

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

(21) **PI0615016-0 A2**

(22) Data de Depósito: 16/08/2006
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
C07D 213/55
A61K 31/519
A61P 31/00

(54) Título: **COMPOSTOS INIBIDORES DE HCV POLIMERASE, MÉTODOS PARA PREPARÁ-LOS E FORMA CRISTALINA**

(57) **Resumo:** COMPOSTOS INIBIDORES DE HCV POLIMERASE, MÉTODOS PARA PREPARÁ-LOS E FORMA CRISTALINA. A presente invenção refere-se a métodos e compostos úteis na preparação de compostos da fórmula:

(30) Prioridade Unionista: 24/08/2005 US 60/711,042, 04/04/2006 US 60/744,273, 13/06/2006 US 60/804,644, 24/08/2005 US 60/711,042

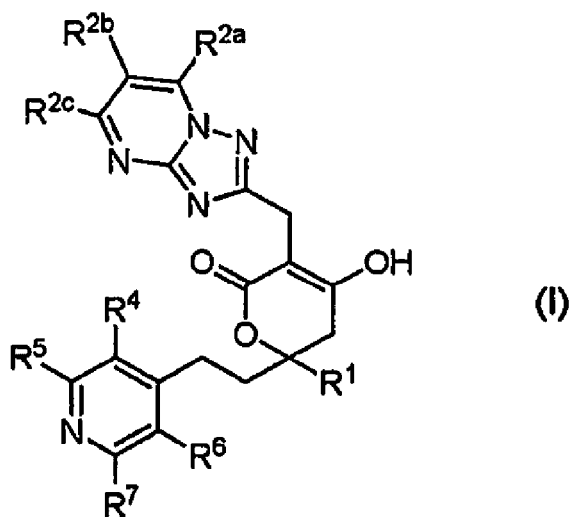
(73) Titular(es): PFIZER INC.

(72) Inventor(es): CHRISTOPHER FREDERICK MATTHEWS, JOHN LLOYD TUCKER, ROBERT WILLIAM SCOTT

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006002342 de 16/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/023381 de 01/03/2007



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS INIBIDORES DE HCV POLIMERASE, MÉTODOS PARA PREPARÁ-LOS E FORMA CRISTALINA**".

Este pedido de patente reivindica prioridade segundo a Lei 35
5 U.S.C. § 119(e) para os pedidos de patente provisórios dos Estados Unidos nºs US 60/711.042, depositado em 24 de agosto de 2005, 60/744.273, depositado em 4 de abril de 2006, e 60/804.644, depositado em 13 de junho de 2006, sendo todos eles aqui incorporados como referência em sua totalidade.

Campo Invenção

10 A presente invenção refere-se a métodos para a preparação de compostos úteis como inibidores da enzima polimerase do vírus da hepatite C (HCV), e compostos intermediários úteis na sua preparação.

Antecedentes da Invenção

O vírus da hepatite C (HCV) é um membro do gênero *hepacivirus* na família *Flaviviridae*. Ele é o principal causador de hepatite viral não-A, não-B, e é a principal causa de hepatite associada à transfusão, e representa uma proporção significativa dos casos de hepatite no mundo inteiro. Embora a infecção aguda por HCV seja freqüentemente assintomática, quase 80% dos casos resultam em hepatite crônica. A propriedade persistente da
15 infecção por HCV foi explicada pela sua capacidade de escapar da vigilância imunológica do hospedeiro através da hipermutabilidade das regiões expostas na proteína do envelope E2 (Weiner, *et al.*, *Virology*, 180:842-848 (1991); Weiner, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:3468-3472 (1992)).
20

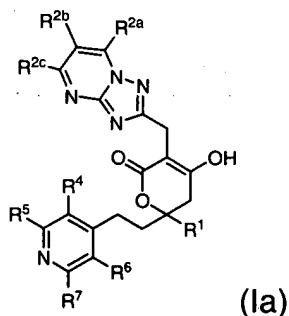
Como a infecção persistente de HCV está relacionada à hepatite crônica e eventualmente à hepatocarcinogênese, a replicação do HCV é um dos alvos para eliminar a reprodução do HCV e para prevenir o carcinoma hepatocelular. Infelizmente, as abordagens atuais de tratamento para infecção por HCV se caracterizam por eficácia relativamente deficiente e um perfil desfavorável de efeitos colaterais. Portanto, esforços intensivos têm sido
25 direcionados para a descoberta de moléculas para tratar esta doença, inclusive a descoberta de fármacos desenhados para inibir a replicação de HC, pois há uma necessidade persistente de compostos com moléculas peque-
30

nas não-peptídicas, que são inibidores de HCV RdRp, tendo propriedades físicas e químicas desejáveis ou melhores apropriadas para aplicações farmacêuticas.

Os compostos úteis como inibidores da enzima polimerase de HCV estão descritos nos pedidos de patente nºs US 10/718.337, depositado em 19 de novembro de 2003, e 11/204.269, depositado em 15 de agosto de 2005, sendo ambos aqui incorporados como referência em sua totalidade. A presente invenção fornece métodos aperfeiçoados e compostos intermediários úteis na preparação de compostos úteis como inibidores da enzima polimerase de HCV.

Sumário de Invenção

A presente invenção fornece métodos para preparar compostos da fórmula (Ia):



em que:

R¹ é alquila de C₁-C₆ ou cicloalquila de C₃-C₆;

R^{2a}, R^{2b}, e R^{2c} são, cada um, independentemente, selecionados entre hidrogênio, halogênio, alquila de C₁-C₆, cicloalquila de C₃-C₆, -OR^{12a}, -CF₃, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R⁴ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R⁵ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R⁶ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R⁷ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

cada R⁹ e R¹⁰ é selecionado independentemente entre hidrogê-

nio e alquila de C₁-C₆, ou R⁹ e R¹⁰, em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C₃-C₆;

cada R¹¹ é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, halogênio, -OR^{12a}, -CN, -CF₃, e -NR⁹R¹⁰;

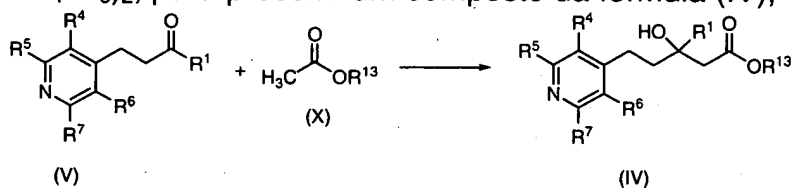
5 cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C₁-C₆; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

sendo que o dito método compreende:

10 a) tratar um composto da fórmula (V), onde R¹ é como definido acima, com um ânion de um composto da fórmula (X), onde R¹³ é hidrogênio, alquila de C₁-C₆, -Si(alquila de C₁-C₆)₃, ou -CH₂(arila de C₆-C₁₀), onde o dito grupo arila de C₆-C₁₀ é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C₁-C₆, -OH, -OCH₃, e -

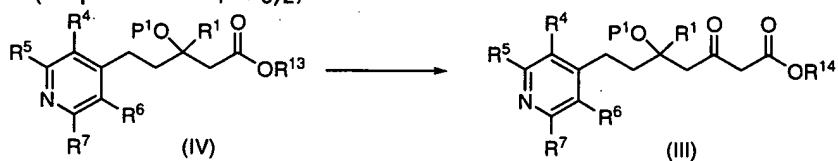
15 N(alquila de C₁-C₆)₂, para produzir um composto da fórmula (IV);



b) hidrolisar o composto da fórmula (IV), para produzir um composto da fórmula (IV), onde R¹³ é hidrogênio;

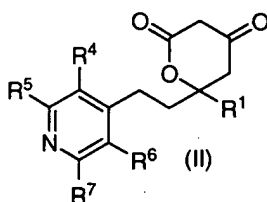
c) tratar o composto da fórmula (IV) com uma combinação de reagentes para produzir um composto da fórmula (III), onde P¹ é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e R¹⁴ é alquila de C₁-C₆ ou -CH₂(arila de C₆-C₁₀), o dito grupo arila de C₆-C₁₀ é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C₁-C₆, -OH, -OCH₃, e -N(alquila de C₁-C₆)₂;

20

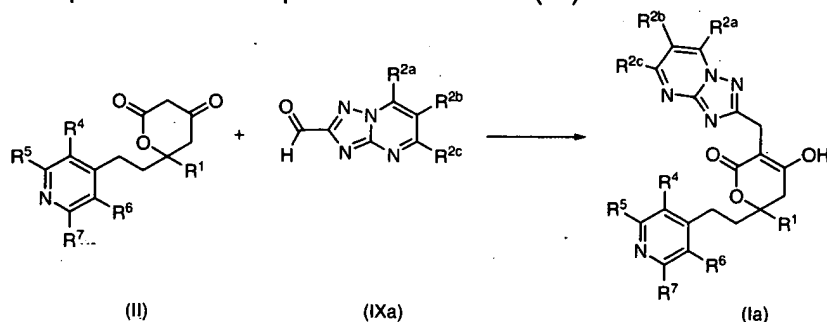


d) tratar o composto da fórmula (III) com um ácido ou uma base, para produzir um composto da fórmula (II); e

25



e) tratar o composto da fórmula (II) com um composto da fórmula (IXa), para produzir o composto da fórmula (Ia)



São aqui fornecidos ainda métodos nos quais, no composto da fórmula (Ia):

5 R^1 é cicloalquila de C_3-C_6 ;

R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, alquila de C_1-C_6 , cicloalquila de C_3-C_6 , $-OR^{12a}$, $-CF_3$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

10 R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

15 R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

20 cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

São aqui fornecidos ainda métodos nos quais, no composto da fórmula (Ia):

5 R^1 é ciclopentila;

R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, e alquila de C_1-C_6 ;

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

10 R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

15 R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

20 cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

25 Estão incluídos ainda métodos nos quais, no composto da fórmula (Ia):

R^1 é ciclopentila;

R^{2a} é alquila de C_1-C_6 ;

R^{2b} é hidrogênio;

30 R^{2c} é alquila de C_1-C_6 ;

R^4 é hidrogênio;

R^5 é alquila de C_1-C_6 ;

R^6 é hidrogênio; e

R^7 é alquila de C_1 - C_6 .

Em outro aspecto, são fornecidos métodos nos quais, no composto da fórmula (Ia):

5 R^1 é ciclopentila;

R^{2a} é $-CH_3$;

R^{2b} é hidrogênio;

R^{2c} é $-CH_3$;

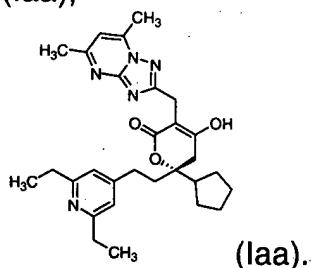
R^4 é hidrogênio;

10 R^5 é $-CH_2CH_3$;

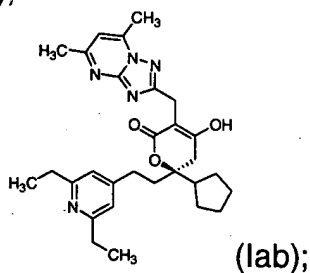
R^6 é hidrogênio; e

R^7 é $-CH_2CH_3$.

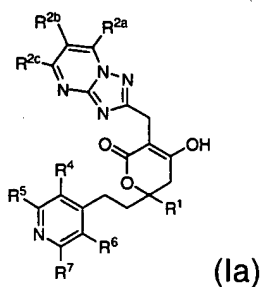
Em ainda outro aspecto, são fornecidos métodos nos quais o composto da fórmula (Ia) é (Iaa),



15 Além disso, estão aqui incluídos os métodos nos quais o composto da fórmula (Ia) é (Iab),



São aqui fornecidos ainda métodos para preparar um composto da fórmula (Ia):



onde:

R^1 é alquila de C_1-C_6 ou cicloalquila de C_3-C_6 ;

R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, alquila de C_1-C_6 , cicloalquila de C_3-C_6 , $-OR^{12a}$, $-CF_3$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

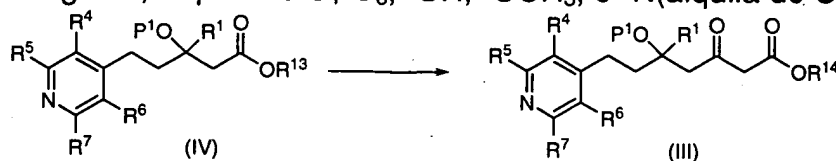
cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

- cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

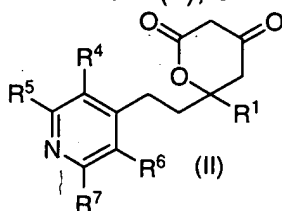
sendo que o dito método compreende:

a) tratar um composto da fórmula (IV), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos, P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, com uma combinação de reagentes, para produzir um composto da fórmula (III), onde R^{14} é alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte seleciona-

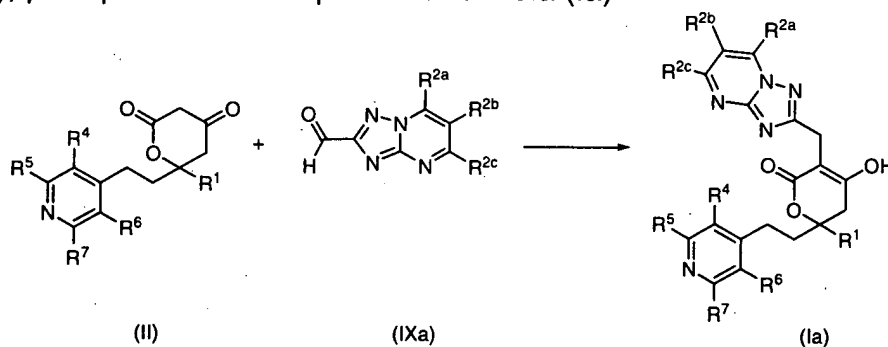
do entre halogênio, alquila de C₁-C₆, -OH, -OCH₃, e -N(alquila de C₁-C₆)₂;



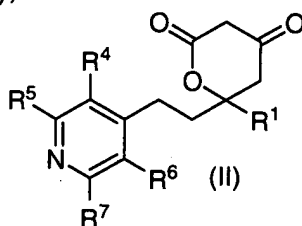
b) tratar o composto da fórmula (III) com um ácido ou uma base, para produzir um composto da fórmula (II); e



e) tratar o composto da fórmula (II) com um composto da fórmula (IXa), para produzir o composto da fórmula (Ia)



Em ainda outro aspecto, são fornecidos métodos para preparar um composto da fórmula (II),



onde:

R¹ é alquila de C₁-C₆ ou cicloalquila de C₃-C₆;

10 R⁴ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R⁵ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b}

15 R⁶ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

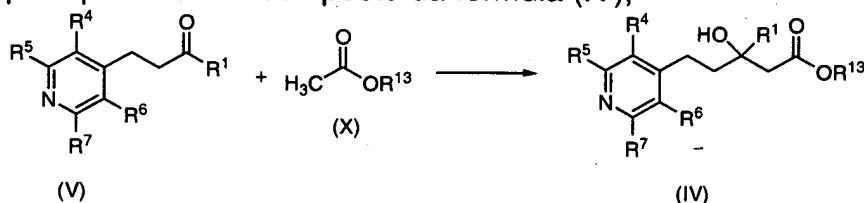
cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

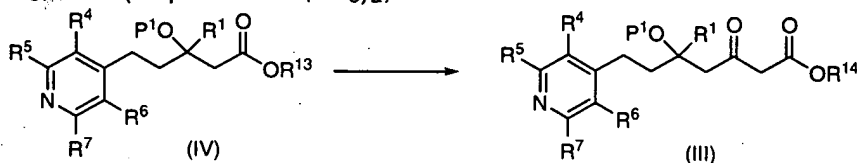
sendo que o dito método compreende:

a) tratar um composto da fórmula (V), onde R^1 está definido acima, com um ânion de um composto da fórmula (X), onde R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-\text{Si}(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-\text{CH}_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, e $-\text{N}(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, para produzir um composto da fórmula (IV);

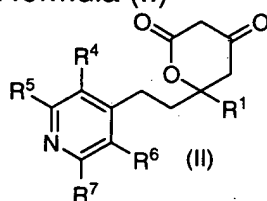


b) hidrolisar o composto da fórmula (IV) para produzir um composto da fórmula (IV), onde R^{13} é hidrogênio;

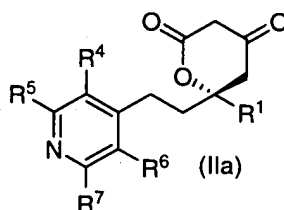
c) tratar o composto da fórmula (IV) com uma combinação de reagentes para produzir um composto da fórmula (III), onde P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e R^{14} é alquila de C_1-C_6 ou $-\text{CH}_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, e $-\text{N}(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$;



d) tratar o composto da fórmula (III) com um ácido ou uma base para produzir o composto da fórmula (II)

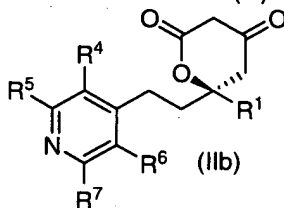


São fornecidos ainda os métodos nos quais o composto da fórmula (II) é (IIa):



5

ou onde o composto da fórmula (II) é (IIb):



Estão aqui incluídos também qualquer um dos métodos descritos acima, onde, no composto da fórmula (II):

R^1 é cicloalquila de C_3-C_6 ;

10 R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

15 R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

20 cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

5 Além disso, a presente invenção inclui os métodos descritos acima, onde, no composto da fórmula (II):

R^1 é cicloalquila de C_3-C_6 ;

R^4 é hidrogênio;

R^5 é alquila de C_1-C_6 ;

10 R^6 é hidrogênio;

R^7 é alquila de C_1-C_6 ;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

15 R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

20 cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

Estão incluídos também qualquer um dos métodos descritos acima, nos quais, no composto da fórmula (II):

R^1 é ciclopentila;

R^4 é hidrogênio;

25 R^5 é $-CH_2CH_3$;

R^6 é hidrogênio;

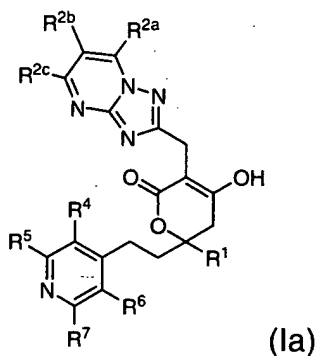
R^7 é $-CH_2CH_3$;

30 cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$; e

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 .

Em ainda outro aspecto da presente invenção são fornecidos métodos para preparar um composto da fórmula (Ia) enriquecido em termos
5 estereoisoméricos,



onde:

R^1 é alquila de C_1-C_6 ou cicloalquila de C_3-C_6 ;

R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, alquila de C_1-C_6 , cicloalquila de C_3-C_6 , $-OR^{12a}$, $-CF_3$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

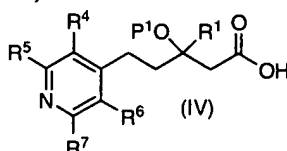
cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro

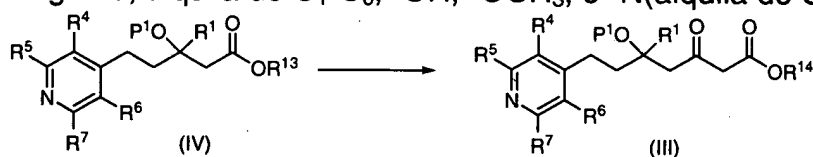
entre 0 e 5;

sendo que o dito método compreende:

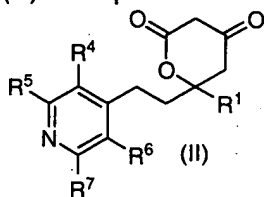
- a) tratar um composto da fórmula (IV), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, e P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, com uma base quiral não-racêmica, para produzir uma mistura de sais diastereoisoméricos;



- b) separar os ditos sais diastereoisoméricos uns dos outros;
- c) converter os ditos sais diastereoisoméricos separados em um composto da fórmula (IV) enriquecido em termos estereoisoméricos;
- d) tratar o composto da fórmula (IV) enriquecido em termos estereoisoméricos (IV), onde R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, com uma combinação de reagentes, para produzir um composto da fórmula (III) enriquecido em termos estereoisoméricos, onde R^{14} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$;

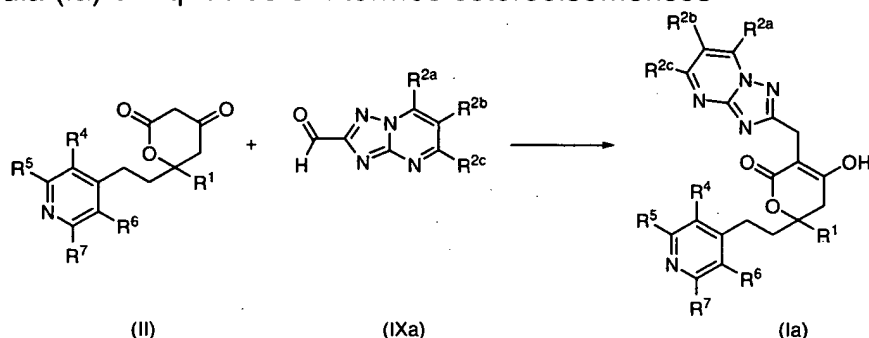


- e) tratar o composto da fórmula (III) enriquecido em termos estereoisoméricos, onde P^1 é hidrogênio, com um ácido ou uma base, para produzir o composto da fórmula (II) enriquecido em termos estereoisoméricos; e

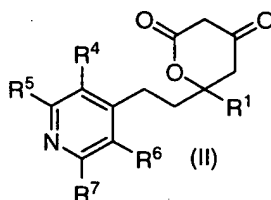


- f) tratar o composto da fórmula (II) enriquecido em termos este-

reoisoméricos com um composto da fórmula (IXa), para produzir o composto da fórmula (Ia) enriquecido em termos estereoisoméricos



Um outro aspecto da presente invenção fornece métodos para preparar um composto da fórmula (II) enriquecido em termos estereoisoméricos,



onde:

R^1 é alquila de C_1-C_6 ou cicloalquila de C_3-C_6 ;

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

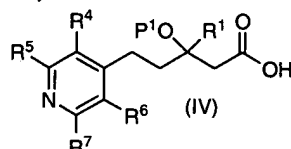
cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro

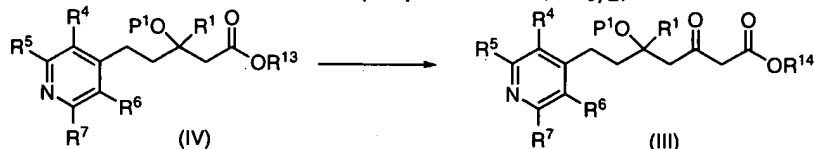
entre 0 e 5;

sendo que o dito método compreende:

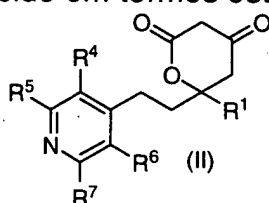
- a) tratar um composto da fórmula (IV), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui anteriormente definidos, e P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, com uma base quiral não-racêmica, para produzir uma mistura de sais diastereoisoméricos;



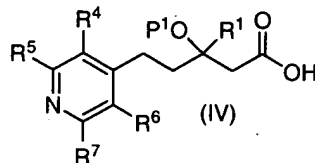
- b) separar os ditos sais diastereoisoméricos uns dos outros;
- c) converter os ditos sais diastereoisoméricos separados em um composto da fórmula (IV) enriquecido em termos estereoisoméricos;
- d) tratar o composto da fórmula (IV) enriquecido em termos estereoisoméricos, onde P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado e R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, com uma combinação de reagentes, para produzir um composto da fórmula (III) enriquecido em termos estereoisoméricos, onde R^{14} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$; e



- e) tratar o composto da fórmula (III) enriquecido em termos estereoisoméricos, onde P^1 é hidrogênio, com uma base, para produzir o composto da fórmula (II) enriquecido em termos estereoisoméricos



Em ainda outro aspecto da presente invenção são fornecidos métodos para preparar um composto da fórmula (IV) enriquecido em termos estereoisoméricos,



onde:

5 R^1 é alquila de C_1-C_6 ou cicloalquila de C_3-C_6 ;

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

10 R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

15 cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

20 cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ;

P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

sendo que o dito método compreende:

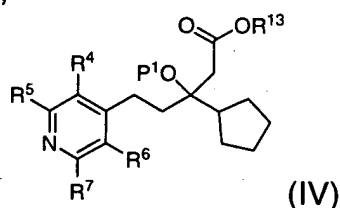
25 a) tratar um composto da fórmula (IV) com uma base quiral não-racêmica, para formar uma mistura de sais diastereoisoméricos;

b) separar os ditos sais diastereoisoméricos uns dos outros; e

c) converter os ditos sais diastereoisoméricos em um composto da fórmula (IV) enriquecido em termos estereoisoméricos.

