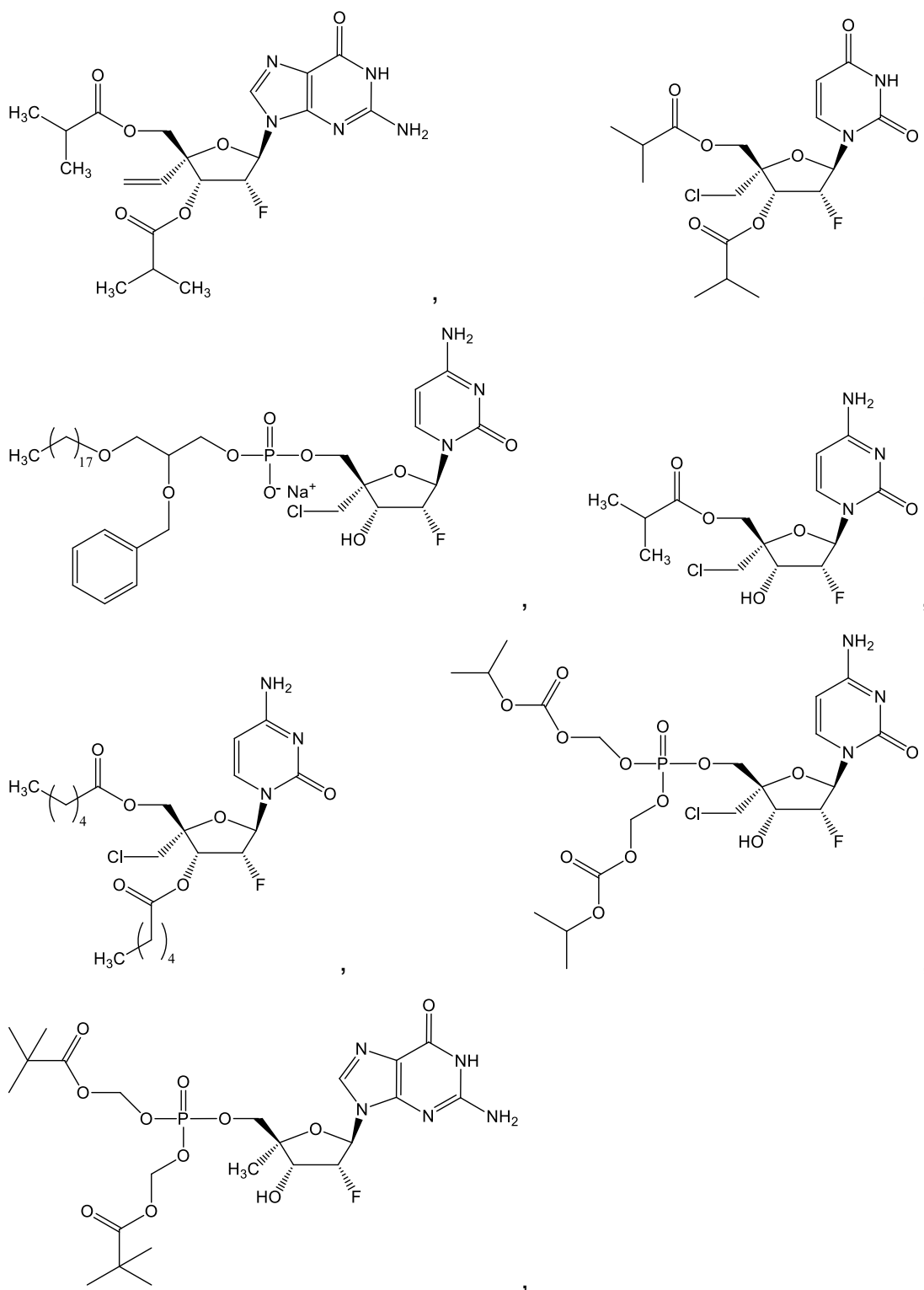


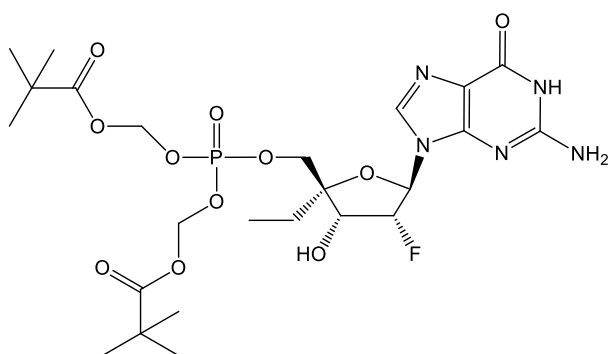
,



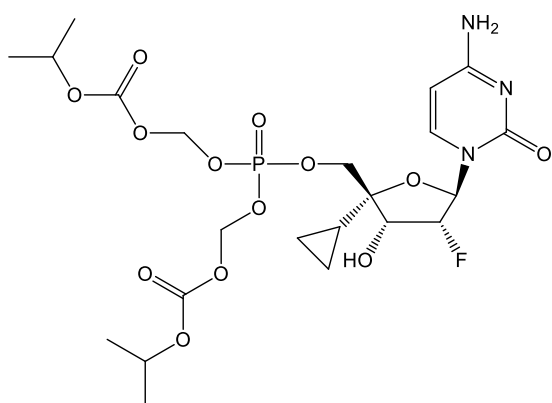




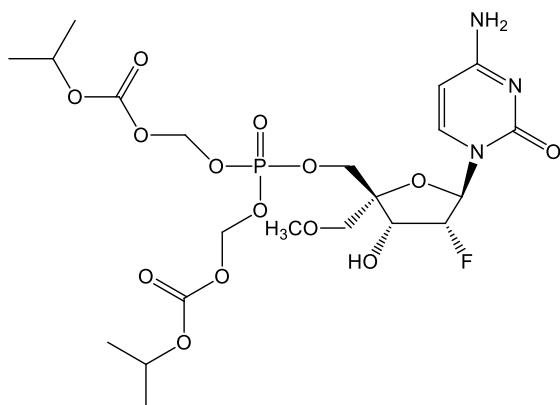




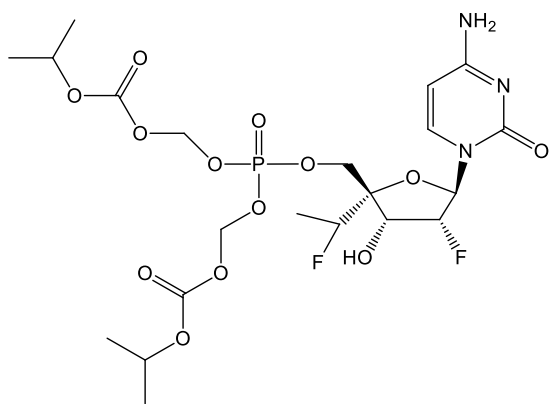
,



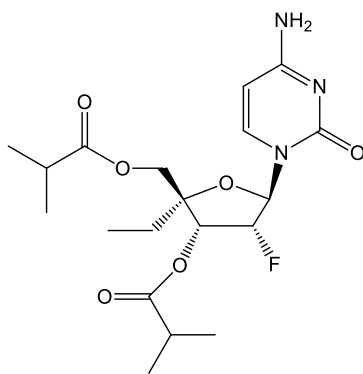
