

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

|                                                                                                                  |                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (22) Data de pedido: <b>2008.03.26</b>                                                                           | (73) Titular(es):<br><b>GILEAD PHARMASSET LLC</b><br><b>GILEAD SCIENCES, INC. 333 LAKESIDE DRIVE</b><br><b>FOSTER CITY, CA 94404</b> <b>US</b>                       |
| (30) Prioridade(s): <b>2007.03.30 US 909315 P</b><br><b>2007.10.24 US 982309 P</b><br><b>2008.03.21 US 53015</b> |                                                                                                                                                                      |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2010.07.07</b>                                                             | (72) Inventor(es):<br><b>DHANAPALAN NAGARATHNAM</b> <b>US</b><br><b>PEIYUAN WANG</b> <b>US</b><br><b>JINFA DU</b> <b>US</b><br><b>MICHAEL JOSEPH SOFIA</b> <b>US</b> |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2014.05.21</b><br><b>165/2014</b>                                               | (74) Mandatário:<br><b>JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES</b><br><b>RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA</b> <b>PT</b>                                                 |

(54) Epígrafe: **PRÓ-FÁRMACOS FOSFORAMIDATOS NUCLEOSÍDEOS**

(57) Resumo:

SÃO REVELADOS AQUI PRÓ-FÁRMACOS FOSFORAMIDATOS DE DERIVADOS NUCLEOSÍDEOS PARA O TRATAMENTO DE INFEÇÕES VIRAIS EM MAMÍFEROS, QUE É UM COMPOSTO, O SEU ESTEREOISÓMERO, SAL (SAL DE ADIÇÃO ÁCIDO OU BÁSICO), HIDRATO, SOLVATO OU FORMA CRISTALINA DO MESMO, REPRESENTADO PELA ESTRUTURA SEGUINTE: TAMBÉM SÃO REVELADOS MÉTODOS DE TRATAMENTO, UTILIZAÇÕES E PROCESSOS PARA PREPARAR CADA DE QUAL QUE UTILIZA O COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA (I).

## **RESUMO**

### **PRÓ-FÁRMACOS FOSFORAMIDATOS NUCLEOSÍDEOS**

São revelados aqui pró-fármacos fosforamidatos de derivados nucleosídeos para o tratamento de infecções virais em mamíferos, que é um composto, o seu estereoisómero, sal (sal de adição ácido ou básico), hidrato, solvato ou forma cristalina do mesmo, representado pela estrutura seguinte: Também são revelados métodos de tratamento, utilizações e processos para preparar cada de qual que utiliza o composto representado pela fórmula (I).

## DESCRIÇÃO

### PRÓ-FÁRMACOS FOSFORAMIDATOS NUCLEOSÍDEOS

#### Campo da invenção

A presente invenção pertence a fosforamidatos nucleosídeos e à sua utilização como agentes para tratar doenças virais. Estes compostos são inibidores da replicação de ARN viral dependente de ARN e são úteis como inibidores da HCV NS5B polimerase, como inibidores da replicação de HCV e para o tratamento de infecção por hepatite C em mamíferos. A invenção providencia novos compostos químicos e a utilização destes compostos sozinhos ou em combinação com outros agentes antivirais para tratar infecção por HCV.

#### Antecedentes

A infecção pelo vírus da hepatite (HCV) é um grande problema de saúde que conduz a doença hepática crônica, tal como cirrose e carcinoma hepatocelular, num número substancial de indivíduos infetados, estimado ser 2-15% da população mundial. Estima-se que existam 4,5 milhões de pessoas infetadas só nos Estados Unidos, de acordo com o Centro U.S. para o Controlo de Doenças. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, existem mais de 200 milhões de indivíduos infetados em todo o mundo, com pelo menos 3 a 4 milhões de pessoas a serem infetadas cada ano. Uma vez infetadas, cerca de 20% das pessoas eliminam o vírus, mas o resto pode ser portador do HCV para o resto das suas vidas. Dez a vinte por cento dos indivíduos infetados cronicamente desenvolvem eventualmente cirrose que destrói o fígado ou cancro. A doença viral é transmitida por via parentérica através de sangue e produtos do sangue contaminados,

agulhas contaminadas ou sexualmente e verticalmente de mães infectadas ou mães portadoras aos seus filhos. Os tratamentos atuais para a infecção por HCV, que estão restritos à imunoterapêutica com interferão- $\alpha$  recombinante sozinho ou em combinação com o análogo de nucleosídeo ribavirina, são de benefício clínico limitado. Além disso, não existe uma vacina estabelecida contra HCV. Consequentemente, existe uma necessidade urgente para agentes terapêuticos melhorados que combatam eficazmente a infecção crônica por HCV.

O virião do HCV é um vírus ARN de cadeia positiva envelopado com uma única sequência genômica oligorribonucleotídica de cerca de 9600 bases que codifica uma poliproteína de cerca de 3.010 aminoácidos. Os produtos da proteína do gene HCV consistem nas proteínas estruturais C, E1, e E2 e nas proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4A e NS4B, e NS5A e NS5B. Pensa-se que as proteínas não estruturais (NS) providenciam a maquinaria catalítica para a replicação viral. A NS3 protease liberta NS5B, a ARN polimerase dependente de ARN da cadeia poliproteica. HCV NS5B polimerase é necessária para síntese de um ARN de cadeia dupla de um ARN viral de cadeia simples que serve como um molde no ciclo da replicação do HCV. Assim, NS5B polimerase é considerada ser um componente essencial no complexo de replicação do HCV (K. Ishi, et al, *Heptology*, 1999, 29: 1227-1235; V. Lohmann, et al., *Virology*, 1998, 249: 108-118). A inibição da HCV NS5B polimerase previne a formação do ARN de HCV de cadeia dupla e, portanto, constitui uma abordagem atrativa ao desenvolvimento de terapêuticas antivirais específicas do HCV.

O HCV pertence a uma família muito maior de vírus que partilham muitas características comuns.

### *Vírus Flaviviridae*

A família de vírus Flaviviridae compreende pelo menos três gêneros distintos: *pestivírus*, que causam doença em gado e porcos; *flavivírus*, que são a causa principal de doenças, tais como a febre do dengue e a febre amarela; e *hepacivírus*, cujo único membro é HCV. O género flavivírus inclui mais de 68 membros separados em grupos com base no parentesco serológico (Calisher et al., J. Gen. Virol, 1993, 70, 37-43). Os sintomas clínicos variam e incluem febre, encefalite e febre hemorrágica (Fields Virology, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., e Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Filadélfia, PA, 1996, Capítulo 31, 931-959). Flavivírus de preocupação global que estão associados com doença humana incluem o vírus da Febre Hemorrágica do Dengue (DHF), vírus da febre amarela, síndrome de choque e vírus da encefalite Japonesa (Halstead, S. B., Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 251-264; Halstead, S. B., Science, 239:476-481, 1988; Monath, T. P., New Eng. J. Med, 1988, 319, 641-643).

O género pestivírus inclui vírus da diarreia viral bovina (BVDV), vírus da febre suína clássica (CSFV, também designada vírus da cólera porcina) e vírus da doença da fronteira (BDV) das ovelhas (Moennig, V. et al. Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98). As infeções por Pestivírus de animais de quinta domesticados (gado, porcos e ovelhas) causam perdas económicas significativas em todo o mundo. BVDV causa doença mucosal em gado e é de importância económica significativa para a indústria dos animais de quinta (Meyers, G. e Thiel, H.J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al, Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98). O pestivírus humano não foi tão extensivamente caracterizado como o pestivírus animal. Contudo, pesquisas serológicas indicam exposição a

pestivírus considerável em humanos.

Pestivírus e hepacivírus são grupos de vírus estreitamente relacionados dentro da família Flaviviridae. Outros vírus estreitamente relacionados nesta família incluem o vírus GB A, os agentes tipo A do vírus GB, vírus GB B e vírus GB C (também designado vírus da hepatite G, HGV). O grupo hepacivírus (vírus da hepatite C; HCV) consiste num número de estreitamente relacionados, mas genotipicamente diferenciáveis, vírus que infetam humanos. Existem pelo menos 6 genótipos HCV e mais de 50 subtipos.

Devido às semelhanças entre pestivírus e hepacivírus, combinado com a fraca capacidade dos hepacivírus crescerem eficientemente em cultivo celular, o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) é frequentemente utilizado como um substituto para estudar o vírus HCV.

A organização genética de pestivírus e hepacivírus é muito semelhante. Estes vírus de ARN de cadeia positiva possuem um quadro de leitura aberta grande único (ORF) que codifica todas as proteínas virais necessárias para a replicação do vírus. Estas proteínas são expressas como uma poliproteína que é co- e pós-traducionalmente processada por ambas proteinases celular e codificada pelo vírus para produzir as proteínas virais maduras. As proteínas virais responsáveis pela replicação do ARN do genoma viral estão localizadas dentro aproximadamente do terminal carboxi. Dois terços do ORF são designados proteínas não estruturais (NS). A organização genética e o processamento da poliproteína da porção de proteína não estrutural do ORF para pestivírus e hepacivírus é muito semelhante. Para ambos pestivírus e hepacivírus, as proteínas não estruturais (NS) maduras, em ordem sequencial do terminal amino da região codificante da proteína não estrutural para

o terminal carboxi do ORF, consiste de p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B.

As proteínas NS de pestivírus e hepacivírus partilham domínios de sequência que são característicos de funções proteicas específicas. Por exemplo, as proteínas NS3 de vírus em ambos grupos possuem motivos de sequências de aminoácido característicos de serina proteinases e de helicases (Gorbalenya et al., *Nature*, 1988, 333, 22; Bazan e Fletterick *Virology*, 1989, 171, 637-639; Gorbalenya et al., *Nucleic Acid Res.*, 1989, 17, 3889-3897). Da mesma forma, as proteínas NS5B de pestivírus e hepacivírus têm os motivos característicos de ARN polimerases dirigidas a ARN (Koonin, E.V. e Dolja, V.V., *Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol.* 1993, 28, 375-430).

Os papéis e funções reais das proteínas NS de pestivírus e hepacivírus no ciclo de vida do vírus são diretamente análogos. Em ambos casos, a NS3 serina proteinase é responsável por todo o processamento proteolítico dos precursores de poliproteína a jusante da sua posição no ORF (Wiskerchen e Collett, *Virology*, 1991, 184, 341-350; Bartenschlager et al., *J. Virol.* 1993, 67, 3835-3844; Eckart et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993, 192, 399-406; Grakoui et al., *J. Virol.* 1993, 67, 2832-2843; Grakoui et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 10583-10587; Hijikata et al., *J. Virol.* 1993, 67, 4665-4675; Tome et al., *J. Virol.*, 1993, 67, 4017-4026). A proteína NS4A, em ambos casos, atua como um co-fator com a NS3 serina protease (Bartenschlager et al., *J. Virol.* 1994, 68, 5045-5055; Failla et al., *J. Virol.* 1994, 68, 3753-3760; Xu et al., *J. Virol.* 1997, 71:53 12-5322). A proteína NS3 de ambos vírus também funciona como uma helicase (Kim et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1995, 215, 160-166; Jin e Peterson, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, 323, 47-53;

Warrener e Collett, J. Virol. 1995, 69, 1720-1726). Finalmente, as proteínas NS5B de pestivírus e hepacivírus têm a atividade prevista de ARN polimerases dirigidas a ARN (Behrens et al., EMBO, 1996, 15, 12-22; Lechmann et al., J. Virol., 1997, 71, 8416-8428; Yuan et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1997, 232, 231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033; Zhong et al., J. Virol., 1998, 72, 9365-9369).

Atualmente, existem opções de tratamento limitadas para indivíduos infectados com o vírus da hepatite C. A opção terapêutica atualmente aprovada é a utilização de imunoterapêutica com interferão- $\alpha$  recombinante sozinho ou em combinação com o análogo de nucleosídeo ribavirina. Esta terapêutica é limitada na sua eficácia clínica e apenas 50% dos pacientes tratados respondem à terapêutica. Assim, existe uma necessidade significativa para terapêuticas mais eficazes e novas para fazer face à necessidade médica não satisfeita colocada pela infecção pelo HCV.

Um número de alvos moleculares potenciais para o desenvolvimento de fármacos de antivirais que atuam diretamente como terapêuticas anti-HCV foi agora identificado incluindo, mas não limitado a, a NS2-NS3 autoprotease, a NS3 protease, a NS3 helicase e a NS5B polimerase. A ARN polimerase dependente de ARN é absolutamente essencial para a replicação do genoma ARN senso positivo de cadeia simples e esta enzima despoletou interesse significativo entre os químicos médicos.

Inibidores de HCV NS5B como terapêuticas potenciais para infecção por HCV foram revistos: Tan, S.-L., et al., Nature Rev. Drug Discov., 2002, 1, 867-881; Walker, M.P. et al., Exp. Opin. Investigational Drugs, 2003, 12, 1269-1280; Ni, Z.-J., et al., Current Opinion in Drug Discovery e Development, 2004, 7, 446-459; Beaulieu, P. L., et al.,

Current Opinion in Investigational Drugs, 2004, 5, 838-850; Wu, J., et al., Current Drug Targets-Infectious Disorders, 2003, 3, 207-219; Griffith, R.C., et al, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2004, 39, 223-237; Carrol, S., et al., Infectious Disorders-Drug Targets, 2006, 6, 17-29. O potencial para a emergência de estirpes resistentes ao HCV e a necessidade de identificar agentes com cobertura de genótipo ampla suporta a necessidade de continuar os esforços para identificar nucleosídeos novos e mais eficazes como inibidores de HCV NS5B.

Inibidores de nucleosídeos da NS5B polimerase podem atuar tanto como um substrato não natural que resulta na terminação de cadeia ou como um inibidor competitivo que compete com a ligação do nucleotídeo à polimerase. Para funcionar como um terminador de cadeia o análogo de nucleosídeo tem de ser captado pela célula e convertido *in vivo* num trifosfato para competir pelo local de ligação do nucleotídeo à polimerase. Esta conversão em trifosfato é vulgarmente mediada por quinases celulares que partilham requisitos estruturais adicionais num potencial inibidor de polimerase nucleosídeo. Infelizmente, isto limita a avaliação direta de nucleosídeos como inibidores da replicação do HCV a ensaios baseados na célula capazes de fosforilação *in situ*.

Em alguns casos, a atividade biológica de um nucleosídeo é impedida pelas suas características de substrato fracas para uma ou mais das quinases necessárias para o converter na forma trifosfato ativa. A formação do monofosfato por uma nucleosídeo quinase é geralmente vista como a etapa limitante da taxa dos três eventos de fosforilação. Para contornar a necessidade da etapa inicial de fosforilação no metabolismo de um nucleosídeo ao análogo trifosfato ativo, a preparação de pró-fármacos fosfato

adequados foi reportada. Mostrou-se que os pró-fármacos fosforamidatos nucleosídeos são precursores do nucleosídeo trifosfato ativo e inibem a replicação viral quando administrados a células completas infectadas virais (McGuigan, C., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-1753; Valette, G., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1981-1990; Balzarini, J., et al., Proc. National Acad Sci USA, 1996, 93, 7295-7299; Siddiqui, A. Q., et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 4122-4128; Eisenberg, E. J., et al., Nucleosides, Nucleotides e Nucleic Acids, 2001, 20, 1091-1098; Lee, W.A., et al., Antimicrobial Agents e Chemotherapy, 2005, 49, 1898); documento US 2006/0241064; e documento WO 2007/095269.

Limitando também a utilidade dos nucleosídeos como agentes terapêuticos viáveis é, por vezes, as suas fracas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas. Estas propriedades fracas podem limitar a absorção intestinal de um agente e limitar a captação no tecido ou célula alvo. Para melhorar as suas propriedades, foram empregues pró-fármacos de nucleosídeos. Foi demonstrado que a preparação de fosforamidatos nucleosídeos melhora a absorção sistémica de um nucleosídeo e além disso, a fração fosforamidato destes "pró-nucleotídeos" é mascarada com grupos lipofílicos neutrais para obter um coeficiente de partição adequado para otimizar a captação e transporte para a célula aumentando dramaticamente a concentração intracelular do análogo nucleosídeo monofosfato relativo a administrar o nucleosídeo parental sozinho. Hidrólise mediada por enzima da fração fosfato éster produz um nucleosídeo monofosfato em que a taxa limitando a fosforilação inicial é desnecessária.

O documento WO 2005/003147 revela composições e métodos de tratar uma infeção por *Flaviviridae*, incluindo

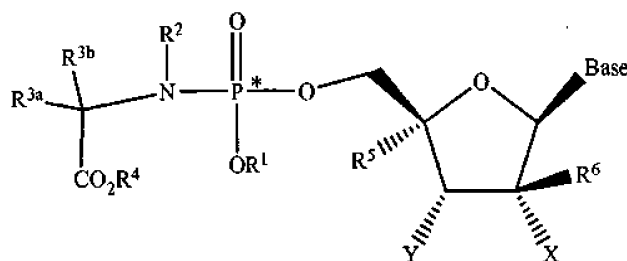
vírus da hepatite C.

J. Med. Chem., 2005, 48, 5504-5508, Clark et al., revela 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina como um inibidor do vírus da hepatite C.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é conforme apresentada nas reivindicações.

A presente revelação é dirigida a pró-fármacos fosforamidatos de derivados nucleosídeos para o tratamento de infeções virais em mamíferos, que é um composto, os seus estereoisómeros, sais (sais de adição ácidos ou básicos), hidratos, solvatos ou formas cristalinas dos mesmos, representados pela estrutura seguinte:



I

em que

(a) R¹ é hidrogénio, n-alquilo; alquilo ramificado; cicloalquilo; ou arilo, que inclui, mas não se limita a, fenilo ou naftilo, onde fenilo ou naftilo são opcionalmente substituídos com pelo menos um de C₁-₆ alquilo, C₂-₆ alqueno, C₂-₆ alquino, C₁-₆ alcoxi, F, Cl, Br, I, nitro, ciano, C₁-₆ haloalquilo, -N(R¹')₂, C₁-₆ acilamino, -NH-SO₂-C₁-₆ alquilo, -SO₂N(R¹')₂, COR¹'', e -SO₂-C₁-₆ alquilo; (R¹' é independentemente hidrogénio ou

alquilo, que inclui, mas não se limita a,  $C_{1-20}$  alquilo,  $C_{1-10}$  alquilo ou  $C_{1-6}$  alquilo,  $R^{1''}$  é  $-OR'$  ou  $-N(R^{1'})_2$ ;

(b)  $R^2$  é hidrogénio,  $C_{1-10}$  alquilo,  $R^{3a}$  ou  $R^{3b}$  e  $R^2$  juntos são  $(CH_2)_n$  de modo a formar um anel cíclico que inclui os átomos N e C adjuntos,  $C(O)CR^{3a}R^{3b}NHR^1$ , onde n é 2 a 4 e  $R^1$ ,  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$ ;

(c)  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  são (i) independentemente selecionados de hidrogénio,  $C_{1-10}$  alquilo, cicloalquilo,  $-(CH_2)_c(NR^{3'})_2$ ,  $C_{1-6}$  hidroxi-alquilo,  $-CH_2SH$ ,  $-(CH_2)_2S(O)_dMe$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ , (1H-indol-3-il)metil, (1H-imidazol-4-il)metil,  $-(CH_2)_eCOR^{3''}$ , arilo e arilo  $C_{1-3}$  alquilo, ditos grupos arilo opcionalmente substituídos com um grupo selecionado de hidroxilo,  $C_{1-10}$  alquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi, halogénio, nitro e ciano; (ii)  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  ambos são  $C_{1-6}$  alquilo; (iii)  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  juntos são  $(CH_2)_f$  de modo a formar um anel espiro; (iv)  $R^{3a}$  é hidrogénio e  $R^{3b}$  e  $R^2$  juntos são  $(CH_2)_n$  de modo a formar um anel cíclico que inclui os átomos N e C adjuntos (v)  $R^{3b}$  é hidrogénio e  $R^{3a}$  e  $R^2$  juntos são  $(CH_2)_n$  de modo a formar um anel cíclico que inclui os átomos N e C adjuntos, onde c é 1 a 6, d é 0 a 2, e é 0 a 3, f é 2 a 5, n é 2 a 4, e onde  $R^{3'}$  é independentemente hidrogénio ou  $C_{1-6}$  alquilo e  $R^{3''}$  é  $-OR'$  ou  $-N(R^{3'})_2$ ; (vi)  $R^{3a}$  é H e  $R^{3b}$  é H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ -indol-3-il,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ ,  $CH_2$ -imidazol-4-il,  $CH_2OH$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2((4'-OH)-Ph)$ ,  $CH_2SH$  ou cicloalquilo inferior; ou (viii)  $R^{3a}$  é  $CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ -indol-3-il,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ ,  $CH_2$ -imidazol-4-il,  $CH_2OH$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2((4'-OH)-Ph)$ ,  $CH_2SH$  ou cicloalquilo inferior e  $R^{3b}$  é H, onde  $R^{3'}$  é independentemente hidrogénio ou alquilo, que inclui, mas não se limita a,  $C_{1-20}$  alquilo,  $C_{1-10}$  alquilo ou  $C_{1-6}$

alquilo,  $R^{3''}$  é  $-OR'$  ou  $-N(R^{3'})_2$ ;