Está incluído aqui também qualquer um dos métodos descritos acima, onde a dita base quiral não-racêmica é uma amina quiral não-racêmica; e onde a dita amina quiral não-racêmica é selecionada entre cis-1-amino-2-indanol, cinchonidina, 1-amino-indano, t-leucinol, 2-amino-1,2-difenil-etanol, alfa-metil-benzilamina, e 2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol; e onde a dita amina quiral não-racêmica é selecionada entre (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol, (-)-cinchonidina, (R)-1-amino-indano, (S)-t-leucinol, (1R,2S)-2-amino-1,2-difenil-etanol, (S)-alfa-metil-benzilamina, e (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol; e onde a dita amina quiral não-racêmica é (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, são fornecidos compostos da fórmula (IV),



onde:

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ;

R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou -

$\text{CH}_2(\text{arila de C}_6\text{-C}_{10})$, onde o dito grupo arila de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, e $-\text{N}(\text{alquila de C}_1\text{-C}_6)_2$;

P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado; e

- 5 cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

Estão ainda incluídos os compostos nos quais P^1 é $-\text{Si}(\text{alquila de C}_1\text{-C}_6)_3$ ou $-\text{CH}_2(\text{arila de C}_6\text{-C}_{10})$, onde o dito grupo arila de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre ha-
10 logênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, e $-\text{N}(\text{alquila de C}_1\text{-C}_6)_2$.

Estão incluídos também os compostos nos quais:

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, e $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$;

15 R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, e $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, e $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, e $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$;

- 20 cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de $\text{C}_3\text{-C}_6$;

R^{11} é $-\text{CN}$;

- 25 cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{13} é hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{Si}(\text{alquila de C}_1\text{-C}_6)_3$, ou $-\text{CH}_2(\text{arila de C}_6\text{-C}_{10})$, onde o dito grupo arila de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, e $-\text{N}(\text{alquila de C}_1\text{-C}_6)_2$;

- 30 P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

Em ainda outro aspecto, são compostos nos quais:

R^4 é hidrogênio;

R^5 é alquila de C_1-C_6 ;

R^6 é hidrogênio; e

5 R^7 é alquila de C_1-C_6 ;

São fornecidos ainda compostos nos quais:

R^4 é hidrogênio;

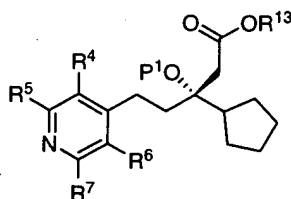
R^5 é $-CH_2CH_3$;

R^6 é hidrogênio;

10 R^7 é $-CH_2CH_3$; e

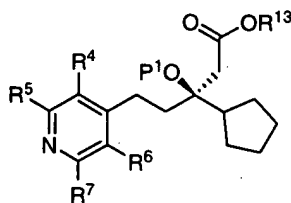
R^{13} é hidrogênio ou alquila de C_1-C_6 .

Em ainda outro aspecto da presente invenção, são fornecidos compostos da fórmula:



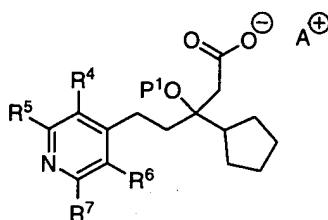
15 Estão incluídos também compostos nos quais P^1 é $-Si$ (alquila de C_1-C_6)₃ ou $-CH_2$ (arila de C_6-C_{10}), onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N$ (alquila de C_1-C_6)₂.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, os compostos são da fórmula:



20 Estão também aqui incluídos os compostos nos quais P^1 é $-Si$ (alquila de C_1-C_6)₃ ou $-CH_2$ (arila de C_6-C_{10}), onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N$ (alquila de C_1-C_6)₂.

25 Em um outro aspecto da presente invenção são fornecidos compostos da fórmula:



em que:

P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado;

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

5 R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

10 R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , - $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

R^{11} é $-CN$;

15 cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ;

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5; e

A^+ é um contra-íon apropriado.

20 Também incluídos aqui são tais compostos, em que P^1 é Si (alquil de C_1-C_6 alkyl)₃ ou $-CH_2$ (arila de C_6-C_{10}), em que o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado de halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N$ (alquil C_1-C_6)₂.

Estão aqui incluídos também os compostos nos quais:

25 P^1 é hidrogênio;

R^4 é hidrogênio;

R^5 é alquila de C_1-C_6 ;

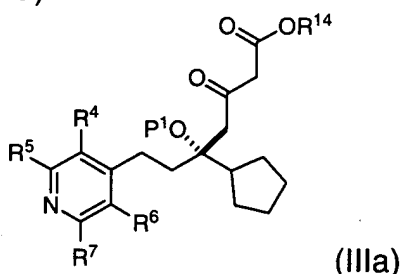
R^6 é hidrogênio;

R^7 é alquila de C_1-C_6 ; e

A^+ é um contra-íon apropriado.

Estão incluídos ainda quaisquer compostos descritos acima, nos
 quais o dito contra-íon apropriado é derivado de uma base amínica; e onde a
 dita base amínica é diciclohexilamina; ou onde a dita base amínica é uma
 base amínica quiral não-racêmica. Estão incluídos ainda os compostos nos
 quais a dita amina quiral não-racêmica é selecionada entre um enantiômero
 de cis-1-amino-2-indanol, cinchonidina, 1-amino-indano, t-leucinol, 2-amino-
 1,2-difeniletanol, alfa-metil-benzil-amina, e 2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-
 propanodiol; ou onde a dita base amínica quiral não-racêmica é selecionada
 entre (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol, (-)-cinchonidina, (R)-1-amino-
 indano, (S)-t-leucinol, (1R,2S)-2-amino-1,2-difenil-etanol, alfa-metil-
 benzilamina, e (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol; ou onde
 a dita base amínica quiral não-racêmica é (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-
 fenil)-1,3-propanodiol.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, são fornecidos
 compostos da fórmula (IIIa):



onde:

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , -
 (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , -
 (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , -
 (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , -
 (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

cada R⁹ e R¹⁰ é selecionado independentemente entre hidrogê-

nio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

5 cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ;

P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado;

R^{14} é alquila de C_1-C_6 ou $-CH_2$ (arila de C_6-C_{10}), onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N$ (alquila de C_1-C_6)₂; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

Estão incluídos aqui também os compostos nos quais P^1 é -
15 Si (alquila de C_1-C_6)₃ ou $-CH_2$ (arila de C_6-C_{10}), onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N$ (alquila de C_1-C_6)₂.

Estão aqui incluídos também os compostos nos quais:

20 R^4 é hidrogênio;

R^5 é alquila de C_1-C_6 ;

R^6 é hidrogênio;

R^7 é alquila de C_1-C_6 ;

P^1 é hidrogênio; e

R^{14} é hidrogênio ou alquila de C_1-C_6 .

25 Estão incluídos aqui também os compostos nos quais:

R^4 é hidrogênio;

R^5 é $-CH_2CH_3$;

R^6 é hidrogênio;

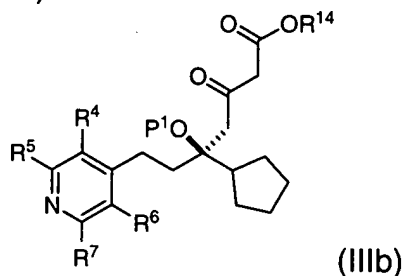
R^7 é $-CH_2CH_3$;

30 P^1 é hidrogênio; e

R^{14} é hidrogênio ou alquila de C_1-C_6 .

Em ainda outro aspecto da presente invenção, são fornecidos

compostos da fórmula (IIIb):



onde:

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

5 R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

10 R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

15 cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ;

P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado;

20 R^{14} é alquila de C_1-C_6 ou $-CH_2$ (arila de C_6-C_{10}), onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N$ (alquila de C_1-C_6)₂; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 to 5.

25 Estão incluídos aqui também os compostos nos quais P^1 é $-Si$ (alquila de C_1-C_6)₃ ou $-CH_2$ (arila de C_6-C_{10}), onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte seleciona-

do entre halogênio, alquila de C₁-C₆, -OH, -OCH₃, e -N(alquila de C₁-C₆)₂.

Estão aqui incluídos também os compostos nos quais:

R⁴ é hidrogênio;

R⁵ é alquila de C₁-C₆;

5 R⁶ é hidrogênio;

R⁷ é C₁-C₆ alquila;

P¹ é hidrogênio; e

R¹⁴ é hidrogênio ou alquila de C₁-C₆.

Estão aqui incluídos também os compostos nos quais:

10 R⁴ é hidrogênio;

R⁵ é -CH₂CH₃;

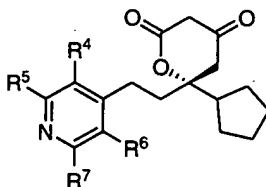
R⁶ é hidrogênio;

R⁷ é -CH₂CH₃;

P¹ é hidrogênio; e

15 R¹⁴ é hidrogênio ou alquila de C₁-C₆.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, são fornecidos compostos da fórmula:



onde:

20 R⁴ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R⁵ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R⁶ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

25 R⁷ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

cada R⁹ e R¹⁰ é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C₁-C₆, ou R⁹ e R¹⁰, em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C₃-C₆;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ;

5 R^{14} é hidrogênio ou alquila de C_1-C_6 ; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

Estão incluídos aqui também os compostos nos quais:

R^4 é hidrogênio;

10 R^5 é alquila de C_1-C_6 ;

R^6 é hidrogênio; e

R^7 é alquila de C_1-C_6 .

Estão incluídos aqui também os compostos nos quais:

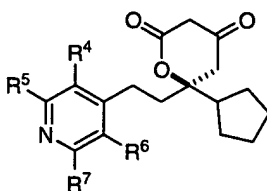
R^4 é hidrogênio;

15 R^5 é $-CH_2CH_3$;

R^6 é hidrogênio; e

R^7 é $-CH_2CH_3$.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, são fornecidos compostos da fórmula:



20 onde:

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

25 R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio

nio e alquila de C₁-C₆, ou R⁹ e R¹⁰, em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C₃-C₆;

cada R¹¹ é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, halogênio, -OR^{12a}, -CN, -CF₃, e -NR⁹R¹⁰;

5 cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C₁-C₆;

R¹⁴ é hidrogênio ou alquila de C₁-C₆; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

10 Estão incluídos aqui também os compostos nos quais:

R⁴ é hidrogênio;

R⁵ é alquila de C₁-C₆;

R⁶ é hidrogênio; e

R⁷ é alquila de C₁-C₆.

15 Estão incluídos aqui também os compostos nos quais:

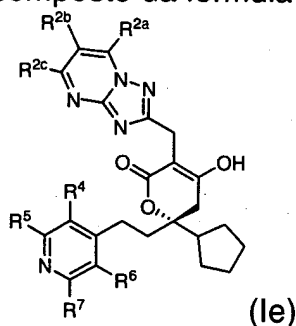
R⁴ é hidrogênio;

R⁵ é -CH₂CH₃;

R⁶ é hidrogênio; e

R⁷ é -CH₂CH₃.

20 Em ainda outro aspecto da presente invenção, são fornecidos métodos para preparar um composto da fórmula (Ie):



onde:

R^{2a}, R^{2b}, e R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, alquila de C₁-C₆, cicloalquila de C₃-C₆, -OR^{12a}, -

25 CF₃, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R⁴ é selecionado entre hidrogênio, alquila de C₁-C₆, - (CR⁹R¹⁰)_nR¹¹, -CF₃, halogênio, -OR^{12a}, -CN, e -NR^{12a}R^{12b};

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

5 R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

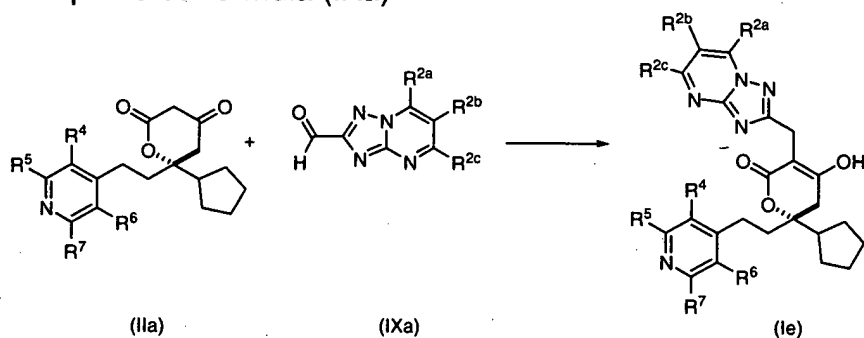
cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

10 cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

15 cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

sendo que o dito método compreende tratar um composto da fórmula (IIa), onde R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, com um composto da fórmula (IXa)



para produzir o composto da fórmula (Ie).

20 Estão incluídos aqui também os métodos nos quais:

R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, alquila de C_1-C_6 , cicloalquila de C_3-C_6 , $-OR^{12a}$, $-CF_3$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^4 é hidrogênio;

25 R^5 é alquila de C_1-C_6 ;

R^6 é hidrogênio;

R^7 é alquila de C_1-C_6 ; e

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 .

Estão incluídos aqui também os métodos nos quais:

5 R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, e alquila de C_1-C_6 ;

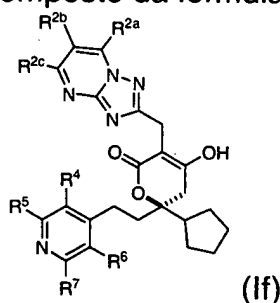
R^4 é hidrogênio;

R^5 é $-CH_2CH_3$;

R^6 é hidrogênio; e

10 R^7 é $-CH_2CH_3$.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, são fornecidos métodos para preparar um composto da fórmula (If):



onde:

15 R^{2a} , R^{2b} , and R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, alquila de C_1-C_6 , cicloalquila de C_3-C_6 , $-OR^{12a}$, $-CF_3$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

20 R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

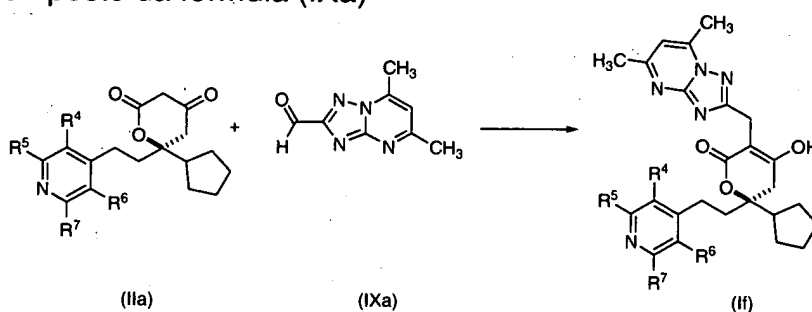
25 cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 , ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de C_3-C_6 ;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 ; e

5 cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

sendo que o dito método compreende tratar um composto da fórmula (IIa), onde R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, com um composto da fórmula (IXa)



10 para produzir o composto da fórmula (If).

Estão incluídos aqui também os métodos nos quais:

R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, alquila de C_1-C_6 , cicloalquila de C_3-C_6 , $-OR^{12a}$, $-CF_3$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

15 R^4 é hidrogênio;

R^5 é alquila de C_1-C_6 ;

R^6 é hidrogênio;

R^7 é alquila de C_1-C_6 ; e

20 cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de C_1-C_6 .

Estão incluídos aqui também os métodos nos quais:

R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, halogênio, e alquila de C_1-C_6 ;

R^4 é hidrogênio;

25 R^5 é $-CH_2CH_3$;

R^6 é hidrogênio; e

R^7 é $-CH_2CH_3$.

Fornece-se aqui ainda uma forma cristalina de (R)-6-ciclo-pentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]-triazol[1,5-a]-pirimidin-2-il)metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona. A dita forma cristalina apresenta qualquer um dos picos característicos no padrão de difração de raios X em pó, expressados em graus dois-teta, selecionados entre cerca de 7,1; ou
 5 cerca de 12,1; ou cerca de 16,1; ou cerca de 17,5; ou cerca de 23,5.

Em ainda outro aspecto, fornece-se uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona que apresenta picos
 10 característicos no padrão de difração de raios X em pó, expressos em graus dois-teta, selecionados entre cerca de 7,1 a cerca de 12,1; ou cerca de 7,1 a cerca de 16,1; ou cerca de 7,1 a cerca de 17,5; ou cerca de 7,1 a cerca de 23,5; ou cerca de 12,1 a cerca de 16,1; ou cerca de 12,1 a cerca de 17,5; ou cerca de 12,1 a cerca de 23,5; ou cerca de 16,1 a cerca de 17,5; ou cerca de
 15 16,1 a cerca de 23,5; ou cerca de 17,5 a cerca de 23,5.

Em ainda outro aspecto, fornece-se uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, que apresenta picos
 20 característicos no padrão de difração de raios X em pó, expressos graus dois-teta, selecionados entre cerca de 7,1, cerca de 12,1 a cerca de 16,1; ou cerca de 7,1, cerca de 12,1, a cerca de 17,5; ou cerca de 7,1, cerca de 12,1, a cerca de 23,5; ou cerca de 12,1, cerca de 16,1, a cerca de 17,5; ou cerca de 12,1, cerca de 16,1, a cerca de 23,5; ou cerca de 16,1, cerca de 17,5, a cerca de 23,5; ou cerca de 7,1, cerca de 17,5, a cerca de 23,5; ou cerca de
 25 7,1, cerca de 12,1, a cerca de 23,5; ou cerca de 7,1, cerca de 16,1, e cerca de 23,5.

Em ainda outro aspecto, fornece-se uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, que apresenta picos
 30 característicos no padrão de difração de raios X em pó, expressos em graus dois-teta, de cerca de 7,1, cerca de 12,1, cerca de 16,1, cerca de 17,5, a cerca de 23,5.

Fornece-se aqui também uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, que apresenta picos característicos no espectro de RMN no estado sólido, expressos em ppm, em cerca de 154,6, cerca de 153,0, cerca de 151,2, cerca de 146,4, cerca de 146,0, cerca de 121,6, cerca de 120,4, cerca de 119,7, cerca de 118,8, cerca de 110,2, cerca de 100,7, a cerca de 100,3.

Em outra modalidade, fornece-se uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, que apresenta uma temperatura de fusão na faixa entre cerca de 162 °C a cerca de 165 °C.

Fornece-se aqui também uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, que apresenta qualquer combinação de qualquer número de picos característicos no padrão de difração de raios X em pó, descritos acima, e qualquer número de picos característicos no espectro de RMN no estado sólido, descritos acima. Por exemplo, em uma modalidade, fornece-se uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, que apresenta um pico característico no padrão de difração de raios X em pó, expresso em graus dois-theta, em cerca de 7,1, e um pico no espectro de RMN no estado sólido, expresso em ppm, em cerca de 154,6.

Em ainda outra modalidade, fornece-se uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, que apresenta um pico característico no padrão de difração de raios X em pó, expresso em graus dois-theta, em cerca de 7,1, um pico no espectro de RMN no estado sólido, expresso em ppm, em cerca de 154,6, e uma temperatura de fusão na faixa entre cerca de 162 °C a cerca de 165 °C.

A invenção refere-se também a um método para o tratamento do vírus da hepatite C (HCV) em um mamífero infectado com HCV, tal como um

ser humano, compreendendo administrar ao dito mamífero uma quantidade de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que é eficaz no tratamento de HCV. Em outras modalidades, são fornecidos métodos nos quais a dita forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona apresenta qualquer um dos picos característicos no padrão de difração de raios X em pó, expresso em graus dois-teta, selecionado entre cerca de 7,1; 10 ou cerca de 12,1; ou cerca de 16,1; ou cerca de 17,5; ou cerca de 23,5.

Em outro aspecto da presente invenção, são fornecidos métodos para o tratamento de um mamífero, tal como um ser humano, que sofre de infecção com o vírus da hepatite C, compreendendo administrar ao dito mamífero uma quantidade inibidora do vírus da hepatite C de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Em outras modalidades, são fornecidos métodos nos quais a dita forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona apresenta qualquer um dos picos característicos no padrão de difração de raios X em pó, expresso em graus dois-teta, selecionado entre cerca de 7,1; ou cerca de 12,1; ou cerca de 16,1; ou cerca de 17,5; ou cerca de 23,5.

São fornecidas aqui também composições farmacêuticas que compreendem uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em outras modalidades, são fornecidas composições farmacêuticas nas quais a dita forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona apresenta qualquer um dos picos característicos de um padrão de difração de raios X em pó, expresso em graus

dois-teta, selecionado entre cerca de 7,1; ou cerca de 12,1; ou cerca de 16,1; ou cerca de 17,5; ou cerca de 23,5.

São aqui fornecidas ainda composições farmacêuticas para o tratamento do vírus da hepatite C (HCV) em um mamífero, tal como um ser humano, compreendendo uma quantidade de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, que é eficaz para tratar o vírus da hepatite C em um mamífero infectado, e um veículo farmacêuticamente aceitável. Em outras modalidades, são fornecidas composições farmacêuticas nas quais a dita forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona apresenta qualquer um dos picos característicos no padrão de difração de raios X em pó, expresso em graus dois-teta, selecionado entre cerca de 7,1; ou cerca de 12,1; ou cerca de 16,1; ou cerca de 17,5; ou cerca de 23,5.

A presente invenção refere-se também a métodos para inibir a replicação do vírus da hepatite C em um mamífero infectado com HCV, tal como um ser humano, compreendendo administrar ao dito mamífero uma quantidade inibidora do vírus da hepatite C de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Em outras modalidades são fornecidos métodos nos quais a dita forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona apresenta qualquer um dos picos característicos no padrão da difração de raios X em pó, expresso em graus dois-teta, selecionado entre cerca de 7,1; ou cerca de 12,1; ou cerca de 16,1; ou cerca de 17,5; ou cerca de 23,5.

A presente invenção refere-se também ao uso de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na preparação de um medicamento

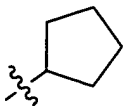
para o tratamento de um mamífero que sofre de infecção com o vírus da hepatite C. O medicamento pode compreender uma quantidade inibidora do vírus da hepatite C de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo ou veículos farmaceuticamente aceitáveis. Em outras modalidades, são fornecidos medicamentos nos quais a dita forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona apresenta qualquer um dos picos característicos no padrão de difração de raios X em pó, expresso em graus dois-teta, selecionado entre cerca de 7,1; ou cerca de 12,1; ou cerca de 16,1; ou cerca de 17,5; ou cerca de 23,5.

Como aqui utilizados, os termos "compreender" e "incluir" são utilizados no seu sentido amplo não-limitativo.

O termo "hidrogênio," como aqui utilizado, significa um substituinte "-H."

O termo "alquila de C₁-C₆", como aqui utilizado, significa radicais de hidrocarbonetos monovalentes saturados, tendo grupamentos lineares ou ramificados, e contendo entre 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos desses grupos incluem, porém sem limitações, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, e similares.

O termo "cicloalquila de C₃-C₈", como aqui utilizado, significa uma estrutura anelar monocíclica ou policíclica fundida ou espiro policíclica, saturada ou parcialmente saturada, tendo um total de entre 3 e 8 átomos de carbono no anel (mas nenhum heteroátomo). As cicloalquilas exemplificativas incluem ciclo-propila, ciclo-butila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, $\square$ damantine, e grupos similares. O "ciclopentila," como aqui utilizado, significa um grupo cicloalquila constituído de 5 átomos de carbono e 9 átomos de hidrogênio e pode ser representado pela fórmula química



O termo "arila de C₆-C₁₀", como aqui utilizado, significa um grupo

derivado de um hidrocarboneto aromático pela remoção de um hidrogênio e contendo um total de 6 a 10 átomos de carbono. O termo "fenila" e o símbolo "Ph", como aqui utilizados, referem-se a um grupo C_6H_5 .

5 O termo "halogênio", como aqui utilizado, significa flúor, cloro, bromo, ou iodo. O termo "flúor" significa fluorado, "cloro" significa clorado, "bromo" significa bromado e "iodo" significa iodado.

O termo "cyano" significa um grupo $-C\equiv N$, onde há uma ligação tripla entre o átomo de carbono e o átomo de nitrogênio. Um grupo ciano é aqui representado também como "-CN".