,



,

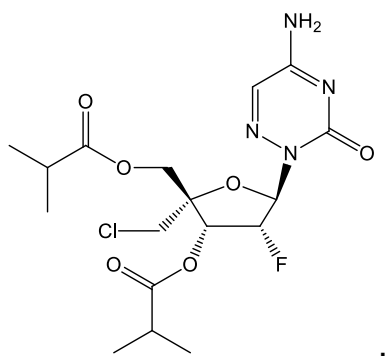


,



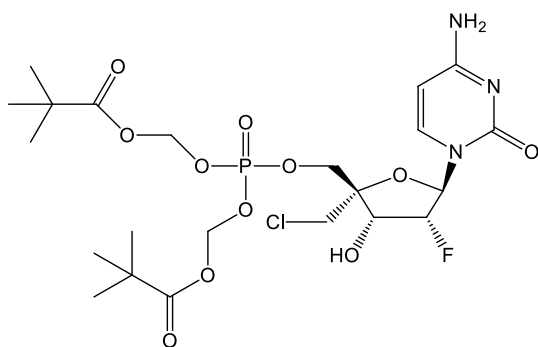
,

e



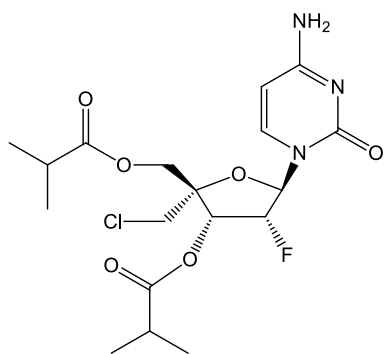
ou um sal farmaceuticamente aceitável dos anteriores.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é