(d)  $R^4$  é hidrogénio,  $C_{1-10}$  alquilo,  $C_{1-10}$  alquilo opcionalmente substituído com um alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino ou halogénio,  $C_{1-10}$  haloalquilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo, cicloalquilo alquilo, cicloheteroalquilo, aminoacilo, arilo, tal como fenilo, heteroarilo, tal como, piridinilo, arilo substituído ou heteroarilo substituído;

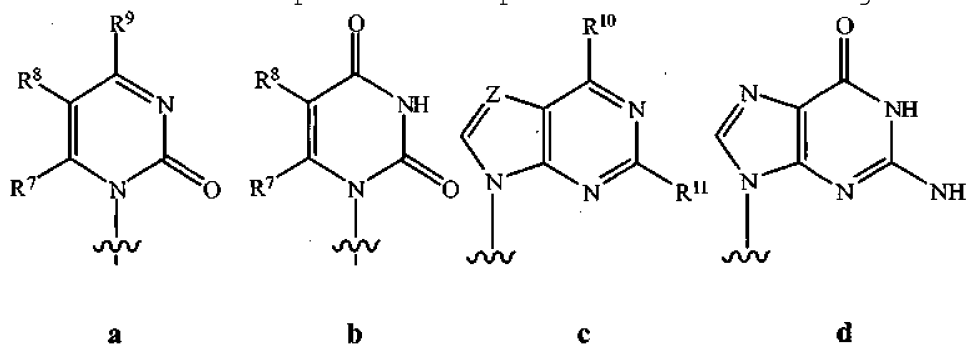
(e)  $R^5$  é H, um alquilo inferior, CN, vinilo, O-(alquilo inferior), hidroxilalquilo inferior, isto é,  $-(CH_2)_pOH$ , onde p é 1 -6, incluindo hidroxilmetilo ( $CH_2OH$ ),  $CH_2F$ ,  $N_3$ ,  $CH_2CN$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2NHCH_3$ ,  $CH_2N(CH_3)_2$ , alquino (opcionalmente substituído) ou halogénio, incluindo F, Cl, Br ou I, com as condições de que quando X é OH, base é citosina e  $R^6$  é H,  $R^5$  não pode ser  $N_3$  e quando X é OH,  $R^6$  é  $CH_3$  ou  $CH_2F$  e B é a purina base,  $R^5$  não pode ser H;

(f)  $R^6$  é H,  $CH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , F ou CN;

(g) X é H, OH, F, OMe, halogénio,  $NH_2$  ou  $N_3$ ;

(h) Y é OH, H,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{2-4}$  alquenilo,  $C_{2-4}$  alquinilo, vinilo,  $N_3$ , CN, Cl, Br, F, I,  $NO_2$ ,  $OC(O)O(C_{1-4}$  alquilo),  $OC(O)O(C_{1-4}$  alquilo),  $OC(O)O(C_{2-4}$  alquinilo),  $OC(O)O(C_{2-4}$  alquenilo),  $OC_{1-10}$  haloalquilo, O(aminoacilo), O( $C_{1-10}$  acilo), O( $C_{1-4}$  alquilo), O( $C_{2-4}$  alquenilo), S( $C_{1-4}$  acilo), S( $C_{1-4}$  alquilo), S( $C_{2-4}$  alquinilo), S( $C_{2-4}$  alquenilo), SO( $C_{1-4}$  acilo), SO( $C_{1-4}$  alquilo), SO( $C_{2-4}$  alquinilo), SO( $C_{2-4}$  alquenilo),  $SO_2(C_{1-4}$  acilo),  $SO_2(C_{1-4}$  alquilo),  $SO_2(C_{2-4}$  alquinilo),  $SO_2(C_{2-4}$  alquenilo),  $OS(O)_2(C_{1-4}$  acilo),  $OS(O)_2(C_{1-4}$  alquilo),  $OS(O)_2(C_{2-4}$  alquenilo),  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}$  alquilo),  $NH(C_{2-4}$  alquenilo),  $NH(C_{2-4}$  alquinilo),  $NH(C_{1-4}$  acilo),  $N(C_{1-4}$  alquilo) $_2$ ,  $N(C_{1-18}$  acilo) $_2$ , em que alquilo, alquinilo, alquenilo e vinilo são opcionalmente substituídos por  $N_3$ , CN, um a três halogénios (Cl, Br, F, I),  $NO_2$ ,  $C(O)O(C_{1-4}$  alquilo),  $C(O)O(C_{1-4}$  alquilo),  $C(O)O(C_{2-4}$

alquinilo),  $C(O)O(C_{2-4}$  alquenilo),  $O(C_{1-4}$  acilo),  $O(C_{1-4}$  alquilo),  $O(C_{2-4}$  alquenilo),  $S(C_{1-4}$  acilo),  $S(C_{1-4}$  alquilo),  $S(C_{2-4}$  alquinilo),  $S(C_{2-4}$  alquenilo),  $SO(C_{1-4}$  acilo),  $SO(C_{1-4}$  alquilo),  $SO(C_{2-4}$  alquinilo),  $SO(C_{2-4}$  alquenilo),  $SO_2(C_{1-4}$  acilo),  $SO_2(C_{1-4}$  alquilo),  $SO_2(C_{2-4}$  alquinilo),  $SO_2(C_{2-4}$  alquenilo),  $OS(O)_2(C_{1-4}$  acilo),  $OS(O)_2(C_{1-4}$  alquilo),  $OS(O)_2(C_{2-4}$  alquenilo),  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}$  alquilo),  $NH(C_{2-4}$  alquenilo),  $NH(C_{2-4}$  alquinilo),  $NH(C_{1-4}$  acilo),  $N(C_{1-4}$  alquilo) $_2$ ,  $N(C_{1-4}$  acilo) $_2$ ; a base é uma base purina ou pirimidina modificada ou que ocorre naturalmente representada pelas estruturas seguintes:



em que

Z é N ou  $CR^{12}$ ;

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , e  $R^{11}$  são independentemente H, F, Cl, Br, I, OH ou', SH, SR',  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'_2$ , alquilo inferior de  $C_1-C_6$ , alquilo inferior de  $C_1-C_6$  halogenado (F, Cl, Br, I), alquenilo inferior de  $C_2-C_6$ , alquenilo inferior de  $C_2-C_6$  halogenado (F, Cl, Br, I), alquinilo inferior de  $C_2-C_6$  tal como  $C\equiv CH$ , alquinilo inferior de  $C_2-C_6$  halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de  $C_1-C_6$ , alcoxi inferior de  $C_1-C_6$  halogenado (F, Cl, Br, I),  $CO_2H$ ,  $CO_2R'$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR'$ ,  $CONR'_2$ ,  $CH=CHCO_2H$  ou  $CH=CHCO_2R'$ ,

em que  $R'$  é um alquilo opcionalmente substituído, que inclui, mas não se limita a, um  $C_{1-20}$  alquilo opcionalmente substituído, um  $C_{1-10}$  alquilo

opcionalmente substituído, um alquilo inferior opcionalmente substituído; um cicloalquilo opcionalmente substituído; um alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, um alquenilo inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído ou acilo opcionalmente substituído, que inclui mas não se limita a C(O) alquilo, C(O) (C<sub>1-20</sub> alquilo), C(O) (C<sub>1-10</sub> alquilo) ou C(O) (alquilo inferior) ou em alternativa, no exemplo de NR'<sub>2</sub>, cada R' compreende pelo menos um átomo C que são juntos para formar um heterociclo compreendendo pelo menos dois átomos de carbono; e R<sup>12</sup> é H, halogénio (incluindo F, Cl, Br, I), OH ou', SH, SR', NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> alquilo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado (F, Cl, Br, I), alquenilo inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> halogenado (F, Cl, Br, I), alquinilo inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado (F, Cl, Br, I), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, CH=CHCO<sub>2</sub>H ou CH=CHCO<sub>2</sub>R'; com a condição de que quando a base é representada pela estrutura c com R<sup>11</sup> sendo hidrogénio, R<sup>12</sup> é não um: (i) -C≡C-H, (ii) -C=CH<sub>2</sub> ou (iii) -NO<sub>2</sub>.

## DEFINIÇÕES

A frase "um" ou "uma" entidade, conforme utilizado aqui, refere-se a uma ou mais dessa entidade; por exemplo, um composto refere-se a um ou mais compostos ou pelo menos um composto. Como tal, os termos "um" (ou "uma"), "um ou mais", e "pelo menos um" podem ser utilizados alternadamente aqui.

A frase "conforme definido aqui anteriormente" refere-se à primeira definição providenciada no Sumário da

Invenção.

Os termos "opcional" ou "opcionalmente", conforme utilizados aqui, significam que um evento ou circunstância subsequentemente descritos pode, mas não precisa de, ocorrer e que a descrição inclui ocasiões em que o evento ou circunstância ocorre e ocasiões em que não. Por exemplo, "ligação opcional" significa que a ligação pode ou não estar presente e que a descrição inclui ligações simples, duplas ou triplas.

O termo "independentemente" é utilizado aqui para indicar que uma variável é aplicada em qualquer uma ocasião sem relação com a presença ou ausência de uma variável com a mesma ou diferente definição dentro do mesmo composto. Assim, num composto no qual R aparece duas vezes e é definido como "independentemente carbono ou azoto", ambos R's podem ser carbono, ambos R's pode ser azoto ou um R' pode ser carbono e o outro azoto.

O termo "alquenilo" refere-se a um radical da cadeia hidrocarboneto não substituído com 2 a 10 átomos de carbono com uma ou duas ligações duplas olefínicas, preferencialmente uma ligação dupla olefínica. O termo " $C_{2-N}$  alquenilo" refere-se a um alquenilo compreendendo 2 a N átomos de carbono, onde N é um número inteiro com os seguintes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. O termo " $C_{2-10}$  alquenilo" refere-se a um alquenilo compreendendo 2 a 10 átomos de carbono. O termo " $C_{2-4}$  alquenilo" refere-se a um alquenilo compreendendo 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos incluem, mas não se limitam a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenil(alilo) ou 2-butenil(crotilo).

O termo "alquenilo halogenado" refere-se a um alquenilo compreendendo pelo menos um de F, Cl, Br e I.

O termo "alquilo" refere-se a um resíduo de hidrocarboneto de cadeia ramificada ou não ramificada, saturada, monovalente contendo 1 a 30 átomos de carbono. O termo " $C_{1M}$  alquilo" refere-se a um alquilo compreendendo 1 a M átomos de carbono, onde M é um número inteiro com os seguintes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30. O termo " $C_{1-4}$  alquilo" refere-se a um alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono. O termo "alquilo inferior" indica um resíduo de hidrocarboneto de cadeia simples ou ramificada compreendendo 1 a 6 átomos de carbono. " $C_{1-20}$  alquilo", conforme utilizado aqui, refere-se a um alquilo compreendendo 1 a 20 átomos de carbono. " $C_{1-10}$  alquilo", conforme utilizado aqui, refere-se a um alquilo compreendendo 1 a 10 carbonos. Exemplos de grupos alquilos incluem, mas não se limitam a, grupos alquilos inferiores incluem metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo ou pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo e octilo. O termo (ar)alquilo ou (heteroaril)alquilo indica que o grupo alquilo é opcionalmente substituído por um grupo arilo ou heteroarilo, respectivamente.

O termo "cicloalquilo" refere-se a um carbociclo substituído ou não substituído, no qual o carbociclo contém 3 a 10 átomos de carbono; preferencialmente 3 a 8 átomos de carbono; mais preferencialmente 3 a 6 átomos de carbono (isto é, cicloalquilos inferiores). Exemplos de grupos cicloalquilos incluem, mas não se limitam a, ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo.

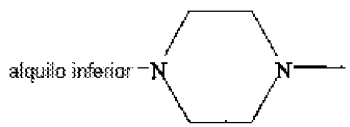
O termo "cicloalquilo alquilo" refere-se a um alquilo adicionalmente substituído ou não substituído substituído por um cicloalquilo inferior. Exemplos de alquilos

cicloalquilo incluem, mas não se limitam a, qualquer um de metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo ou pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo e octilo que é substituído com ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo.

O termo "cicloheteroalquilo" refere-se a um heterociclo substituído ou não substituído, no qual o heterociclo contém 2 a 9 átomos de carbono; preferencialmente 2 a 7 átomos de carbono; mais preferencialmente 2 a 5 átomos de carbono. Exemplos de cicloheteroalquilos incluem, mas não se limitam a, aziridin-2-ilo,  $N$ - $C_{1-3}$ -alquil-aziridin-2-ilo, azetidínilo,  $N$ - $C_{1-3}$ -alquil-azetidín- $m'$ -ilo, pirrolidin- $m'$ -ilo,  $N$ - $C_{1-3}$ -alquil-pirrolidin- $m'$ -ilo, piperidin- $m'$ -ilo, e  $N$ - $C_{1-3}$ -alquil-piperidin- $m'$ -ilo, onde  $m'$  é 2, 3 ou 4 dependendo do cicloheteroalquilo. Exemplos específicos de  $N$ - $C_{1-3}$ -alquilo-cicloheteroalquilos incluem, mas não se limitam a,  $N$ -metil-aziridin-2-ilo,  $N$ -metil-azetidín-3-ilo,  $N$ -metil-pirrolidin-3-ilo,  $N$ -metil-pirrolidin-4-ilo,  $N$ -metil-piperidin-2-ilo,  $N$ -metil-piperidin-3-ilo e  $N$ -metil-piperidin-4-ilo. Na ocasião de  $R^4$ , o ponto de ligação entre o anel de carbono do cicloheteroalquilo e o oxigénio ocorre em qualquer um de  $m'$

O termo "heterociclo" refere-se a um heterociclo substituído ou não substituído contendo carbono, hidrogénio, e pelo menos um de N, O, e S, onde o C e N pode ser trivalente ou tetravalente, isto é,  $sp^2$ - ou  $sp^3$ -hibridizado. Exemplos de heterociclos incluem, mas não se limitam a, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, imidazol, oxazol, piperazina, etc. Na ocasião de piperazina, conforme relacionado com  $R^{10}$  para  $NR'_2$ , o átomo de azoto oposto correspondente do piperazinilo é substituído por um alquilo inferior representado pela

estrutura seguinte:



Preferencialmente, o azoto oposto do piperazinilo é substituído por um grupo metilo.

O termo "alquilo halogenado" (ou "haloalquilo") refere-se a um alquilo de cadeia ramificada ou não ramificada compreendendo pelo menos um de F, Cl, Br e I. O termo " $C_{1-M}$  haloalquilo" refere-se a um alquilo compreendendo 1 a M átomos de carbono que compreende pelo menos um de F, Cl, Br e I, onde M é um número inteiro com os seguintes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30. " $Cl_3$  haloalquilo" refere-se a um haloalquilo compreendendo 1 a 3 carbonos e pelo menos um de F, Cl, Br e I. O termo "alquilo inferior halogenado" (ou "haloalquilo inferior") refere-se a um haloalquilo compreendendo 1 a 6 átomos de carbono e pelo menos um de F, Cl, Br e I. Exemplos incluem, mas não se limitam a, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, iodometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, diiodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triiodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-iodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2-dibromometilo, 2,2-diiodometilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo ou 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

O termo "alquinilo" refere-se a um radical de cadeia hidrocarboneto ramificada ou não ramificada com 2 a 10 átomos de carbono, preferencialmente 2 a 5 átomos de carbono e com uma ligação tripla. O termo " $C_{2-N}$  alquinilo"

refere-se a um alquinilo, compreendendo 2 a N átomos de carbono, onde N é um número inteiro com os seguintes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. O termo "C<sub>2-4</sub> alquinilo" refere-se a um alquinilo compreendendo 2 a 4 átomos de carbono. O termo "C<sub>2-10</sub> alquinilo" refere-se a um alquinilo compreendendo 2 a 10 carbonos. Exemplos incluem, mas estão limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo ou 3-butinilo.

O termo "alquinilo halogenado" refere-se a um radical de cadeia hidrocarboneto ramificada ou não ramificada com 2 a 10 átomos de carbono, preferencialmente 2 a 5 átomos de carbono e com uma ligação tripla e pelo menos um de F, Cl, Br e I.

O termo "cicloalquilo" refere-se a um anel carbocíclico saturado compreendendo 3 a 8 átomos de carbono, isto é ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ou ciclooctilo. O termo "C<sub>3-7</sub> cicloalquilo", conforme utilizado aqui, refere-se a um cicloalquilo compreendendo 3 a 7 carbonos no anel carbocíclico.

O termo "alcoxi" refere-se a um grupo -O-alquilo ou um grupo -O-cicloalquilo, em que alquilo e cicloalquilo são conforme definidos anteriormente. Exemplos de grupos -O-alquilos incluem, mas não se limitam a, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi. "Alcoxi inferior", conforme utilizado aqui, indica um grupo alcoxi com um grupo "alquilo inferior" conforme previamente definido. "C<sub>1-10</sub> alcoxi" refere-se a um -O-alquilo em que alquilo é C<sub>1-10</sub>. Exemplos de grupos -O-cicloalquilos incluem, mas não se limitam a, -O-*c*-propilo, -O-*c*-butilo, -O-*c*-pentilo e -O-*c*-hexilo.

O termo "alcoxi halogenado" refere-se a um grupo -O-alquilo no qual o grupo alquilo compreende pelo menos um de F, Cl, Br e I.

O termo "alcoxi inferior halogenado" refere-se a um grupo -O-(alquilo inferior) no qual o grupo alquilo inferior compreende pelo menos um de F, Cl, Br e I.

O termo "aminoácido" inclui aminoácidos  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$  que ocorrem naturalmente e sintéticos, e inclui, mas não se limita a, aminoácidos encontrados em proteínas, isto é glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. Numa forma de realização preferida, o aminoácido está na configuração L. Em alternativa, o aminoácido pode ser um derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoíl, glutaroíl, lisinilo, argininilo, histidinilo,  $\beta$ -alanilo,  $\beta$ -valinilo,  $\beta$ -leucinilo,  $\beta$ -isoleucinilo,  $\beta$ -prolinilo,  $\beta$ -fenilalaninilo,  $\beta$ -triptofanilo,  $\beta$ -metioninilo,  $\beta$ -glicinilo,  $\beta$ -serinilo,  $\beta$ -treoninilo,  $\beta$ -cisteinilo,  $\beta$ -tirosinilo,  $\beta$ -asparaginilo,  $\beta$ -glutaminilo,  $\beta$ -aspartoíl,  $\beta$ -glutaroíl,  $\beta$ -lisinilo,  $\beta$ -argininilo ou  $\beta$ -histidinilo. Quando o termo aminoácido é utilizado, é considerado ser uma revelação específica e independente de cada dos ésteres de  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$  glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina nas configurações D e L.

O termo "aminoacilo" inclui derivados N,N-não substituído, N,N-monossubstituído, e N,N-dissubstituído de aminoacilos  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$  que ocorrem naturalmente e sintéticos, onde os aminoacilos são derivados de aminoácidos. O amino-azoto pode ser substituído ou não substituído. Quando o amino-azoto é substituído, o azoto é mono ou dissubstituído, onde o substituinte ligado ao amino-azoto é um alquilo inferior ou um alcarilo. Na ocasião da sua utilização para Y, a expressão "O(aminoacilo)" é utilizada. Entende-se que o carbono C3' da ribose está ligado ao oxigénio "O", que é depois ligado ao carbono carbonilo do aminoacilo.

Os termos "alquiloamino" ou "arilamino" referem-se a um grupo amino que tem um ou dois substituintes alquilo ou aril, respetivamente.

O termo "protegido," conforme utilizado aqui e a menos que definido de outra forma, refere-se a um grupo que é adicionado a um átomo de oxigénio, azoto ou fósforo para prevenir a sua reação adicional ou para outros fins. Uma grande variedade de grupos protetores de oxigénio e azoto são conhecidos daqueles peritos na especialidade da síntese orgânica. Exemplos não limitantes incluem: C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub> alquenilo, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-aril, CH<sub>2</sub>O-alquilo, CH<sub>2</sub>O-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo e 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

O termo "arilo", conforme utilizado aqui, e a menos que, de outra forma, especificado, refere-se a fenilo (Ph), bifenilo ou naftilo substituído ou não substituído, preferencialmente o termo arilo refere-se a fenilo substituído ou não substituído. O grupo arilo pode ser substituído com uma ou mais frações selecionadas entre

hidroxilo, F, Cl, Br, I, amino, alquiloamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato e fosfonato, seja desprotegidos ou protegidos conforme necessário, conforme conhecido daqueles peritos na especialidade, por exemplo, conforme ensinado em T.W. Greene e P.G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3ª edição, John Wiley & Sons, 1999.

Os termos "alcaril" ou "alquiloaril" referem-se a um grupo alquilo com um substituinte arilo, tal como benzilo. Os termos "aralquilo" ou "arilalquilo" referem-se a um grupo arilo com um substituinte alquilo.