10 O termo "trifluormetila" significa um grupo $-CF_3$.

O termo "tratar", como aqui utilizado com relação a uma transformação química ou uma série de transformações químicas, refere-se a um processo ou processos químicos nos quais dois ou mais reagentes são colocados em contato entre si para efetuar uma reação, mudança ou transformação química. Por exemplo, quando um reagente A e um reagente B são colocados em contato entre si para produzir um novo composto ou compostos químicos C, A é dito como tendo sido "tratado" com B para produzir C.

15

O "proteger", como aqui utilizado, refere-se a um processo no qual um grupo funcional em um composto químico é mascarado seletivamente por um grupo funcional não-reativo, para permitir que uma reação ou reações ocorram em outro ponto no dito composto químico. Tais grupos funcionais não-reativos são aqui denominados "grupos protetores". Por exemplo, o termo "grupo protetor de hidroxila", como aqui utilizado, refere-se aos grupos que são capazes de mascarar seletivamente a reatividade de um grupo hidroxila ($-OH$). O termo "grupo protetor apropriado", como aqui utilizado, refere-se aos grupos protetores que são úteis na preparação dos compostos da presente invenção. Esses grupos são geralmente capazes de serem introduzidos e removidos seletivamente usando condições brandas de reação que não interferem com outras porções dos compostos em questão.

20

25 Os grupos protetores que são apropriados para uso nos processos e métodos da presente invenção são conhecidos pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, os grupos protetores apropriados para um grupo $\square$ *damantine*

30

(-OH) incluem, porém sem limitações, trialquil-silil-éteres (tal como $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), alquil-éteres (tal como $-\text{CH}_3$), benzil-éteres não-substituídos e substituídos (tais como $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e para-metoxibenzil-éter). As propriedades químicas desses grupos protetores, os métodos para sua introdução e sua
 5 remoção podem ser encontrados, por exemplo, in T. Greene e P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª edição), John Wiley & Sons, NY (1999). Os termos "deprotegendo", "desprotegido" ou "desproteger", como aqui utilizados, significam o processo para remover um grupo protetor de um composto.

10 Os termos "hidrolisar", "hidrolisando", "hidrólise" e "hidrolisado", como aqui utilizados, referem-se a uma reação química na qual um éster, uma amida, ou ambos, são convertido em seus correspondentes derivados ácidos carboxílicos, através da ação de um próton (H^+) ou ânion hidroxila ($-\text{OH}$), tal como estaria presente em solução ácida ou básica.

15 O termo "grupo de saída", como aqui utilizado, refere-se a um grupo químico funcional que geralmente permite que uma reação de substituição nucleofílica ocorra no átomo ao qual ele está anexado. Por exemplo, em cloretos de ácidos da fórmula $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{R}$, onde R é alquila, arila, ou heterocíclico, o grupo $-\text{Cl}$ é referido geralmente como um grupo de saída porque ele
 20 permite que reações de substituição nucleofílicas ocorram no carbono da carbonila ao qual ele está anexado. Os grupos de saída apropriados são conhecidos pelos versados nessas técnicas e podem incluir halogenetos, heterociclos aromáticos, ciano, grupos amino (geralmente sob condições ácidas), grupos amônio, grupos alcóxido, grupos carbonato, grupos
 25 $\square$ damantine, e $\square$ damantine, que foram ativados por reação com compostos tais como carbodiimidas. Por exemplo, os grupos de saída apropriados podem incluir, porém sem limitações, grupos cloreto, brometo, iodeto, ciano, imidazol, e $\square$ damantine, que foram deixados reagir com uma carbodiimida, tal como diciclo-hexilcarbodiimida (opcionalmente na presença de um aditivo
 30 tal como hidroxibenzotriazol) ou um derivado de carbodiimida.

O termo "combinação de reagentes" significa um reagente químico, ou mais do que um reagente quando necessário, que pode ser usado

para efetuar uma reação química desejada. A escolha de um reagente específico, ou combinação de reagentes, dependerá de fatores conhecidos pelos versados nessas técnicas, e incluem, porém sem limitações, a identidade dos reagentes, a presença de outros grupos funcionais nos reagentes, o sol-
5 vente ou solventes usados em uma reação química específica, a temperatura na qual a reação química vai ser realizada, e o método ou métodos de purificação do produto da reação química. A escolha de um reagente, ou combinação de reagentes, necessário para efetuar uma reação química específica é do conhecimento dos versados nessas técnicas, e essa escolha
10 pode ser feita sem experimentação excessiva. Na presente invenção, os compostos da fórmula (IV) podem ser tratados, por exemplo, com um ânion de um derivado malonato, tal como um éster malonato. Por exemplo, os compostos da fórmula (IV) podem ser tratados com um éster malonato de magnésio, malonato de etil-magnésio, para produzir um composto da fórmula (III). Nesse caso, o éster malonato de magnésio seria denominado "rea-
15 gente". Caso o éster malonato de magnésio tivesse sido preparado *in situ* e usado sem isolamento ou purificação adicional, ele seria denominado "combinação de reagentes."

O termo "base", como aqui utilizado, significa uma assim denominada base de Bronsted-Lowry. Uma base de Bronsted-Lowry é um re-
20 gente que é capaz de aceitar um próton (H^+) de um ácido presente em uma mistura reativa. Os exemplos de bases de Bronsted-Lowry incluem, porém sem limitações, bases inorgânicas tais como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de po-
25 tássio, hidróxido de potássio e carbonato de cério, bases orgânicas tais como trietil-amina, diisopropil-etil-amina, diisopropil-amina, diciclo-hexil-amina, morfolina, pirrolidona, piperidina, piridina, 4-N,N-dimetil-amino-piridina (DMAP), e imidazol.

O termo "ácido", como aqui utilizado, refere-se ácidos de Brons-
30 ted-Lowry e Lewis. Os ácidos de Bronsted-Lowry são os compostos ou reagentes que são capazes de doar um próton (H^+) para uma base presente em uma mistura reativa. Os ácidos de Bronsted-Lowry incluem ácidos inorgâni-

cos e orgânicos. Os ácidos inorgânicos incluem, porém sem limitações, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, e ácido nítrico. Os ácidos orgânicos incluem, porém sem limitações, ácidos sulfônicos (tais como ácido metanossulfônico, ácido trifluor-metanossulfônico, e ácido tósico), e ácidos carboxílicos (ácido fórmico, ácido acético, e ácido benzóico). Um ácido de Lewis é um composto químico que é capaz de aceitar um par de elétrons de uma base de Lewis correspondente, para formar um assim denominado aduto de Lewis por coordenação. Uma base de Lewis é um composto químico que é capaz de doar um par de elétrons para um ácido de Lewis correspondente. Os ácidos de Lewis apropriados incluem, porém sem limitações, cloreto de alumínio (III), cloreto de titânio (II), cloreto de titânio (IV), cloreto de estanho (II), e cloreto de estanho (IV).

O termo "base quiral não-racêmica", como aqui utilizado, significa um composto básico que pode existir em uma forma enantiomérica e não está presente em uma quantidade igual ao seu enantiômero oposto correspondente. Por exemplo, o composto 2-fenil-glicinol existe como dois enantiômeros com configuração oposta, os assim denominados enantiômeros (R) e (S). Caso os enantiômeros (R) e (S) estejam presentes em quantidades iguais, esta mistura é dita como sendo "racêmica". Entretanto, caso um enantiômero esteja presente em uma quantidade maior do que o outro, a mistura é dita como sendo "não-racêmica".

O termo "estereoisômeros" refere-se a compostos que têm constituição química idêntica, mas diferem quanto ao arranjo de seus átomos ou grupos no espaço. Especificamente, o termo "enantiômeros" refere-se a dois estereoisômeros de um composto, que são imagens especulares que não se sobrepõem. Os termos "racêmico" or "mistura racêmica", como aqui utilizados, referem-se a uma mistura 1:1 de enantiômeros de um composto específico. O termo "diastereoisômeros", por outro lado, refere-se à relação entre um par de estereoisômeros que compreendem dois ou mais centros assimétricos e não são imagens especulares um do outro.

O termo "produto enriquecido em termos estereoquímicos", quando aqui utilizado, refere-se a um produto de reação no qual um estere-

oisômero específico está presente em uma quantidade maior estatisticamente significativa em relação aos outros produtos estereoisoméricos possíveis. Por exemplo, um produto que compreende mais do que um enantiômero do que outro constituiria um produto enriquecido em termos estereoquímicos. Similarmente, um produto que compreende mais de um diastereoisômero do que outros também constituiria um produto enriquecido em termos estereoquímicos. Os métodos e processos aqui contidos são ditos como produzindo um produto "enriquecido em termos estereoquímicos". Nesses casos, os métodos e processos aqui contidos começam com uma mistura de compostos estereoisoméricos nos quais todos estereoisômeros possíveis estão presentes em uma quantidade quase igual e produzem um produto no qual menos um estereoisômero está presente em uma quantidade estatisticamente significativa maior do que os outros.

O termo "diastereoisomérico", como aqui utilizado, refere-se à relação entre um par de estereoisômeros que compreendem dois ou mais centros assimétricos e são imagens especulares que não se sobrepõem. As expressões "sal diastereoisomérico" ou "sais diastereoisoméricos", como aqui utilizadas, significam um sal de um composto diastereoisomérico, onde "diastereoisômero" é como aqui definido.

O termo "racêmica", como aqui utilizado, significa uma composição que compreende uma razão 1:1 de enantiômeros. O termo "escalêmica", como aqui utilizado, significa uma composição que compreende uma quantidade desigual de enantiômeros. Por exemplo, uma composição que compreende uma mistura 1:1 dos enantiômeros (R) e (S) de um composto da presente invenção é denominada uma composição ou mistura racêmica. Como um exemplo adicional, uma composição que compreende uma mistura 2:1 de enantiômeros (R) e (S) de um composto da presente invenção é denominada uma composição ou mistura escalêmica. Contempla-se especificamente que os métodos da presente invenção podem ser usados vantajosamente para preparar um composto escalêmico da presente invenção de um composto racêmico da presente invenção.

Os termos "resolução" e "resolver" significam um método para

separar fisicamente compostos estereoisoméricos a de uma mistura de estereoisômeros, tal como uma mistura racêmica que compreende dois enantiômeros de um composto específico. Como aqui utilizados, os termos "resolução" e "resolver" significam resolução parcial e completa.

5 Os termos "separar" ou "separados", como aqui utilizados, significam um processo para isolar fisicamente pelo menos dois compostos químicos diferentes um do outro. Por exemplo, caso uma reação química ocorra e produza pelo menos dois produtos, (A) e (B), o processo para isolar (A) e (B) um do outro é denominado "separar" (A) e (B). Contempla-se especificamente que as separações da presente invenção podem ser parciais ou
10 completas, como determinado por técnicas analíticas conhecidas pelos versados nessas técnicas, e por técnicas aqui descritas.

O termo "converter", como aqui utilizado, significa deixar que uma reação ocorra com um material ou materiais de partida para produzir
15 um produto químico diferente. Por exemplo, caso os reagentes químicos, (A) e (B), são deixados reagir entre si para produzir o produto (C), os materiais de partida (A) e (B) podem ser ditos como tendo sido convertidos no produto (C), ou pode ser dito que (A) foi convertido em (C), ou que (B) foi convertido em (C).

20 O termo "contra-íon apropriado", como aqui utilizado, significa um íon ou íons com carga oposta ao íon presente no composto ou compostos da invenção, de tal modo que o complexo ou sal global tenha uma carga neutra. Por exemplo, caso o composto da presente invenção contenha uma carga global negativa de menos um (-1), um contra-íon apropriado seria um
25 com uma carga global positiva de mais um (+1), o que produziria uma carga global neutra do complexo ou sal. Os exemplos de contra-íons positivos (+) apropriados incluem, porém sem limitações, o íon de sódio (Na^+), íon de potássio (K^+), íon de cério (Cs^+), e aminas protonadas (tais como trietil-amina protonada, diciclohexilamina protonada, morfolina protonada, ou piridina protonada). Alternativamente, caso o composto da invenção contenha uma car-
30 ga global positiva de mais um (+1), um contra-íon apropriado seria um com uma carga global negativa de menos um (-1), o que produziria uma carga

global neutra do complexo ou sal. Os exemplos de contra-íons negativos (-) apropriados incluem, porém sem limitações, fluoreto (F^-), cloreto (Cl^-), brometo (Br^-), iodeto (I^-), hidróxido (OH^-), e acetato ($^-O-C(O)CH_3$). É possível também que o contra-íon apropriado nos compostos da presente invenção, incluindo os compostos usados nos métodos da presente invenção, possa ter mais do que uma única carga associada com eles. Por exemplo, caso o composto da invenção contenha uma carga negativa de menos um (-1), o contra-íon apropriado pode conter uma carga mais dois (+2), de tal modo que dois compostos da invenção com cargas negativas de menos um estejam associados com um contra-íon apropriado. Os exemplos de contra-íons apropriados com carga positiva maior do que um incluem, porém sem limitações, cálcio (Ca^{2+}). Finalmente, contempla-se também que os compostos da presente invenção possam conter mais do que uma carga, de tal modo que possa ser requerido um contra-íon apropriado para produzir um complexo ou sal com carga global neutra. Por exemplo, o composto da presente invenção pode conter mais que uma carga negativa de menos um (-1), de tal modo que dois contra-íons cada um com uma carga de mais um (+1), sejam necessários para produzir um complexo ou sal com carga global neutra.

O termo "substituído" significa que um grupo ou grupamento especificado possui um ou mais substituintes. O termo "não-substituído" significa que o grupo especificado não possui qualquer substituinte. O termo "opcionalmente substituído" significa que o grupo especificado é não-substituído ou substituído com um ou mais substituintes.

As soluções dos compostos estereoisoméricos individuais da presente invenção podem girar no plano de polarização da luz. O uso de um símbolo "(+)" ou "(-)" na denominação de um composto da invenção indica que uma solução de um estereoisômero específico gira o plano da luz polarizada na direção (+) ou (-), medindo usando técnicas conhecidas pelos versados nessas técnicas.

O termo "HCV," como usado aqui, refere-se ao vírus da Hepatite C.

Os termos "inibir o vírus da hepatite C" e "inibir a replicação do

vírus da hepatite C" significam inibir a replicação do vírus da hepatite C *in vitro* ou *in vivo*, tal como em um mamífero, tal como um ser humano, colocando o vírus da hepatite C em contato com uma quantidade inibidora do HCV de um composto da presente invenção, ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável. Tal inibição pode ocorrer *in vivo*, tal como em um mamífero, como um ser humano, administrando ao mamífero uma quantidade inibidora do vírus da hepatite C de um composto da presente invenção. A quantidade de um composto da presente invenção, necessária para inibir a replicação do vírus HCV *in vitro* ou *in vivo*, tal como em um mamífero, como um ser humano, pode ser determinada usando métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, uma quantidade de um composto da invenção pode ser administrada a um mamífero, isoladamente ou como parte de uma formulação farmacologicamente aceitável. Amostras de sangue podem ser então retiradas do mamífero e a quantidade do vírus da hepatite C na amostra pode ser quantificada usando métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas. Uma redução na quantidade do vírus da hepatite na amostra em comparação com a quantidade encontrada no sangue antes da administração de um composto da invenção representaria a inibição da replicação do vírus da hepatite C no mamífero. A administração de um composto da invenção ao mamífero pode ser na forma de uma dose única ou uma série de doses durante dias sucessivos.

O termo "agente inibidor de HCV", como aqui utilizado, significa uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropirano-2-ona, ou seu sal farmacologicamente aceitável.

O termo "quantidade inibidora de HCV", como aqui utilizado, refere-se a uma quantidade de um composto da presente invenção, que é suficiente para inibir a replicação do vírus da hepatite C, quando administrada a um mamífero, tal como um ser humano.

O termo "quantidade inibidora de HCV polimerase", como aqui utilizado, significa uma quantidade de um composto da presente invenção, que é suficiente para inibir a função da enzima polimerase do vírus da hepa-

tite C, quando o composto é colocado em contato com a enzima.

O termo "tratar", como aqui utilizado com relação ao tratamento de mamíferos infectados com HCV, a menos que diferentemente indicado, significa reverter, aliviar, inibir a progressão, ou prevenir o distúrbio ou condição à qual o termo se aplica, ou de um ou mais sintomas desse distúrbio ou condição. O termo "tratamento", como aqui utilizado, a menos que diferentemente indicado, refere-se ao ato de tratar como "tratar" está definido imediatamente acima.

A expressão "sal ou sais farmaceuticamente acetáveis", como aqui utilizada, a menos que diferentemente indicado, inclui sais de grupos ácidos ou básicos, que podem estar presentes nos compostos da presente invenção. Os compostos da presente invenção, que são básicos por natureza, são capazes de formar uma ampla série de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar os sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos básico da presente invenção são aqueles que formam sais de adição de ácidos atóxicos, isto é, os sais que contêm ânions farmacologicamente aceitáveis, tais como os sais acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bilartarato, borato, brometo, $\square$ -*damanti* de cálcio, cansilato, carbonato, clorato, clavulanato, citrato, dicloridrato, $\square$ -*damantine*, edisliato, estolato, esilato, etil-succinato, fumarato, gliceptato, gliconato, glutamato, glicolil-arsanilato, hexil-resorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, methilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, $\square$ -*damantine*/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiododo, e valerato.

As expressões "quantidade terapeuticamente eficaz", "quantidade eficaz" e "quantidade inibidora de HCV", pretendem significar a quantidade de um agente da invenção, que, quando administrada a um mamífero, que necessita de tratamento, é suficiente para efetuar o tratamento da injúria ou das condições doentias aliviadas pela inibição da replicação do RNA de

HCV, tal como quanto à potencialização de terapias anticâncer ou inibição da neurotoxicidade conseqüente a acidente vascular cerebral, traumatismo craniano, e doenças neurodegenerativas. A quantidade de um dado agente inibidor de HCV, usada no método da invenção, que será terapeuticamente eficaz, dependerá de vários fatores, tais como o agente inibidor de HCV específico, a condição doentia e sua gravidade, a identidade e as características do que necessita dela, quantidade esta que pode ser determinada rotineiramente pelos versados nessas técnicas.

Breve Descrição dos Desenhos

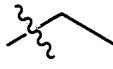
10 A Figura 1 é um padrão da difração de raios X em pó, representativo de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona.

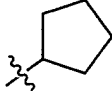
15 A Figura 2 é um espectro de RMN em estado sólido, representativo de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona.

20 A Figura 3 é uma varredura da calorimetria diferencial de varredura de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona.

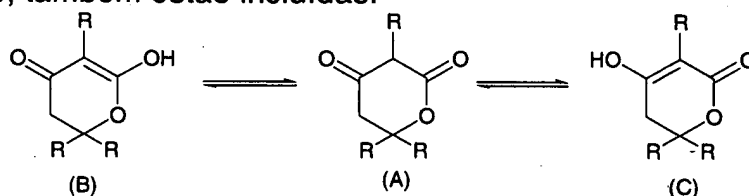
DESCRIÇÃO DETALHADA

De acordo com a convenção usada nessas técnicas, o símbolo  é usado em fórmulas estruturais neste relatório descritivo para representar a ligação que é o ponto de anexação do grupamento ou do substituinte ao núcleo ou à estrutura da cadeia principal. De acordo com outra convenção, em algumas fórmulas estruturais este relatório descritivo, os átomos de carbono e seus átomos de hidrogênio ligados não são representados explicitamente, por

exemplo,  representa um grupo metila,  representa um grupo

30 etila,  representa um grupo ciclopentila, etc.

Os compostos da presente invenção podem existir em várias formas tautoméricas. Por exemplo, um composto da invenção pode existir em uma forma na qual duas cetonas estão presentes em um anel do composto, como ilustrado em (A) abaixo. Alternativamente, os compostos da presente invenção podem existir em pelo menos duas formas diferentes de enol, como ilustrado nos compostos (B) e (C) abaixo. Estas três formas podem estar em equilíbrio e os compostos da invenção podem existir em mais do que uma destas formas ao mesmo tempo. Por exemplo, em um composto específico da invenção, uma certa porcentagem das moléculas pode estar presente na forma (A), enquanto que o restante está presente na forma (B) ou na forma (C). Tal forma predomina em um composto específico da invenção depende de vários fatores que incluem, porém sem limitações, se o composto está na forma sólida, líquida ou cristalina, se o composto está dissolvido em um solvente e a identidade do solvente, a temperatura do meio ambiente e a umidade relativa. Contempla-se especificamente que, quando os compostos da presente invenção são obtidos em uma forma específica, a forma (A) por exemplo, todas as formas tautoméricas, as formas (B) e (C) por exemplo, também estão incluídas.



Os compostos da presente invenção podem ter átomos de carbono assimétricos. As ligações carbono-carbono dos compostos da presente invenção podem ser representadas usando uma linha cheia (—), uma cunha cheia (▴), ou uma cunha pontilhada (⋯). O uso de uma linha cheia para representar ligações a átomos de carbono assimétricos indica que todos os estereoisômeros possíveis nesse átomo de carbono estão incluídos. O uso de uma cunha cheia ou pontilhada para representar ligações a átomos de carbono assimétricos indica que apenas o estereoisômero ilustrado está incluído. É possível que os compostos da invenção possam conter mais do que um átomo de carbono assimétrico. Nestes compostos, o uso de uma linha cheia para representar ligações a átomos de carbono assimétricos indi-

ca que todos estereoisômeros possíveis estão incluídos. O uso de uma linha cheia para representar ligações a um ou mais átomos de carbono assimétricos em um composto da invenção, e o uso de uma cunha cheia ou pontilhada para representar ligações a outros átomos de carbono assimétricos no mesmo composto indica que uma mistura de diastereoisômeros está presente.

As misturas diastereoisoméricas podem ser separadas em seus diastereoisômeros individuais na base de suas diferenças físicas e químicas por métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas, por exemplo, por cromatografia ou cristalização fracionada. Os enantiômeros podem ser separados convertendo as misturas enantioméricas em uma mistura diastereoisomérica pela reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, uma base quiral não-racêmica), separando os diastereoisômeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando) os diastereoisômeros individuais dos enantiômeros puros correspondentes. Todos esses isômeros, incluindo as misturas diastereoisoméricas e os enantiômeros puros são considerados parte da invenção.

Alternativamente, os compostos estereoisoméricos individuais da presente invenção podem ser preparados em uma forma enriquecida em termos enantioméricos por síntese assimétrica. A síntese assimétrica pode ser realizada usando técnicas conhecidas pelos versados nessa técnica, tal como o uso de matérias-primas assimétricas que estão disponíveis no mercado ou podem ser preparadas facilmente usando métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas, o uso de auxiliares assimétricos que podem ser removidos ao completar a síntese, ou a resolução de compostos intermediários usando métodos enzimáticos. A escolha desse método dependerá de fatores que incluem, porém sem limitações, a disponibilidade de matérias-primas, a eficiência relativa de um método, e se esses métodos são úteis para os compostos da invenção que contêm grupos funcionais específicos. Essas escolhas estão dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas.

Além disso, um "processo estereosseletivo" é um que produz um

estereoisômero específico de um produto de reação em detrimento de outros estereoisômeros possíveis daquele produto. A estereosseletividade é quantificada geralmente como "excesso enantiomérico" (ee), definido da seguinte maneira: [% de excesso enantiomérico A(ee)=(% do enantiômero A)-(5 % do enantiômero B)], onde A e B são produtos enantioméricos formados a partir das matérias-primas.

Quando os compostos da presente invenção contêm átomos de carbono assimétricos, os sais, pró-fármacos e solvatos derivados podem existir como estereoisômeros individuais, racematos, e/ou mistura de enantiômeros e/ou diastereoisômeros. Todos estes estereoisômeros individuais, racematos, e suas misturas estão dentro do âmbito da presente invenção.

Como entendido geralmente pelos versados nessas técnicas, um composto opticamente puro é um que é puro em termos enantioméricos. De preferência, um composto opticamente puro de acordo com a presente invenção compreende pelo menos 90% de um único estereoisômero (80% de excesso enantiomérico), mais preferivelmente pelo menos 95% (90% de excesso enantiomérico), ainda mais preferivelmente pelo menos 97,5% (95% de excesso enantiomérico), e com a maior preferência, pelo menos 99% (98% de excesso enantiomérico).