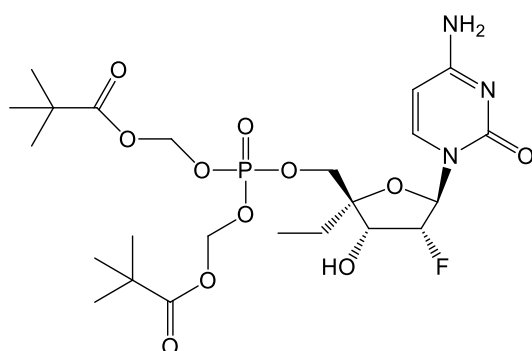
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

41. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

42. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade efetiva de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos e um veículo, um diluente, um excipiente farmaceuticamente aceitáveis ou uma combinação dos mesmos.

43. Uso de quantidade efetiva de composto, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para melhorar ou tratar uma infecção viral, ou inibir a replicação de um vírus, em que o vírus é selecionado de paramixovírus e ortomixovírus.

44. Uso, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um ou mais agentes.

45. Uso, de acordo com a reivindicação 43 ou 44, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma infecção viral por paramixovírus.

46. Uso, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que a infecção viral por paramixovírus é uma infecção por vírus respiratório sincicial humano.

47. Uso, de acordo com a reivindicação 43 ou 44, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma infecção viral por ortomixovírus.

48. Uso, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que a infecção viral por ortomixovírus é a influenza.

49. Uso, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a infecção viral por ortomixovírus é uma infecção por vírus da influenza; e em que um ou mais agentes são selecionados do grupo consistindo em amantadina, rimantadina, zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir, favipiravir, fludase, ADS- 8902, IFN-b, beraprost e VGX-3400X; e em que a infecção viral por paramixovírus é uma infecção por um vírus respiratório sincicial humano; e pelo fato de que um ou mais agentes são selecionados do grupo consistindo em ribavirina, palivizumab, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS 433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX- 300, YM-53403, RV568 e uma Vacina de Partículas RSV-F.

50. Uso, de acordo com a reivindicação 48 ou 49, caracterizado pelo fato de que a influenza é selecionada do grupo consistindo em influenza A, influenza B e influenza C; ou em que a influenza é selecionada do grupo consistindo em H1N1 e H3N2.

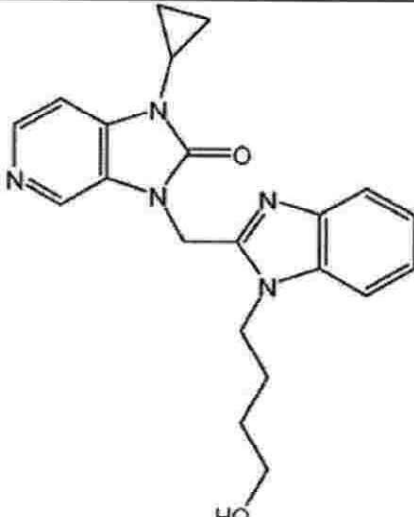
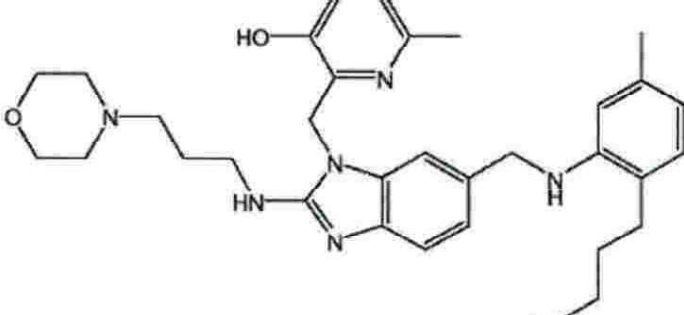
Composto	Estrutura
BMS-433771	 <p>The chemical structure of BMS-433771 features a pyridine ring fused to an indazole system. A cyclopropyl group is attached to the nitrogen at position 1 of the indazole. A methylene chain connects this nitrogen to the 2-position of another indazole ring. This second indazole ring is further substituted with a 4-hydroxybutyl group at its 3-position.</p>
TMC-353121	 <p>The chemical structure of TMC-353121 is a complex molecule. It contains a central indazole ring system. One nitrogen of the indazole is substituted with a 4-(4-methylphenyl)-1-hydroxybutyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(4-methyl-3-hydroxyphenyl)ethyl group. Additionally, the indazole ring is linked via a methylene group to a 4-(4-methylphenyl)-1-hydroxybutyl group. A morpholine ring is attached to the molecule via a 3-(4-methylphenyl)propyl chain.</p>

Figura 1