O termo "di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior" refere-se a um alquilo inferior substituído por um grupo amino que é ele próprio substituído por dois grupos alquilo inferiores. Exemplos incluem, mas não se limitam a,  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , etc. Os exemplos anteriores mostram alquilo inferiores substituídos no terminal do átomo de carbono com um substituinte N,N-dimetilamino. Pretende-se que estes exemplos sejam apenas isso e não se pretende que limitem o significado do termo "di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior" de modo a requerer o mesmo. Contempla-se que a cadeia do alquilo inferior possa ser substituída com um N,N-di(alquilo inferior)-amino em qualquer ponto da cadeia, por exemplo,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{N}-(\text{alquilo inferior})_2)\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

O termo "halo," conforme utilizado aqui, inclui cloro, bromo, iodo e fluoro.

O termo "acilo" refere-se a um substituinte contendo uma fração carbonilo e uma fração não carbonilo. A fração carbonilo contém uma ligação dupla entre o carbono carbonilo e um heteroátomo, onde o heteroátomo é

selecionado entre O, N e S. Quando o heteroátomo é N, o N é substituído por um alquilo inferior. A fração não carbonilo é selecionada de alquilo simples, ramificado e cíclico, que inclui, mas não se limita a, um C<sub>1-20</sub> alquilo simples, ramificado ou cíclico, C<sub>1-10</sub> alquilo ou alquilo inferior; alcóxialquilo, incluindo metoximetilo; aralquilo, incluindo benzilo; ariloxialquilo, tal como fenoximetilo; ou arilo, incluindo fenilo opcionalmente substituído com halogénio (F, Cl, Br, I), hidroxil, C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> alquilo ou C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> alcóxi, ésteres sulfonato, tal como alquilo ou aralquilo sulfonil, incluindo metanossulfonilo, o mono, di ou trifosfato éster, tritilo ou monometoxitritilo, benzilo substituído, trialquilosililo (por exemplo dimetil-t-butilsililo) ou difenilmetilsililo. Quando pelo menos um grupo arilo está presente na fração não carbonilo, é preferido que o grupo arilo compreenda um grupo fenilo.

O termo "acilo inferior" refere-se a um grupo acilo no qual a fração não carbonilo é alquilo inferior.

O termo base "purina" ou "pirimidina" inclui, mas não se limita a, adenina, N<sup>6</sup>-alquilopurinas, N<sup>6</sup>-acilpurinas (em que acilo é C(O)(alquilo, arilo, alquiloarilo ou arilalquilo), N<sup>6</sup>-benzilpurina, N<sup>6</sup>-halopurina, N<sup>6</sup>-vinilpurina, purina N<sup>6</sup>-acetilénica, N<sup>6</sup>-acilpurina, N<sup>6</sup>-hidroxialquilo purina, N<sup>6</sup>-alícilaminopurina, N<sup>6</sup>-tioalícil purina, N<sup>2</sup>-alquilopurinas, N<sup>2</sup>-alquilo-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluindo 6-azacitosina, 2- e/ou 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluindo 5-fluorouracilo, C<sup>5</sup>-alquilopirimidinas, C<sup>5</sup>-benzilpirimidinas, C<sup>5</sup>-halopirimidinas, C<sup>5</sup>-vinilpirimidina, pirimidina C<sup>5</sup>-acetilénica, C<sup>5</sup>-acil pirimidina, C<sup>5</sup>-hidroxialquilo purina, C<sup>5</sup>-amidopirimidina, C<sup>5</sup>-cianopirimidina, C<sup>5</sup>-iodopirimidina, C<sup>6</sup>-iodopirimidina, C<sup>5</sup>-Br-vinil pirimidina, C<sup>6</sup>-Br-vinil

pirimidina, C<sup>5</sup>-nitropirimidina, C<sup>5</sup>-amino-pirimidina, N<sup>2</sup>-alquilopurinas, N<sup>2</sup>-alquilo-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazol-opiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo e pirazolopirimidinilo. Bases purina incluem, mas não se limitam a, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina e 6-cloropurina. Grupos funcionais de oxigênio e azoto numa base podem ser protegidos conforme necessário ou desejado. Grupos protetores adequados são bem conhecidos daqueles peritos na especialidade e incluem trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo e *t*-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo e grupos acilo, tais como acetilo e propionilo, metanossulfonilo e *p*-toluenossulfonilo.

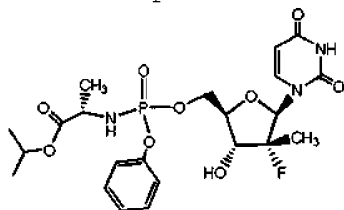
Os termos "tautomerismo" e "tautômeros" têm os seus significados diretos aceitos.

O termo "P\*" significa que o átomo de fósforo é quiral e que tem uma designação Cahn-Ingold-Prelog correspondente de "R" ou "S" que têm os seus significados diretos aceitos. Contempla-se que os compostos da fórmula I são racêmicos por causa da quiralidade no fósforo. Os requerentes contemplam a utilização do racemato e/ou dos enantiômeros resolvidos. Em algumas ocasiões, não aparece um asterisco ao lado do átomo de fósforo fosforoamidato. Nestas ocasiões, entende-se que o átomo de fósforo é quiral e que alguém de habilitação comum compreenderá isto como tal, a menos que os substituintes ligados ao fósforo excluam a possibilidade da quiralidade no fósforo, tal como em P(O)Cl<sub>3</sub>.

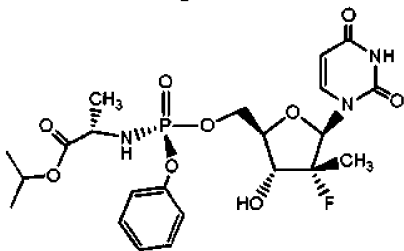
#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A presente invenção é conforme apresentada nas seguintes cláusulas:

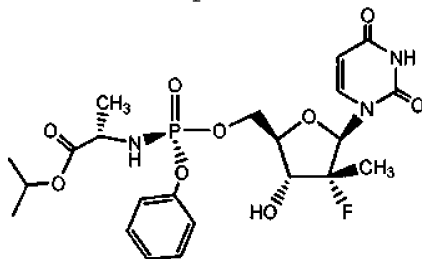
1. Um composto representado pela fórmula



2. Um composto representado pela fórmula



3. Um composto representado pela fórmula



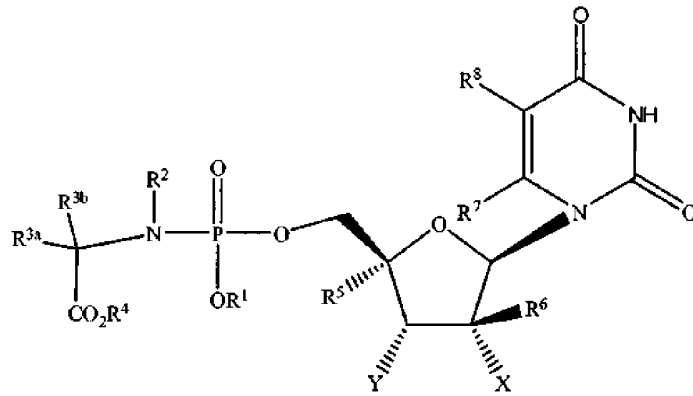
4. Uma composição compreendendo o composto da cláusula 1 e um meio farmacêuticamente aceitável.

5. Uma composição compreendendo o composto da cláusula 2 e um meio farmacêuticamente aceitável.

6. Uma composição compreendendo o composto da cláusula 3 e um meio farmacêuticamente aceitável.

Os quadros seguintes contêm identificadores numéricos associados com vários designantes substituintes que deveriam ser vistos à luz da estrutura acompanhante. Estas estruturas são espécies contempladas dos vários aspetos da presente revelação. Contudo, contempla-se que qualquer uma das bases nucleosídeas exemplificadas possam ser utilizadas em combinação com qualquer uma das espécies contempladas

que especificam uma combinação particular de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X e Y. Em cada dos quadros apresentados, o substituinte fosforamidato contendo os substituintes  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  são representados sem referência à estrutura estereoquímica. Contempla-se que os compostos recitados abaixo representem compostos nos quais os  $R^{3a}$  projeta em direção ao visualizador enquanto  $R^{3b}$  projeta para longe do visualizador. Além disso, contempla-se que os compostos recitados abaixo representem compostos nos quais  $R^{3a}$  projeta para longe do visualizador enquanto que  $R^{3b}$  projeta em direção ao visualizador. Sem querer ser limitante, contudo, contempla-se que compostos preferidos são aqueles nos quais  $R^{3a}$  projeta em direção ao visualizador e  $R^{3b}$  projeta para longe do visualizador, de tal modo que é apresentada a configuração (S) do L-aminoácido natural. Além disso, os inventores reconhecem que o átomo de fósforo da fração fosforamidato é outra fonte de quiralidade. Apesar das estruturas a seguir não representarem especificamente a quiralidade no fósforo, os inventores reconhecem que as configurações estereoquímicas são possíveis de tal modo que numa estrutura em linha escalonada (ou em zig-zag) o oxo-substituinte projeta em direção ao visualizador enquanto que o substituinte  $OR^1$  projeta para longe do visualizador e vice versa, isto é, onde a designação estereoquímica Cahn-Ingold-Prelog do fósforo é R ou S. Portanto, as estruturas abaixo incluem todas as possíveis configurações estereoquímicas possíveis para o fósforo.



**IX**

Quadro IX-1.

|               | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|---------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-1-1</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-1-2</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-1-3</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-1-4</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-1-5</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-1-6</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-1-7</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-1-8</b> | CH <sub>3</sub> | *              | H               | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-2.

| □°            | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-2-1</b> | Et             | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-2-2</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-2-3</b> | Et             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-2-4</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-2-5</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-2-6</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-2-7</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-2-8</b> | Et             | *              | H               | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-3.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-3-1</b>   | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-3-2</b>   | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-3-3</b>   | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-3-4</b>   | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-3-5</b>   | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-3-6</b>   | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-3-7</b>   | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-3-8</b>   | <sup>i</sup> Pr | *              | H               | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-4.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-4-1</b>   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-4-2</b>   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-4-3</b>   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-4-4</b>   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-4-5</b>   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-4-6</b>   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-4-7</b>   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-4-8</b>   | <sup>t</sup> Bu | *              | H               | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-5.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-5-1</b>   | Ph             | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-5-2</b>   | Ph             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-5-3</b>   | Ph             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-5-4</b>   | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-5-5</b>   | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-5-6</b>   | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

|               |    |   |   |                                                  |                 |   |                 |   |    |   |   |
|---------------|----|---|---|--------------------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-5-7</b> | Ph | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-5-8</b> | Ph | * | H | *                                                | CH <sub>3</sub> | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-6.

| □°            | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-6-1</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-6-2</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-6-3</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-6-4</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-6-5</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-6-6</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-6-7</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-6-8</b> | p-Me-Ph        | *              | H               | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-7.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-7-1</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-7-2</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-7-3</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-7-4</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-7-6</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-7-7</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-7-8</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-7-20</b> | p-F-Ph         | *              | H               | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-8.

| □°            | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup> | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|---------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-8-1</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | H               | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-8-2</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

|               |         |   |   |                                                   |                 |   |                 |   |    |   |   |
|---------------|---------|---|---|---------------------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-8-3</b> | p-Cl-Ph | H | H | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-8-4</b> | p-Cl-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-8-5</b> | p-Cl-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-8-6</b> | p-Cl-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | CH <sub>3</sub> | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-8-7</b> | p-Cl-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-8-8</b> | p-Cl-Ph | * | H | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-9.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-9-1</b>  | p-Br-Ph        | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-9-2</b>  | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-9-3</b>  | p-Br-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-9-4</b>  | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-9-6</b>  | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-9-7</b>  | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-9-8</b>  | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-9-20</b> | p-Br-Ph        | *              | H               | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-10.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-10-1</b> | p-I-Ph         | H              | H               | H                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-10-2</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-10-3</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-10-4</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-10-5</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-10-6</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-10-7</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-10-8</b> | p-I-Ph         | *              | H               | *                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-11.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-11-1</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-11-2</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-11-3</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-11-4</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-11-5</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-11-6</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-11-7</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-11-8</b>  | CH <sub>3</sub> | *              | H               | *                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-12.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-12-1</b>  | Et             | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-12-2</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-12-3</b>  | Et             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-12-4</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-12-5</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-12-6</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-12-7</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-12-8</b>  | Et             | *              | H               | *                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-13.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-13-1</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-13-2</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-13-3</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-13-4</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-13-5</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

|                |                 |   |   |                                                  |    |   |                 |   |    |   |   |
|----------------|-----------------|---|---|--------------------------------------------------|----|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-13-6</b> | <sup>i</sup> Pr | H | H | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                  | Et | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-13-7</b> | <sup>i</sup> Pr | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | Et | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-13-8</b> | <sup>i</sup> Pr | * | H | *                                                | Et | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-14.

| □°             | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-14-1</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-14-2</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-14-3</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-14-4</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-14-5</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-14-6</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-14-7</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-14-8</b> | <sup>t</sup> Bu | *              | H               | *                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-15.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-15-1</b> | Ph             | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-15-2</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-15-3</b> | Ph             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-15-4</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-15-5</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-15-6</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-15-7</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-15-8</b> | Ph             | *              | H               | *                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-16.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-16-1</b>  | p-Me-Ph        | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-16-2</b>  | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-16-3</b>  | p-Me-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-16-4</b>  | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-16-5</b>  | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-16-6</b>  | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-16-7</b>  | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-16-8</b>  | p-Me-Ph        | *              | H               | *                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-17.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-17-1</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-17-2</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-17-3</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-17-4</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-17-5</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-17-6</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-17-7</b>  | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-17-8</b>  | p-F-Ph         | *              | H               | *                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-18.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-18-1</b>  | p-Cl-Ph        | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-18-2</b>  | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-18-3</b>  | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-18-4</b>  | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-18-5</b>  | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

|                |         |   |   |                                                  |    |   |                 |   |    |   |   |
|----------------|---------|---|---|--------------------------------------------------|----|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-18-6</b> | p-Cl-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                  | Et | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-18-7</b> | p-Cl-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | Et | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-18-8</b> | p-Cl-Ph | * | H | *                                                | Et | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-19.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-19-1</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-19-2</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-19-3</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-19-4</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-19-5</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-19-6</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-19-7</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-19-8</b> | p-Br-Ph        | *              | H               | *                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-20.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-20-1</b> | p-I-Ph         | H              | H               | H                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-20-2</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-20-3</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-20-4</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-20-5</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-20-6</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-20-7</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-20-8</b> | p-I-Ph         | *              | H               | *                                                 | Et             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-21.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-21-1</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-21-2</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-21-3</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-21-4</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-21-5</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-21-6</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-21-7</b>  | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-21-8</b>  | CH <sub>3</sub> | *              | H               | *                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-22.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-22-1</b>  | Et             | H              | H               | H                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-22-2</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-22-3</b>  | Et             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-22-4</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-22-5</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-22-6</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-22-7</b>  | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-22-8</b>  | Et             | *              | H               | *                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-23.

| $\square^\circ$ | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-23-1</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | H                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-23-2</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-23-3</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-23-4</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-23-5</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-23-6</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-23-7</b>  | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

|                                                                                                                  |             |   |   |   |             |   |                 |   |    |   |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---|---|---|-------------|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-23-8</b>                                                                                                   | <i>i</i> Pr | * | H | * | <i>i</i> Pr | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| *R <sup>2</sup> e R <sup>3b</sup> unidos por (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> para formar anel com cinco membros. |             |   |   |   |             |   |                 |   |    |   |   |

Quadro IX-24.

| □°                                                                                                               | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-24-1</b>                                                                                                   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | H                                                 | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-24-2</b>                                                                                                   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-24-3</b>                                                                                                   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-24-4</b>                                                                                                   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-24-5</b>                                                                                                   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-24-6</b>                                                                                                   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-24-7</b>                                                                                                   | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-24-8</b>                                                                                                   | <sup>t</sup> Bu | *              | H               | *                                                 | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| *R <sup>2</sup> e R <sup>3b</sup> unidos por (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> para formar anel com cinco membros. |                 |                |                 |                                                   |                |                |                 |   |    |                |                |

Quadro IX-25.

| □°                                                                                                               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-25-1</b>                                                                                                   | Ph             | H              | H               | H                                                 | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-25-2</b>                                                                                                   | Ph             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-25-3</b>                                                                                                   | Ph             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-25-4</b>                                                                                                   | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-25-5</b>                                                                                                   | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-25-6</b>                                                                                                   | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-25-7</b>                                                                                                   | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-25-8</b>                                                                                                   | Ph             | *              | H               | *                                                 | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| *R <sup>2</sup> e R <sup>3b</sup> unidos por (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> para formar anel com cinco membros. |                |                |                 |                                                   |                |                |                 |   |    |                |                |

Quadro IX-26.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-26-1</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | H                                                 | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-26-2</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-26-3</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-26-4</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <i>i</i> Pr    | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

|                |         |   |   |                                                  |                 |   |                 |   |    |   |   |
|----------------|---------|---|---|--------------------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-26-5</b> | p-Me-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> Ph                               | <sup>i</sup> Pr | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-26-6</b> | p-Me-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                  | <sup>i</sup> Pr | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-26-7</b> | p-Me-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | <sup>i</sup> Pr | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-26-8</b> | p-Me-Ph | * | H | *                                                | <sup>i</sup> Pr | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-27.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-27-1</b> | p-F-Ph         | H              | H               | H                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-27-2</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-27-3</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-27-4</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-27-5</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-27-6</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-27-7</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-27-8</b> | p-F-Ph         | *              | H               | *                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-28.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-28-1</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | H                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-28-2</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-28-3</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-28-4</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-28-5</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-28-6</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-28-7</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-28-8</b> | p-Cl-Ph        | *              | H               | *                                                 | <sup>i</sup> Pr | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-29.

| $\square^\circ$ | $R^1$   | $R^2$ | $R^{3a}$ | $R^{3b}$                              | $R^4$         | $R^5$ | $R^6$         | X | Y  | $R^7$ | $R^8$ |
|-----------------|---------|-------|----------|---------------------------------------|---------------|-------|---------------|---|----|-------|-------|
| <b>IX-29-1</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | H                                     | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-29-2</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | $\text{CH}_3$                         | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-29-3</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$            | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-29-4</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-29-5</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | $\text{CH}_2\text{Ph}$                | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-29-6</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | $\text{CH}_2\text{-indol-3-il}$       | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-29-7</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$  | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-29-8</b>  | p-Br-Ph | *     | H        | *                                     | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |

\* $R^2$  e  $R^{3b}$  unidos por  $(\text{CH}_2)_3$  para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-30.

| $\square^\circ$ | $R^1$  | $R^2$ | $R^{3a}$ | $R^{3b}$                              | $R^4$         | $R^5$ | $R^6$         | X | Y  | $R^7$ | $R^8$ |
|-----------------|--------|-------|----------|---------------------------------------|---------------|-------|---------------|---|----|-------|-------|
| <b>IX-30-1</b>  | p-I-Ph | H     | H        | H                                     | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-30-2</b>  | p-I-Ph | H     | H        | $\text{CH}_3$                         | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-30-3</b>  | p-I-Ph | H     | H        | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$            | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-30-4</b>  | p-I-Ph | H     | H        | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-30-5</b>  | p-I-Ph | H     | H        | $\text{CH}_2\text{Ph}$                | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-30-6</b>  | p-I-Ph | H     | H        | $\text{CH}_2\text{-indol-3-il}$       | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-30-7</b>  | p-I-Ph | H     | H        | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$  | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-30-8</b>  | p-I-Ph | *     | H        | *                                     | $^i\text{Pr}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |

\* $R^2$  e  $R^{3b}$  unidos por  $(\text{CH}_2)_3$  para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-31.

| $\square^\circ$ | $R^1$         | $R^2$ | $R^{3a}$ | $R^{3b}$                              | $R^4$         | $R^5$ | $R^6$         | X | Y  | $R^7$ | $R^8$ |
|-----------------|---------------|-------|----------|---------------------------------------|---------------|-------|---------------|---|----|-------|-------|
| <b>IX-31-1</b>  | $\text{CH}_3$ | H     | H        | H                                     | $^n\text{Bu}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-31-2</b>  | $\text{CH}_3$ | H     | H        | $\text{CH}_3$                         | $^n\text{Bu}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-31-3</b>  | $\text{CH}_3$ | H     | H        | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$            | $^n\text{Bu}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-31-4</b>  | $\text{CH}_3$ | H     | H        | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $^n\text{Bu}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-31-5</b>  | $\text{CH}_3$ | H     | H        | $\text{CH}_2\text{Ph}$                | $^n\text{Bu}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-31-6</b>  | $\text{CH}_3$ | H     | H        | $\text{CH}_2\text{-indol-3-il}$       | $^n\text{Bu}$ | H     | $\text{CH}_3$ | F | OH | H     | H     |

|                |                 |   |   |                                                  |                 |   |                 |   |    |   |   |
|----------------|-----------------|---|---|--------------------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-31-7</b> | CH <sub>3</sub> | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-31-8</b> | CH <sub>3</sub> | * | H | *                                                | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-32.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-32-1</b> | Et             | H              | H               | H                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-32-2</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-32-3</b> | Et             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-32-4</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-32-5</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-32-6</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-32-7</b> | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-32-8</b> | Et             | *              | H               | *                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-33.