As formas cristalinas que compreendem a presente invenção foram caracterizadas usando difratometria de raios X em pós (PXRD), RMN em estado sólido (ssRMN), e calorimetria diferencial de varredura (DSC). Os versados nessas técnicas devem avaliar que um padrão de difração de raios X, um espectro de RMN em estado sólido, e uma calorimetria diferencial de varredura, podem ser obtidos com um erro de medição que é dependente das condições da medição empregadas. particularmente, sabe-se geralmente que as intensidades em um padrão de difração de raios X podem oscilar dependendo das condições da medição empregadas. Deve-se entender ainda que as intensidades relativas também podem variar dependendo das condições experimentais, e conseqüentemente, a ordem exata da intensidade não deve ser levada em consideração. Adicionalmente, um erro de medição do ângulo de difração para um padrão de difração de raios X convencio-

nal é tipicamente cerca de 0,1 expresso em graus 2-teta, e tal grau do erro de medição deve ser levado em consideração como pertencente aos ângulos de difração supramencionados. Além disso, um erro de medição de ppm em um espectro de RMN em estado sólido é tipicamente cerca de 0,2 ppm, e este grau de erro de medição deve ser levado em consideração como pertencente aos ângulos de difração supramencionados. Além disso, todas as referências a "ppm" com relação aos picos em um espectro de RMN em estado sólido são em relação a um padrão externo de α -damantina cristalina, ajustando sua ressonância do campo alto para 29,5 ppm. Conseqüentemente, deve-se entender que uma forma cristalina da presente invenção não está limitada a uma forma cristalina que produz um padrão de difração de raios X, espectro de ssRMN, ou traço de DSC representados nas figuras anexas aqui descritas. Qualquer forma cristalina que produz um padrão de difração de raios X, espectro de ssRMN, ou traço de DSC, substancialmente idênticos aos revelados nas figuras anexas, estão dentro do âmbito da presente invenção. A capacidade de determinar identidades substanciais de um padrão de difração de raios X, um espectro de ssRMN, ou traço de DSC está dentro da competência dos versados nessas técnicas.

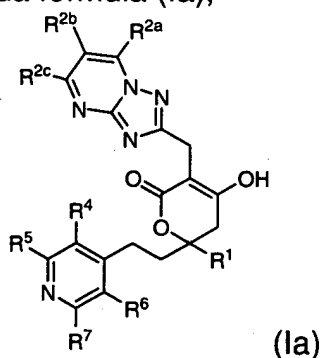
Caso um derivado usado no método da invenção seja uma base, um sal desejado pode ser preparado por qualquer método apropriado conhecido nessas técnicas, incluindo o tratamento da base livre com um ácido inorgânico, tal como ácido clorídrico; ácido bromídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; e similares, ou com um ácido orgânico, tal como ácido acético; ácido maléico; ácido succínico; ácido mandélico; ácido fumárico; ácido malônico; ácido pirúvico; ácido oxálico; ácido glicólico; ácido salicílico; ácido piranosidílico, tal como ácido glicurônico ou ácido galacturônico; alfa-hidróxi-ácido, tal como ácido cítrico ou ácido tartárico; aminoácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico; ácido aromático, tal como ácido benzóico ou ácido cinâmico; ácido sulfônico, tal como ácido p-toluenossulfônico ou ácido etanossulfônico; e similares.

Caso um derivado usado no método da invenção seja um ácido, um sal desejado pode ser preparado por qualquer método apropriado co-

nhecido nessas técnicas, incluindo o tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica, tal como uma amina (primária, secundária, ou terciária); um hidróxido de metal álcali ou alcalinoterroso; ou similares. Os exemplos ilustrativos de sais apropriados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos tais como glicina e arginina; amônia; aminas primárias, secundárias e terciárias; e aminas cíclicas, tais como piperidina, morfolina, e piperazina; bem como sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio, e lítio.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados da maneira que se segue. Deve-se entender que os detalhes dos métodos aqui descritos são apenas representativos daqueles que os versados nessas técnicas poderiam usar para preparar os compostos da presente invenção. As alternativas e equivalentes apropriados, incluindo reagentes, solventes e temperaturas alternativas, dentre outros aspectos da invenção presentemente reivindicada, podem ser imediatamente previstas e usadas pelos versados nessas técnicas, sem experimentação excessiva, para preparar os compostos da presente invenção. Portanto, nenhuma das descrições que se seguem pretendem e não devem ser interpretadas de forma alguma como limitativas do âmbito da reivindicação presentemente reivindicada.

Os compostos da formula (Ia),



onde:

R^1 é alquila de C_1 - C_6 ou cicloalquila de C_3 - C_6 ;

R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, independentemente, selecionados entre hidrogênio, halogênio, alquila de C_1 - C_6 , cicloalquila de C_3 - C_6 , $-OR^{12a}$, $-CF_3$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^4 é selecionado entre hidrogênio, alquila de C_1 - C_6 , -

$(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, e $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$;

R^5 é selecionado entre hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, e $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$;

R^6 é selecionado entre hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, e $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$;

R^7 é selecionado entre hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, e $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$;

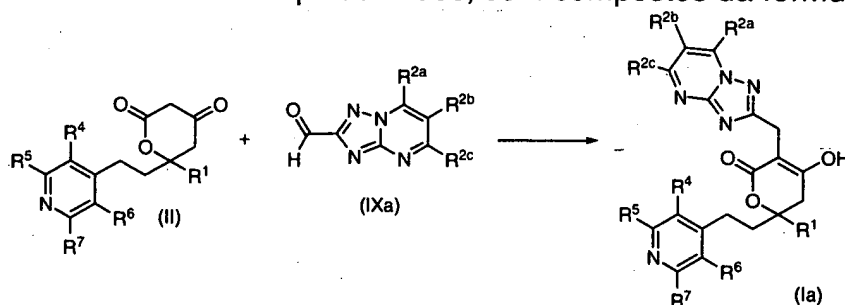
cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo cicloalquila de $\text{C}_3\text{-C}_6$;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, halogênio, $-\text{OR}^{12a}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, e $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 a 5;

podem ser preparados pela reação de compostos da fórmula (I), onde R^1 e R^2 são como aqui definidos, com compostos da fórmula (IX),

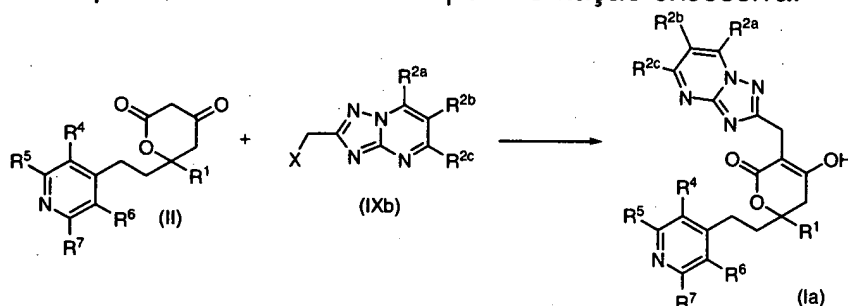


Estas reações são realizadas geralmente na presença de um agente redutor, tal como uma fonte de borano ou hidrogênio, na presença de um catalisador apropriado. As fontes de borano apropriadas incluem, porém sem limitações, diborano, borano-THF, borano-dimetil sulfeto, complexo borano/trimetil-amina, complexo borano/dimetil-amina, complexo borano/t-butil-amina, e complexo borano/piridina. Os catalisadores apropriados para uso na presença de um agente redutor, tal como hidrogênio, incluem, porém sem limitações, níquel, paládio, platina, ródio e rutênio. Além disso, tais reações são realizadas em um solvente ou mistura de solventes que não interfiram

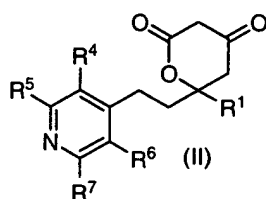
com a reação química desejada. Além disso, os solventes apropriados incluem aqueles conhecidos pelos versados nessas técnicas como sendo compatíveis com as condições da reação e incluem ésteres alquílicos e ésteres arílicos, alquila, heterocíclicos, e ariléteres, hidrocarbonetos, álcoois alquílicos e arílicos, compostos alquílicos e arílicos halogenados, alquil ou arilnitrilas, cetonas alquílicas e arílicas, e solventes heterocíclicos apróticos. Por exemplo, os solventes apropriados incluem, porém sem limitações, acetato de etila, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de n-butila, metil-isobutil-cetona, dimetóxi-etano, diisopropil-éter, cloro-benzeno, dimetilformamida, dimetil-acetamida, propionitrila, butironitrila, álcool t-amílico, ácido acético, dietóxi-etano, metil-t-butil-éter, difenil-éter, metil-fenil-éter, tetraidrofurano, 2-metil-tetraidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dicloro-metano, clorofórmio, 1,2-dicloro-etano, acetonitrila, benzonitrila, benzeno, tolueno, anisol, xilenos, e piridina, ou qualquer mistura dos solventes acima. Adicionalmente, pode-se usar água como um co-solvente, caso ela não interfira com a transformação desejada. Finalmente, essas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 75 °C, de preferência na faixa entre cerca de -20 °C a cerca de 32 °C, mais preferivelmente à temperatura ambiente. A escolha de um agente redutor específico, e de uma temperatura dependerá de vários fatores, incluindo, porém sem limitações, a identidade dos reagentes específicos e os grupos funcionais presentes nesses reagentes. Tais escolhas estão dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas e podem ser feitas sem experimentação excessiva.

Alternativamente, os compostos da fórmula (Ia) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (II) com um composto da fórmula (Ixb), onde X é um grupo de saída apropriado. Os grupos de saída apropriados incluem, porém sem limitações, halogenetos (tais como cloreto, brometo e iodeto), e ésteres ativados (tais como metanossulfonato, trifluor-metanossulfonato e ésteres de tosila). Tais reações podem ser realizadas na presença de uma base apropriada. As bases apropriadas incluem, porém

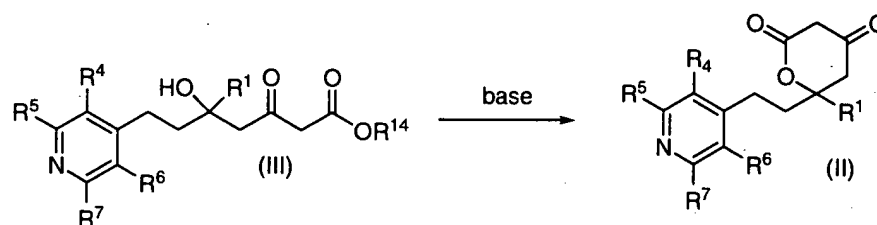
sem limitações, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidreto de sódio, hidreto de lítio, hidreto de potássio, diisopropilamida-lítio, piridina, trietil-amina, tributil-amina, trietanol-amina, N-metil-morfolina, N-etil-N,N-diisopropil-amina, e 4-N,N-dimetil-aminopiridina. Além disso, os solventes apropriados incluem aqueles conhecidos pelos versados nessas técnicas como sendo compatíveis com as condições da reação, e incluem alquil-éteres, heterocíclicos, e aril-éteres, hidrocarbonetos, compostos alquílicos e arílicos halogenados, alquil ou aril nitrilas, e solventes heterocíclicos apróticos. Por exemplo, os solventes apropriados incluem, porém sem limitações, dimetóxi-etano, diisopropil-éter, cloro-benzeno, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, propionitrila, butironitrila, dietil-éter, metil-t-butil-éter, difenil-éter, metil-fenil-éter, tetraidrofurano, 2-metil-tetraidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, acetonitrila, benzonitrila, benzeno, tolueno, anisol, xilenos e piridina, ou qualquer mistura dos solventes acima. Adicionalmente, pode-se usar água como um co-solvente, caso ela não interfira com a transformação desejada. Finalmente, essas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 150 °C, de preferência na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 32 °C, mais preferivelmente à temperatura ambiente. Essas escolhas estão dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas e podem ser feitas sem experimentação excessiva.



Os compostos da fórmula (II), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente,



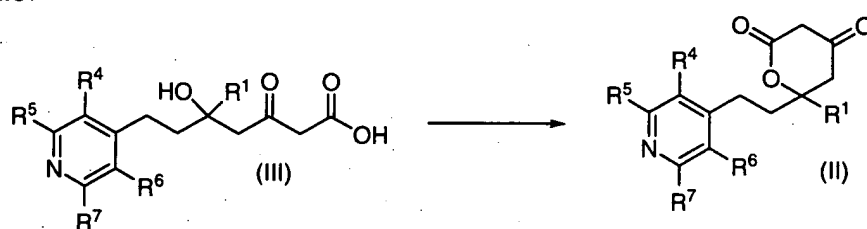
Podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (III), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, e R^{14} é alquila de C_1 - C_6 ou benzila, pela reação com um ácido ou uma base apropriada.



- 5 As bases apropriadas para uso nestas reações incluem bases inorgânicas e bases orgânicas. As bases inorgânicas apropriadas incluem, porém sem limitações, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, e carbonato de cério. De preferência, a base é carbonato de potássio.
- 10 As bases orgânicas apropriadas incluem, porém sem limitações, piridina, trietil-amina, tributil-amina, trietanol-amina, N-metil-morfolina, N-etil-N,N-diisopropil-amina, DBU, e 4-N,N-dimetil-aminopiridina. Estas reações podem ser realizadas também na presença de uma quantidade catalítica de um ácido apropriado. Os ácidos apropriados incluem ácidos de Bronsted-Lowry e Lewis. Além disso, estas reações são realizadas geralmente em
- 15 um solvente ou uma mistura de solventes que não interfiram com a reação química desejada. Além disso, os solventes apropriados incluem aqueles que são conhecidos pelos versados nessas técnicas como sendo compatíveis com as condições da reação, e incluem ésteres alquílicos e ésteres arílicos, alquil-éteres, heterocíclicil-éteres, e aril-éteres, hidrocarbonetos, álcoois alquílicos e arílicos, compostos alquílicos e arílicos halogenados, alquilnitrilas e arilnitrilas, cetonas alquílicas e arílicas, e solventes heterocíclicos apróticos. Por exemplo, os solventes apropriados incluem, porém sem limitações,
- 20 acetato de etila, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de n-butila, metil-isobutil-cetona, dimetóxi-etano, diisopropil-éter, cloro-benzeno, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, propionitrila, butironitrila, álcool t-amílico, ácido acético, dietil-éter, metil-t-butil-éter, difenil-éter, metil-fenil-éter, tetraidrofurano, 2-metil-tetraidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, hep-
- 25

tano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dicloro-metano, clorofórmio, 1,2-dicloro-etano, acetonitrila, benzonitrila, acetona, 2-butanona, benzeno, tolueno, anisol, xilenos, e piridina, ou qualquer mistura dos solventes acima. Adicionalmente, pode-se usar água como um co-solvente, caso ela não interfira com a transformação desejada. Finalmente, essas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de 25 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de 35 °C a cerca de 75 °C, ou na faixa entre cerca de 45 °C a cerca de 55 °C, ou a cerca de 50 °C. A escolha de um solvente específico, e de uma temperatura dependerá de vários fatores, incluindo, porém sem limitações, a identidade dos reagentes específicos e os grupos funcionais presentes nesses reagentes. Tais escolhas estão dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas e podem ser feitas sem experimentação excessiva.

Alternativamente, os compostos da formula (II), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (III), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, e R^{14} é hidrogênio, pela reação com um reagente apropriado, ou uma combinação de reagentes apropriados, para efetuar a ciclização.



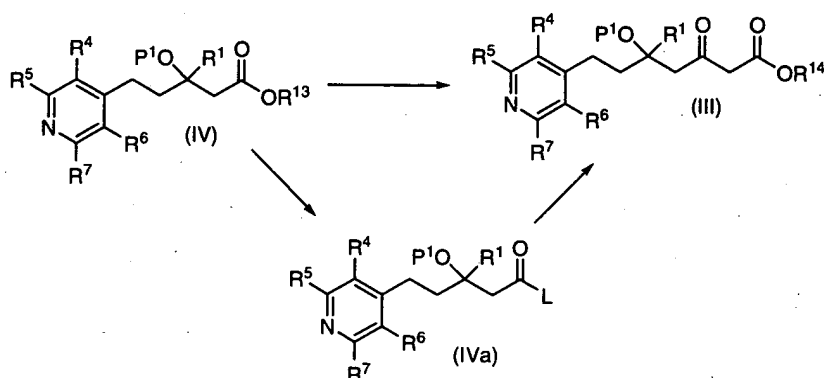
Tais reações podem ser realizadas na presença de um reagente ou combinação de reagentes que converterão o grupo -OH carboxílico em um grupo de saída apropriado, tal como cloro ou um grupo imidazol group, por exemplo. O termo "um grupo de saída apropriado" significa um grupo químico que é capaz de ser deslocado quando um grupo nucleofílico, tal como um grupo hidroxila, reage com o carbono da carbonila no grupo carboxila nos compostos da fórmula (III). Tais grupos de saída podem ser introduzidos nos compostos da fórmula (III), onde R^{14} é hidrogênio, pela reação do

composto da fórmula (III) com um reagente apropriado ou uma combinação de reagentes conhecidos pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, um composto da fórmula (III), onde R^{14} é hidrogênio, pode ser deixado reagir com fosgênio (ClC(O)Cl), trifosgênio ($(\text{Cl})_3\text{C(O)(Cl)}_3$), SOCl_2 , ou $(\text{COCl})_2$, para produzir um assim denominado cloreto de ácido, que é onde o grupo hidroxila foi substituído por um átomo de cloro. Além disso, os compostos da fórmula (III) podem ser convertidos em compostos nos quais o grupo hidroxila da carboxila é substituído por outro tipo de grupo de saída apropriado, tal como um grupo imidazol. Tais compostos podem ser preparados usando um reagente ou combinação de reagentes apropriados, tais como carbonil-diimidazol. Estes tipos de reações podem ser realizados na presença de uma base apropriada, tal como trietil-amina, por exemplo, e em um solvente aprótico que não interfira com a reação química desejada, clorofórmio ou dicloro-metano, por exemplo. Além disso, tais reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de -78°C a cerca de 75°C , ou na faixa entre cerca de 0°C a cerca de 50°C , ou entre cerca de 0°C a cerca de 25°C . A escolha de um reagente apropriado para converter o grupo carboxila em um cloreto de ácido, por exemplo, um solvente apropriado, e uma temperatura apropriada, são escolhas que ficam dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas, e podem ser feitas sem experimentação excessiva.

Os compostos da formula (III), onde o grupo hidroxila da carbóxi foi converter em um grupo de saída apropriado, um clorato de ácido, por exemplo, pode ser então convertido em compostos da fórmula (II) pela reação na presença de uma base apropriada. As bases apropriadas incluem, porém sem limitações, bases inorgânicas e bases orgânicas. As bases iorgânicas apropriadas bases incluem, porém sem limitações, carbonato de sódio, biarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, e carbonato de cézio. As bases orgânicas apropriadas incluem, porém sem limitações, piridina, trietil-amina, dietil-isopropil-amina, e 4-N,N-dimetil-amino-piridina. Além disso, os solventes apropriados incluem aqueles que são conhecidos pelos versados nessas técnicas como sendo compatíveis com as

condições da reação, e incluem ésteres alquílicos e ésteres arílicos, alquil-éteres, heterocíclicil-éteres, e aril-éteres, hidrocarbonetos, álcoois alquílicos e arílicos, compostos alquílicos e arílicos halogenados, alquilnitrilas e arilnitrilas, cetonas alquílicas e arílicas, e solventes heterocíclicos apróticos. Por exemplo, os solventes apropriados incluem, porém sem limitações, acetato de etila, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de n-butila, metil-isobutil-cetona, dimetóxi-etano, diisopropil-éter, cloro-benzeno, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, propionitrila, butironitrila, álcool t-amílico, ácido acético, dietóxi-etano, metil-t-butil-éter, difenil-éter, metil-fenil-éter, tetraidrofurano, 2-metil-tetraidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dicloro-metano, clorofórmio, 1,2-dicloro-etano, acetonitrila, benzonitrila, acetona, benzeno, tolueno, anisol, xilenos, e piridina, ou qualquer mistura dos solventes acima. As escolhas específicas de agente ativador, solvente, base, e temperatura para efetuar a transformação desejada são escolhas que estão dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas e podem ser feitas sem experimentação excessiva.

Os compostos da fórmula (III), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e R^{14} é alquila de C_1 - C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1\text{-}C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6\text{-}C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6 - C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1 - C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1\text{-}C_6)_2$, podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (IV), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1 - C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1\text{-}C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6\text{-}C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6 - C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila C_1 - C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1\text{-}C_6)_2$, ou a partir de compostos da fórmula (IVa), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e L é um grupo de saída apropriado, como ilustrado abaixo.



O composto da fórmula (IV), onde R¹³ é hidrogênio, pode ser deixado reagir com um reagente ou combinação de reagentes que converte-
 rão o grupo hidroxila da carboxila em um grupo de saída apropriado -OA.
 Tais grupos incluem ésteres ativados, tais como vários benzoil-ésteres, tal
 5 como 2,6-dinitro-benzoil-éster ou um perflúor-benzoil-éster, anidridos mistos,
 ou um intermediário derivado da reação do grupo carboxila com uma carbo-
 diimida, tal como dietil-carbodiimida ou diisopropil-carbodiimida. Estes com-
 postos intermediários podem ser preparados pela reação do grupo carboxila
 com um reagente apropriado, tal como uma carbodiimida, em um solvente
 10 que não interferirá com a reação química desejada, tal com clorofórmio, di-
 cloro-metano, ou tetraidrofurano, e em uma temperatura entre cerca de -78
 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 75 °C, ou
 na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 50 °C. O composto da fórmula (IV),
 que contém o grupo de saída apropriado -OA, pode ser isolado ou pode ser
 15 deixado reagir na próxima etapa sem qualquer purificação adicional. O com-
 posto que contém o grupo de saída apropriado -OA pode ser deixado então
 reagir com um reagente ou combinação de reagentes, para produzir o com-
 posto da fórmula (III). Tais reagentes apropriados incluem, porém sem limi-
 tações, ânions malonato derivados da desprotonação de um derivado malo-
 20 nato com uma base apropriada, e ésteres malonato de magnésio, tal como
 malonato de metil-magnésio e malonato de etil-magnésio. Além disso, os
 solventes apropriados incluem aqueles que são conhecidos pelos versados
 nessas técnicas como sendo compatíveis com as condições da reação, e
 incluem ésteres alquílicos e ésteres arílicos, alquil-éteres, heterociclí-
 25 e aril-éteres, hidrocarbonetos, álcoois alquílicos e arílicos, compostos alquíli-

cos e arílicos halogenados, alquilnitrilas e arilnitrilas, cetonas alquílicas e arílicas, e solventes heterocíclicos apróticos. Por exemplo, os solventes apropriados incluem, porém sem limitações, acetato de etila, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de n-butila, metil-isobutil-cetona, dimetóxi-etano, diisopropil-éter, cloro-benzeno, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, propionitrila, butironitrila, álcool t-amílico, ácido acético, dietóxi-etano, metil-t-butil-éter, difenil-éter, metil-fenil-éter, tetraidrofurano, 2-metil-tetraidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dicloro-metano, clorofórmio, 1,2-dicloro-etano, acetonitrila, benzonitrila, benzeno, acetona, tolueno, anisol, xilenos, e piridina, ou qualquer mistura dos solventes acima. Além disso, essas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 150 °C, ou na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 75 °C, ou na faixa entre cerca de 20 °C a cerca de 75 °C, ou na faixa entre cerca de 25 °C a cerca de 50 °C, ou a cerca de 40 °C. A escolha específica de reagente ou combinação de reagentes, solvente ou solventes, e temperatura está dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas e pode ser feita sem experimentação excessiva.