| □°             | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-33-1</b> | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | H                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-33-2</b> | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-33-3</b> | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-33-4</b> | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-33-5</b> | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-33-6</b> | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-<br>3-il                   | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-33-7</b> | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-33-8</b> | <sup>i</sup> Pr | *              | H               | *                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-34.

| □°             | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-34-1</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | H                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-34-2</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>3</sub>                   | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-34-3</b> | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

|                |                 |   |   |                                                   |                 |   |                 |   |    |   |   |
|----------------|-----------------|---|---|---------------------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-34-4</b> | <sup>t</sup> Bu | H | H | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-34-5</b> | <sup>t</sup> Bu | H | H | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-34-6</b> | <sup>t</sup> Bu | H | H | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-34-7</b> | <sup>t</sup> Bu | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-34-8</b> | <sup>t</sup> Bu | * | H | *                                                 | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-35.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-35-1</b> | Ph             | H              | H               | H                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-35-2</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-35-3</b> | Ph             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-35-4</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-35-5</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-35-6</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-35-7</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-35-8</b> | Ph             | *              | H               | *                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-36.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-36-1</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | H                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-36-2</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-36-3</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-36-4</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-36-5</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-36-6</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-36-7</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-36-8</b> | p-Me-Ph        | *              | H               | *                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-37.

| $\square^\circ$ | $R^1$  | $R^2$ | $R^{3a}$ | $R^{3b}$                                          | $R^4$  | $R^5$ | $R^6$           | X | Y  | $R^7$ | $R^8$ |
|-----------------|--------|-------|----------|---------------------------------------------------|--------|-------|-----------------|---|----|-------|-------|
| <b>IX-37-1</b>  | p-F-Ph | H     | H        | H                                                 | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-37-2</b>  | p-F-Ph | H     | H        | CH <sub>3</sub>                                   | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-37-3</b>  | p-F-Ph | H     | H        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-37-4</b>  | p-F-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-37-5</b>  | p-F-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> Ph                                | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-37-6</b>  | p-F-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-37-7</b>  | p-F-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-37-8</b>  | p-F-Ph | *     | H        | *                                                 | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |

\* $R^2$  e  $R^{3b}$  unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-38.

| $\square^\circ$ | $R^1$   | $R^2$ | $R^{3a}$ | $R^{3b}$                                          | $R^4$  | $R^5$ | $R^6$           | X | Y  | $R^7$ | $R^8$ |
|-----------------|---------|-------|----------|---------------------------------------------------|--------|-------|-----------------|---|----|-------|-------|
| <b>IX-38-1</b>  | p-Cl-Ph | H     | H        | H                                                 | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-38-2</b>  | p-Cl-Ph | H     | H        | CH <sub>3</sub>                                   | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-38-3</b>  | p-Cl-Ph | H     | H        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-38-4</b>  | p-Cl-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-38-5</b>  | p-Cl-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> Ph                                | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-38-6</b>  | p-Cl-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-38-7</b>  | p-Cl-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-38-8</b>  | p-Cl-Ph | *     | H        | *                                                 | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |

\* $R^2$  e  $R^{3b}$  unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-39.

| $\square^\circ$ | $R^1$   | $R^2$ | $R^{3a}$ | $R^{3b}$                                          | $R^4$  | $R^5$ | $R^6$           | X | Y  | $R^7$ | $R^8$ |
|-----------------|---------|-------|----------|---------------------------------------------------|--------|-------|-----------------|---|----|-------|-------|
| <b>IX-39-1</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | H                                                 | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-39-2</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | CH <sub>3</sub>                                   | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-39-3</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-39-4</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |
| <b>IX-39-5</b>  | p-Br-Ph | H     | H        | CH <sub>2</sub> Ph                                | $n$ Bu | H     | CH <sub>3</sub> | F | OH | H     | H     |

|                |         |   |   |                                                  |                 |   |                 |   |    |   |   |
|----------------|---------|---|---|--------------------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-39-6</b> | p-Br-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                      | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-39-7</b> | p-Br-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-39-8</b> | p-Br-Ph | * | H | *                                                | <sup>n</sup> Bu | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-40.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-40-1</b> | p-I-Ph         | H              | H               | H                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-40-2</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-40-3</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-40-4</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-40-5</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-40-6</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-40-7</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-40-8</b> | p-I-Ph         | *              | H               | *                                                 | <sup>n</sup> Bu | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-41.

| □°             | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-41-1</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-41-2</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-41-3</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-41-4</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-41-5</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-41-6</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-41-7</b> | CH <sub>3</sub> | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-41-8</b> | CH <sub>3</sub> | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-42.

| $\square^{\circ}$ | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-42-1</b>    | Et             | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-42-2</b>    | Et             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-42-3</b>    | Et             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-42-4</b>    | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-42-5</b>    | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-42-6</b>    | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-42-7</b>    | Et             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-42-8</b>    | Et             | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-43.

| $\square^{\circ}$ | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-43-1</b>    | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-43-2</b>    | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-43-3</b>    | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-43-4</b>    | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-43-5</b>    | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-43-6</b>    | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-43-7</b>    | <sup>i</sup> Pr | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-43-8</b>    | <sup>i</sup> Pr | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-44.

| $\square^{\circ}$ | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-44-1</b>    | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-44-2</b>    | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-44-3</b>    | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-44-4</b>    | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-44-5</b>    | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-44-6</b>    | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-44-7</b>    | <sup>t</sup> Bu | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-44-8</b>    | <sup>t</sup> Bu | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-45.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-45-1</b> | Ph             | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-45-2</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-45-3</b> | Ph             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-45-4</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-45-5</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-45-6</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-45-7</b> | Ph             | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-45-8</b> | Ph             | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-46.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-46-1</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-46-2</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-46-3</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-46-4</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-46-5</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-46-6</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-46-7</b> | p-Me-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-46-8</b> | p-Me-Ph        | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-47.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-47-1</b> | p-F-Ph         | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-47-2</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-47-3</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-47-4</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-47-5</b> | p-F-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

|                |        |   |   |                                                  |    |   |                 |   |    |   |   |
|----------------|--------|---|---|--------------------------------------------------|----|---|-----------------|---|----|---|---|
| <b>IX-47-6</b> | p-F-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                      | Bz | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-47-7</b> | p-F-Ph | H | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> | Bz | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |
| <b>IX-47-8</b> | p-F-Ph | * | H | *                                                | Bz | H | CH <sub>3</sub> | F | OH | H | H |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-48.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-48-1</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-48-2</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-48-3</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-48-4</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-48-5</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-48-6</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-48-7</b> | p-Cl-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-48-8</b> | p-Cl-Ph        | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-49.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-49-1</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-49-2</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-49-3</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-49-4</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-49-5</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-49-6</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-49-7</b> | p-Br-Ph        | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-49-8</b> | p-Br-Ph        | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

Quadro IX-50.

| □°             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>                                   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | X | Y  | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|----------------|----------------|
| <b>IX-50-1</b> | p-I-Ph         | H              | H               | H                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-50-2</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                   | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-50-3</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-50-4</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-50-5</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> Ph                                | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-50-6</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> -indol-3-il                       | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-50-7</b> | p-I-Ph         | H              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>  | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |
| <b>IX-50-8</b> | p-I-Ph         | *              | H               | *                                                 | Bz             | H              | CH <sub>3</sub> | F | OH | H              | H              |

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> unidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar anel com cinco membros.

### DOSAGEM, ADMINISTRAÇÃO E UTILIZAÇÃO

Um aspecto adicional da presente revelação é dirigido para uma composição para o tratamento de qualquer dos agentes virais revelados aqui, compreendendo dita composição um meio farmacêuticamente aceitável selecionado entre um excipiente, veículo, diluente e meio equivalente e um composto, que se pretende que inclua os seus sais (sais de adição ácidos ou básicos), hidratos, solvatos e formas cristalinas podem ser obtidas, representadas pela fórmula **I**.

Contempla-se que a formulação, de acordo com este aspecto da presente revelação, pode conter qualquer dos compostos contemplados em qualquer outro aspecto da presente revelação ou aqueles especificamente recitados nos quadros anteriores ou exemplificados aqui, seja sozinhos ou em combinação com outro composto da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados numa variedade amplas de formas de dosagem de administração oral e veículos. A administração oral pode ser feita na

forma de tabletes, tabletes revestidas, cápsulas de gelatina moles e duras, soluções, emulsões, xaropes ou suspensões. Compostos da presente invenção são eficazes quando administrados por administração por supositório, entre outras vias de administração. A forma de administração mais conveniente é geralmente a oral utilizando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com a severidade da doença e da resposta do paciente à medicação antiviral.

Um composto ou compostos da presente invenção, bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, juntamente com um ou mais excipientes, veículos ou diluentes convencionais, podem ser colocados na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias. As formas de composições farmacêuticas e de dosagens unitárias podem ser compreendidas de ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ativos adicionais e as formas de dosagens unitárias podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo em igual medida com o intervalo de dosagem diário pretendido a ser empregue. As composições farmacêuticas podem ser empregues como sólidos, tal como tabletes ou cápsulas cheias, semisólidos, pós, formulações de libertação prolongada ou líquidos, tais como suspensões, emulsões ou cápsulas cheias para utilização oral; ou na forma de supositórios para administração retal ou vaginal. Uma preparação típica conterá cerca de 5% a cerca de 95% de composto ou compostos (p/p) ativo(s). O termo "preparação" ou "forma de dosagem" pretende-se que inclua formulações tanto sólidas como líquidas do composto ativo e alguém habilitado na arte apreciará que um ingrediente ativo pode existir em diferentes preparações dependendo da dose e parâmetros farmacocinéticos desejados.

O termo "excipiente", conforme utilizado aqui, refere-se a um composto que é utilizado para preparar uma composição farmacêutica e é geralmente seguro, não tóxico e nem biologicamente, nem de outra forma, indesejável e inclui excipientes que são aceitáveis para utilização veterinária bem como para utilização farmacêutica humana. Os compostos desta invenção podem ser administrados sozinhos mas serão geralmente administrados misturados com um ou mais excipientes, diluentes ou veículos farmacêuticos adequados selecionados em relação à via de administração pretendida e a prática farmacêutica convencional.

Uma forma de "sal farmacêuticamente aceitável" de um ingrediente ativo também pode inicialmente conferir uma propriedade farmacocinética desejável no ingrediente ativo que estava ausente na forma não sal e pode mesmo afetar positivamente a farmacodinâmica do ingrediente ativo em relação à sua atividade terapêutica no corpo. A frase "sal farmacêuticamente aceitável" de um composto, conforme utilizado aqui, significa um sal que é farmacêuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto parental. Tais sais incluem: (1) sais de adição ácidos, formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e afins; ou formados com ácidos orgânicos, tais como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforossulfônico, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido salicílico, ácido mucônico e afins

ou (2) sais de adição básicos formados com as bases conjugadas de qualquer dos ácidos inorgânicos listados anteriormente, em que as bases conjugadas compreendem um componente catiónico selecionado entre  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{NH}_3\text{R}''_{4-g}^+$ , no qual  $\text{R}''$  é um  $\text{C}_{1-3}$  alquilo e  $g$  é um número selecionado entre 0, 1, 2, 3 ou 4. Deverá ser compreendido que todas as referências a sais farmaceuticamente aceitáveis incluem formas de adição de solvente (solvatos) ou formas cristalinas (polimorfos), conforme definido aqui, do mesmo sal de adição ácido.

Preparações de forma sólida incluem pós, tabletes, pastilhas, cápsulas, supositórios e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também podem atuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletes ou um material encapsulante. Em pós, o veículo geralmente é um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Nas tabletes, o componente ativo é geralmente misturado com o veículo com a necessária capacidade de ligação em proporções adequadas e compactadas na forma e tamanho desejados. Veículos adequados incluem, mas não se limitam a, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera com baixa fusão, manteiga de cacau e afins. Preparações de forma sólida podem conter, além do componente ativo, corantes, aromatizantes, estabilizadores, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizadores e afins.

Formulações líquidas também são adequadas para administração oral incluem formulação líquida incluindo

emulsões, xaropes, elixires e suspensões aquosas. Estas incluem preparações de forma sólida que se pretende que sejam convertidas em preparações de forma líquida brevemente antes de utilização. Emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções de propilenoglicol aquosas ou podem conter agentes emulsionantes, tais como lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia. Suspensões aquosas podem ser preparadas dispersando o componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração como supositórios. Uma cera com baixa fusão, tal como uma mistura de glicerídeos de ácidos gordos ou manteiga de cacau é primeiro derretida e o componente ativo é disperso homogeneamente, por exemplo, agitando. A mistura homogênea derretida é depois vertida em moldes de tamanho conveniente, permitida arrefecer e solidificar.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou vaporizadores contendo além do ingrediente ativo tais veículos conforme são conhecidos na arte como sendo apropriados.

Formulações adequadas juntamente com excipientes, diluentes e veículos farmacêuticos são descritas em Remington: The Science e Practice of Farmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19<sup>a</sup> edição, Easton, Pennsylvania. Os compostos da presente invenção podem também ser encapsulados em lipossomas, tais como aqueles revelados nas Patentes U.S. N.ºs 6 180 134, 5 192 549, 5 376 380, 6 060 080, 6 132 763. Um cientista de

formulação habilitado pode modificar as formulações dentro dos ensinamentos da especificação para providenciar numerosas formulações para uma via de administração particular sem tornar as composições da presente invenção instáveis ou comprometendo a sua atividade terapêutica.

A modificação dos presentes compostos para os tornar mais solúveis em água ou noutro veículo, por exemplo, pode ser facilmente conseguida por modificações menores (por exemplo, formulação de sal), que estão bem dentro da habilitação comum na arte. Também está bem dentro da habilitação comum na arte modificar a via de administração e regime de dosagem de um composto particular de modo a gerir a farmacocinética dos presentes compostos para máximo efeito benéfico nos pacientes.

Um aspeto adicional da presente revelação é dirigido à utilização dos compostos da presente invenção no fabrico de um medicamento para o tratamento de qualquer condição o resultado de uma infeção por qualquer um dos seguintes agentes virais: vírus da hepatite C, vírus West Nile, vírus da febre amarela, vírus do dengue, rinovírus, vírus da poliomielite, vírus da hepatite A, vírus da diarreia viral bovina e vírus da encefalite Japonesa.

O termo "medicamento" significa uma substância utilizada num método de tratamento e/ou profilaxia de um sujeito em necessidade do mesmo, em que a substância inclui, mas não se limita a, uma composição, uma formulação, uma forma de dosagem e afins, compreendendo os compostos da presente invenção.

O termo "sujeito" significa um mamífero, que inclui, mas não se limita a, gado, porcos, ovelhas, galinhas, perus, búfalos, lamas, avestruzes, cães, gatos e humanos,

preferencialmente o sujeito é um humano.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme utilizado aqui, significa uma quantidade necessária para reduzir os sintomas de doença num indivíduo. A dose será ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Essa dosagem pode variar dentro de limites amplos dependendo de numerosos fatores, tais como a severidade da doença a ser tratada, a idade e estado de saúde geral do paciente, outros medicamentos com os que o paciente está a ser tratado, a via e forma de administração e as preferências e experiência do profissional médico envolvido. Para administração oral, uma dosagem diária de entre cerca de 0,1 e cerca de 10 g, incluindo todos os valores entre, tal como 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, e 9,5, por dia deveriam ser apropriados em monoterapêutica e/ou em terapêutica de combinação. Uma dosagem diária preferida é entre cerca de 0,5 e cerca de 7,5 g por dia, mais preferido 1,5 e cerca de 6,0 g por dia. Em geral, o tratamento é iniciado com uma grande "dose de carga" inicial para reduzir ou eliminar rapidamente o vírus seguido da diminuição da dose para um nível suficiente para prevenir reincidência da infecção. Uma pessoa com habilitação comum no tratamento de doenças descritas aqui será capaz, sem experimentação indevida e com base na experiência pessoal, experiência e nas revelações deste pedido, de verificar a quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção para uma dada doença e paciente.

A eficácia terapêutica pode ser verificada a partir de testes da função hepática incluindo, mas não limitado a, níveis proteicos, tais como de proteínas do soro (por exemplo, albumina, fatores de coagulação, fosfatase alcalina, aminotransferases (por exemplo, alanina

transaminase, aspartato transaminase), 5'-nucleosidase,  $\gamma$ -glutaminiltranspeptidase, etc.), síntese de bilirrubina, síntese de colesterol e síntese de ácidos biliares; uma função metabólica hepática, incluindo, mas não limitada a, metabolismo do carboidrato, metabolismo do aminoácido e amônia. Em alternative, a eficácia terapêutica pode ser monitorizada medindo ARN do HCV. Os resultados destes testes permitirão otimizar a dose.

Um aspecto adicional da presente revelação é dirigido a um método de tratamento e/ou profilaxia num sujeito em necessidade do mesmo dito método compreende administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto representado por compostos da presente invenção e uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente antiviral; em que a administração é concorrente ou alternativa. Entende-se que o tempo entre administração alternativa pode oscilar entre 1-24 horas, que inclui qualquer sub-intervalo entre incluindo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23 horas. Exemplos de "outros agentes antivirais" incluem, mas não se limitam a: inibidores da HCV NS3 protease (ver documentos WO 2008010921, WO 2008010921, EP 1881001, WO 2007015824, WO 2007014925, WO 2007014926, WO 2007014921, WO 2007014920, WO 2007014922, US 2005267018, WO 2005095403, WO 2005037214, WO 2004094452, US 2003187018, WO 200364456, WO 2005028502, e WO 2003006490); Inibidores de HCV NS5B (ver documentos US 2007275947, US20072759300, WO2007095269, WO 2007092000, WO 2007076034, WO 200702602, US 2005-98125, WO 2006093801, US 2006166964, WO 2006065590, WO 2006065335, US 2006040927, US 2006040890, WO 2006020082, WO 2006012078, WO 2005123087, US 2005154056, US 2004229840, WO 2004065367, WO 2004003138, WO 2004002977, WO 2004002944, WO 2004002940, WO 2004000858, WO 2003105770, WO 2003010141, WO 2002057425, WO 2002057287, WO 2005021568, WO 2004041201, US 20060293306,

US 20060194749, US 20060241064, US 6784166, WO 2007088148, WO 2007039142, WO 2005103045, WO 2007039145, WO 2004096210, e WO 2003037895); Inibidores de HCV NS4 (ver documentos WO 2007070556 e WO 2005067900); Inibidores de HCV NS5a (ver documentos US 2006276511, WO 2006120252, WO 2006120251, WO 2006100310, WO 2006035061); agonistas do recetor do tipo Toll (ver documento WO 2007093901); e outros inibidores (ver documentos WO 2004035571, WO 2004014852, WO 2004014313, WO 2004009020, WO 2003101993, WO 2000006529).

Um aspeto adicional da presente revelação é dirigido a um método de tratamento num sujeito em necessidade do mesmo dito método compreende administrar em alternativa ou concorrentemente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de acordo com a presente invenção, e outro agente antiviral ao sujeito. Entende-se que o tempo entre administração alternativa pode oscilar entre 1-24 horas, que inclui qualquer sub-intervalo entre incluindo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23 horas.

Um aspeto adicional da presente revelação é dirigido a um método de tratamento e/ou profilaxia num sujeito em necessidade do mesmo dito método compreende administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, de acordo com a presente invenção, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente antiviral; em que a administração é concorrente ou alternativa. Entende-se que o tempo entre administração alternativa pode oscilar entre 1-24 horas, que inclui qualquer sub-intervalo entre incluindo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23 horas.

Um aspeto adicional da presente revelação é dirigido a

um método of tratamento num sujeito em necessidade do mesmo dito método compreende administrar em alternativa ou concorrentemente uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, de acordo com a presente invenção, e outro agente antiviral ao sujeito. Entende-se que o tempo entre administração alternativa pode oscilar entre 1-24 horas, que inclui qualquer sub-intervalo entre incluindo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23 horas.

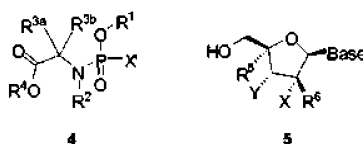
Contempla-se que o outro agente antiviral inclui, mas não se limita a, interferão- $\alpha$ , interferão- $\beta$ , interferão- $\alpha$  peguillado, ribavirina, levovirina, viramidina, outro inibidor de HCV polimerase nucleosídeo, um inibidor de HCV polimerase não nucleosídeo, um inibidor de HCV protease, um inibidor de HCV helicase ou um inibidor de fusão de HCV. Quando o composto ativo ou seu derivado ou sal são administrados em combinação com outro agente antiviral, a atividade pode ser aumentada em relação ao composto parental. Quando o tratamento é terapêutica de combinação, tal administração pode ser concorrente ou sequencial em relação à dos nucleosídeos derivados. "Administração concorrente", conforme utilizado aqui, inclui assim administração dos agentes simultânea ou em deferentes tempos. A administração de dois ou mais agentes ao mesmo tempo pode ser conseguida por uma única formulação contendo dois ou mais ingredientes ativos ou pela administração substancialmente simultânea de duas ou mais formas de dosagem com um único agente ativo.