Alternativamente, os compostos da fórmula (III) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (IV), onde R^{13} é alquila e C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, pela reação com um reagente ou combinação de reagentes para produzir o composto da fórmula (III). Tais reagentes apropriados incluem, porém sem limitações, ésteres de malonato de magnésio, tais como malonato de metil-magnésio e malonato de etil-magnésio. Tais reagentes apropriados incluem, porém sem limitações, ânions malonato derivados da desprotonação de um derivado malonato com uma base apropriada, e ésteres malonato de magnésio, tal como malonato de metil-magnésio e malonato de etil-magnésio. Além disso, os solventes apropriados incluem aqueles que são conhecidos pelos versados nessas técnicas como sendo compatíveis com as condições

da reação, e incluem ésteres alquílicos e ésteres arílicos, alquil-éteres, heterocíclicil-éteres, e aril-éteres, hidrocarbonetos, álcoois alquílicos e arílicos, compostos alquílicos e arílicos halogenados, alquilnitrilas e arilnitrilas, cetonas alquílicas e arílicas, e solventes heterocíclicos apróticos. Por exemplo,

5 os solventes apropriados incluem, porém sem limitações, acetato de etila, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de n-butila, metil-isobutilcetona, dimetóxi-etano, diisopropil-éter, cloro-benzeno, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, propionitrila, butironitrila, álcool t-amílico, dietil-éter, metilt-butil-éter, difenil-éter, metil-fenil-éter, tetraidrofurano, 2-metiltetraidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dicloro-metano, clorofórmio, 1,2-dicloro-etano, acetonitrila, benzonitrila, benzeno, tolueno, anisol, xilenos, e piridina, ou qualquer mistura dos solventes acima. Além disso, essas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca

10 de 0 °C a cerca de 150 °C, ou na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 75 °C, ou na faixa entre cerca de 20 °C a cerca de 75 °C, ou na faixa entre cerca de 25 °C a cerca de 50 °C, ou a cerca de 40 °C. A escolha específica de reagente ou combinação de reagentes, solvente ou solventes, e temperatura está dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas e pode ser feita

15 sem experimentação excessiva.

20

Adicionalmente, os compostos da fórmula (III) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (IVa), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e L é um grupo de saída apropriado, pela reação com um reagente ou combinação de reagentes, para produzir o composto da fórmula (III). Os grupos de saída apropriados incluem, porém sem limitações, cloreto, brometo, iodeto, e imidazol. Os compostos com grupos de saída apropriados podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (IV), onde R^{13} é -OH, pela reação com um reagente ativador ou combinação de reagentes

25 ativadores capazes de substituir o grupo hidroxila de carboxila por L. Tais reagentes ativadores incluem, porém sem limitações, cloreto de tionila ($SOCl_2$), fosfênio, trifosfênio, cloreto de oxalila, e carbonil-diimidazol. Estas rea-

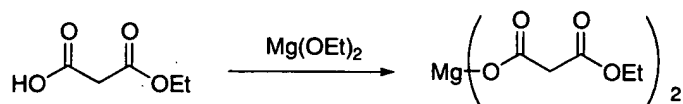
30

ções são realizadas tipicamente na presença de uma base que não interfira com a reação química desejada, tal como trietil-amina, etil-diisopropil-amina, piridina, ou 4-N,N,-dimetil-aminopiridina. Além disso, as reações são realizadas em um solvente aprótico que não interfira com a reação química desejada, tal como tetraidrofurano, metil-butil-éter, diisopropil-éter, dietil-éter, tolueno, clorofórmio, dicloro-metano, ou 1,2-dicloro-etano, por exemplo. Além disso, tais reações são realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de -78 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de -50 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 75 °C, ou na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 50 °C, ou na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 25 °C. Depois da conversão de um composto da fórmula (IV) em um composto da fórmula (IVa), o composto da fórmula (IVa) pode ser deixado reagir com um reagente ou combinação de reagentes capazes de converter o composto da fórmula (IVa) em um da fórmula (III). Tais reagentes apropriados incluem, porém sem limitações, ésteres malonato de magnésio, tais como malonato de metil-magnésio e malonato de etil-magnésio. Estas reações são realizadas em um solvente ou mistura de solventes, que não interferem com a reação química desejada, tais como dietil-éter, metil-t-butil-éter, e tetraidrofurano, ou misturas deles. Além disso, tais reações são realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 75 °C, ou na faixa entre cerca de 20 °C a cerca de 75 °C, ou na faixa entre cerca de 25 °C a cerca de 50 °C, ou a cerca de 40 °C. A escolha específica de reagente ou combinação de reagentes, solvente ou solventes, e temperatura está dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas e pode ser feita sem experimentação excessiva.

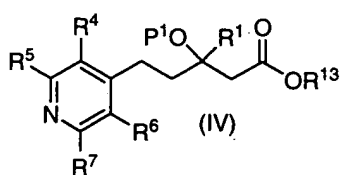
A reação de compostos da fórmula (IV), (IVa), ou seus derivados adequadamente ativados, com um reagente ou combinação de reagentes, para produzir um composto de fórmula (III), pode requerer a introdução de um grupo protetor apropriado, P¹, para o grupo hidroxila terciário nos compostos da fórmula (IV). Tais grupos protetores devem ser capazes de serem introduzidos no composto da fórmula (IV) sob condições que protegerão seletivamente o grupo hidroxila. Tais reagentes e condições são bem-

conhecidas pelos versados essas técnicas, e podem ser encontradas, por exemplo, em T. Greene e P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª edição), John Wiley & Sons, NY (1999). Por exemplo, um grupo protetor silila, tal como um grupo triisopropil-silila, pode ser introduzido no composto da fórmula (IV) para proteger seletivamente o grupo hidroxila terciário. Esse grupo pode ser introduzido usando um reagente silano ativado, tal como cloreto de triisopropil-silila, por exemplo, na presença de uma base, tal como trietil-amina, por exemplo, e em um solvente aprótico, clorofórmio, por exemplo. O composto da fórmula (IV) protegido pode ser então deixado reagir, como descrito acima, para produzir um composto da fórmula (III) na forma protegida. O composto da fórmula (III) protegido pode ser então desprotegido usando condições conhecidas pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, caso o grupo hidroxila terciário no composto da fórmula (III) seja protegido com um silil-éter, por exemplo, ele pode ser desprotegido usando uma fonte de fluoreto, fluoreto de tetrabutyl-amônio, por exemplo, em um solvente tal como THF e em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 25 °C. A decisão de se o grupo hidroxila terciário no composto da fórmula (IV) requer proteção antes da conversão no composto da fórmula (III) está dentro do conhecimento dos versados nessas técnicas, e tal escolha pode ser feita sem experimentação excessiva.

Os reagentes tais como ésteres malonato de magnésio, malonato de metil-magnésio ou malonato de etil-magnésio, por exemplo, estão disponíveis no mercado ou podem ser preparados usando métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, o malonato de etil-magnésio pode ser preparado pela reação de etóxido de magnésio com ácido etil-malônico, como ilustrado abaixo.

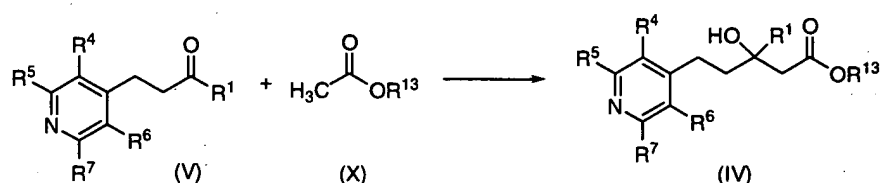


Os compostos da fórmula (IV), onde R¹, R⁴, R⁵, R⁶, e R⁷ são como aqui definidos anteriormente, P¹ é hidrogênio, e R¹³ é hidrogênio, podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (IV),



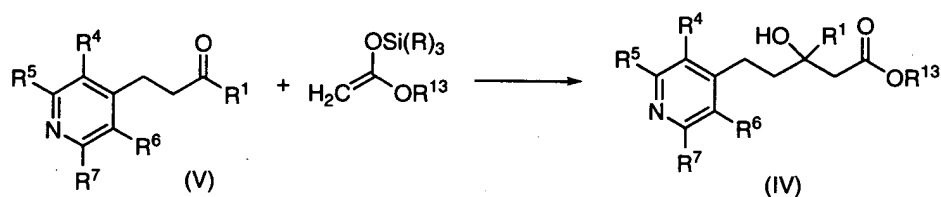
onde R^{13} é alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, por hidrólise com um ácido ou uma base apropriado em um solvente aquoso. As bases apropriadas incluem, porém sem limitações, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, e carbonato de potássio. Os ácidos apropriados incluem, porém sem limitações, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, e ácido sulfúrico. Estas reações podem ser realizadas em um solvente ou mistura de solventes que não interfiram com a reação química desejada, incluindo, porém sem limitações, dietil-éter, metil-t-butil-éter, tetrahydrofurano, metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool n-propílico, e álcool t-butilico. Pode-se usar água como um co-solvente nestas reações. Além disso, estas reações são realizadas tipicamente em uma temperatura na faixa entre cerca de $-78^\circ C$ a cerca de $50^\circ C$, ou na faixa entre cerca de $-35^\circ C$ a cerca de $50^\circ C$, ou na faixa entre cerca de $-35^\circ C$ a cerca de $25^\circ C$.

Os compostos da fórmula (IV), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (V), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, com um composto da fórmula (X), onde R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, como ilustrado abaixo.



Estas reações podem ser realizadas na presença de uma base forte, para primeiramente reagir com o composto da fórmula (X), para produzir um ânion. As bases fortes apropriadas para essas reações incluem hexametil-dissilazida de lítio (LiHMDS), hexametil-dissilazida de sódio, hexametil-dissilazida de potássio, diisopropil-amida de lítio, e diisopropil-amide de magnésio. Além disso, essas reações podem ser realizadas na presença de um solvente que não interfira com a reação química desejada. Os solventes apropriados incluem, porém sem limitações, soluções puras do composto da fórmula (X), dietil-éter, metil-t-butil-éter, e tetraidrofurano. Adicionalmente, essas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de -78 °C a cerca de 25 °C, ou na faixa entre cerca de -50 °C a cerca de 25 °C, ou entre cerca de -35 °C a cerca de 25 °C, ou na faixa entre cerca de -35 °C a cerca de 0 °C.

Alternativamente, os compostos da fórmula (IV) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (V) com um silil-ceteno acetal, como ilustrado abaixo, onde R é, por exemplo, um grupo alquila de C₁-C₆, e R¹³ é como aqui definido anteriormente. Estas reações podem ser realizadas na presença de uma quantidade catalítica ou estequiométrica de um ácido de Lewis apropriado, que incluem, porém sem limitações, cloreto de alumínio (III), cloreto de titânio (II), cloreto de titânio (IV), cloreto de estanho (II), e cloreto de estanho (IV). Além disso, tais reações podem ser realizadas na presença de um solvente que não interfira com a reação química desejada. Os solventes apropriados incluem, porém sem limitações, dietil-éter, metil-t-butil-éter, dicloro-metano, dicloro-etano, e tetraidrofurano. Adicionalmente, essas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de -78 °C a cerca de 25 °C, ou na faixa entre cerca de -50 °C a cerca de 25 °C, ou entre cerca de -35 °C a cerca de 25 °C, ou na faixa entre cerca de -35 °C a cerca de 0 °C.



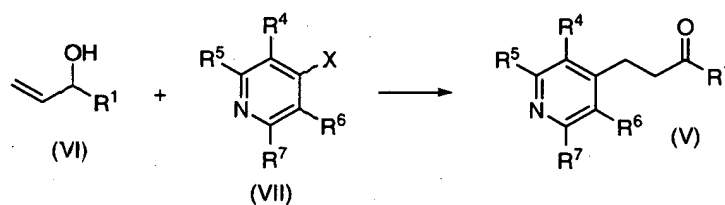
Os compostos da fórmula (IV), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e R^{13} é hidrogênio, podem ser resolvidos ou enriquecidos em termos estereoisoméricos. Tais compostos podem ser enriquecidos em termos estereoisoméricos deixando-os reagirem com uma base quiral não-racêmica para formar uma mistura de sais diastereoisoméricos. Tais sais diastereoisoméricos podem ser então separados usando técnicas bem conhecidas pelos versados nessa técnica, tal como cristalização fracionada. Por exemplo, uma mistura dos sais diastereoisoméricos pode ser dissolvida em um solvente apropriado e um sal diastereoisomérico podem então cristalizar a partir da solução, após o que ele pode ser coletado, lavada e secado. As bases quirais não-racêmicas apropriadas incluem bases amínicas que incluem, porém sem limitações, um enantiômero de cis-1-amino-2-indanol, cinchonidina, 1-aminoindano, t-leucinol, 2-amino-1,2-difenil-etanol, alfa-metil-benzil-amina, e 2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol. Por exemplo, um composto da fórmula (IV), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, tal como trialquil-silil-éter, e R^{13} é hidrogênio, pode ser deixado reagir com (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol em um solvente apropriado, tal como tetraidrofurfano, para produzir uma mistura de sais diastereoisoméricos. A solução que contém a mistura de sais diastereoisoméricos pode ser então deixada resfriar lentamente, de tal modo que apenas um dos sais diastereoisoméricos seja acentuadamente solúvel no solvente resfriado. O sal diastereoisomérico remanescente pode então precipitar da solução na forma de um sólido cristalino que compreende um sal diastereoisomérico na forma substancialmente pura. O composto da fórmula (IV) desejado, enriquecido em termos estereoisoméricos, pode ser então obtido a partir do sal diastereoisomérico precipitado ou a partir do sal diastereoisomérico que permaneceu em solução. O composto da fórmula (IV), onde R^{13} é hidrogênio, pode ser então obtido a

partir do sal diastereoisomérico substancialmente puro pela reação com um composto ácido apropriado, tal como ácido cítrico.

Os compostos da fórmula (X), onde R^{13} é hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , $-Si(\text{alquila de } C_1-C_6)_3$, ou $-CH_2(\text{arila de } C_6-C_{10})$, onde o dito grupo arila de C_6-C_{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, alquila de C_1-C_6 , $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(\text{alquila de } C_1-C_6)_2$, estão disponíveis no mercado ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas.

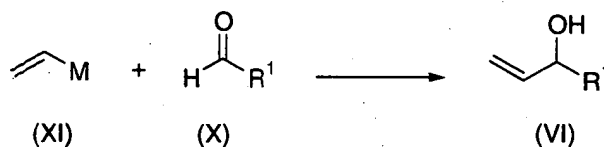
Os compostos da fórmula (V), onde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos anteriormente, podem ser preparados a aptemperatura ambienteir da reação de compostos da fórmula (VI), onde R^1 é como aqui definido anteriormente, com um composto da fórmula (VII), onde R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 são como aqui definidos e X é um grupo apropriado para uso em uma reação de acoplamento do tipo Heck catalisada com paládio. As reações de acoplamento do tipo Heck podem ser realizadas usando um catalisador baseado em paládio. Os catalisadores apropriados incluem, porém sem limitações, $Pd(Oac)_2$, $PdCl_2$, e $Pd(PPh_3)_4$. Além disso, tais reações podem ser realizadas na presença de uma base, tal como trietil-amina, acetato de sódio, acetato de lítio, acetato de otássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, ou carbonato de cézio. Estas reações podem ser realizadas em um solvente que não interfira com a reação química desejada. Além disso, os solventes apropriados incluem aqueles que são conhecidos pelos versados nessas técnicas como sendo compatíveis com as condições da reação, e incluem ésteres alquílicos e ésteres arílicos, alquil-éteres, heterocíclicil-éteres, e aril-éteres, hidrocarbonetos, álcoois alquílicos e arílicos, compostos alquílicos e arílicos halogenados, alquilnitrilas e arilnitrilas, cetonas alquílicas e arílicas, e solventes heterocíclicos apróticos. Por exemplo, os solventes apropriados incluem, porém sem limitações, acetato de etila, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de n-butila, metil-isobutil-cetona, dimetóxi-etano, diisopropil-éter, cloro-benzeno, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, propionitrila, butironitrila, álcool t-amílico, ácido acético, dietóxi-etano, metil-t-butil-éter, difenil-éter, metil-fenil-éter, N-metil-pirrolidona, tetrai-

- drofurano, 2-metil-tetraidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dicloro-metano, clorofórmio, 1,2-dicloro-etano, acetonitrila, benzonitrila, 2-butanona, benzeno, tolueno, anisol, xilenos, e piridina, ou qualquer mistura dos solventes acima. A seguir, estas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 150 °C, ou na faixa entre cerca de 25 °C a cerca de 150 °C, ou na faixa entre cerca de 25 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de 45 °C a cerca de 100 °C, ou na faixa entre cerca de 45 °C a cerca de 75 °C. Finalmente, nos compostos da fórmula (VII), X é um grupo que é apropriado para uso em reações do tipo Heck. Os grupos apropriados incluem cloreto, brometo, iodeto e triflato (-OSO₂CF₃).



- Os compostos da fórmula (VII) estão disponíveis no mercado ou podem ser preparados por métodos conhecidos pelos versados essas técnicas.

Os compostos da formula (VI), onde R¹ é como aqui definido anteriormente, podem ser preparados pela reação de compostos da fórmula (X), onde R¹ é como aqui definido anteriormente, com um composto da fórmula (XI),

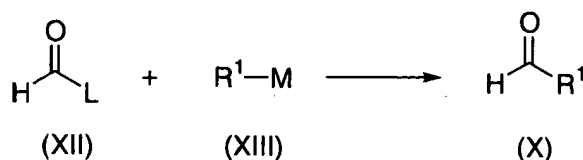


- onde M é um metal apropriado, como ilustrado. Nos compostos da fórmula (XI), M é escolhido entre um metal apropriado, tal como um derivado de magnésio, tal como brometo de magnésio, ou lítio. Estas reações podem ser realizadas em um solvente aprótico, tal como dietil-éter, metil-t-butil-éter, ou tetraidrofurano, por exemplo. Adicionalmente, estas reações podem ser realizadas em uma temperatura na faixa entre cerca de -78 °C a cerca de 50 °C, ou na faixa entre cerca de -78 °C a cerca de 25 °C, ou na

faixa entre cerca de -78°C a cerca de 0°C .

- Os compostos da fórmula (XI), onde M é um grupo metálico apropriado, estão disponíveis no mercado ou podem ser preparados por métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, o composto da fórmula (XI), onde M é $-\text{MgBr}$, pode ser preparado a partir de brometo de vinila e um precursor de magnésio apropriado, tal como magnésio metálico ou magnésio de Reike ativado. Estas reações podem ser realizadas em um solvente aprótico, tal como dietil-éter, metil-t-butil-éter, ou tetraidrofurano, e em uma temperatura na faixa entre cerca de 0°C a cerca de 25°C . Os compostos da fórmula (XI), onde M é Li, podem ser preparados a partir de halogenetos de vinila, tais como brometo ou iodeto de vinila, e um reagente de alquil-lítio apropriado, tal como butil-lítio ou t-butil-lítio. Estas reações podem ser realizadas em um solvente aprótico, tal como dietil-éter, metil-t-butil-éter, ou tetraidrofurano, e em uma temperatura na faixa entre cerca de 0°C a cerca de 25°C .

- Os compostos da fórmula (X), onde R^1 é como aqui definido anteriormente, estão disponíveis no mercado ou podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XII), onde L é um grupo de saída apropriado, com um composto da fórmula (XIII), R^1 é como aqui definido anteriormente, e M é um metal apropriado. Nos compostos da fórmula (XII), L é um grupo de saída apropriado, tal como um grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Nos compostos da fórmula (XIII), M é um metal apropriado, tal como $-\text{MgBr}$ ou Li. Estas reações podem ser realizadas em um solvente aprótico, tal como dietil-éter, metil-t-butil-éter, ou tetraidrofurano, e em uma temperatura na faixa entre cerca de 0°C a cerca de 25°C .

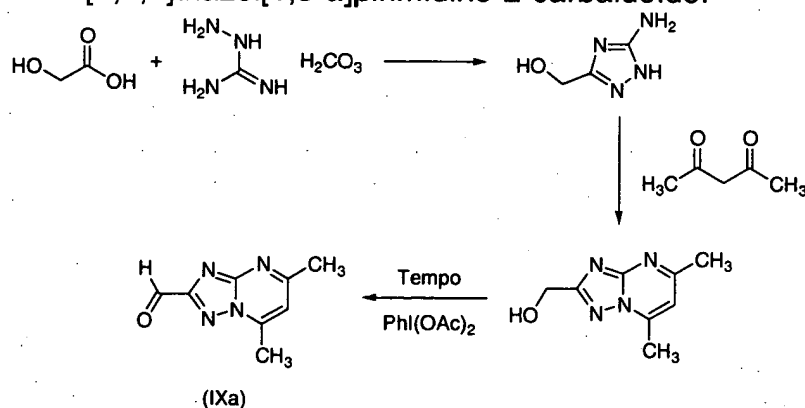


Os compostos da fórmula (XII) estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas.

Os compostos da fórmula (XIII), onde M é um metal apropriado,

estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, o composto da fórmula (XIII), onde M é -MgBr, pode ser preparado a partir de brometo de vinila e um precursor de magnésio apropriado, tal como magnésio metálico ou magnésio de Rieke ativado. Estas reações podem ser realizadas em um solvente aprótico, tal como dietil-éter, metil-t-butil-éter, or tetraidrofurano, e em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 25 °C. Os compostos da fórmula (XIII), onde M é Li, podem ser preparados a partir de um halogeneto apropriado, tal como brometo ou iodeto, e um reagente alquil-lítio apropriado, tal como butil-lítio ou t-butil-lítio. Estas reações podem ser realizadas em um solvente aprótico, tal como dietil-éter, metil-t-butil-éter, ou tetraidrofurano, e em uma temperatura na faixa entre cerca de 0 °C a cerca de 25 °C.

Os compostos da fórmula (IX), tal como (Ixa) abaixo, estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados usando métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, o composto da fórmula (Ixa) foi preparado pela reação de ácido glicólico com bicarbonato de aminoguanidina, para produzir (5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-metanol. O produto foi então deixado reagir com 2,4-pentanodiona, para produzir (5,7-dimetil[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metanol, que foi então oxidado, usando 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxi e diacetato de iodo-benzeno, para produzir 5,7-dimetil[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidino-2-carbaldeído.



A administração de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente acei-

tavel, pode ser realizada de acordo com qualquer um dos modos de administração aceitos, disponíveis para os versados nessas técnicas. Os exemplos ilustrativos de modos de administração apropriados incluem administração oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica, e retal. As distribuições oral e intravenosa são preferidas.

Uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, pode ser administrada como ma composição farmacêutica em qualquer forma farmacêutica apropriada. As formas farmacêuticas apropriadas incluem formulações sólidas, semi-sólidas, líquidas, ou *damantine*, tais como comprimidos, pós, cápsulas, supositórios, suspensões, lipossomas, e aerossóis. O agente inibidor de HCV pode ser preparado como uma solução, usando uma série de metodologias. Por exemplo, o agente inibidor de HCV pode ser dissolvido com um ácido (por exemplo, HCl 1 M) e diluído com um volume suficiente de uma solução de dextrose a 5% em água em água (D5W), para produzir a concentração final desejada do agente inibidor de HCV (por exemplo, cerca de 15 mM). Alternativamente, uma solução de dextrose a 5%, contendo HCl cerca de 15 mM, pode ser usada para produzir uma solução do agente inibidor de HCV na concentração apropriada. Além disso, o agente inibidor de HCV pode ser preparado como uma suspensão, usando, por exemplo, uma solução a 1% de carbóxi-metil-celulose (CMC).

Os métodos aceitáveis para preparar formas farmacêuticas apropriadas das composições farmacêuticas são conhecidos ou podem ser determinados rotineiramente pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, as preparações farmacêuticas podem ser preparadas seguindo técnicas convencionais do químico farmacêutico, envolvendo etapas tais como misturar, granular e prensar quando necessário para formas em comprimidos, ou misturar, preencher, e dissolver os ingredientes conforme apropriado, para dar os produtos desejados para administração oral, parenteral, tópica, intravaginal, intranasal, intrabrônquica, intra-ocular, intra-aural, e/ou retal.

As composições farmacêuticas da invenção podem incluir tam-

bém excipientes, diluentes, veículos, e portadores, apropriados, bem como outros agentes farmacologicamente ativos, dependendo do uso pretendido. Portadores, diluentes, veículos ou excipientes sólidos ou líquidos, farmacologicamente aceitáveis, podem ser empregados nas composições farmacêuticas. Os veículos sólidos ilustrativos incluem amido, lactose, sulfato de cálcio *damantin*, caulim, sacarose, talco, gelatina, pectina, acácia, estearato de magnésio, e ácido esteárico. Os veículos líquidos ilustrativos incluem melão, óleo de amendoim, azeite de oliva, solução salina, e água. O veículo ou diluente pode incluir um material apropriado para liberação prolongada, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, isoladamente ou com uma cera. Quando um veículo líquido é usado, a preparação pode ser na forma de um xarope, elixir, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido injetável estéril (por exemplo, solução), ou uma suspensão líquida não-aquosa ou aquosa.