Será entendido que as referências aqui ao tratamento se estendem à profilaxia, bem como ao tratamento da condições existentes. Além disso, o termo "tratamento" de uma infecção por HCV, conforme utilizado aqui, também inclui tratamento ou profilaxia de uma doença ou de uma condição

associada com ou mediada pela infecção por HCV ou os sintomas clínicos da mesma.

## PROCESSO PARA PREPARAÇÃO

Um aspeto da presente revelação é dirigido a um processo para preparar os compostos, que compreende reagir um composto fosfocloridato adequadamente substituído 4 com um analogo nucleosídeo 5

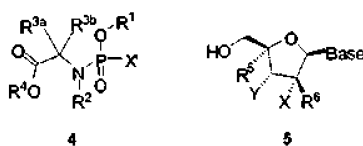


em que os substituintes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^6$  e base têm os seus significados conforme revelados na Descrição Detalhada da Invenção e  $X'$  é um grupo de saída, tal como Cl, Br, I, tosilato, mesilato, trifluoroacetato, trifluorossulfonato, pentafluorofenóxido, p-NO<sub>2</sub>-fenóxido ou outros grupos de saída vulgarmente utilizados conforme revelados na Advanced Organic Chemistry por March, Quarta Edição. Grupos de saída e métodos que podem ser utilizados para efetuar a formação de um conjugado nucleosídeo fosforamidato são encontrados nos documentos US 20060142238 e WO 2007095269. Preferencialmente, o grupo de saída é Cl.

Esta reação é realizada num solvente aprótico anidro tal como tetrahydrofurano, dioxano ou ambos tetrahydrofurano e dioxano ou qualquer equivalente funcional dos mesmos, sendo o tetrahydrofurano o solvente preferido. A reação é tipicamente iniciada a uma temperatura que oscila de -78°C a 40°C sendo a temperatura de reação preferida entre 0°C e a temperatura ambiente. O nucleosídeo é primeiro agitado com uma base (5 a 12 equivalentes) tal como N-metilimidazol, colidina, piridinea, 2,6-lutidina, 2, 6-<sup>t</sup>Bu-piridina, etc. uma base

amina terciária, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, etc. ou um reagente Grignard alquilo, tal como tBuMgCl, tBuMgBr, MeMgCl, MeMgBr, etc. O fosforocloridato (3-10 equivalentes) é dissolvido no solvente de reação e adicionado à mistura de nucleosídeo e base. A reação é depois permitida agitar por um período de tempo a uma temperatura entre a temperatura ambiente e 40°C por um período de 30 min a 24 h. Sendo a temperatura de reação preferida a temperatura ambiente e sendo o tempo 24 h. O solvente é removido da mistura de reação e o produto é purificado por cromatografia em gel de sílica.

Um aspeto da presente revelação é dirigido a um produto obtido por um processo que compreende reagir um composto fosforocloridato adequadamente substituído **4** com um análogo de nucleosídeo **5**



em que os substituintes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^6$ ,  $X'$  e base têm os seus significados conforme revelados na Descrição Detalhada da Invenção.

Esta reação pode ser realizada num solvente aprótico anidro ou noutro solvente adequado, tal como tetrahydrofurano, dioxano ou uma mistura de tetrahydrofurano e dioxano, sendo o tetrahydrofurano o solvente preferido. A reação é tipicamente iniciada a uma temperatura que oscila entre -78°C a 40°C sendo a temperatura de reação preferida entre 0°C e a temperatura ambiente. O nucleosídeo é primeiro agitado com uma base (5 a 12 equivalentes) tal como N-metilimidazol, uma base amina terciária ou cloreto de magnésio tButilo. Um

fosforocloridato (3-10 equivalentes (ou "fosforo-(grupo de saída)-dato")adequado) é dissolvido no solvente da reação e adicionado à mistura do nucleosídeo e base. A reação é depois permitida agitar por um período de tempo a uma temperatura entre a temperatura ambiente e 40°C por um período de 30 min a 24 h. sendo a temperatura de reação preferida a temperatura ambiente e sendo o tempo 24 h. O solvente é removido da mistura de reação e o produto é purificado por cromatografia em gel de sílica.

### Compostos e Preparação

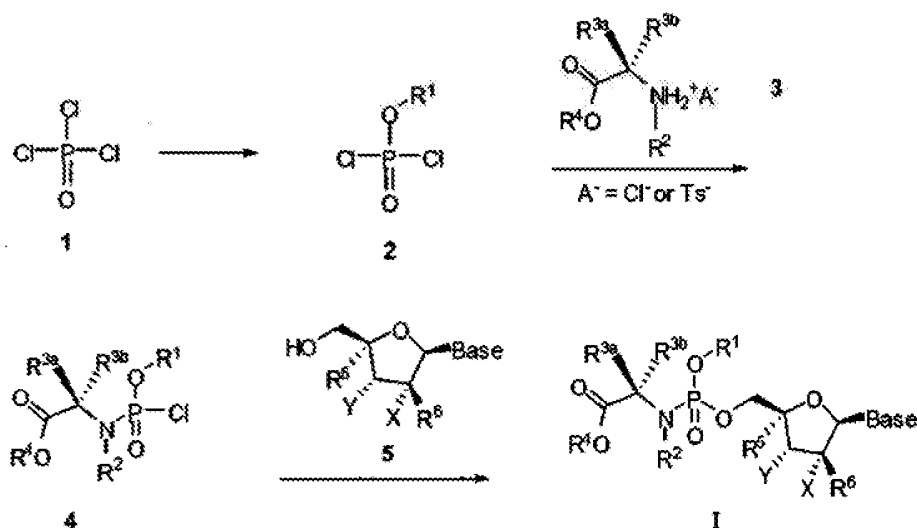
Compostos fosforamidato da presente invenção podem ser preparados por condensação de um análogo de nucleosídeo 5 com um composto fosfocloridato adequadamente substituído 4 (Esquema 1). O análogo de nucleosídeo é feito por procedimentos convencionais revelados em qualquer um dos Pedidos Publicados U.S. N.ºs 2005/0009737, 2006/0199783, 2006/0122146 e 2007/0197463.

Valores de <sup>1</sup>H-RMN revelados foram registados num instrumento Varian AS-400. Dados espetrais de massa foram obtidos utilizando um Micromass-Quattromicro API ou um Water Acquity.

Assim, apenas a título de exemplo, um fenol adequadamente substituído pode ser reagido com oxicloreto de fósforo (**1**) para suportar um fosforodicloridato ariloxi **2** (ver Exemplo 1) que é subsequentemente tratado com um sal de adição ácido de um éster  $\alpha$ -aminoácido na presença de TEA para suportar um fosforocloridato ariloxi **4**. Este fosforamidato arilalcoxi-aminoácido é reagido com o análogo de nucleosídeo para providenciar o produto I (para procedimento ver, por exemplo, C. McGuigan et al. Antiviral Res. 1992 17:311-321; D. Curley et al. Antiviral Res. 1990

14:345-356; McGuigan et al. Antiviral Chem. Chemother 1990 1(2):107-113).

### Esquema 1



A preparação de fosforamidatos nucleosídeos requer reação de um fosforamidato apropriadamente substituído com um nucleosídeo contendo uma fração 5'-hidroxilo livre. Nos casos onde apenas um grupo hidroxilo está presente, a preparação do fosforamidato normalmente prossegue suavemente quando o fosfocloridato é reagido com o nucleosídeo desejado. Nos casos onde o nucleosídeo contém mais de um grupo hidroxilo livre, pode ser necessária a preparação do nucleosídeo apropriadamente protegido. Sililo, acetonida ou outros grupos protetores álcoois conhecidos na arte podem ser necessários para proteção da fração de açúcar. Para proteção da base de nucleosídeo, proteger um grupo amino livre pode requerer uma estratégia de proteção de amidina.

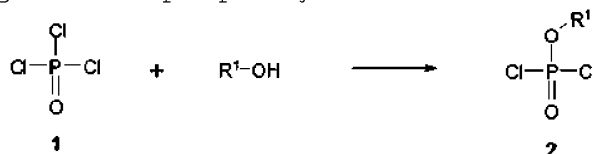
A condensação do fosfocloridato pode ser realizada no nucleosídeo desprotegido. Uma vez que o grupo 5'-OH de um nucleosídeo é muito menos impedido do que o grupo 3'-OH, é

possível fosforamidação seletiva em condições cuidadosamente controladas. Após a condensação para formar um nucleosídeo fosforamidato protegido, a desproteção para obter o nucleosídeo fosforamidato livre pode ser realizada utilizando protocolos convencionais para a química de ácidos nucleicos. Em muitos casos, o produto desejado é prontamente separado do material de partida utilizando cromatografia de coluna em gel de sílica. O esquema sintético é sumarizado no Esquema 1.

Um entendimento adicional da presente revelação será apreciado por consideração dos exemplos seguintes, que se pretende que sejam apenas ilustrativos e não limitantes da invenção revelada.

#### EXEMPLO 1

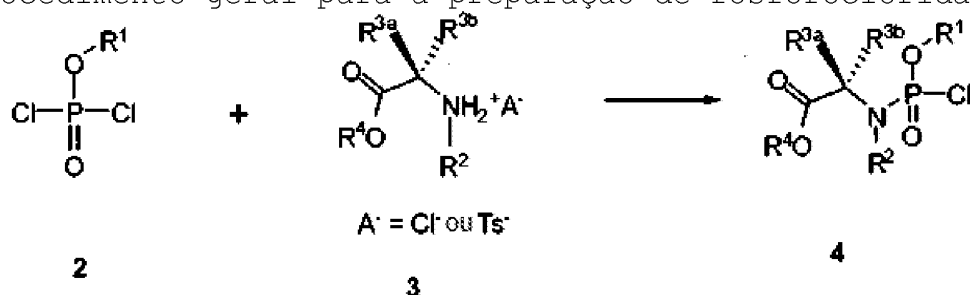
Procedimento geral de preparação de fosforodicloridatos



Uma solução de fenol apropriada  $\text{R}^1\text{-OH}$  (1eq) e trietilamina (1 eq.) em éter anidro foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de tricloreto de fosforilo **1** (1eq) a 0 °C por um período de 3 horas sob azoto. Depois a temperatura foi aquecida à temperatura ambiente e reação foi agitada durante a noite. O sal de trietilamina foi rapidamente removido com filtração de sucção e o filtrado concentrado em vácuo até à secura para suportar **2** como um óleo que foi utilizado sem purificação adicional.

**EXEMPLO 2**

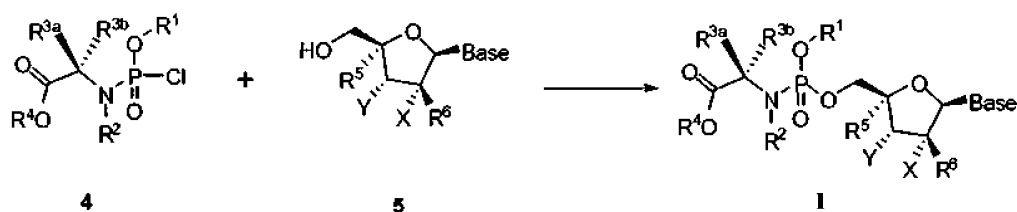
Procedimento geral para a preparação de fosforocloridatos



Uma solução de trietilamina (2eq) em diclorometano anidro foi adicionada gota a gota a uma solução de ariloxi-fosfodicloridato **2** (1 eq) e o éster amino apropriado **3** (1 eq) em diclorometano anidro com agitação vigorosa a  $-78^\circ\text{C}$  por um período de 30 a 120 minutos. Depois a temperatura de reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. O solvente foi removido. O resíduo foi lavado com éter etílico e filtrado, o filtrado foi seco em pressão reduzida para originar **4**.

**EXEMPLO 3**

Procedimentos gerais para derivados fosforamidato nucleosídeo

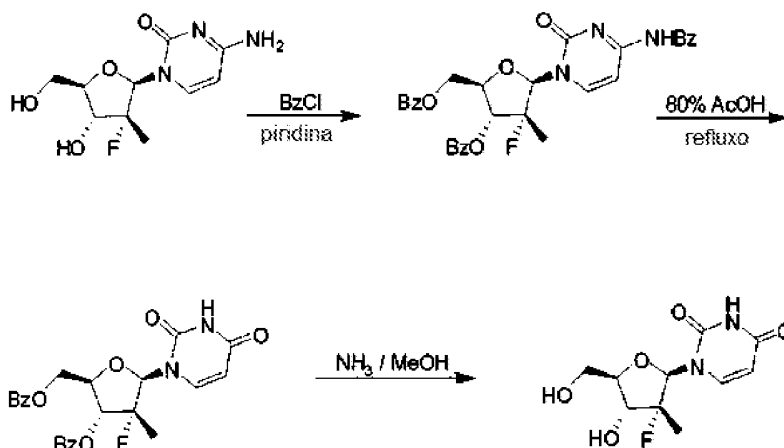


Uma solução do fosforocloridato apropriado **4** (6,5 equivalentes) em tetrahidrofurano anidro (THF) foi adicionado a uma mistura de nucleosídeo **5** (1 equivalente) e N-metilimidazol (8 equivalentes) em THF anidro com agitação vigorosa à temperatura ambiente e a mistura de reação foi

agitada durante a noite. O solvente foi removido *in vacuo* e o crú foi purificado por cromatografia de coluna e/ou cromatografia em camada fina preparativa para originar **I**.

#### EXEMPLO 4

##### Preparação de 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina



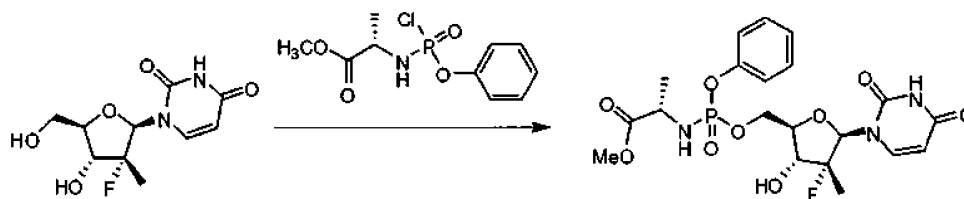
2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (1,0 g, 1 eq) (Clark, J., et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 5504-5508) foi dissolvido em 10 ml de piridina anidra e concentrado até à secura em vácuo. O xarope resultante foi dissolvido em 20 ml de piridina anidra sob azoto e arrefecido a 0°C com agitação. A solução castanha foi tratada com cloreto de benzoilo (1,63 g, 3 eq) gota a gota durante 10 min. O banho de gelo foi removido e agitado continuamente por 1,5 h pelo qual cromatografia em camada fina (TLC) não mostrou qualquer material de partida remanescente. A mistura foi extinta por adição de água (0,5 ml) e concentrada até à secura. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de diclorometano (DCM) e lavado com solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> saturada e H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca sobre NaSO<sub>4</sub> e filtrada, concentrada até à secura para originar N<sup>4</sup>,3',5'-tribenzoil-2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (2,0 g, Rendimento: 91%).

N<sup>4</sup>,3',5'-tribenzoil-2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (2,0 g, 1 eq) foi trazido a refluxo em 80% AcOH aquoso durante a noite. Após arrefecimento e repouso à temperatura ambiente (15 °C), a maior parte do produto precipitou e depois foi filtrado por um funil sinterizado. O precipitado branco foi lavado com água e co-evaporado com tolueno para originar um sólido branco. O filtrado foi concentrado e co-evaporado com tolueno para originar produto adicional que foi lavado com água para originar em sólido branco. Combinando os dois lotes de sólido branco originou 1,50 g de 3',5'-dibenzoil-2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (Rendimento: 91%).

A uma solução de 3',5'-dibenzoil-2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (1,5 g, 1eq) em MeOH (10 mL) foi adicionada uma solução de amônia saturada em MeOH (20mL). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 min, e depois aquecida à temperatura ambiente lentamente. Depois da mistura de reação ser agitada por mais 18 horas, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida para originar o resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna para suportar o composto puro 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (500 mg, Rendimento: 60 %).

#### EXEMPLO 5

##### Preparação de 2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina 5'-(fenil metoxi-alanil fosfato)

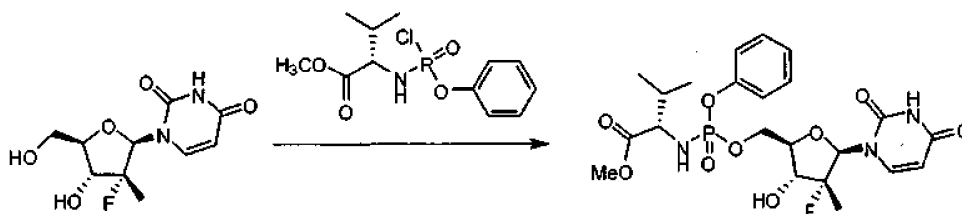


Fenil metoxialaninil fosforocloridato (1 g, 6,5 eq)

dissolvido em 3 mL de THF foi adicionado a uma mistura de 2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 eq) e N-metilimidazol (0,3 g, 8 eq) em 3 mL de THF com agitação vigorosa à temperatura ambiente, depois a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto bruto resultante foi dissolvido em metanol purificado por prep-HPLC numa coluna YMC 25x30X2 mm utilizando uma fase móvel de eluição de gradiente água / acetonitrilo. O acetonitrilo e a água foram removidos sob pressão reduzida para originar o produto desejado (50,1 mg, 15,6%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,20-1,27 (m, 6H), 3,58 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 3H), 3,75-3,92 (m, 2H), 4,015-4,379 (m, 2H), 5,54 (t,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 5,83-5,91 (m, 1H), 6,00-6,16 (m, 1H), 7,18 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,35 (t,  $J$  = 4,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 11,52 (s, 1H); MS,  $m/e$  502 ( $M+1$ ) $^+$ .

#### EXEMPLO 6

##### Preparação de 2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina 5'-(fenil metoxi-valil fosfato)

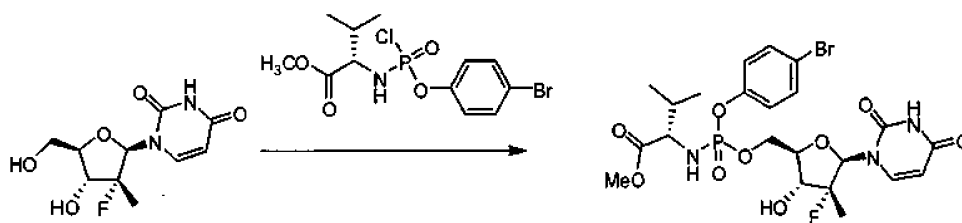


Fenil metoxi-valil fosforocloridato (0,6 g, 3,6 eq) dissolvido em 3 mL de THF foi adicionado a uma mistura de 2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 eq) e N-metilimidazol (0,44 g, 9 eq) em 3 mL de THF com agitação vigorosa à temperatura ambiente, depois a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto bruto resultante foi dissolvido em metanol purificado por prep-HPLC numa coluna YMC 25x30X2

mm utilizando uma fase móvel de eluição de gradiente água / acetonitrilo. O acetonitrilo e a água foram removidos sob pressão reduzida para originar o produto desejado (60 mg, 20%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,74-0,847 (m, 6H), 1,20-1,28 (m, 3H), 1,89-1,92 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,58 (d,  $J$  = 10,4 Hz, 3H), 3,72-3,95 (m, 1H), 4,03-4,05 (m, 1H), 4,23-4,43 (m, 2H), 5,56 (t,  $J$  = 16,0 Hz, 1H), 5,85-5,92 (m, 1H), 6,01-6,07 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,37 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 11,52 (s, 1H); MS,  $m/e$  530 ( $M+1$ ) $^+$ .

#### EXEMPLO 7

#### Preparação de 2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina 5'-(4-bromofenil metoxi-valil fosfato)

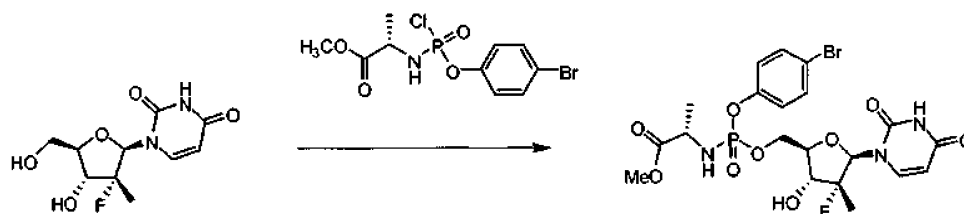


4-Bromofenil metoxi-valil fosforocloridato (1 g, 3,4 eq) dissolvido em 3 mL de THF foi adicionado a uma mistura de 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,2 g, 1 eq) e N-metilimidazol (0,35 g, 6 eq) em 3 mL de THF com agitação vigorosa à temperatura ambiente, depois a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto bruto resultante foi dissolvido em metanol purificado por prep-HPLC numa coluna YMC 25x30X2 mm utilizando uma fase móvel de eluição de gradiente água / acetonitrilo. O acetonitrilo e a água foram removidos sob pressão reduzida para originar o produto desejado (120 mg, 26%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,72-0,82 (m, 6H), 1,19-1,26 (m, 3H), 1,86-1,92 (m, 1H), 3,48-3,50 (m, 1H), 3,56 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 3H), 3,72-3,89 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,22-4,37 (m, 2H), 5,54-5,60 (m, 1H), 5,85-5,91 (m, 1H), 5,98-6,13 (m, 1H), 7,15 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 3H),

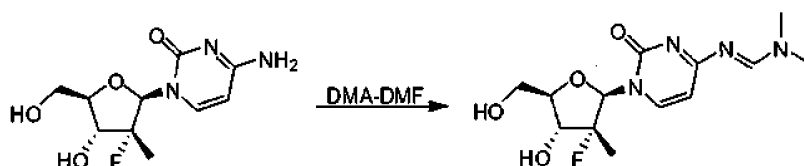
11,53 (s, 1H); MS,  $m/e$  608 (M+1)<sup>+</sup>.

### EXEMPLO 8

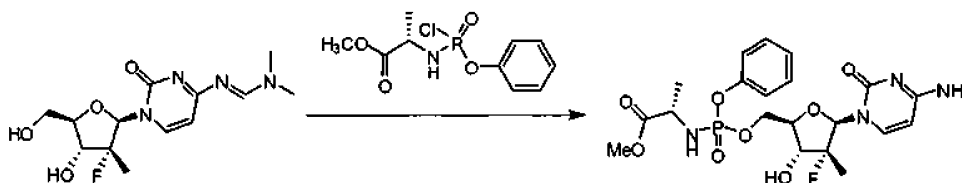
#### Preparação de 2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina 5'-(4-bromofenil metoxi-alanil fosfato)



4-Bromofenil metoxi-alanil fosforocloridato (0,6 g, 5 eq) dissolvido em 3 mL de THF foi adicionado a uma mistura de 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 eq) e N-metilimidazol (0,3 g, 7,8 eq) em 3 mL de THF com agitação vigorosa à temperatura ambiente, depois a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto bruto resultante foi dissolvido em metanol purificado por prep-HPLC numa coluna YMC 25x30X2 mm utilizando uma fase móvel de eluição de gradiente água / acetonitrilo. O acetonitrilo e a água foram removidos sob pressão reduzida para originar o produto desejado (40 mg, 12 %); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,20-1,26 (m, 6H), 3,57 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,33-4,37 (m, 2H), 5,54-5,60 (m, 1H), 5,83-5,89 (m, 1H), 5,98-6,19 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 7,52-7,57 (m, 3H), 11,52 (s, 1 H); MS,  $m/e$  580 (M+1)<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 9****Preparação de N<sup>4</sup>-(N,N-dimetilformamidinil)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina**

2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (500 mg, 1,9 mmol) foi agitada com dimetilformamida dimetil acetal em DMF (10 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após remoção do solvente o produto bruto foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

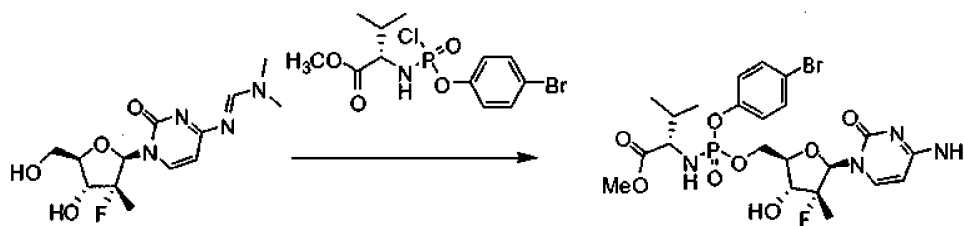
**EXEMPLO 10****Preparação de 2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina 5'-(fenil metoxi-alanil fosfato)**

Fenil metoxialaninil fosforocloridato (0,6 g, 6 eq) dissolvido em 3 mL de THF foi adicionado a uma mistura de N<sup>4</sup>-(N,N-dimetilformamidinil)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (0,15 g, 1 eq) e N-metilimidazol (0,3 g, 7,8 eq) em 3 mL de THF com agitação vigorosa à temperatura ambiente, depois a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto bruto resultante foi dissolvido em metanol purificado por prep-

HPLC numa coluna YMC 25x30X2 mm utilizando uma fase móvel de eluição de gradiente água / acetonitrilo. O acetonitrilo e a água foram removidos sob pressão reduzida para originar o produto desejado (62 mg, 20,6%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,16 (d,  $J = 23,2$  Hz, 3H), 1,22 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,69-3,75 (d,  $J = 25,6$  Hz, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,21-4,34 (m, 2H), 5,68 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,75-5,77 (m, 1H), 6,07-6,16 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 3H), 7,2 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 7,39 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H); MS,  $m/e$  501( $M+1$ ) $^+$ .

### EXEMPLO 11

#### Preparação de 2'-Deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina 5'-(4-bromofenil metoxi-valil fosfato)

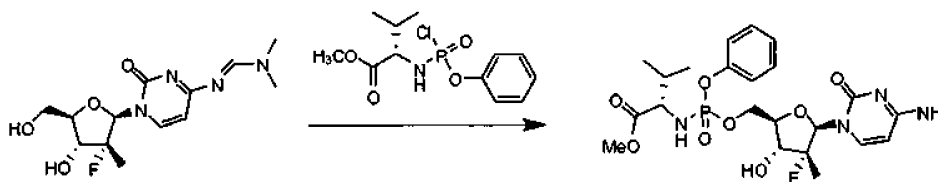


4-Bromofenil metoxi-valil fosforocloridato (1,0 g, 3,4 eq.) dissolvido em 3 mL de THF foi adicionado a uma mistura de  $N^4$ -(*N,N*-dimetilformamidinil)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (0,2 g, 1 eq.) e *N*-metilimidazol (0,35 g, 6 eq.) em 3 mL de THF com agitação vigorosa à temperatura ambiente, depois a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto bruto resultante foi dissolvido em metanol purificado por prep-HPLC numa coluna YMC 25x30X2 mm utilizando uma fase móvel de eluição de gradiente água / acetonitrilo. O acetonitrilo e a água foram removidos sob pressão reduzida para originar o produto desejado como um sólido desejado (59 mg, 13%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,74-0,83 (m, 6H), 1,12-1,20 (m, 3H), 1,89-

1,92 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,72-3,83 (m, 1H), 4,21-4,39 (m, 2H), 5,70-5,72 (m, 1H), 5,76-5,83 (m, 1H), 6,04-6,16 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 13,0$  Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,56 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H); MS,  $m/e$  607 (M+1)<sup>+</sup>.

## EXEMPLO 12

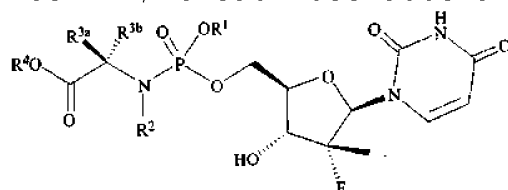
### Preparação de 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina 5'-(fenil metoxi-valil fosfato)



Fenil metoxi-valil fosforocloridato (0,6 g, 6 eq) dissolvido em 3 mL of THF foi adicionado a uma mistura de N<sup>4</sup>-(N,N-dimetilformamidinil)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (0,15 g, 1 eq) e N-metilimidazol (0,3 g, 7,8 eq) em 3 mL de THF com agitação vigorosa à temperatura ambiente, depois a reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto bruto resultante foi dissolvido em metanol purificado por prep-HPLC numa coluna YMC 25x30X2 mm utilizando uma fase móvel de eluição de gradiente água / acetonitrilo. O acetonitrilo e a água foram removidos sob pressão reduzida para originar o produto desejado como um sólido desejado (86 mg, 42,9 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,72-0,80 (m, 6H), 1,09-1,18 (m, 3H), 1,87-1,92 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,71-3,75 (m, 1H), 3,97 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 4,22-4,37 (m, 2H), 5,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,76-5,84 (m, 1H), 6,01-6,15 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,34 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,46-7,50 (m, 1H); MS,  $m/e$  529 (M+1)<sup>+</sup>.

## EXEMPLOS

Os números de Exemplos **13-54 e 56-66** são preparados utilizando procedimentos semelhantes descritos para os exemplos **5-8**. O número do exemplo, identificação do composto e detalhes RMN/MS são mostrados a seguir:



| Ex.       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup> | R <sup>4</sup> | RMN/MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>13</b> | Ph             | H              | H               | Me              | Et             | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,12-1,16 (m, 3H), 1,20-1,28 (m, 6H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,00-4,08 (m, 3H), 4,18-4,45 (m, 2H), 5,52-5,58 (m, 1H), 5,85-5,98 (m, 1H), 6,00-6,20 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 1H), 11,54 (s, 1H); MS, m/e 516,1 (M+1)+                    |
| <b>14</b> | 1-Naph         | H              | H               | Me              | Bn             | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,18-1,30 (m, 6H), 3,78-4,10 (m, 3H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,99-5,11 (m, 2H), 5,28-5,40 (m, 1H), 5,85-6,10 (m, 2H), 6,30-6,41 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 5H), 7,41-7,60 (m, 5H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,94-8,11 (m, 1H), 8,13-8,15 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 628,4 (M+1)+ |

|           |           |   |   |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|-----------|---|---|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>15</b> | Ph        | H | H | H | Me    | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 1,22 (d, J=22,4 Hz, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,74-3,8 (m, 1H), 4,02 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 5,57-5,60 (m, 1H), 5,89 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,00-6,06 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,52 (d, J=8 Hz, 1H), 11,52 (s, 1H); MS, m/e 487,97 (M+1)+</p> |
| <b>16</b> | 2,4-Cl-Ph | H | H |   | Me Me | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 1,22-1,28 (m, 6H), 3,57-3,60 (m, 3H), 3,84-3,92 (m, 2H), 4,00-4,04 (m, 1H), 4,31-4,44 (m, 2H), 5,54-5,61 (m, 1H), 5,85-6,10 (m, 2H), 6,32-6,43 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,72-7,75 (m, 1H), 11,54 (s, 1H); MS, m/e 570,2 (M+1)+</p>                                                                         |
| <b>17</b> | 1-Naph    | H | H |   | Me Me | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 1,15-1,27 (m, 6H), 3,51-3,55 (d, 3H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,30-0,46 (m, 2H), 5,31-5,39 (m, 1H), 5,89-6,05 (m, 2H), 6,22-6,34 (m, 1H), 7,44-7,60 (m, 5H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 552,1 (M+1)+</p>                                   |

|           |    |   |   |   |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|----|---|---|---|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18</b> | Ph | * | H | * | Me      | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 1,19 (d, J=22,8 Hz, 3H), 1,69-1,84 (m, 3H), 1,99-2,04 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,68-3,8 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 1H), 4,22-4,25 (m, 1 H), 4,5 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,6 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 7,15-7,2 (m, 3H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 11,38 (s, 1H); MS, m/e 527,93 (M+1)+</p> |
| <b>19</b> | Ph |   | H | H | Me n-Bu | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 0,80-0,90 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 8H), 1,48-1,55 (m, 2H), 3,78-3,88 (m, 2H), 3,95-0,08 (m, 3H), 4,22-4,45 (m, 2H), 5,55-5,57 (t, 1H), 5,85-6,18 (m, 3H), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,51-7,60 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 544,2 (M+1)+</p>                                                                                                                          |
| <b>20</b> | Ph |   | H | H | Me Bn   | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 1,20-1,30 (m, 6H), 3,72-4,05 (m, 3H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,32-4,45 (m, 1H), 5,07-5,10 (t, 2H), 5,52-5,56 (t, 1H), 5,86-6,10 (m, 2H), 6,13-6,21 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,29-7,40 (m, 7H), 7,51-7,56 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 578,2 (M+1)+</p>                                                                                                                          |

- 21** 4-F-Ph H H Me Me <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,28-1,34 (m, 6H), 3,65 (d, J= 4 Hz, 3H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 5,62-5,67 (m, 1H), 5,94-6,01 (m, 1H), 6,09 (d, J=18,8 Hz, 1H), 6,17-6,26 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 11,61 (s, 1H) ; MS, m/e 519,94 (M+1) +
- 
- 22** 4-Cl-Ph H H Me Me <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,22-1,28 (m, 6H), 3,58 (d, 2H), 3,70-3,95 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,23-4,45 (m, 2H), 5,55-5,61 (t, 1H), 5,85-6,10 (m, 2H), 6,15-6,23 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,54-7,57 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 536,1 (M+1) +
- 23** 3,4-Cl-Ph H H Me Me <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,13 (m, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,61-3,85 (m, 2H), 3,90-3,93 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 5,47-5,52 (m, 1H), 5,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 6,15-6,25 (m, 1H), 7,13 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 12Hz, 2H), 7,57 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 11,43 (s, 1H); MS, m/e 569,85 (M+1) +

- 24** Ph H H Me 2-Bu 1H RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,83 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 6H), 1,20-1,26 (m, 6H), 1,79-1,86 (m, 1H), 3,73-3,90 (m, 4H), 4,01 (t,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 5,54 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 5,85-5,92 (m, 1H), 5,99-6,13 (m, 2H), 7,19 (t,  $J$  = 8 Hz, 3H), 7,36 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 11,52 (s, 1H); MS,  $m/e$  544,00 (M+1)+
- 
- 25** Ph H H Me i-Pr 1H RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,13-1,28 (m, 12H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,20-0,45 (m, 2H), 4,83-4,87 (m, 1H), 5,52-5,58 (m, 1H), 5,84-6,15 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); MS,  $m/e$  530,2 (M+1)+
- 26** 4-MeOH-Ph H H Me n-Bu 1HRMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  =0,78-0,82 (m, 3H), 1,29-1,47 (m, 8H), 1,49-1,54 (m, 2H), 3,66-3,87 (m, 5H), 3,96-4,02 (m, 3H), 4,21-4,39 (m, 2H), 5,57 (t,  $J$ = 12,0Hz, 1H), 5,84-6,05 (m, 3H), 6,90 (dd,  $J_1$ =8,0Hz,  $J_2$ =4,0Hz, 2H), 7,09-7,14 (dd,  $J_1$ =16,0Hz,  $J_2$ =4,0Hz, 2H), 7,55 (d,  $J$ =8,0Hz, 1H), 11,48-11,62 (s, 1H)

- 27** 4-F-Ph H H Me Et <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,12-1,28 (m, 9H), 3,72-3,94 (m, 2H), 3,98-4,10 (m, 3H), 4,21-4,42 (m, 2H), 5,55-5,61 (t, 1H), 5,85-6,20 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 4H), 7,55-7,58 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 533,90 (M+1)+
- 28** 4-F-Ph H H Me i-Pr <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,13-1,30 (m, 12H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,23-4,41 (m, 2H), 4,83-4,87 (m, 1H), 5,55-5,61 (t, 1H), 5,85-6,12 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,55-7,58 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 547,91 (M+1)+
- 
- 29** 4-F-Ph H H Me Bn <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,10-1,23 (m, 6H), 3,65-3,89 (m, 3H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,96-5,00 (m, 2H), 5,46-5,50 (t, 1H), 5,75-5,96 (m, 2H), 6,04-6,12 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 4H), 7,20-7,24 (d, 5H), 7,42-7,45 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 595,94 (M+1)+
- 30** 4-MeO-Ph H H Me i-Pr <sup>1</sup>HRMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1,15-1,27 (m, 12H), 3,71-3,89 (m, 5H), 3,98-4,02 (m, 1H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 5,57 (t, J= 12,0Hz, 1H), 5,91-6,03 (m, 3H), 6,90 (d, J= 8,0Hz, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,55 (d, J= 8,0Hz, 1H), 11,51 (s, 1H)

- 31** 2-Cl-Ph H H Me Bn  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,23 (m, 6 H), 3,93-4,00 (m, 3 H), 4,27-4,40 (m, 2H), 5,0 (t,  $J$ = 7,2 Hz, 2 H), 5,53 (m, 1 H), 5,80-6,0 (m, 2 H), 6,30 (m, 1H), 7,15 (d,  $J$ = 2,4 Hz, 1 H), 7,27 (m, 6 H), 7,51 (m, 3 H), 11,5 (s, 1 H) ; MS,  $m/e$  579,87 (M+1)+/ 596,78 (M+18)+
- 32** 2,4-Cl-Ph H H Me n-Bu  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 3 H), 1,23 (m, 8 H), 1,47 (m, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 3,84 (m, 3 H), 4,27-4,43 (m, 2H), 5,5 (m, 1H), 6,02 (m, 2 H), 6,35 (m, 1H), 7,44 (m, 3 H), 7,77 (m, 1 H), 11,5 (s, 1 H) ; MS,  $m/e$  611,87 (M+1)+
- 
- 33** 4-Me-Ph H H Me i-Pr  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,14-1,27 (m, 12H), 2,17-2,26 (m, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,99-4,02 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 4,37 -4,40 (m, 1H), 4,82-4,88 (m, 1H), 5,52-5,58 (m, 1H), 5,85-6,07 (m, 3H), 7,01-7,20 (m, 4H), 7,55 (d,  $J$  = 16Hz, 1H), 11,51 (s, 1H); MS,  $m/e$  543,98 (M+1)+; 1108,86 (2M+23)+
- 34** 4-F-Ph H H Me n-Bu  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82-0,89 (m, 3H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,48-1,53 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 2H), 3,95-4,10 (m, 3H), 4,21-4,45 (m, 2H), 5,56-5,61 (t, 1H), 5,83-6,20 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 4H), 7,55-7,58 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); MS,  $m/e$  584,1 (M+23)+

- 35** 3,4- H H Me Et <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,12-1,31 (m, 9H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 3H), 4,21-4,45 (m, 2H), 5,56-5,62 (t, 1H), 5,80-6,11 (m, 2H), 6,18-6,33 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,49-7,56 (d, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, *m/e* 606,1 (M+23)+
- 36** 2-Cl-Ph H H Me i-Pr <sup>1</sup>HRMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,12-1,16 (m, 6H), 1,21-1,27 (m, 6H), 3,79-3,85 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,83-4,87 (m, 1H), 5,56 (dd, J<sub>1</sub>=16,0Hz, J<sub>2</sub>=8,0Hz, 1H), 5,85-6,12 (m, 2H), 6,20-6,33 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,33 (t, J= 16,0Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 11,55 (s, 1H)
- 
- 37** 4-MeO- H H Me Bn <sup>1</sup>HRMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,19-1,26 (m, 6H), 3,69-3,70 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 4,20-4,21 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 5,07-5,09 (m, 2H), 5,54 (t, J = 16,0Hz, 1H), 5,85-5,92 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 2H), 6,86 (d, J= 8,0Hz, 2H), 7,09 (dd, J<sub>1</sub>=16,0Hz, J<sub>2</sub>=4,0Hz, 2H), 7,30-7,34 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 11,52 (s, 1H)