15. Uma dose da composição farmacêutica pode conter pelo menos uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente inibidor de HCV, e de preferência, é feita de uma ou mais unidades de dosagem farmacêutica. A dose selecionada pode ser administrada a um mamífero, por exemplo, um ser humano, que necessita de tratamento mediado pela inibição da atividade de HCV, por qualquer método conhecido ou apropriado para administrar a dose, incluindo administração tópica, por exemplo, como uma pomada ou creme; oral; retal, por exemplo, como um supositório; parenteral por injeção; intravenosa; ou contínua por infusão intravaginal, intranasal, intrabronquial, intra-aural, ou intra-ocular. Quando a composição é administrada em conjunto com um fármaco citotóxico, a composição pode ser administrada antes, na mesma hora e/ou depois da introdução do fármaco citotóxico. Entretanto, quando a composição é administrada em conjunto com radioterapia, a composição é introduzida, de preferência, antes de a radioterapia ter começado.

- 30 Os métodos para preparar várias composições farmacêuticas com uma quantidade específica do composto ativo são conhecidos ou devem ficar evidentes para os versados nessas técnicas. Vide, por exemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easter,

PA, 15ª Edição (1975).

Deve-se avaliar que as dosagens reais do agente inibidor de HCV, usada nas composições farmacêuticas desta, devem ser selecionadas de acordo com a composição específica formulada, o modo de administração e o local específico, e o hospedeiro que está sendo tratado e a condição que está sendo tratada. As dosagens ótimas para um dado conjunto de condições podem ser determinadas pelos versados nessas técnicas, usando testes convencionais de determinação de dosagens. Para administração oral, por exemplo, uma dose que pode ser empregada é entre cerca de 0,001 a cerca de 1.000 mg/kg de peso corporal, ou entre cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, ou entre cerca de 1 a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, ou entre cerca de 0,1 a cerca de 1 mg/kg de peso corporal, com cursos de tratamento repetidos em intervalos apropriados. As formas de dosagem das formulações farmacêuticas aqui descritas podem conter uma quantidade de uma forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, julgada apropriada pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, tais formas de dosagem podem conter entre cerca de 1 mg a cerca de 1,500 mg do composto, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou podem conter entre cerca de 20 mg a cerca de 1,600 mg, ou entre cerca de 5 mg a cerca de 1,500 mg, ou entre cerca de 5 mg a cerca de 1,250 mg, ou entre cerca de 10 mg a cerca de 1,250 mg, ou entre cerca de 25 mg a cerca de 1,250 mg, ou entre cerca de 25 mg a cerca de 1.000 mg, ou entre cerca de 50 mg a cerca de 1,000 mg, ou entre cerca de 50 mg a cerca de 750 mg, ou entre cerca de 75 mg a cerca de 750 mg, ou entre cerca de 100 mg a cerca de 750 mg, ou entre cerca de 125 mg a cerca de 750 mg, ou entre cerca de 150 mg a cerca de 750 mg, ou entre cerca de 150 mg a cerca de 500 mg do composto, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A forma cristalina de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, pode ser apli-

cada como uma única terapia ou pode envolver uma ou mais outras substâncias antivirais, por exemplo, aquelas selecionadas entre, por exemplo, inibidores de HCV tais como interferon alfacon-1, interferon natural, interferon beta-1a, interferon ômega, interferon gama-1b, formas "peguiladas" de IFN- α (Pegasys ou PEG-INTRON), interleucina-10, BILN 2061 (serina protease), amantadina (Symmetrel), timozina alfa-1, ribavirina, viramidina; inibidores de HIV tais como nelfinavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, saquinavir, e tenofovir. Esse tratamento conjunto pode ser realizado por meio de dosagem simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento.

Embora modalidades da invenção tenham sido ilustradas fazendo referência aos exemplos específicos abaixo, os versados nessas técnicas devem reconhecer que variações e modificações podem ser feitas nos exemplos através de experimentação e prática rotineira da invenção. Assim sendo, não se pretende que a invenção esteja limitada aos exemplos que se seguem, mas que seja definida pelas reivindicações apensadas e seus equivalentes.

Nos exemplos que se seguem, a menos que diferentemente indicado, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, propriedades tais como peso molecular, condições das reações, e assim por diante, usados no relatório descritivo e nas reivindicações, devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de". Conseqüentemente, a menos que diferentemente indicado, os parâmetros numéricos enunciados no relatório descritivo e nas reivindicações apensadas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se buscam obter pela presente invenção. No mínimo, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao âmbito das reivindicações, cada parâmetro numérico deve ser pelo menos interpretado à luz de dígitos significantes relatados e aplicando técnicas usuais de arredondamento.

EXEMPLOS

Nos exemplos descritos abaixo, a menos que diferentemente in-

dicado, todas as temperaturas na descrição que se segue são em graus Celsius (°C) e todas as partes e porcentagens são em peso, a menos que diferentemente indicado.

Várias matérias-primas e outros reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company ou Lancaster Synthesis Ltd., e usados sem purificação adicional, a menos que diferentemente indicado.

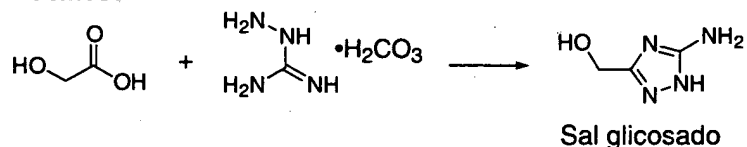
As reações enunciadas abaixo foram realizadas sob uma pressão positiva de nitrogênio, argônio ou com um tubo de secagem, à temperatura ambiente (a menos que diferentemente assinalado), em solventes anidros. Foi realizada uma cromatografia em camada delgada sobre 254 placas com sílica-gel vitrificadas a 15,5 °C (60 °F) (Analtech (0,25 mm)) e eluídas com razões apropriadas de solventes apropriados (v/v). As reações foram testadas por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) ou cromatografia em camada delgada (TLC) e terminada conforme o julgamento pelo consumo da matéria-prima. As placas de TLC foram visualizadas por UV, coloração com ácido fosfomolibdênico, ou coloração com iodo.

Os espectros de ^1H -RMN foram registrados em um instrumento Bruker, operando a 300 MHz, e os espectros de ^{13}C -RMN foram registrados a 75 MHz. Os espectros de RMN são obtidos como soluções em DMSO- d_6 ou CDCl_3 (relatados em ppm), usando clorofórmio como padrão referencial (7,25 ppm e 77,00 ppm) ou DMSO- d_6 (2,50 ppm e 39,52 ppm). Outros solventes de RMN foram usados conforme necessário. Quando multiplicidades de picos são relatadas, as seguintes abreviaturas são utilizadas: s = singlete, d = dublete, t = triplete, m = multiplete, br = ampliado, dd = dubletes de dubletes, dt = dublete de tripletos. As constantes de acoplamento, quando fornecidas, são relatadas em Hertz.

Os espectros infravermelhos foram registrados em um espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR como óleos puros, como pérolas de KBr, ou como soluções em CDCl_3 , e quando relatados, estão em números de onda (cm^{-1}). Os espectros de massas foram obtidos usando LC/MS com métodos de ionização APCI ou ESI. Todos os pontos de fusão não estão corrigidos.

Nos exemplos e preparações que se seguem, "Et" significa etila, "Ac" significa acetila, "Me" significa metila, "Ph" significa fenila, "HCl" significa ácido clorídrico, "EtOAc" significa acetato de etila, "Na₂CO₃" significa carbonato de sódio, "NaOH" significa hidróxido de sódio, "NaCl" significa cloreto de sódio, "Net₃" significa trietil-amina, "THF" significa tetraidrofurano, "H₂O" significa água, "NaHCO₃" significa hidrogeno carbonato de sódio, "K₂CO₃" significa carbonato de potássio, "MeOH" significa metanol, "i-PrOAc" significa acetato de isopropila, "MgSO₄" significa sulfato de magnésio, "DMSO" significa sulfóxido de dimetila, "CH₂Cl₂" significa cloreto de metileno, "MTBE" significa metil-t-butil-éter, "DMF" significa dimetil-formamida, "CH₃CN" significa acetonitrila, "KOH" significa hidróxido de potássio, "CDI" significa carbonil-diimidazol, "DABCO" significa 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano, "IPE" significa éter isopropílico, "MTBE" significa metil-t-butil-éter, "L-DBTA" significa ácido dibenzoil-L-tartárico, "IPAC" significa acetato de isopropila, "h" significa horas, "min" significa minutos, "mol" significa moles e "rt" significa temperatura ambiente.

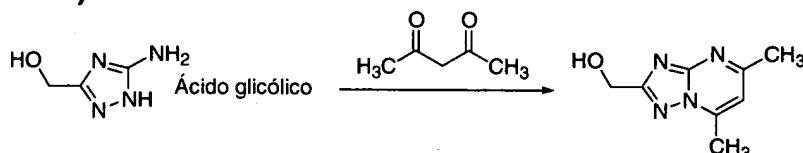
Exemplo 1: Preparação de sal glicolato de (5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metanol



Ácido glicólico (1 L, 70% em água, 11,51 mol) foi adicionado a um frasco de 5 L. Adicionou-se lentamente à solução o bicarbonato de aminoguanidina (783,33 g, 5,755 mols) em porções, para controlar o borbulhamento significativo. À medida que os sólidos são adicionados, a solução resfria devido à dissolução endotérmica. A solução foi aquecida suavemente para manter uma temperatura interna de 25 °C during a adição. Dez minutos depois de completada a adição do bicarbonato de aminoguanidina, adicionou-se cuidadosamente ácido nítrico concentrado (6,8 mL). A solução foi aquecida até uma temperatura interna de 104-108 °C (refluxo brando) por 22 h. O aquecimento foi descontinuado e a solução foi deixada resfriar sob agitação. A uma temperatura interna de cerca de 81 °C, os sólidos começaram a cristalizar. Depois que a temperatura interna estava logo abaixo de 80 °C,

adicionou-se lentamente etanol (absoluto, 375 mL) à mistura. Depois que a temperatura interna resfriou até cerca de 68 °C, o resfriamento foi acelerado pelo uso de um banho de gelo/água. Depois de resfriar até abaixo da temperatura ambiente, a solução ficou muito viscosa, mas permaneceu agitada em todos os momentos. A pasta fluida foi agitada por 2 h T<10 °C, e depois filtrada, e os sólidos foram enxaguados com etanol (gelado, 900 mL, e depois 250 mL à temperatura ambiente). Os sólidos foram secados de um dia para o outro em uma estufa a vácuo (cerca de 25 mm de Hg, 45-50 °C), para produzir 815,80 g (75%) de (5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metanol como o sal glicolato. ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 3,90 (s, 2), 4,24 (s, 2).

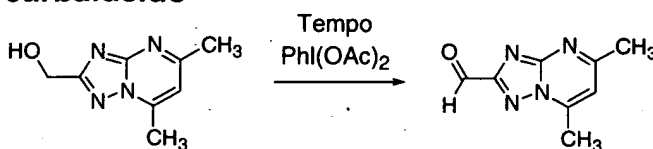
Exemplo 2: Preparação de (5,7-dimetil[1,2,4]triazol[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-metanol



A um frasco de 2 L com três gargalos adicionou-se o sal glicolato de (5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol (99,93 g, 0,526 mol), 2,4 pentano-
 15 diona (0,578 mol, 60 mL), ácido acético (6,70 mL), e EtOH (550 mL). A mistura foi aquecida até um ligeiro refluxo. Uma hora depois de adicionar os reagentes, a solução resultante foi resfriada até a temperatura ambiente, e adicionou-se CH₂Cl₂ (500 mL) e Celite (25,03 g). Depois de agitar por 1 h, a
 20 mistura foi filtrada através de um funil de Büchner de 10 cm (4 in) recheado com Celite (20 g), e enxaguou-se com EtOH (100 mL). A solução foi destilada até 5 volumes e depois resfriada até 0 °C por 1-2 horas. A pasta fluida foi filtrada e a torta foi enxaguada com EtOH gelado (2 x 100 mL). Os sólidos foram secados para produzir 76,67 g (81.7%) do composto do título.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 2.57 (s, 3), 2.71 (d, 3, J=0.8),
 25 4.63 (desigual d, 2, J=5.7), 5.49 (t, 1, J=6.2), 7.13 (d, 1, J=0.8).

Exemplo 3: preparação de 5,7-dimetil[1,2,4]triazol[1,5-*a*]pirimidino-2-carbaldeído



A um reator de 10 L adicionou-se seqüencialmente CH_2Cl_2 (5,1 L), (5,7-dimetil[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metanol (680 g, 3,816 mols), e diacetato de iodo-benzeno (1.352 g, 4,197 mols). À medida que o diacetato de iodo-benzeno se dissolve, há uma endotermia significativa (tipicamente

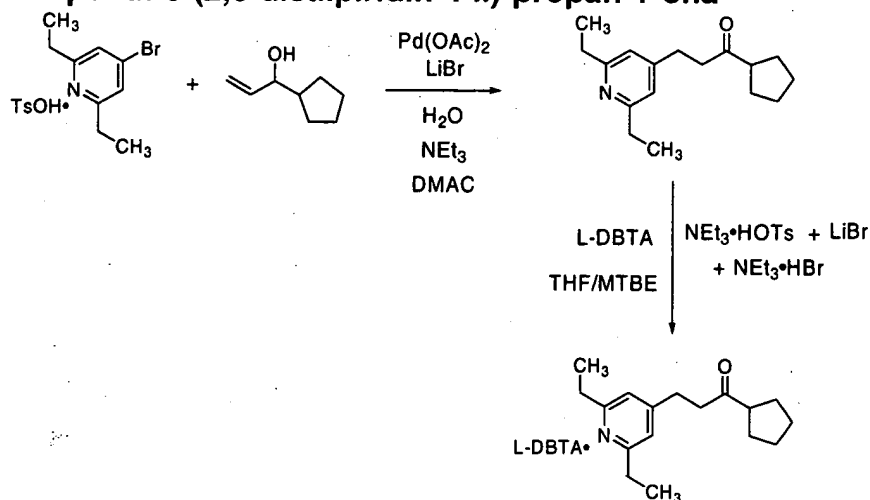
5 baixando até 15-16 °C). A camisa foi ajustada para 23 °C. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente, e adicionou-se Tempo (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxi, radical livre, 43,75 g, 0,28 mol) em uma única carga. A reação foi agitada até que 5% do álcool de partida permanecesse por HPLC. Depois que o material de partida foi julgado como sendo menos do

10 que cerca de 5%, o produto superoxidado começa a ser observado. Deixando a reação continuar até terminar completamente, chega-se a um rendimento global diminuído do produto desejado. Para esta reação, o término desejado da reação foi atingido em 2,75 h. Depois, adicionou-se lentamente MTBE (5,1 L) ao reator, fazendo com que o produto precipitasse, e a pasta

15 fluida foi agitada por mais 30 min. A mistura foi filtrada, lavada duas vezes com DCM/MTBE 1:1 (2 x 1L), e secada em uma estufa a vácuo durante a noite inteira a 50 °C, para produzir 500,3 g (74%) de 5,7-dimetil[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidino-2-carbaldeído como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.64 (s, 3), 2.78 (d, 3, $J=0.8$), 7.36

20 (d, 1, $J=0.9$), 10.13 (s, 1).

Exemplo 4: Preparação do sal do ácido dibenzoil-L-tartárico com 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona



Um frasco de 5 L com três gargalos, purgado com nitrogênio,

contendo 4-bromo-2,6-dietilpiridina (250,0 g, 0,6472 mol) foi carregado sequencialmente com LiBr (112,42 g, 1,2944 mol), 1-ciclopentil-prop-2-en-1-ol (89,84 g, 0,7119 mol), DMAc (625 mL), e H₂O (55,0 mL). A mistura foi resfriada até 5-10 °C e foi depois purgado (subsuperfície) com N₂ por 30 min. O

5 frasco foi carregado com Et₃N (198,5 mL, 1,4242 mol) e Pd(Oac)₂ (3,63 g, 0,0162 mol), e em seguida, uma purga cuidadosa do espaço superior interno. A reação foi aquecida até que a temperatura interna atingisse 95 °C. Depois de agitar a 95 °C por 3 h, uma alíquota foi removida e analisada por HPLC, indicando uma conversão >99% para 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-

10 4-il)-propan-1-ona. A reação foi então resfriada até 30 °C durante 20 min. O frasco foi carregado com H₂O (1.500 mL), e MTBE (1.500 mL). A solução foi bem agitada por 5 min, antes que a mistura fosse deixada decantar e a camada aquosa foi removida. À camada orgânica adicionou-se Celite (62,50 g), e Darco G-60 (6,25 g). A pasta fluida foi agitada por 20 minutos a 20-25

15 °C. A pasta fluida foi então filtrada usando um funil de Büchner recheado com Celite. A torta do filtro foi enxaguada com MTBE (250 mL). A camada orgânica foi extraída com solução de bicarbonato de sódio a 5% (500 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi transferida para um frasco de 5 L com três gargalos, e adicionou-se MTBE para atingir um volume total da reação de 1,750 mL. Adicionou-se mais MTBE (1,500 mL) e destilou-se

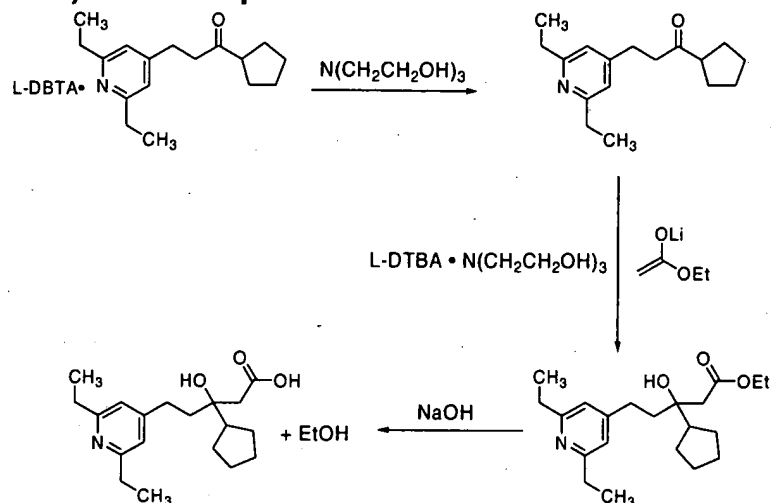
20 sob pressão atmosférica até que um volume interno de 1,750 mL fosse atingido. Depois de resfriar até abaixo de 40 °C, uma amostra foi removida para análise do teor de água. Depois de resfriar até 20-25 °C, adicionou-se MTBE (250 mL) para atingir um volume total de 2.000 mL, e a solução foi

25 semeada com cristais do sal do ácido dibenzoil-L-tartático com 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona (130 mg), que foram preparados de acordo com este procedimento. Uma solução do ácido dibenzoil-L-tartático (231,89 g, 0,6472 mol) em THF (900 mL) foi adicionada durante 25 minutos. A pasta fluida foi granulada por 1 hora, a mistura foi filtrada, e a torta foi en-

30 xaguada com MTBE (450 mL). Os sólidos foram secados em uma estufa a vácuo a 50 °C por 12 h, para produzir 366,70 g (92% de rendimento) do composto do título. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 1.19 (t, 6, J=7.6), 1.47-

1.81 (m, 8), 2.73 (q, 4, J=7.6), 2.73-2.98 (m, 5), 5.86 (s, 2), 7.00 (s, 2), 7.55-7.63 (m, 4), 7.68-7.75 (m, 2), 7.98-8.04 (m, 4).

Exemplo 5: Preparação de ácido 3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico

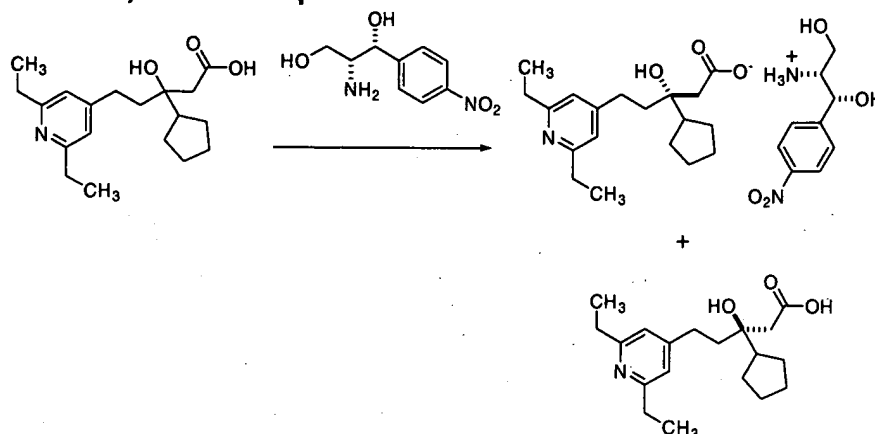


- 5 Um frasco de 3 L com três gargalos foi carregado com o sal do ácido dibenzoil-L-tartárico com 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona (174,95 g, 0,2832 mol), MTBE (875 mL), água (875 mL), e trietanolamina (113,0 mL, 0,8513 mol). Depois de agitar por 2 h à temperatura ambiente, uma alíquota da fase aquosa foi removida e analisada por HPLC, não
- 10 apresentando qualquer material de partida detectável. A solução foi transferida para um funil separador e as camadas foram separadas. A fase aquosa inferior foi descartada e a fase orgânica superior foi lavada com água (150 mL). A camada orgânica foi adicionada a um frasco montado para destilação. A solução foi destilada até aproximadamente 183 mL e uma alíquota foi
- 15 removida e analisada quanto ao teor de água. A solução seca de 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona (peso teórico = 73,47 g) em MTBE foi usada diretamente na próxima etapa.

- Um frasco limpo de 2 L com 3 gargalos foi carregado com LiHMDS (1,0 M em THF, 355 mL, 0,355 mol) e purgado com nitrogênio. O
- 20 frasco foi resfriado até $-34\text{ }^{\circ}\text{C}$. Um funil de adição foi então carregado com EtOAc (35 mL, 0,3583 mol) e este reagente foi adicionado lentamente ao vaso da reação em uma vazão tal que a baixa temperatura do vaso pudesse ser mantida. Depois de completada a adição de EtOAc, outro funil de adição

foi carregado com a solução de 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona (solução bruta em MTBE da reação anterior, peso teórico 73,47 g, 0,2832 mol) e enxaguado com THF (anidro, 5 mL). A solução de 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona foi adicionada lentamente ao
5 frasco da reação em uma vazão tal que a baixa temperatura interna pudesse ser mantida. Cinco minutos depois de completada a adição, uma alíquota da reação foi removida e analisada por HPLC, indicando menos do que 1% de 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona. Dez minutos depois de completada a adição da cetona, o banho foi alterado para 0 °C. Depois que a
10 temperatura interna atingiu -10 °C, adicionou-se NaOH 1 M (510 mL). Depois de completada a adição da solução de NaOH, a reação foi aquecida até 50 °C. Depois de 21 horas, a solução da reação foi resfriada até abaixo de 30 °C, e uma alíquota das camadas foi removida e analisada quanto ao término da reação. A mistura foi adicionada a um funil separador com MTBE (350
15 mL) e as fases foram bem misturadas e separadas. Uma alíquota da fase orgânica foi analisada por HPLC, verificando que não existia qualquer quantidade significativa do produto, e esta camada foi descartada. A fase aquosa foi adicionada a um frasco com CH₂Cl₂ (350 mL). Adicionou-se lentamente solução aquosa concentrada de HCl (cerca de 100 mL) à fase aquosa até
20 pH = 5. A mistura foi adicionada de volta para um funil separador e bem-misturada. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída uma segunda vez com CH₂Cl₂ (150 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e carregadas em um frasco limpo instalado para destilação. A solução foi destilada até 370 mL, e depois deslocada com THF pela adição de parcelas
25 do solvente, e em seguida pela destilação continuada até 370 mL depois de cada adição. Quando a temperatura do espaço vazio da destilação se mantém constante a 65 °C por 30 min, uma alíquota foi removida e analisada por ¹H RMN, indicando uma razão 12,5:1 de THF:CH₂Cl₂. A solução de ácido 3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico em THF foi usada di-
30 retamente na próxima etapa.