- 38** Ph H H Me n-Pen 1H RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,79-0,81 (m, 3H), 1,17-1,23 (m, 10H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,94-3,96 (m, 3H), 4,19-4,36 (m, 2H), 5,49-5,54 (m, 1H), 5,87-6,08 (m, 3H), 7,14-7,33 (m, 3H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,51 (d,  $J$  = 8Hz, 1H), 11,51 (s, 1H); MS, m/e 557,9 (M+1)+; 1136,88 (2M+23)+
- 39** 4-Cl-Ph H H Me i-Pr 1H RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,04-1,19 (m, 12H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,42-4,42 (m, 2H), 4,82-4,85 (m, 1H), 5,55-5,60 (m, 1H), 5,80-6,20 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,43 (d,  $J$  = 8,8Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 8Hz, 1H), 11,51 (s, 1H); MS, m/e 563,88 (M+1)+; 1148,73 (2M+23)+
- 
- 40** 4-Cl-Ph H H Me n-Bu 1H RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,85 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 1,22-1,33 (m, 8H), 1,45-1,53 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 3H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 5,56-5,61 (m, 1H), 5,82-6,11 (m, 2H), 6,15-6,18 (m, 1H), 7,20-7,56 (m, 4H), 7,51-7,57 (m, 1H), 11,54 (s, 1H); MS, m/e 577,95 (M+1)+

|           |          |   |   |    |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|----------|---|---|----|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>41</b> | 4-Cl-Ph  | H | H | Me | Et   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,14 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,20-1,28 (m, 6H), 3,77-3,88 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 3H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,34-4,43 (m, 1H), 5,56-5,61 (m, 1H), 5,86-6,13 (m, 2H), 6,15-6,24 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,6Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,6Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); MS, m/e 549,11 (M+1)+                      |
| <b>42</b> | 4-Me-Ph  | H | H | Me | n-Bu | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,79-0,83 (m, 3H), 1,17-1,28 (m, 8H), 1,45-1,47 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,8Hz, 1H), 3,70-3,90 (m, 2H), 3,95-3,98 (m, 3H), 4,10-0,40 (m, 2H), 5,51 (t, 1H), 5,80-5,90 (m, 1H), 5,95-6,05 (m, 2H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,51 (t, J = 4,2Hz, 4H), 7,51 (d, 1H), 11,51 (s, 1H); MS, m/e 557,99 (M+1)+; 1136,84 (2M+23)+ |
| <b>43</b> | 4-Me-Phe | H | H | Me | Bn   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,16-1,24 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 3,65-4,03 (m, 3H), 4,11-4,38 (m, 2H), 5,04-5,05 (m, 2H), 5,48-5,50 (m, 1H), 5,77-5,87 (m, 1H), 5,90-6,11 (m, 2H), 6,98-7,10 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 5H), 7,50 (t, 1H), 11,48 (s, 1H); MS, m/e 592,00 (M+1)+,                                                                    |

|           |         |   |   |    |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|---------|---|---|----|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>44</b> | Ph      | H | H | Et | Me     | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,70-0,80 (m, 3H), 1,11-1,26 (m, 3H), 1,42-1,61 (m, 2H), 3,50-3,54 (m, 3H), 3,58-3,80 (m, 2H), 3,91-4,02 (m, 1H), 4,12-4,38 (m, 2H), 5,47-5,52 (m, 1H), 5,90-6,03 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 11,45 (s, 1H); MS, m/e 515,95 (M+1)+; 1052,82 (2M+23)+                                                                    |
| <b>45</b> | Ph      | H | H | Me | 4-F-Bn | <sup>1</sup> HRMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1,20-1,26 (m, 6H), 3,80-3,93 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,25-4,26 (m, 1H), 4,36-4,37 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,52-5,55 (m, 1H), 5,86-5,87 (m, 1H), 5,98-6,04 (m, 1H), 6,14-6,17 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 5H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 20,0, 8,0 Hz, 4H), 7,54 (s, 1H), 11,55 (s, 1H)                                                                       |
| <b>46</b> | 4-Cl-Ph | H | H | Me | n-Bu   | <sup>1</sup> HRMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1,21-1,28 (m, 6H), 3,71-3,88 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 4,00-4,01 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 5,08 (d, <i>J</i> = 4,0Hz, 2H), 5,57 (dd, <i>J</i> = 12,0, 8,0 Hz, 1H), 5,91 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,22-6,24 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 11,50 (s, 1H) |

|           |             |   |   |    |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-------------|---|---|----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>47</b> | Ph          | H | H | Me | 3-Me-1-Bu | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,80-0,82 (m, 6H), 1,18-1,40 (m, 8H), 1,50-1,58 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 3H), 3,97-3,4,01 (m, 3H), 4,21-4,40 (m, 2H), 5,30 (t, $J$ = 8,6 Hz, 1H), 5,81-6,10 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,48 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 11,38 (s, 1H); MS, $m/e$ 557,98 (M+1)+; 1136,88 (2M+23)+                                    |
| <b>48</b> | 3,4-diCl-Ph | H | H | Me | Bn        | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,05-1,37 (m, 6H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,87-4,02 (m, 2H), 4,28-4,29 (m, 1H), 4,36-4,38 (m, 1H), 5,04 (d, $J$ = 5,2Hz, 2H), 5,55-5,64 (m, 1H), 5,85-5,94 (m, 1H), 6,00-6,05 (m, 1H), 6,29-6,40 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H), 7,45-7,58 (m, 2H), 7,61 (d, $J$ = 4,0Hz, 1H), 11,53 (s, H); MS, $m/e$ 545,80 (M+1)+; |
| <b>49</b> | Ph          | H | H | Me | c-Hex     | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,18-1,41 (m, 12H), 1,59-1,67 (m, 4H), 3,74-13,80 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 1H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 5,52 (t, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 5,80-6,09 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,52 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, 569,98 (M+1) <sup>+</sup> ; 592,14 (M+23) <sup>+</sup>       |

|           |    |   |    |   |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|----|---|----|---|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>50</b> | Ph | H | Me | H | n-Bu | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10-1,22 (m, 8H), 1,38-1,43 (m, 2H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 3H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,23-4,33 (m, 1H), 5,46-5,54 (m, 1H), 5,84-6,11 (m, 3H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,34-7,51 (m, 1H), 11,47 (s, 1H); MS, m/e 543,98 (M+1)+                                |
| <b>51</b> | Ph | H | Me | H | i-Pr | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,39 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,19-1,29 (m, 6H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,20-4,22 (m, 1H), 4,31-4,33 (m, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 5,48-5,57 (m, 1H), 5,84-5,91 (m, 1H), 5,96-6,07 (m, 2H), 7,12-7,35 (m, 5H), 7,44-7,54 (m, 1H), 11,49 (s, 1H); MS, m/e 529,96 (M+1)+                                |
| <b>52</b> | Ph | H | Me | H | Bn   | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,18-1,28 (m, 6H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,99-4,01 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 4,33-4,37 (m, 1H), 5,03-5,12 (m, 2H), 5,51-5,59 (m, 1H), 5,87-5,90 (m, 1H), 5,95-6,07 (m, 1H), 6,10-6,27 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 7H), 7,47-7,56 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, m/e 577,99 (M+1)+ |

- 53** 2-Cl- H H Me n-Bu <sup>1</sup>HRMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,81-0,86 (m, 3H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,46-1,52 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 2H), 3,97-4,04 (m, 3H), 4,27-4,41 (m, 2H), 5,53-5,58 (m, 1H), 5,82-5,95 (m, 1H), 5,96-6,10 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 11,55 (s, 1H)
- 54** 4-Br- H H Me i-Pr <sup>1</sup>HRMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,10-1,14 (m, 6H), 1,20-1,27 (m, 6H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,99-4,01 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,37-4,38 (m, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 5,58 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 5,82-5,95 (m, 1H), 5,96-6,09 (m, 1H), 6,10-6,13 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 12,0, 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,57 (m, 3H), 11,52 (s, 1H)
- 
- 55** 4-F-Ph H H Me c-Hex <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,20-1,44 (m, 12H), 1,60-1,71 (m, 4H), 3,75-4,02 (m, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,19-4,26 (m, 2H), 4,59-4,61 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,85-6,06 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 4H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, *m/e* 587,92 (M+1)<sup>+</sup>

|           |             |   |   |    |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|-------------|---|---|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>56</b> | 4-Br-<br>Ph | H | H | Me | c-<br>Hex | <sup>1</sup> HRMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ =1,18-1,46 (m, 12H), 1,61-1,69 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 5,56-5,60 (m, 1H), 5,82-5,95 (m, 1H), 6,02-6,20 (m, 2H), 7,09-7,20 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 3H), 11,52 (s, 1H)<br>MS, <i>m/e</i> 650,0 (M+3) <sup>+</sup>                                                                                                                          |
| <b>57</b> | Ph          | H | H | Et | i-Pr      | <sup>1</sup> HRMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ =0,75-0,82 (m, 3H), 1,12-1,26 (m, 9H), 1,52-1,59 (m, 2H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,72-3,85 (m, 1H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 5,55 (m, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 5,99-6,04 (m, 2H), 6,05-6,10 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,52-7,54 (m, 1H), 11,53 (s, 1H);<br>MS, <i>m/e</i> 566,07 (M+23) <sup>+</sup>                                             |
| <b>58</b> | Ph          | H | H | Et | c-Hex     | <sup>1</sup> HRMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0,75-0,88 (m, 3H), 1,26-1,46 (m, 9H), 1,52-1,69 (m, 6H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,72-3,90 (m, 1H), 4,02-4,03 (m, 1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,37-4,38 (m, 1H), 4,63-4,65 (m, 1H), 5,55 (dd, <i>J</i> = 8,0Hz, 4,4Hz, 1H), 5,80-5,95 (m, 1H), 6,00-6,07 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 584,01 (M+1) <sup>+</sup> ; 606,17 (M+23) <sup>+</sup> |

|           |        |   |   |    |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|--------|---|---|----|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>59</b> | 4-F-Ph | H | H | Et | c-Hex                                | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,75-0,84 (m, 3H), 1,24 (d, $J$ = 22,8Hz, 3H), 1,29-1,47 (m, 6H), 1,51-1,70 (m, 6H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,21-4,27 (m, 1H), 4,34-4,41 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 5,56-5,60 (m, 1H), 5,84-5,90 (m, 1H), 6,00-6,08 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 4H), 7,56 (d, $J$ = 8,0Hz, 1H), 11,49 (s, 1H); MS, $m/e$ 602,00 (M+1) <sup>+</sup> |
| <b>60</b> | Ph     | H | H | Me | F-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,18-1,25 (m, 6H), 3,71-3,89 (m, 2H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 4H), 4,48-4,61 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,11-4,23 (m, 4H), 5,47-5,52 (m, 1H), 6,01-6,11 (m, 1H), 5,90-6,14 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 1H), 11,49 (s, 1H); MS, $m/e$ 533,86 (M+1) <sup>+</sup>                                                        |
| <b>61</b> | Ph     | H | H | Me | F <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -  | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,17-1,24 (m, 6H), 3,67-3,81 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 2H), 4,21-4,36 (m, 4H), 5,48-5,53 (m, 1H), 5,82-6,05 (m, 2H), 6,18-6,22 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); MS, $m/e$ 551,92 (M+1) <sup>+</sup>                                                                                                                      |

|           |    |   |   |    |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|----|---|---|----|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>62</b> | Ph | H | H | Me | (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,13-1,29 (m, CH- 6H), 3,67-3,81 (m, 1H), 3,94-4,32 (m, 4H), 5,47 (t, J = 8 Hz 1H), 5,82-6,01 (m, 2H), 6,33-6,36 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 1H), 11,44 (s, 1H) ; MS, m/e 637,90 (M+1) <sup>+</sup>                                                                                                                           |
| <b>63</b> | Ph | H | H | Me | (CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,20-1,29 (m, -CH- 6H), 3,70-3,90 (m, 1H), 3,91-4,12 (m, 2H), 4,20-4,33 (m, 1H), 4,35-4,48 (m, 1H), 4,52-4,55 (m, 2H), 4,63-4,67 (m, 2H), 5,20-5,35 (m, 1H), 5,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,80-5,95 (m, 1H), 5,95-6,10 (m, 1H), 6,18-6,21 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 11,55 (s, 1H) ; MS, m/e 565,98 (M+1) <sup>+</sup>                             |
| <b>64</b> | Ph | H | H | Me | c-Pr-CH <sub>2</sub> -            | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,20-0,24 (m, 2H), 0,47-0,48 (m, 2H), 0,76-0,84 (m, 3H), 1,03-1,05 (m, 1H), 1,23 (dd, J= 22,4 6,8 Hz 3H), 1,55-1,60 (m, 2H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 3H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 5,56-6,00 (m, 1H), 5,88-5,91 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 4H), 7,55 (d, J= 7,6 Hz 1H), 11,53 (s, 1H) ; MS, m/e 573,17 (M+1) <sup>+</sup> |

**65** Ph H H Et c-Pen  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,75-0,83 (m, 3H), 1,20-1,28 (m, 3H), 1,49-1,63 (m, 8H), 1,76-1,80 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,24-4,26 (m, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 5,54-5,57 (m, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H), 6,02-6,07 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 2H) 7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); MS,  $m/e$  570,03 (M+1)<sup>+</sup>

---

\*R<sup>2</sup> e R<sup>3b</sup> juntos são -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- conforme derivados da L-prolina

---

#### O procedimento de purificação por Prep-HPLC:

Os produtos crus foram dissolvidos em metanol. Os volumes de injeção destas soluções foram 5 mL.

O sistema HPLC preparativo incluindo 2 conjuntos de bombas Gilson 306, um Gilson 156 UV/V é detetor, um injetor e coletor de fração Gilson 215, com programa Unipoint control. Foi utilizada uma coluna Ymc 2533032 mm. A fase móvel foi HPLC grau água (A), e HPLC grau acetonitrilo (B). As frações foram recolhidas para tubos de vidro 100\*15mm.

O gradiente HPLC é mostrado no Quadro 1. Assim que o gradiente foi selecionado, a solução de acetonitrilo foi injetada no sistema HPLC e depois as frações foram recolhidas de acordo com os picos UV. Após a separação, cada tubo de vidro foi corrido no teste MS para recolher os compostos desejados. As frações com MS alvo foram combinadas num frasco bem pesado. A maior parte do acetonitrilo foi removido sob pressão reduzida e a solução remanescente foi liofilizada para originar o composto

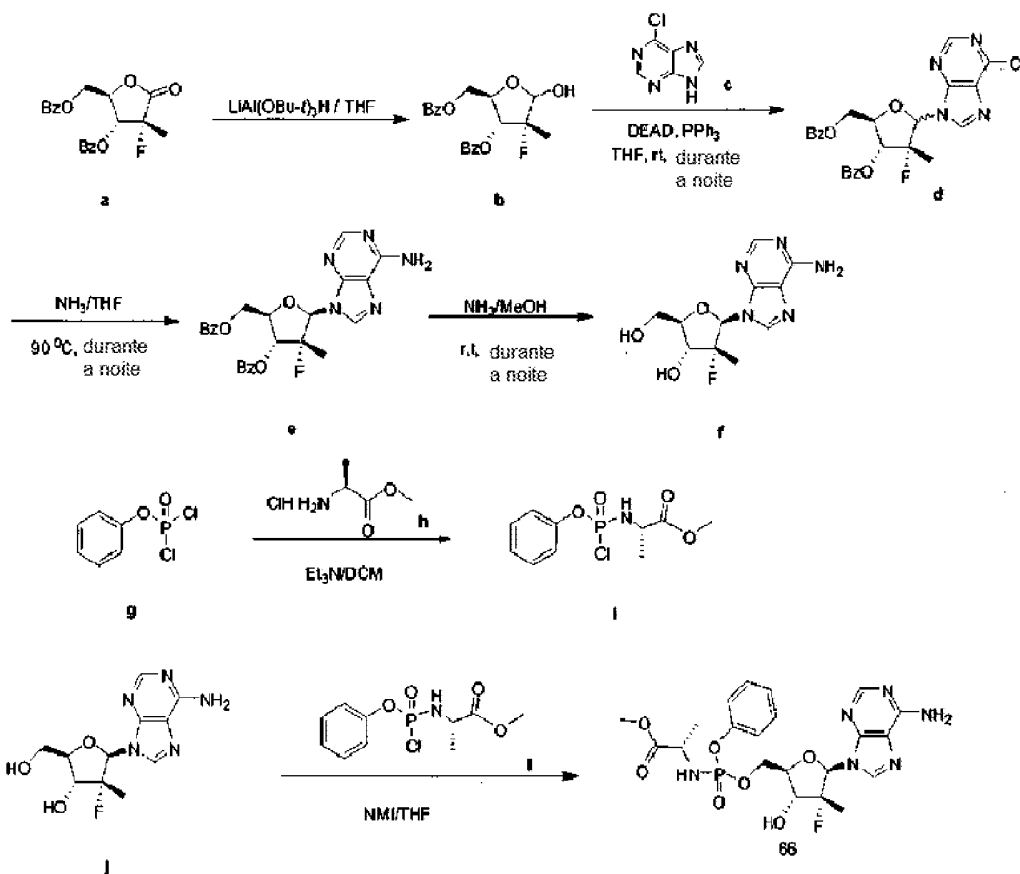
desejado.

**Quadro 1:**

| Gradiente de HPLC Preparativo |                        |     |     |
|-------------------------------|------------------------|-----|-----|
| Tempo (min)                   | Taxa de fluxo (mL/min) | % A | % B |
| 0                             | 15                     | 90  | 10  |
| 30                            | 15                     | 60  | 40  |

### Preparação do Exemplo 66

#### Esquema



#### Preparação do composto (b)

A uma solução do composto **a** (1 g, 2,69 mmol) em THF anidro (30 mL) fo adicionada gota a gota 1 M solução de  $\text{LiAl(OBu-}t\text{)}_3\text{H}$  em THF (2,69 mL, 2,69 mmol) a  $-20^\circ\text{C}$ . A

mistura de reação foi agitada durante 2-3 h à mesma temperatura.

EtOAc (100 mL) foi adicionado seguido de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e mistura de reação foi lentamente trazida à temperatura ambiente. Mistura de reação foi extraída com EtOAc e lavada com 1N HCl e água. A fase orgânica combinada foi evaporada para originar 0,8 g de composto bruto **b** como um óleo transparente, que foi utilizado diretamente na reação seguinte.

#### **Preparação do composto (d)**

A uma solução do composto b (0,8 g, 2,1 mmol), composto c (0,45 g, 2,5 mmol) e  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,56 g, 2,1 mmol) em THF anidro (20 mL) sob uma atmosfera de azoto foi adicionado DEAD (1,8 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por cromatografia em camada preparativa (hexanos:EtOAc = 3:1) para originar composto bruto **d** (0,8 g). O composto bruto **d** foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

#### **Preparação do composto (e)**

Composto **d** (0,8 g, 1,57 mmol) foi dissolvido em THF (2 mL) e THF saturado com amónia (5 mL) foi depois adicionado a esta solução. A mistura de reação foi aquecida a 90 °C durante a noite. Após 18 horas, a solução foi arrefecida à temperatura ambiente por água gelada, depois o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna para originar composto **e** (0,75 g) para a etapa seguinte.

**Preparação do composto (f)**

Composto **e** (0,5 g, 1,01 mmol) foi dissolvido em metanol (2 mL) e metanol foi saturado com amônia (5 mL) foi depois adicionado a esta solução. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após 18 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna para originar composto bruto **f** (0,15 g) para a etapa seguinte.

**Preparação do composto (i)**

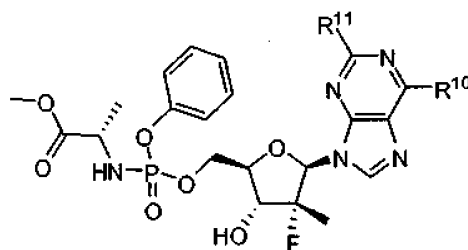
Uma solução de trietilamina (1,07 g, 10,6 mmol) em diclorometano anidro (15 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução do composto **g** (1,16 g, 5,3 mmol) e composto **h** (1,31 g, 5,3 mmol) em diclorometano (10 mL) com agitação vigorosa a -78 °C durante 2 horas. Após conclusão da adição, a temperatura da reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente gradualmente e agitada durante a noite. Depois o solvente foi removido sob vácuo e éter anidro 20 mL foi adicionado e o sal precipitado foi filtrado e o precipitado foi lavado com éter. A fase orgânica combinada foi concentrada para originar o óleo incolor do composto **i** (1,0 g).

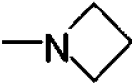
**Preparação do Composto 66**

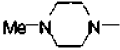
A uma solução do composto **j** (0,1 g, 0,35 mmol) dissolvida em 10 mL de THF anidro, agitada e adicionada 0,4g NMI até a solução ficar clara, adicionado o composto **i** (0,8 g, 2,89 mmol) em 10 mL de THF gota a gota, agitada à temperatura ambiente durante a noite. A pureza e identificação do composto foram confirmadas por LCMS. O solvente foi evaporado e purificado por Prep-HPLC para suportar **66**. (25 mg, Rendimento: 13,6%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

1,08 (d,  $J = 22,8$  Hz, 3H), 1,17-1,24 (m, 3H), 3,50-3,52 (m, 3H), 3,78-3,83 (m, 1H), 4,10-4,13 (m, 1H), 4,24-4,44 (m, 2H), 5,85-5,92 (m, 1H), 6,01-6,11 (m, 1H), 6,2,-6,27 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); MS,  $m/e$  525 (M+1)<sup>+</sup>.

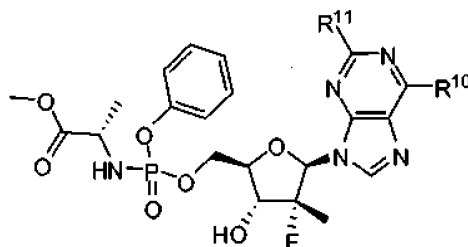
Os números dos Exemplos **67-74**, identificados abaixo, foram preparados utilizando procedimentos semelhantes revelados para o exemplo **66**, acima.