Exemplo 6a: Preparação do sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol sal do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-

dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico

Um frasco de 2 L com 3 gargalos foi carregado sequencialmente com uma solução de ácido 3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico (bruta da última etapa, teórico 95,28 g, 0,1792 mol, em cerca de 300 mL), (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol (38,03 g, 0,1792 mol) e THF (415 mL). Um cristal-semente do sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico, preparado de acordo com este procedimento, foi adicionado à e aqueceu-se até 65 °C, e depois mantido nesta temperatura por 16 h. A pasta fluida foi resfriada lentamente até a temperatura ambiente e agitada por pelo menos 1 h. A pasta fluida foi filtrada e a torta foi enxaguada com THF (100 mL). O filtrado (solução de ácido (S)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico em THF) foi usado diretamente no próximo procedimento. Os sólidos foram secados para produzir 67,09 g (42 %) do sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico como um sólido cristalino esbranquiçado. A análise por HPLC quiral indicou uma razão 92,1:7,9 do sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico para o ácido (S)-3-ciclopentil-5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico.

Condições da HPLC: o sólido foi dissolvido em metanol. Condições da HPLC: coluna quirobiótica TAG, 4,6 x 250 mm, câmara da coluna a 40 °C, vazão = 0,5 mL/min, fase móvel = 100% de MeOH (0,05% de TEA,

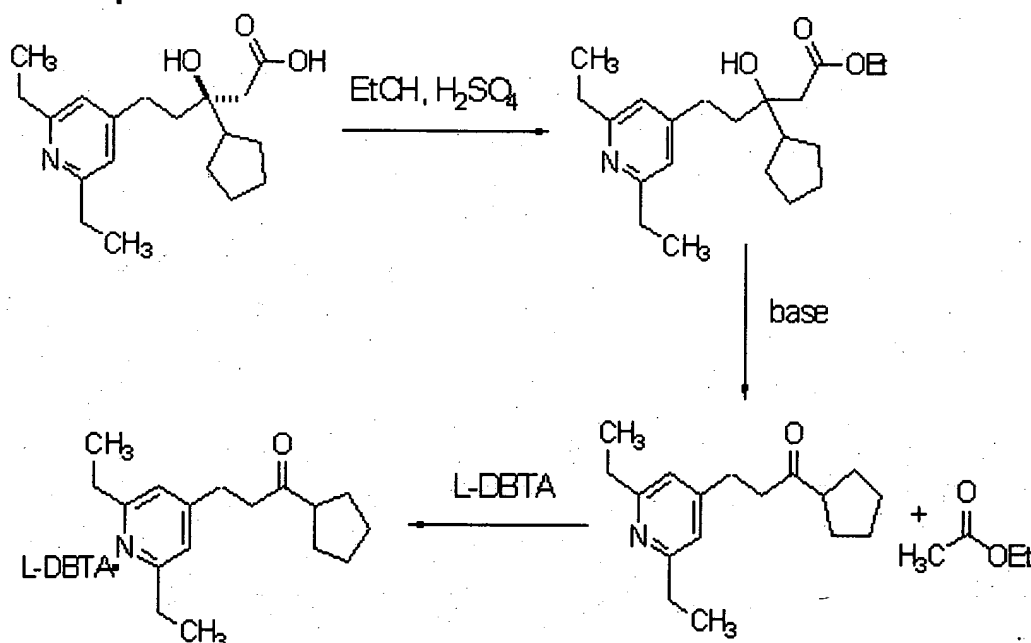
0,05% de HOAc). Gradiente: vazão inicial = 0,5 mL/min; vazão em 10 min = 0,5 mL/min; vazão em 10,10 min = 2,00 mL/min; vazão em 35 min = 2,00 mL/min; vazão em 36 min = 0,5 mL/min. Porcentagens relatadas a 265 nm. Tempos de retenção: (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol = >30 min; ácido (S)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico = 5,8 min; ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico = 7,2 min, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 1,19 (t, 6, J=7,6), 1,38-1,62 (m, 8), 1,65-1,75 (m, 2), 1,93-2,07 (m, 1), 2,23 (d, 1, J=14,4), 2,31 (d, 1, J=14,4), 2,56 (m, 2), 2,64 (q, 4, J=7,6), 2,91-2,99 (m, 1), 3,22 (dd, 1, J=5,8, 11,1), 3,42 (dd, 1, J=4,8, 11,1), 4,77 (d, 1, J=6,2), 6,0 (br s, 6), 6,84 (s, 2), 7,62 (d, 2, J=8,7), 8,20 (d, 2, J=8,8).

Exemplo 6b: Recristalização do sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico

Um frasco de 2 L com 3 gargalos fo carregado com o sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico (66,20 g, 0,1245 mol) e 2B EtOH (970 mL, EtOH absoluto+ 5 mL de tolueno). A pasta fluida foi agitada e aquecida até o refluxo. Depois de manter em refluxo por 40 min, todos os sólidos estão dissolvidos e a solução foi resfriada até uma temperatura interna de cerca de 65 °C durante 30 min, e a solução foi então semeada com cristais do composto do título. A solução foi deixada resfriar até 50 °C e mantida por mais 2 h. A solução foi então resfriada lentamente até a temperatura ambiente durante cerca de 2 h. A solução resfriada foi agitada à temperatura ambiente por mais 10 h. A mistura foi então filtrada e os sólidos foram enxaguados com 2B EtOH (75 mL). Os sólidos foram secados para produzir 52,72 g (80%) do produto como um sólido cristalino esbranquiçado que foi então secado sob vácuo (30 mm de Hg) com um sangramento de nitrogênio a 50 °C por 12 h. A análise por HPLC quiral indicou um produto com 96% de ee. Para a determinação de e.e., o sólido foi dissolvido em MeOH. Condições da HPLC: Coluna quirobiótica TAG, 4,6 x 250 mm, câmara da coluna a 40 °C, vazão = 0,5 mL/min, 100% de MeOH (0,05% de TEA, 0,05%

de HOAc). Gradiente: Vazão inicial = 0,5 mL/min; vazão em 10 min = 0,5 mL/min; vazão em 10,10 min = 2,00 mL/min; vazão em 35 min = 2,00 mL/min; vazão em 36 min = 0,5 mL/min. As porcentagens estão relatadas a 265 nm. Tempos de retenção: (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol = >30 min, ácido (S)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico = 5,8 min, ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico = 7,2 min.

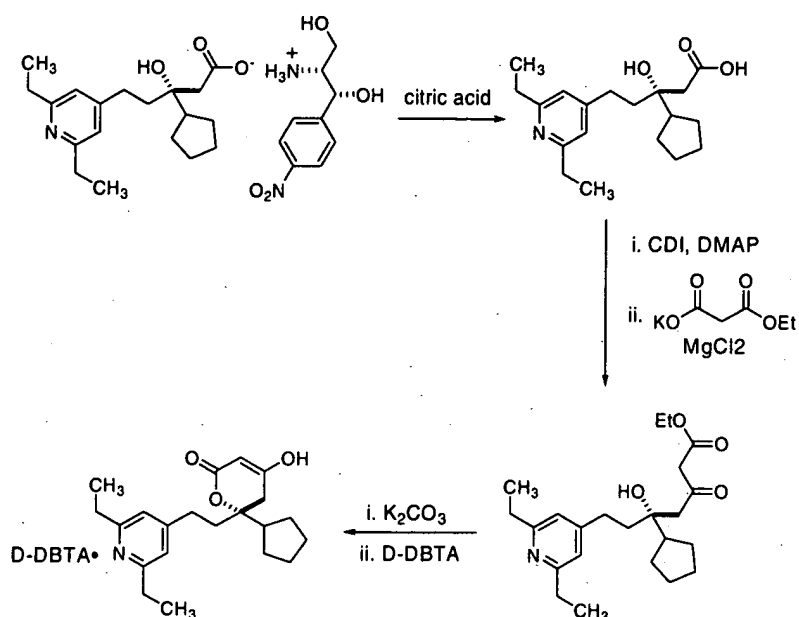
Exemplo 7: Preparação de 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)propan-1-ona a partir de ácido (S)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico



Um frasco foi carregado com uma solução do ácido (S)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico (bruto da última etapa, teórico 15 g, 0,0470 mol, em cerca de 200 mL de THF) e etanol (100 mL, 1,7126 mol). À solução adicionou-se lentamente H₂SO₄ (5,0 mL, 0,0938 mol). A solução foi aquecida em refluxo por 18 h. Quando a reação foi julgada como completada por HPLC, a solução foi resfriada e adicionada a um funil separador com NaOH 0,5 M (400 mL) e depois extraída com MTBE (200 mL). As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa de ácido acético (100 mL de H₂O + 3,0 mL de HOAc). As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaOH 0,5 M (100 mL). As fases foram separadas e a camada orgânica

nica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (25 mL). A camada orgânica foi destilada à pressão atmosférica até um volume interno de 150 mL. O solvente foi deslocado por tolueno por intermédio de destilação atmosférica adicionando tolueno (100 mL), destilando até 200 mL de volume interno e repetindo este procedimento mais duas vezes. A solução final foi destilada até um volume interno de 130 mL. Uma alíquota foi removida e analisada por titulação com KF. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se uma solução de KotBu (1,0 M em THF, 4,7 mL, 0,0047 mol) em uma parcela. Depois de 5 min, uma alíquota foi removida e analisada por HPLC. A solução foi adicionada a um funil separador com HCl 1 M (60 mL). As fases foram bem misturadas e separadas transferindo o produto para a fase aquosa. A fase orgânica foi extraída uma vez com água (10 mL) e as fases foram combinadas. A fase orgânica foi descartada. À fase aquosa adicionou-se MTBE (60 mL) e NaOH 1 M (70 mL), e as fases foram bem-misturadas. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com solução aquosa saturada de NaCl (25 mL). MTBE foi adicionado para levar o volume até 125 mL. A solução foi resfriada até à temperatura ambiente e semeada com cristais do sal do ácido dibenzoil-L-tartárico com 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona (preparado de acordo com o Exemplo 4). Em um caso separado, L-DBTA (16,89 g, 0,0471 mol) foi dissolvido em THF (65 mL). A solução de L-DBTA foi adicionada à solução de 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona durante 45 min, e a pasta fluida foi granulada por 1 h. A pasta fluida foi filtrada e a torta foi lavada com MTBE (50 mL). Os sólidos foram secados, para produzir 19,54 g do sal do ácido dibenzoil-L-tartárico com 1-ciclopentil-3-(2,6-dietilpiridin-4-il)-propan-1-ona (67 %) como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 8a: Preparação do sal do ácido dibenzoil-L-tartárico com (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona



- Um frasco purgado com nitrogênio, contendo o sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico (20,00 g, 0,0376 mol) foi carregado com CH₂Cl₂ (200 mL) e H₂O (100 mL). O pH da mistura foi ajustado para pH 4,75
- 5 com solução aquosa a 40% de ácido cítrico (10 mL) e a mistura foi agitada por 60 minutos. As camadas foram deixadas decantar por 30 minutos e separadas. A camada (aquosa) superior foi carregada com CH₂Cl₂ (50 mL), agitada por 15 minutos, e depois deixada decantar. A camada orgânica foi combinada com a primeira camada orgânica e secada com sulfato de sódio.
- 10 A camada orgânica secada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico foi dissolvido em THF (47 mL) e esta solução foi adicionada a uma pasta fluida de carbonil-diimidazol (9,00 g, 0,0555 mol) e 4-N,N-dimetil-aminopiridina (DMAP, 0,45 g, 0,0037 mol) em THF (106 mL) durante 5 minutos. Depois de
- 15 completada a formação do acil-imidazol, a solução foi adicionada a uma pasta fluida de malonato de etil potássio (12,57 g, 0,0738 mol) e cloreto de magnésio (7,38 g, 0,0775 mol) em 106 mL de THF durante 5 minutos. A pasta fluida foi deixada agitando a 20-25 °C por 30 horas. Uma alíquota foi removida e analisada por HPLC, indicando uma conversão de 96% para (R)-5-ciclopentil-7-(2,6-dietilpiridin-4-il)-5-hidróxi-3-oxo-heptanoato de etila. O frasco
- 20 foi carregado com H₂O (64 mL) e MTBE (118 mL). A mistura foi bem agi-

tada por 5 minutos antes de ela ser deixada decantar, e a camada aquosa (inferior) foi removida. Adicionou-se salmoura (52 mL) à camada orgânica. A mistura foi bem agitada por 5 minutos antes de ser deixada decantar e a camada aquosa (inferior) foi removida. A camada orgânica foi então deslocada por intermédio de destilação atmosférica com metanol (2 x 210 mL) até atingir um volume total de 140 mL. Adicionou-se MTBE (105 mL), e em seguida, carbonato de potássio em pó (7,65 g, 0,0554 mol), e a pasta fluida foi aquecida até o refluxo por 12 horas. Depois de resfriar até 40 °C, adicionou-se MTBE (140 mL) e água (140 mL). A mistura foi bem agitada por 5 minutos antes de ela ser deixada decantar, e a camada aquosa (inferior) foi isolada. A camada orgânica foi extraída com água (30 mL) e as camadas aquosas foram combinadas. Adicionou-se CH_2Cl_2 (140 mL) à camada aquosa e o pH foi ajustado para 6,4 com solução aquosa de ácido cítrico a 40% (29 mL). A camada aquosa foi extraída uma segunda vez com CH_2Cl_2 (25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram então deslocadas completamente em MTBE (volume final de 140 mL) por intermédio de destilação atmosférica, resfriadas e adicionadas lentamente a uma solução de ácido dibenzoil-D-tartárico (9,92 g, 0,0277 mol) em MTBE (100 mL). A pasta fluida foi aquecida até o refluxo por 1 hora, e depois deixada resfriar até 20-25 °C. A mistura foi filtrada, e a torta foi enxaguada com MTBE (50 mL). Os sólidos foram secados em uma estufa a vácuo a 50 °C por 12 h, para produzir 16,40 g (62%) do composto do título.

Exemplo 8b: Preparação de sal do ácido dibenzoil-L-tartárico com (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona

Um frasco purgado com nitrogênio, contendo o sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol do ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico (50,00 g, 0,0940 mol), foi carregado com CH_2Cl_2 (500 mL) e H_2O (250 mL). O pH da suspensão resultante foi ajustado para pH 4,6 a 4,8 (um pH medido de 4,75 é preferido) com solução aquosa a 40% de ácido cítrico (21 mL), e foi agitada por 30 minutos. As camadas foram deixadas decantar por 30 minutos e separadas. A camada su-

perior (aquosa) foi carregada com CH_2Cl_2 (100 mL), agitada por 15 minutos, e deixada decantar. A camada orgânica foi combinada com a primeira camada orgânica. A camada superior (aquosa) foi carregada novamente com CH_2Cl_2 (100 mL), agitada por 15 minutos, e deixada decantar. Esta camada

5 orgânica também foi combinada com a primeira camada orgânica. Uma amostra de cada uma das camadas orgânicas combinadas e da camada aquosa foi retirada para análise por HPLC. As camadas orgânicas combinadas foram destiladas de forma atmosférica até atingir um volume total de 120 mL. Adicionou-se THF (100 mL) e a destilação atmosférica continuou até

10 atingir um volume total de 120 mL. A adição de THF e o deslocamento foram repetidos 3 vezes. Uma amostra foi removida e analisada por RMN e KF. A solução resultante foi adicionada a uma pasta fluida de CDI (22,86 g, 0,1410 mol) e DMAP (1,15 g, 0,0094 mol) em THF (250 mL) durante 15 minutos. O funil de adição foi então enxaguado com 10 mL de THF, que foi então adi-

15 cionado à pasta fluida de CDI. Depois de agitar por 15 minutos, uma amostra foi removida e analisada por HPLC. Depois de completada a formação de acil-imidazol, a solução foi adicionada a uma pasta fluida de malonato de etila potássico (32,00 g, 0,1880 mol) e cloreto de magnésio (18,80 g, 0,1974 mol) em 250 mL de THF a 20-25 °C durante 25 minutos. A pasta fluida foi

20 deixada agitando a 20-25 °C por 21 horas. Uma alíquota foi removida e analisada por HPLC, indicando uma conversão de 96% para conversão a (R)-5-ciclopentil-7-(2,6-dietilpiridin-4-il)-5-hidróxi-3-oxo-heptanoato de etila. O frasco foi carregado com H_2O (162 mL) e MTBE (300 mL). A mistura foi bem agitada por 5 minutos antes de ela ser deixada decantar, e a camada aquo-

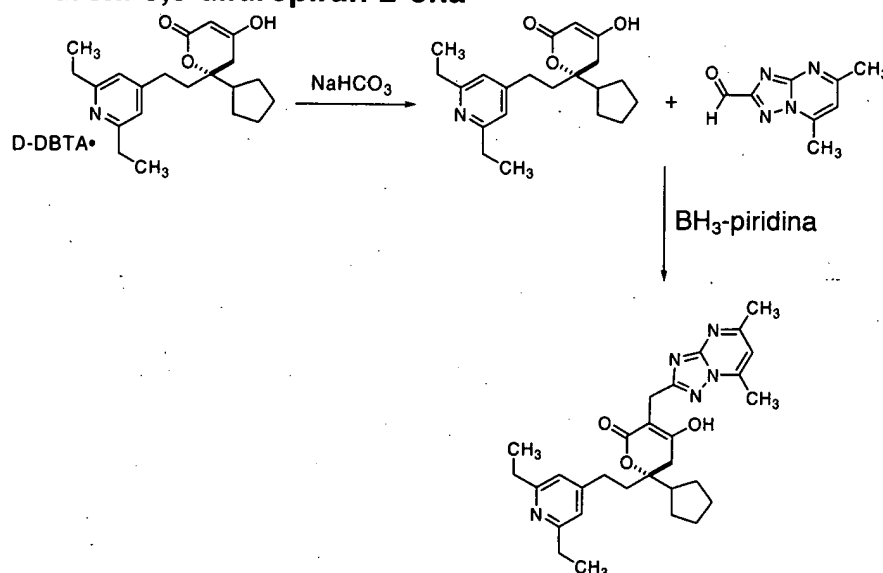
25 sa (inferior) amarela foi removida. Adicionou-se salmoura à camada orgânica (100 mL). A mistura foi bem agitada por 5 minutos antes de ela ser deixada decantar, e a camada aquosa (inferior) foi removida. A camada orgânica foi então destilada de forma atmosférica até um volume total de 350 mL. Adicionou-se MTBE (250 mL) e a solução foi destilada até um volume total de

30 350 mL. Adicionou-se mais MTBE (250 mL) e a solução foi destilada em uma temperatura de pelo menos 55 °C até um volume final de 350 mL. Uma amostra foi removida para titulação com KF. Adicionou-se metanol (250 mL)

e a solução foi então destilada de forma atmosférica até atingir um volume total de 350 mL. Adicionou-se metanol (250 mL) e depois a solução foi destilada de forma atmosférica até atingir um volume total de 350 mL e uma temperatura de ~ 66 °C. Adicionou-se carbonato de potássio em pó (19,49 g, 0,1410 mol) e a pasta fluida foi aquecida até o refluxo por 4 horas. Uma amostra foi removida para análise por HPLC, indicando completude $>99\%$. Depois de resfriar até 22 °C, MTBE (350 mL) e água (350 mL) foram adicionados. A mistura foi bem agitada por 5 minutos antes de ela ser deixada decantar, e a camada aquosa (inferior rica em produto foi isolada. A camada orgânica foi extraída com água (100 mL) e as camadas aquosas foram combinadas. Adicionou-se MTBE (100 mL) às camadas aquosas combinadas. A mistura foi bem agitada por 5 minutos antes de ela ser deixada decantar, e a camada aquosa (inferior) rica em produto foi isolada. Adicionou-se CH_2Cl_2 (350 mL) à camada aquosa e o pH foi ajustado para 6,0-6,4 com solução aquosa a 40% de ácido cítrico (75 mL). A camada aquosa foi extraída uma segunda vez com CH_2Cl_2 (100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram então destiladas de forma atmosférica até um volume total de 250 mL. Adicionou-se MTBE (400 mL) e a solução foi destilada de forma atmosférica em uma temperatura de pelo menos 55 °C até atingir um volume final de 250 mL. Depois de resfriar a solução até 20-25 °C, uma solução preparada de ácido dibenzoil-D-tartárico (23,58 g, 0,0658 mol) em MTBE (125 mL) foi adicionada durante 10 minutos. A pasta fluida resultante foi aquecida até o refluxo por 4 horas, e depois deixada resfriar até 20-25 °C e agitada por mais 4 horas. A pasta fluida foi filtrada, e a torta foi enxaguada com MTBE (125 mL). Os sólidos foram secados em uma estufa a vácuo a 50 °C por 12 h, para produzir 38,19 g (58%) do composto do título. Condições da HPLC: alíquotas foram retiradas e dissolvidas em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (40:60). Condições da HPLC: coluna Kromasil C4, 5 μm , 4,6 x150mm, câmara da coluna a 40 °C, vazão = 1,0 mL/min, solução 40% de CH_3CN /60% de água (1,0 mL, 70% de HClO_4 em 1 L de H_2O) isocrática. As porcentagens relatadas são a 254 nm. Tempos de retenção aproximados: ácido (R)-3-ciclopentil-5-(2,6-dietilpiridin-4-il)-3-hidróxi-pentanóico = 3,4 min; (R)-5-ciclopentil-7-(2,6-dietilpiridin-4-il)-5-

hidróxi-3-oxo-heptanoato de etila = 7,3 min; (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona = 3,9 min; D-DBTA = 5,5 min.

Exemplo 9a: Preparação de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona



Um frasco foi carregado com o sal do ácido dibenzoil-L-tartárico com (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona (este material continha 1,5 eq do contra-íon DBTA, 4,00 g, teórico, 0,00454 mol), 2-MeTHF (40 mL), MTBE (40 mL), e água (20 mL). Uma solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (cerca de 20 mL) foi adicoionada até que o pH fosse de 7,4. O pH da solução foi ajustado de volta para pH = 7,2 com uma pequena quantidade de solução de ácido cítrico a 40%. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 2-MeTHF (25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas para dar um óleo. O óleo foi usado diretamente na condensação subsequente. Adicionou-se metanol (32 mL) à (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona bruta, e a solução foi resfriada até -40 °C. À solução gelada adicionou-se o complexo de piridina/borano (1,30 mL, 0,01287 mol) e 5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidino-2-carbaldeído (1,41 g, 0,00800 mol). A solução foi aquecida até 0 °C durante 45 min e depois agitada por mais 2 h. A reação foi interrompida rapidamente pela adição de água (10 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite

inteira. Adicionou-se HCl 1 M (10 mL) à mistura, e a solução foi agitada por 3 h. Adicionou-se acetato de isopropila (57 mL) e o pH foi ajustado para 7 pela adição de NaOH 1 M. As fases foram separadas e a camada orgânica foi extraída com água (25 mL x 2). As fases aquosas foram extraídas com mais 5 CH_2Cl_2 (100 mL, 2 x 25 mL). As camadas em IPAc e CH_2Cl_2 combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas, pra produzir 3,41 g de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona bruta. Ao resíduo adicionou-se acetato de isopropila (46 mL) e EtOH (2,5 mL), e a mistura foi aquecida até o refluxo até ficar homogênea. A solução foi deixada resfriar lentamente até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A pasta fluida foi filtrada, os sólidos foram enxaguados com IPAc (13 mL), e secados, para produzir 1,74 g (76 %) de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-10 hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 9b: Preparação de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona

Um frasco de 500 mL foi carregado com o sal do ácido dibenzoil-20 L-tartárico com (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona (15,00 g, 0,02137 mol), THF (75 mL), MeOH (75 mL), complexo piridina/borano (4,25 mL, 0,034 mol), e 5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidino-2-carbaldeído (5,65 g, 0,03207 mol) foi adicionado em último lugar. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente e uma alíquota foi removida depois de 1,25 h e analisada por HPLC, indicando 13,5% de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona. A agitação foi continuada por mais 2 h, e a análise por HPLC de uma alíquota indicou 4,8% de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona remanescentes. A solução da reação foi carregada com CH_2Cl_2 (150 mL) e água (150 mL), e as 25 fases foram agitadas durante a noite inteira. A camada orgânica inferior foi removida e a camada aquosa superior foi carregada com CH_2Cl_2 (25 mL), as 30

fases foram bem misturadas e separadas, e a camada aquosa foi descartada. As camadas orgânicas foram combinadas e carregadas dentro de um frasco que continha água (150 mL) e trietanol-amina (7,1 mL, 0,0535 mol), bem misturadas e depois separadas. A camada orgânica inferior foi removida e a camada aquosa superior foi carregada com CH_2Cl_2 (25 mL), as fases foram bem misturadas, separadas, e a camada aquosa foi descartada. Às camadas orgânicas combinadas adicionou-se água (100 mL) e NaOH 1 M (25 mL), as fases foram bem misturadas, separadas, e a camada orgânica inferior foi descartada. À camada aquosa superior adicionou-se CH_2Cl_2 (75 mL) e HCl 1 N até pH = 6,91 (~25 mL adicionados), as fases foram bem misturadas, separadas, e a camada aquosa foi descartada. As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com água (3,2 volumes). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi transferida para um frasco limpo marcado com uma linha de um volume de 75 mL. A camada orgânica foi destilada de forma atmosférica até 75 mL. Ao frasco adicionou-se acetato de isopropila (75 mL x 2), e em seguida, destilou-se até um volume total de 75 mL depois de cada adição. O frasco foi semeado e resfriado até à temperatura ambiente e agitado de um dia para o outro. A reação foi filtrada e a torta foi lavada com acetato de isopropila (25 mL). Os sólidos foram secados, para produzir 7,20 g (67%) de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona como um pó esbranquiçado, que foi secado em uma estufa a vácuo ~25 in Hg a 50 °C) por 12 h. Para monitorar a HPLC, alíquotas foram retiradas e dissolvidas em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (40:60). Condições da HPLC: coluna Kromasil C4, 5 μm , 4,6 x 150 mm, câmara da coluna a 40 °C, vazão = 1,0 mL/min, 40% de CH_3CN /60% de água (1,0 mL de HClO_4 a 70% em 1 L de H_2O) isocrático. As porcentagens relatadas são a 254 nm. Tempos de retenção: (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona = 3,85 min; (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona = 3,56 min; DBTA = 5,14 min; $\text{BH}_3\cdot\text{pir}$ = 3,36 min.