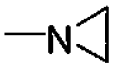
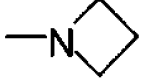


| Exemplo   | R <sup>11</sup> | R <sup>10</sup>                                                                     | RMN/MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>67</b> | OH              | NH <sub>2</sub>                                                                     | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,06-1,13 (m, 3H), 1,20-1,24 (m, 3H), 3,27-3,33 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,25-4,40 (m, 2H), 5,85-5,87 (m, 1H), 5,98-6,09 (m, 2H), 6,59 (s, 32H), 7,14-7,37 (m, 3H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 10,69 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 541 (M+1) <sup>+</sup> ;               |
| <b>68</b> | NH <sub>2</sub> | NH <sub>2</sub>                                                                     | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> =22,8 Hz, 3H), 1,19 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,27-4,42 (m, 2H), 5,79-5,83 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,00-6,09 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,08-7,17 (m, 3H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,78 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 540 (M+1) <sup>+</sup> ;             |
| <b>69</b> | NH <sub>2</sub> | c-Pentil-NH-                                                                        | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,05 (d, <i>J</i> =22,8 Hz, 3H), 1,09-1,19 (m, 3H), 1,48 (s, 4H), 1,66 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 3,54 (d, <i>J</i> =14 Hz, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,25-4,43 (m, 4H), 5,71-5,82 (m, 1H), 5,94-6,04 (m, 4H), 7,11-7,24 (m, 3H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 608 (M+1) <sup>+</sup>                 |
| <b>70</b> | NH <sub>2</sub> |  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> =22,4 Hz, 3H), 2,35-2,38 (m, 2H), 3,54 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 3H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,75-3,82 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 4,22-4,40 (m, 6H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,00-6,07 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 580 (M+1) <sup>+</sup> |

|           |                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>71</b> | NH <sub>2</sub> | Et <sub>2</sub> N-                                                                  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,06-1,28 (m, 12H), 3,55 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H), 3,79-3,87 (m, 4H), 4,07-4,12 (m, 2H), 4,29-4,42 (m, 3H), 5,75-5,82 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,04-6,10 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 596 (M+1) <sup>+</sup>                                                                                               |
| <b>72</b> | NH <sub>2</sub> | n-Propyl-NH-                                                                        | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,84 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,01-1,01 (m, 3H), 1,09-1,12 (m, 3H), 1,51-1,56 (m, 2H), 3,48 (d, <i>J</i> =15,2 Hz, 3H), 3,79-3,82 (m, 1H), 4,04-4,05 (m, 1H), 4,27-4,38 (m, 3H), 5,72-5,79 (m, 1H), 5,98-6,04 (m, 4H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 582 (M+1) <sup>+</sup>                                       |
| <b>73</b> | NH <sub>2</sub> | c-Butyl-NH-                                                                         | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,02-1,08 (m, 3H), 1,18 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H), 1,44-1,61 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 4H), 3,51 (d, <i>J</i> =10,8 Hz, 3H), 3,78-3,83 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 4,27-4,38 (m, 2H), 4,53-4,62 (m, 1H), 5,68-5,79 (m, 1H), 5,95-6,04 (m, 4H), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 594 (M+1) <sup>+</sup> |
| <b>74</b> | NH <sub>2</sub> |  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,97-1,20 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,19 (s, 4H), 3,43-3,47 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 4,01-4,06 (m, 4 H), 4,22-4,35 (m, 3H), 5,69-5,75 (m, 1H), 5,98-6,05 (m, 3H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 623 (M+1) <sup>+</sup>                                                                                                   |

Números de Exemplos 75-80 são preparados utilizando procedimentos semelhantes revelados para o Exemplo 66 acima.



| Exemplo | R <sup>11</sup> | R <sup>10</sup>                                                                      |
|---------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 75      | H               | n-propil-NH-                                                                         |
| 76      | H               | c-Butil-NH-                                                                          |
| 77      | H               | c-Pentil-NH-                                                                         |
| Exemplo | R <sup>11</sup> | R <sup>10</sup>                                                                      |
| 78      | H               |  |
| 79      | H               |   |
| 80      | H               |  |

#### EXEMPLO 81

Certos compostos exemplificados foram obtidos como mistura de diastereómeros por causa da quiralidade no fósforo. Os diastereómeros foram separados numa coluna Chiralpak-AS-H (2 X 25 cm) em condições de cromatografia em fluido supercrítica (SFC) utilizando 20% metanol em dióxido de carbono como solvente. A estereoquímica absoluta do centro P-quiral dos diastereómeros não foi determinada. Contudo, a resolução cromatográfica destes dois diastereómeros providencia para isómeros que são caracterizados como isómeros de eluição rápida e de eluição

lenta. São mostrados alguns exemplos a seguir.

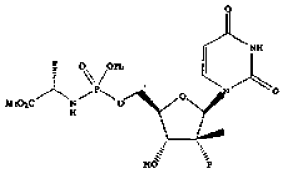
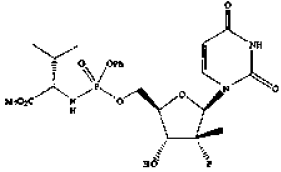
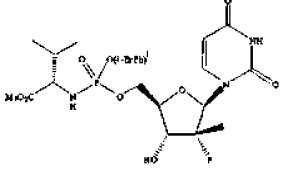
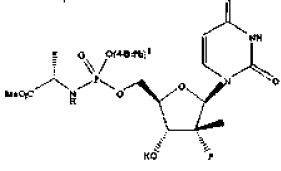
| <b>Composto</b>                                  | <b>EC90 (μM)</b> |
|--------------------------------------------------|------------------|
| <b>Exemplo 15</b> (Mistura diastereomérica)      | 0,86             |
| Isómero de movimento rápido do <b>Exemplo 15</b> | 1,35             |
| Isómero de movimento lento do <b>Exemplo 15</b>  | 0,26             |
| <b>Exemplo 39</b> (Mistura diastereomérica)      | 0,47             |
| Isómero de movimento rápido do <b>Exemplo 39</b> | 0,78             |
| Isómero de movimento lento do <b>Exemplo 39</b>  | 0,02             |
| <b>Exemplo 49</b> (Mistura diastereomérica)      | 0,126            |
| Isómero de movimento rápido do <b>Exemplo 49</b> | 0,03             |
| Isómero de movimento lento do <b>Exemplo 49</b>  | 5,78             |

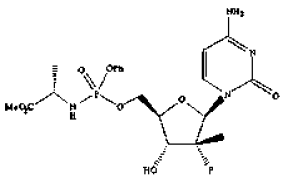
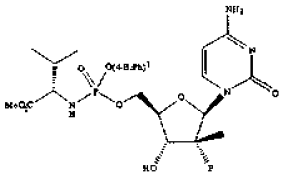
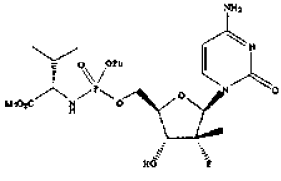
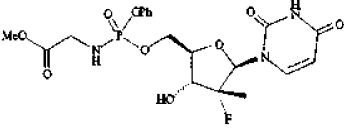
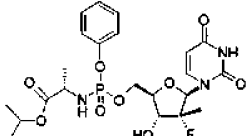
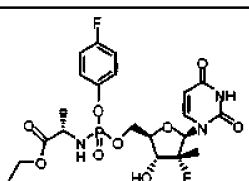
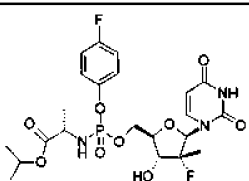
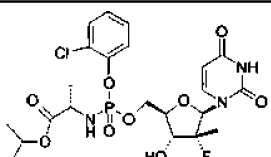
## EXEMPLO 82

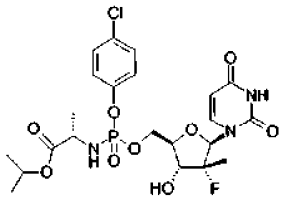
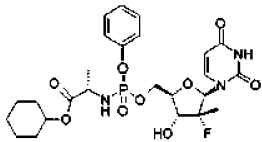
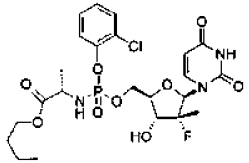
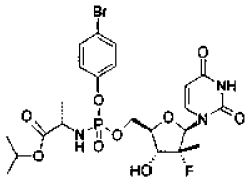
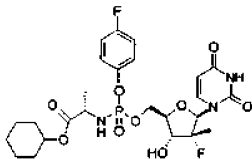
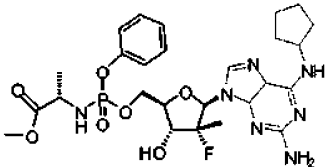
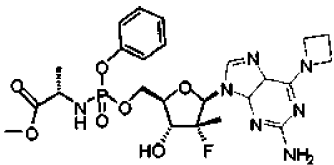
**Ensaio de replicação de HCV.** Células Huh7 contendo ARN de replicação de HCV (células de clone A; Apath, LLC, St. Louis, Mo.) foram mantidas em crescimento exponencial em meio de Eagle modificado por Dulbecco (elevada glicose) contendo 10% soro bovino fetal, 4 mM L-glutamina e 1 mM piruvato de sódio, 13 aminoácidos não essenciais e G418 (1000 μg/ml). Foram realizados ensaios antivirais no mesmo meio sem G418. As células foram semeadas numa placa com 96 poços a 1500 células por poço e foram adicionados compostos teste imediatamente após a sementeira. Tempo de incubação 4 dias. No final da etapa de incubação, o ARN celular total foi isolado (kit RNeasy 96; Qiagen). ARN do replicação e um controlo interno (reagentes control ARNr TaqMan; Applied Biosystems) foram amplificados num protocolo de RT-PCR multiplex de etapa única, conforme recomendado pelo fabricante. Os iniciadores HCV e sonda foram desenhados com o programa Primer Express (Applied Biosystems) e cobriram sequências da região não traduzida 5' altamente conservada (UTR) (senso, 5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T)GAGTGT-3', e antisensa, 5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3'; sonda, 5'-FAM-

CCTCCAGGACCCCCCTCCC-TAMRA-3') .

Para expressar a eficácia antiviral de um composto, o ciclo RT-PCR limiar do composto teste foi subtraído do ciclo RT-PCR limiar médio do controlo não fármaco ( $\Delta Ct_{HCV}$ ). Um  $\Delta Ct$  de 3,3 equivale a uma redução de  $1 - \log 10$  (igual a 90% concentração efetiva [ $EC_{90}$ ]) nos níveis de AR do replicação. A citotoxicidade do composto teste também poderia ser expressa calculando os valores de  $\Delta Ct_{rRNA}$ . O parâmetro de especificidade de  $\Delta\Delta CT$  poderia depois ser inserido ( $\Delta Ct_{HCV} - \Delta Ct_{rRNA}$ ), no qual os níveis de ARN de HCV são normalizados para os níveis de ARNr e calibrados contra o controlo não fármaco.

| Exemplo nº | Composto                                                                            | Redução Log10 a 50 $\mu M$ | $EC_{90}$ ( $\mu M$ ) |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 5          |  | -1,21                      | 3,0                   |
| 6          |  | -0,45                      | ND                    |
| 7          |  | 0,31                       |                       |
| 8          |  | -1,48                      | 2,11                  |

|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 10 |    | -1,25 | 19,15 |
| 11 |    | -0,55 | ND    |
| 12 |    | 0,31  | ND    |
| 15 |   | ND    | 0,86  |
| 25 |  | -2,22 | 0,39  |
| 27 |  | -2,25 | 0,66  |
| 28 |  | -2,16 | 0,75  |
| 36 |  | -1,64 | 21,9  |

|                                        |                                                                                     |       |       |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 39                                     |    | -1,78 | 0,47  |
| 49                                     |    | -2,69 | 0,126 |
| 53                                     |    | -1,33 | <0,3  |
| 54                                     |   | -1,55 | 0,57  |
| 55                                     |  | -2,38 | <0,3  |
| 69                                     |  | -2,25 | < 0,3 |
| 70                                     |  | -2,25 | <0,3  |
| <sup>1</sup> (4-BrPh): 4-bromo-fenilo. |                                                                                     |       |       |

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

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

**Patentes de invenção citadas na descrição**

- WO 9712033 A [0010]
- US 20060241064 A [0015] [0071]
- WO 2007095269 A [0015] [0071] [0077]
- WO 2005003147 A [0017]
- US 6180134 B [0064]
- US 5192549 A [0064]
- US 5376380 A [0064]
- US 6060080 A [0064]
- US 6132763 A [0064]
- WO 2008010921 A [0071]
- EP 1881001 A [0071]
- WO 2007015824 A [0071]
- WO 2007014925 A [0071]
- WO 2007014926 A [0071]
- WO 2007014921 A [0071]
- WO 2007014920 A [0071]
- WO 2007014922 A [0071]
- US 2005267018 A [0071]
- WO 2005095403 A [0071]
- WO 2005037214 A [0071]
- WO 2004094452 A [0071]
- US 2003187018 A [0071]
- WO 200364456 A [0071]

- WO 2005028502 A [0071]
- WO 2003006490 A [0071]
- US 2007275947 A [0071]
- US 20072759300 A [0071]
- WO 2007092000 A [0071]
- WO 2007076034 A [0071]
- WO 200702602 A [0071]
- US 200598125 B [0071]
- WO 2006093801 A [0071]
- US 2006166964 A [0071]
- WO 2006065590 A [0071]
- WO 2006065335 A [0071]
- US 2006040927 A [0071]
- US 2006040890 A [0071]
- WO 2006020082 A [0071]
- WO 2006012078 A [0071]
- WO 2005123087 A [0071]
- US 2005154056 A [0071]
- US 2004229840 A [0071]
- WO 2004065367 A [0071]
- WO 2004003138 A [0071]
- WO 2004002977 A [0071]
- WO 2004002944 A [0071]
- WO 2004002940 A [0071]
- WO 2004000858 A [0071]
- WO 2003105770 A [0071]
- WO 2003010141 A [0071]
- WO 2002057425 A [0071]
- WO 2002057287 A [0071]
- WO 2005021568 A [0071]
- WO 2004041201 A [0071]
- US 20060293306 A [0071]
- US 20060194749 A [0071]
- US 6784166 B [0071]
- WO 2007088148 A [0071]

- WO 2007039142 A [0071]
- WO 2005103045 A [0071]
- WO 2007039145 A [0071]
- WO 2004096210 A [0071]
- WO 2003037895 A [0071]
- WO 2007070556 A [0071]
- WO 2005067900 A [0071]
- US 2006276511 A [0071]
- WO 2006120252 A [0071]
- WO 2006120251 A [0071]
- WO 2006100310 A [0071]
- WO 2006035061 A [0071]
- WO 2007093901 A [0071]
- WO 2004035571 A [0071]
- WO 2004014852 A [0071]
- WO 2004014313 A [0071]
- WO 2004009020 A [0071]
- WO 2003101993 A [0071]
- WO 2000006529 A [0071]
- US 20060142238 A [0077]
- US 20050009737 A [0081]
- US 20060199783 A [0081]
- US 20060122146 A [0081]
- US 20070197463 A [0081]

**Literatura não relacionada com patentes referida na descrição**

- K. ISHI et al. *Heptology*, 1999, vol. 29, 1227-1235 [0003]
- V. LOHMANN et al. *Virology*, 1998, vol. 249, 108-118 [0003]
- CALISHER et al. *J. Gen. Virol*, 1993, vol. 70, 37-43 [0005]
- Fields *Virology*. Lippincott-Raven Publishers, 1996, 931-959 [0005]

- **HALSTEAD, S. B.** *Rev. Infect. Dis.*, 1984, vol. 6, 251-264 [0005]
- **HALSTEAD, S. B.** *Science*, 1988, vol. 239, 476-481 [0005]
- **MONATH, T. P.** *New Eng. J. Med*, 1988, vol. 319 (64), 1-643 [0005]
- **MOENNIG, V. et al.** *Adv. Vir. Res.*, 1992, vol. 41, 53-98 [0006]
- **MEYERS, G. ; THIEL, H.J.** *Advances in Virus Research*, 1996, vol. 47, 53-118 [0006]
- **MOENNIG V. et al.** *Adv. Vir. Res.*, 1992, vol. 41, 53-98 [0006]
- **GORBALENYA et al.** *Nature*, 1988, vol. 333, 22 [0009]
- **BAZAN ; FLETTERICK.** *Virology*, 1989, vol. 171, 637-639 [0009]
- **GORBALENYA et al.** *Nucleic Acid Res.*, 1989, vol. 17, 3889-3897 [0009]
- **KOONIN, E.V. ; DOLJA, V.V.** *Crir. Rev. Biochem. Molec. Biol.*, 1993, vol. 28, 375-430 [0009]
- **WISKERCHEN ; COLLETT.** *Virology*, 1991, vol. 184, 341-350 [0010]
- **BARTENSCHLAGER et al.** *J. Virol.*, 1993, vol. 67, 3835-3844 [0010]
- **ECKART et al.** *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1993, vol. 192, 399-406 [0010]
- **GRAKOU I et al.** *J. Virol.*, 1993, vol. 67, 2832-2843 [0010]
- **GRAKOU I et al.** *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 1993, vol. 90, 10583-10587 [0010]
- **HIJIKATA et al.** *J. Virol.*, 1993, vol. 67, 4665-4675 [0010]
- **TOME et al.** *J. Virol.*, 1993, vol. 67, 4017-4026 [0010]
- **BARTENSCHLAGER et al.** *J. Virol.*, 1994, vol. 68, 5045-5055 [0010]
- **FAILLA et al.** *J. Virol.*, 1994, vol. 68, 3753-3760

## [0010]

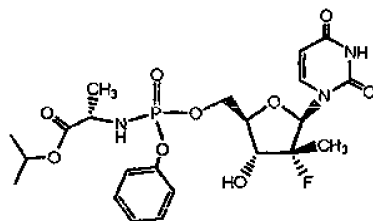
- **XU et al.** *J. Virol*, 1997, vol. 71, 53 12-5322 [0010]
- **KIM et al.** *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1995, vol. 215, 160-166 [0010]
- **JIN; PETERSON.** *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, vol. 323, 47-53 [0010]
- **WARRENER ; COLLETT.** *J. Virol.*, 1995, vol. 69, 1720-1726 [0010]
- **BEHRENS et al.** *EMBO*, 1996, vol. 15, 12-22 [0010]
- **LECHMANN et al.** *J. Virol.*, 1997, vol. 71, 8416-8428 [0010]
- **YUAN et al.** *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1997, vol. 232, 231-235 [0010]
- **ZHONG et al.** *J. Virol.*, 1998, vol. 72, 9365-9369 [0010]
- **TAN, S.-L. et al.** *Nature Rev. Drug Discov.*, 2002, vol. 1, 867-881 [0013]
- **WALKER, M.P. et al.** *Exp. Opin. Investigational Drugs*, 2003, vol. 12, 1269-1280 [0013]
- **NI, Z-J. et al.** *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 2004, vol. 7, 446-459 [0013]
- **BEAULIEU, P. L. et al.** *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2004, vol. 5, 838-850 [0013]
- **WU, J. et al.** *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 2003, vol. 3, 207-219 [0013]
- **GRIFFITH, R.C. et al.** *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2006, vol. 39, 223-237 [0013]
- **CARROL, S. et al.** *Infectious Disorders-Drug Targets*, 2006, vol. 6, 17-29 [0013]
- **MCGUIGAN, C. et al.** *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 1748-1753 [0015]
- **VALETTE, G. et al.** *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 1981-1990 [0015]
- **BALZARINI, J. et al.** *Proc. National Acad Sci USA*, 1996, vol. 93, 7295-7299 [0015]

- **SIDDIQUI, A. Q. et al.** *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 4122-4128 [0015]
- **EISENBERG, E. J. et al.** *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2001, vol. 20, 1091-1098 [0015]
- **LEE, W.A. et al.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49, 1898 [0015]
- **CLARK et al.** 2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine as an inhibitor of Hepatitis C Virus. *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, 5504-5508 [0018]
- **T.W. GREENE ; P.G. M. WUTS.** *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1999 [0043]
- **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. Mack Publishing Company, 1995 [0064]
- **MARCH.** *Advanced Organic Chemistry* [0077]
- **C. MCGUIGAN et al.** *Antiviral Res.*, 1992, vol. 17, 311-321 [0083]
- **D. CURLEY et al.** *Antiviral Res.*, 1990, vol. 14, 345-356 [0083]
- **MCGUIGAN et al.** *Antiviral Chem. Chemother*, 1990, vol. 1 (2), 107-113 [0083]
- **CLARK, J. et al.** *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, 5504-5508 [0094]

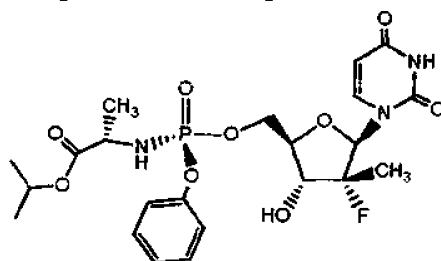
Lisboa, 12 de Agosto de 2014

## REIVINDICAÇÕES

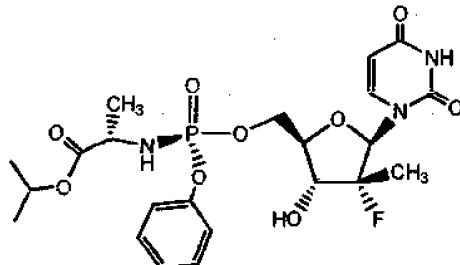
1. Um composto representado pela fórmula



2. Um composto representado pela fórmula



3. Um composto representado pela fórmula



4. Uma composição compreendendo o composto da reivindicação 1 e um meio farmacêuticamente aceitável.

5. Uma composição compreendendo o composto da reivindicação 2 e um meio farmacêuticamente aceitável.

6. Uma composição compreendendo o composto da reivindicação 3 e um meio farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 12 de Agosto de 2014