Exemplo 10: Recristalização de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-

dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona

Um frasco de 200 mL foi carregado com (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona (10,05 g, 0,01995 mol) e THF (70 mL). A mistura foi agitada e aquecida até 30-35 °C para produzir uma solução homogênea. A solução foi filtrada através de um filtro de Teflon de 0,45 µm, e enxaguada com THF (10 mL). O filtrado foi adicionado a um frasco instalado para destilação atmosférica, e adicionou-se acetato de isopropila (IPAC, 50 mL). A solução foi concentrada por destilação até um volume interno de 100 mL. Adicionou-se acetato de isopropila (50 mL) e a destilação foi continuada à pressão atmosférica até atingir um volume interno de 100 mL. A solução foi semeada com (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona e adicionou-se mais IPAC (30 mL). A solução foi destilada novamente até um volume interno de 100 mL, e foi resfriada durante 1 h até 50 °C. A solução foi mantida a 50 °C por mais 1,5 h, resfriada durante cerca de 2 h até a temperatura ambiente, e agitada durante a noite inteira. A pasta fluida resultante foi filtrada enxaguada com IPAC (30 mL). Os sólidos resultantes foram secados para produzir 9,41 g (94%) do composto do título como um pó esbranquiçado que foi secado a vácuo (~25 in Hg, 50 °C) por 12 h.

Exemplo 11: Caracterização da (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona cristalina

A forma sólida de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona, preparada usando os métodos descritos acima, foi caracterizada por difração de raios X em pó (PXRD), RMN em estado sólido (ss-RMN), e calorimetria diferencial de varredura (DSC). O material foi comprovado como sendo cristalino e anidro. Os resultados de cada uma destas análises estão apresentados abaixo.

A. Difração de Raios X em pó

O padrão de difração de raios X em pó foi gerado com um difratômetro Siemens D5000, usando radiação de cobre. O instrumento foi equipado com um tubo de raios X com foco linear. A voltagem e a amperagem do tubo foram ajustadas em 38 kV e 38 mA, respectivamente. As fendas de divergência e dispersão ajustadas em 1 mm, e a fenda receptora foi ajustada em 0,6 mm. A radiação de Cu K α_1 ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) foi detectada usando um detector de raios X dispersivo de energia Sol-X. Uma varredura teta dois teta contínua a $2,4^\circ 2\theta / \text{min}$ (etapa de $1 \text{ s}/0,04^\circ 2\theta$) entre $3,0$ e $40^\circ 2\theta$ foi usada. A análise foi conduzida à temperatura ambiente, que é geralmente considerada como sendo de aproximadamente 24°C a 28°C . Um padrão de alumina (material referencial padrão NIST 1976) foi analisado para verificar o alinhamento do instrumento. As amostras foram preparadas para análise colocando-as em um suporte de quartzo. Os dados foram coletados e analisados usando um software Bruker AXS Diffrac Plus Versão 2.0. Os picos característicos e suas intensidades relativas estão indicadas na tabela abaixo. Um padrão de difração de raios X em pó representativo está ilustrado na Figura 1.

Tabela 1 - Valores de Picos 2 -teta e Intensidade a partir do Difratograma de Raios X em pó

Ângulo 2-Teta $\pm 0,1^\circ$	Intensidade %	Valores da Intensidade
7,1	100	1999
9,6	10,7	213
11,1	15,8	316
12,1	47,3	946
14,2	31,9	637
14,6	15,5	309
14,9	11,2	223
16,1	47,4	948
17,2	15,3	305
17,5	50,3	1005
18,9	18,7	373
19,7	17,7	353
21,4	32,8	656

Ângulo 2-Teta $\pm 0,1^\circ$	Intensidade %	Valores da Intensidade
22,3	27,2	544
23,5	84,1	1682
24,3	16,9	337
24,9	11,1	222
25,4	13,5	269
26,1	15,1	301
29,0	23,1	461
30,3	29,4	588
34,8	11,7	234
35,7	11,8	236

B. ^{13}C CPMAS Desacoplada de Prótons

Aproximadamente 80 mg de amostra foram ligeiramente compactados em uma centrífuga ZrO de 4 mm. Os espectros foram coletados à temperatura e pressão ambiente em um Bruker-Biospin de 4 mm BL com ressonância tripla e sonda CPMAS, posicionada dentro de um espectrômetro de RMN com furo largo Bruker-Biospin Avance DSX a 500 MHz. A amostra foi posicionada no ângulo mágico e centrifugada a 15,0 kHz. O número de varreduras foi ajustado para obter S/N adequada.

O espectro de ^{13}C em estado sólido foi coletado usando um experimento de centrifugação com ângulo mágico e polarização cruzada, desacoplado de prótons (CPMAS). Um campo desacoplador de prótons de aproximadamente 85 kHz foi aplicado. O tempo de contato de polarização cruzada de 2 ms foi usado. 1,024 varreduras foram coletadas. O retardamento da reciclagem foi ajustado em 20 segundos. O espectro foi referenciado usando um padrão externo de α -damantine cristalina, ajustando seu campo alto de ressonância para 29,5 ppm. Os picos característicos e seus afins estão indicados na Tabela 2 abaixo. Baseado na estrutura, 29 picos são esperados no espectro de carbono. Pelo menos 44 picos e ressaltos com intensidades relativamente uniformes foram observados no experimento de ^{13}C CPMAS, indicando a presença de 2 moléculas por unidade assimétrica. Um espectro de ssRMN representativo está ilustrado na Figura 2.

Deslocamentos <i>Químicos</i> $^{13}\text{C} \pm 0,2^a$ [ppm]	Intensidade ^b
168,6	5,8
168,1	7,3
166,6	3,0
165,6	3,0
164,4	3,1
163,8	3,1
162,3	3,0
161,3	2,6
154,6	2,8
153,0	3,1
151,2	3,0
146,4	2,8
146,0	2,9
121,6	2,1
120,4	2,5
119,7	2,4
118,8	2,0
110,2	3,5
100,7	3,8
100,3	3,8
80,4	4,2
79,2	4,2
50,6	2,2
48,6	0,4
46,3	2,4
44,7	1,9
41,1	2,1
37,6	1,6
33,5	2,2
32,4 ^c	4,9
32,1 ^c	6,5
32,0	7,1

Deslocamentos Químicos $^{13}\text{C} \pm 0,2^a$ [ppm]	Intensidade ^b
30,9	4,9
28,6	3,0
28,0	2,4
26,4	6,0
25,1	8,2
24,5	3,4
23,8	2,1
23,3	1,9
16,2	4,4
15,3	4,9
14,7	12,0
12,8	4,4

(a) Referenciada à amostra externa de $\square$ *damantine* em fase sólida a 29,5 ppm.

(b) Definida como alturas de pico. As intensidades podem variar dependendo do ajuste real dos parâmetros experimentais de CPMAS e das propriedades da amostra, que incluem as taxas de polarização cruzada e relaxamento. As intensidades de CPMAS não são necessariamente quantitativas.

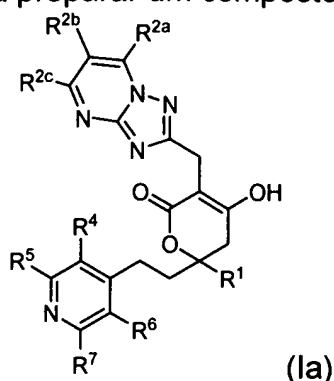
(c) Ressalto de Picos

C. Calorimetria Diferencial de Varredura

O experimento FOI realizado usando um instrumento DSC Q1000 (TA Instruments, New Castle, DE). Usou-se nitrogênio como gás de purga em uma vazão de 50 mL/min para a célula de DSC e 110 mL/min para o sistema de resfriamento refrigerado. O calorímetro foi calibrado para a temperatura e constante da célula usando índio (ponto de fusão 156,61 °C, entalpia de fusão 28,71 J/g). Foram usadas vasilhas de alumínio com um furinho e as amostras (3-5 mg) foram aquecidas em uma taxa de 10°C/min. A análise dos dados foi realizada usando um *software* TA Instruments' Universal Analysis 2000 para Windows Versão 4.2E. A amostra demonstrou um ponto de fusão na faixa entre cerca de 162 °C a cerca de 165 °C. A análise gravimétrica indica que a fusão e a decomposição ocorrem simultaneamente a amostra. Um traço de DSC representativo está ilustrado na Figura 3.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar um composto da fórmula (Ia):



na qual:

R^1 é C_1 - C_6 alquila ou C_3 - C_6 cicloalquila;

5 R^{2a} , R^{2b} , e R^{2c} são, cada um, independentemente, selecionados entre hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_6 cicloalquila, $-OR^{12a}$, $-CF_3$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^4 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

10 R^5 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

15 R^7 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente de hidrogênio e C_1 - C_6 alquila, ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo C_3 - C_6 cicloalquila;

20 cada R^{11} é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

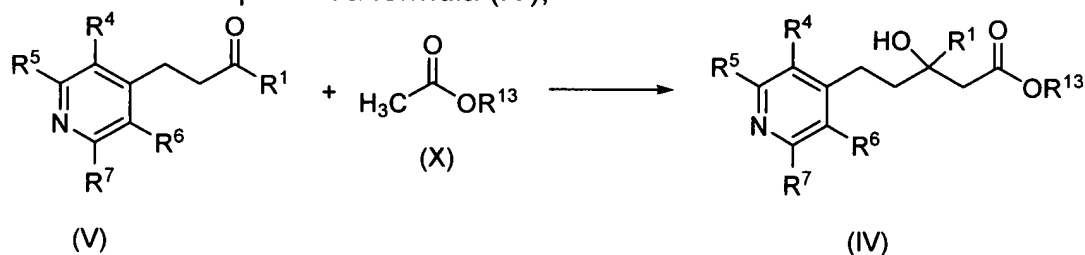
cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente de hidrogênio e C_1 - C_6 alquila; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

sendo que o dito método é caracterizado pelo fato de que compreende:

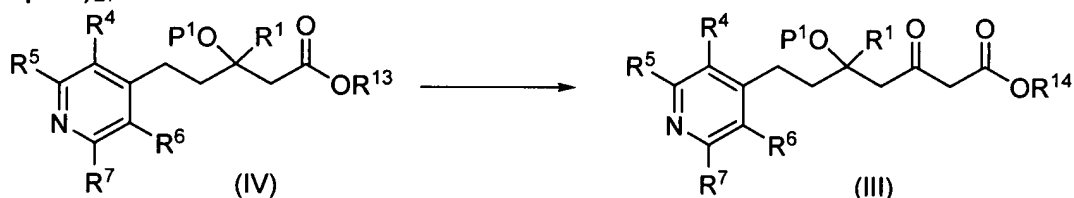
25 a) tratar um composto da fórmula (V), em que R^1 é como definido acima,

com um ânion de um composto da fórmula (X), em que R¹³ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, -Si(C₁-C₆ alquila)₃, ou -CH₂(C₆-C₁₀ arila), onde o dito grupo C₆-C₁₀ arila é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado entre halogênio, C₁-C₆ alquila, -OH, -OCH₃, e -N(C₁-C₆ alquila)₂, para produzir um composto da fórmula (IV):

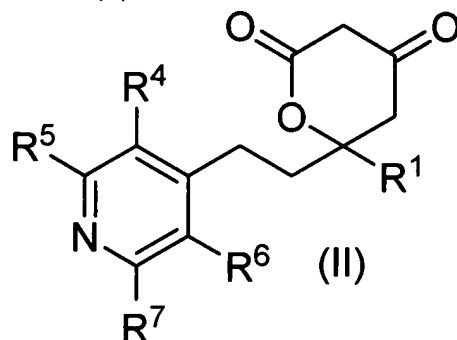


b) hidrolisar o composto da fórmula (IV), para produzir um composto da fórmula (IV), em que R¹³ é hidrogênio;

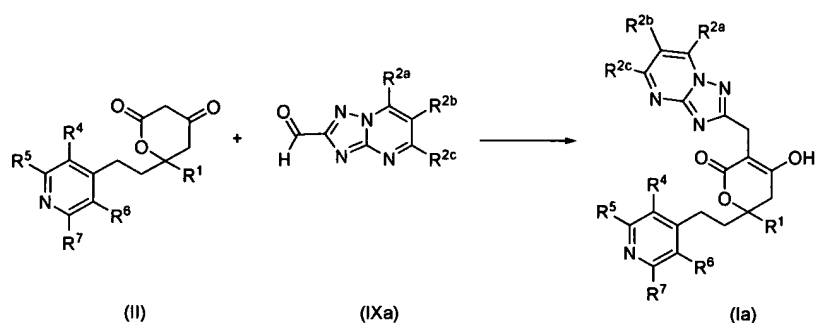
c) tratar o composto da fórmula (IV) com uma combinação de reagentes para produzir um composto da fórmula (III), em que P¹ é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado, e R¹⁴ é C₁-C₆ alquila ou -CH₂(C₆-C₁₀ arila), em que o dito grupo C₆-C₁₀ arila é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado de halogênio, C₁-C₆ alquila, -OH, -OCH₃, e -N(C₁-C₆ alquila)₂;



d) tratar o composto da fórmula (III) com um ácido ou uma base, para produ-
15 zir um composto da fórmula (II); e



e) tratar o composto da fórmula (II) com um composto da fórmula (IXa), para produzir o composto da fórmula (Ia)



2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, no composto da fórmula (Ia), R¹ é C₃-C₆ cicloalquila.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que, no composto da fórmula (Ia), R¹ é ciclopentila.

5 4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que, no composto da fórmula (Ia):

R^{2a} é C₁-C₆ alquila;

R^{2b} é hidrogênio;

R^{2c} é C₁-C₆ alquila;

10 R⁴ é hidrogênio;

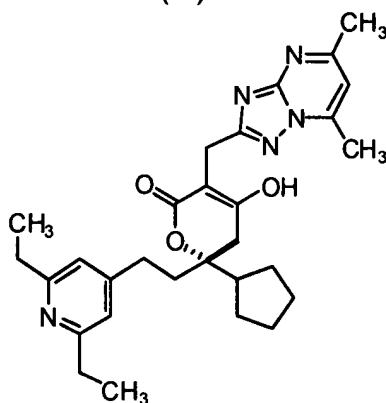
R⁵ é C₁-C₆ alquila;

R⁶ é hidrogênio; e

R⁷ é C₁-C₆ alquila.

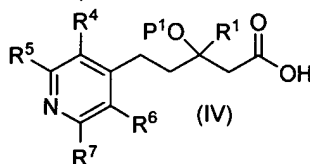
5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo
15 fato de que, no composto da fórmula (Ia), R^{2a} e R^{2c} são -CH₃ R^{2b} é hidrogênio.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto da formula (Ia) é:



7. Método para preparar um composto da fórmula (IV) enriqueci-

do em termos estereoisoméricos,



na qual:

- R^1 é C_1 - C_6 alquila ou C_3 - C_6 cicloalquila;
- R^4 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;
- R^5 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;
- R^6 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;
- R^7 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;
- cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e C_1 - C_6 alquila, ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo C_3 - C_6 cicloalquila;
- cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;
- cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e C_1 - C_6 alquila;
- P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado; e
- cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5; sendo que o dito método é caracterizado pelo fato de que compreende:
- tratar um composto da fórmula (IV) com uma base quiral não-racêmica, para formar uma mistura de sais diastereoisoméricos;
 - separar os ditos sais diastereoisoméricos uns dos outros; e
 - converter os ditos sais diastereoisoméricos em um composto da fórmula (IV) enriquecido em termos estereoisoméricos.

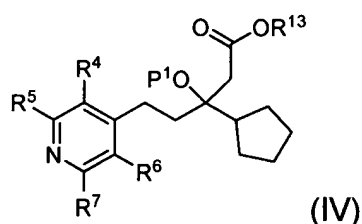
8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a dita base quiral não-racêmica é uma amina quiral não-racêmica.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a dita amina quiral não-racêmica é selecionada entre cis-1-amino-2-indanol, cinchonidina, 1-amino-indano, t-leucinol, 2-amino-1,2-difenil-etanol, alfa-metil-benzilamina, e 2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a dita amina quiral não-racêmica é selecionada entre (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol, (-)-cinchonidina, (R)-1-amino-indano, (S)-t-leucinol, (1R,2S)-2-amino-1,2-difenil-etanol, (S)-alfa-metil-benzilamina, e (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol;

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a dita amina quiral não-racêmica é (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)-1,3-propanodiol.

12. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (IV),



na qual:

R^4 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

25 cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente entre hidrogênio e C_1 - C_6 alquila, ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo C_3 - C_6 cicloalquila;

cada R^{11} é selecionado independentemente entre hidrogênio, C_1 - C_6 alquila,

halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente entre hidrogênio e C_1-C_6 alquila;

R^{13} é hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $Si(C_1-C_6 \text{ alquila})_z$, ou $-CH_2(C_6-C_{10} \text{ arila})$, em
 5 que o dito grupo C_6-C_{10} arila é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado de halogênio, C_1-C_6 alquila, $-OH$, $-OCH_3$, e $-N(C_1-C_6 \text{ alquila})_z$

P^1 é hidrogênio ou um grupo protetor apropriado; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

10 13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é hidrogênio;

R^5 é C_1-C_6 alquila;

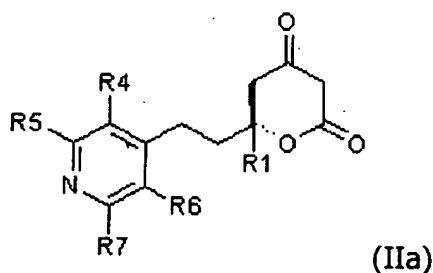
R^6 é hidrogênio;

15 R^7 é C_1-C_6 alquila; e

R^{13} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^7 são $-CH_2CH_3$.

20 15. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (IIa),



em que

R^1 é C_1-C_6 alquila ou C_3-C_6 cicloalquila;

R^4 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

25 R^5 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^6 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio,

nio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

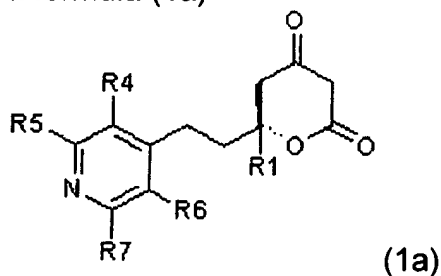
5 cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente de hidrogênio e C_1-C_6 alquila, ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo C_3-C_6 cicloalquila;

cada R^{11} é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

10 cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente de hidrogênio e C_1-C_6 alquila; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (1a)



em que

15 R^4 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^5 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

20 R^6 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

R^7 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

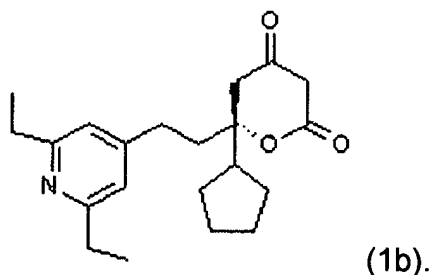
25 cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente de hidrogênio e C_1-C_6 alquila, ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo C_3-C_6 cicloalquila;

cada R^{11} é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1-C_6 alquila, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

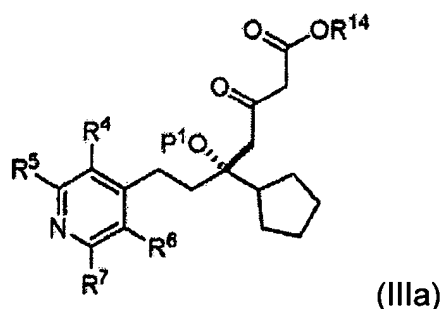
cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente de hidrogênio e C_1 - C_6 alquila; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (Ib)



18. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (IIIa)



em que

- R^4 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

- R^5 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

- R^6 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

- R^7 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, $-(CR^9R^{10})_nR^{11}$, $-CF_3$, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, e $-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^9 e R^{10} é selecionado independentemente de hidrogênio e C_1 - C_6 alquila, ou R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo C_3 - C_6 cicloalquila;

- cada R^{11} é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, halogênio, $-OR^{12a}$, $-CN$, $-CF_3$, e $-NR^9R^{10}$;

cada R^{12a} e R^{12b} é selecionado independentemente de hidrogênio e C_1 - C_6

alquila;

P^1 é hidrogênio ou um grupo de proteção adequado;

R^{14} é C_1 - C_6 alquila ou $-CH_2(C_6$ - C_{10} arila), em que o dito grupo C_6 - C_{10} arila é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado de

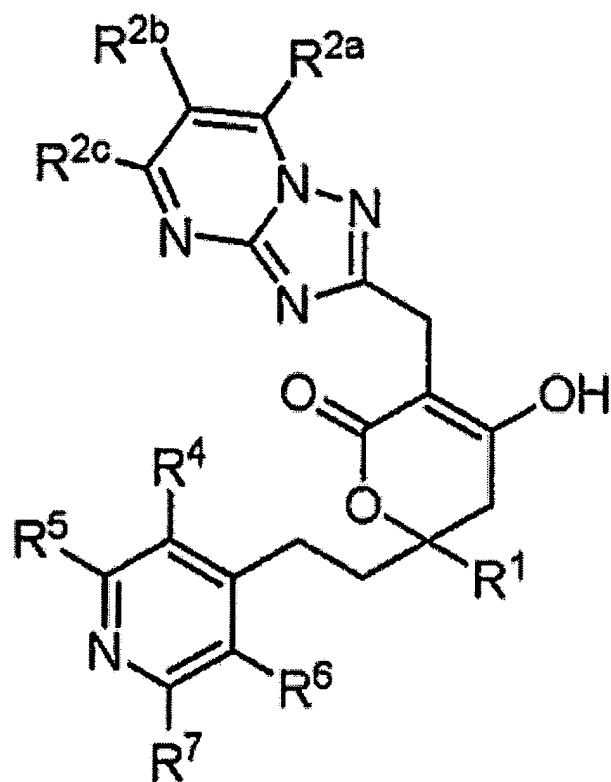
5 halogênio, C_1 - C_6 alquila, $-OH$, $-OCH_3$ e $-N(C_1$ - C_6 alquila) $_2$; e

cada n é escolhido independentemente e é um número inteiro entre 0 e 5;

ainda podem ser incluídos compostos em que P^1 é $-Si(C_1$ - C_6 alquila) $_3$ ou $-CH_2(C_6$ - C_{10} arila), em que o dito grupo C_6 - C_{10} arila é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado de halogênio, C_1 - C_6 alquila,

10 $-OH$, $-OCH_3$ e $-N(C_1$ - C_6 alquila) $_2$.

19. Forma cristalina, caracterizada pelo fato de que é de (R)-6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)-etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)-4-hidróxi-5,6-diidropiran-2-ona.



(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS INIBIDORES DE HCV POLIMERASE, MÉTODOS PARA PREPARÁ-LOS E FORMA CRISTALINA".

A presente invenção refere-se a métodos e compostos úteis na
5 preparação de compostos da fórmula:

