

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2010.02.09	(73) Titular(es): GILEAD SCIENCES, INC.	
(30) Prioridade(s): 2009.02.10 US 151248 P	333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY,	
(43) Data de publicação do pedido: 2014.04.16	CALIFORNIA 94404	US
(45) Data e BPI da concessão: 2017.04.05 125/2017	(72) Inventor(es): THOMAS BUTLER	US
	AESOP CHO	US
	CHOUNG U. KIM	US
	JIE XU	US
	(74) Mandatário: VASCO STILLWELL DE ANDRADE	
	RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE RIBÓSIDOS DE TIENO[3,4-D]PIRIMIDIN-7-ILO**

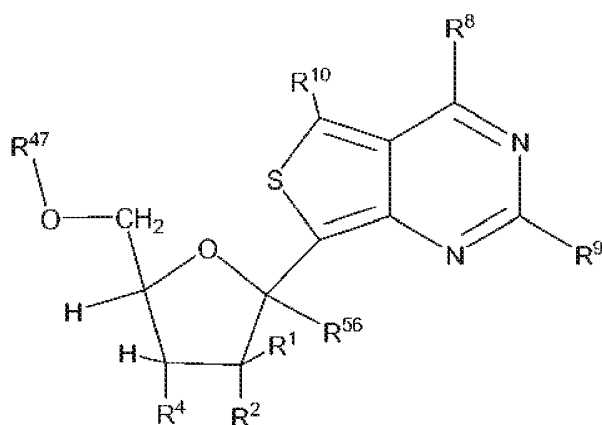
(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A INTERMEDIÁRIOS E MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE RIBÓSIDOS DE TIENO[3,4-D] PIRIMIDIN-7-ILO E FURO[3,4-D]PIRIMIDIN-7-ILO, FOSFATOS DE RIBÓSIDO E PRÓFÁRMACOS DOS MESMOS QUE SÃO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE INFEÇÕES POR FLAVIVIRIDAE. OS INTERMEDIÁRIOS SÃO DE FÓRMULA V

RESUMO

MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE RIBÓSIDOS DE TIENO[3,4-D]PIRIMIDIN-7-ILO

A invenção refere-se a intermediários e métodos de preparação de ribósidos de tieno[3,4-d] pirimidin-7-ilo e furo[3,4-d]pirimidin-7-ilo, fosfatos de ribósido e pró-fármacos dos mesmos que são úteis para o tratamento de infecções por *flaviviridae*. Os intermediários são de Fórmula V



Fórmula V

DESCRIÇÃO

MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE RIBÓSIDOS DE TIENO[3,4-D]PIRIMIDIN-7-IL

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se, em geral, a compostos com atividade antiviral, mais particularmente, nucleósidos ativos contra infeções pelo vírus *Flaviviridae*.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os vírus que compreendem a família *Flaviviridae* compreendem pelo menos três géneros distinguíveis incluindo pestivírus, flavivírus, e hepacivírus (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Embora pestivírus causem muitas doenças em animais economicamente importantes tais como o vírus da diarreia bovina viral (BVDV), vírus da febre suína clássica (CSFV, cólera suína) e doença da fronteira de ovelhas (BDV), sua importância em doenças humana é menos caracterizada (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Flavivírus são responsáveis por importantes doenças humanas tais como dengue e febre amarela enquanto os hepacivírus causam infeções por vírus da hepatite C em seres humanos. Outras importantes infeções virais causadas pela *Flaviviridae* incluem vírus West Nile (WNV), vírus da encefalite japonesa (JEV), vírus da encefalite originada em carraça, vírus Junjin, encefalite de Murray Valley, encefalite de St Louis, vírus da febre hemorrágica Omsk e vírus Zika. Combinadas, as infeções da família do vírus *Flaviviridae* causam mortalidade significativa, morbilidade e perdas económicas em todo o mundo. Portanto, existe uma necessidade de desenvolver tratamentos eficazes para infeções por vírus *Flaviviridae*.

O vírus da hepatite C (VHC) é a causa principal de doença hepática crónica em todo o mundo (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000) deste modo um significativo foco

da investigação antiviral atual é dirigida para o desenvolvimento de métodos melhorados tratamento de infecções VHC crônicas em seres humanos (Di Besceglie, A.M. e Bacon, B. M., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., *et al.*, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; *et al.*, *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). Um número de tratamentos de VHC é revisto por Bymock *et al.* em *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

A ARN polimerase dependente de ARN (RdRp) é um dos alvos melhor estudados para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos contra VHC. A polimerase NS5B é um alvo para inibidores em ensaios clínicos em seres humanos iniciais (Sommadosi, J., documentos WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas têm sido extensivamente caracterizadas ao nível estrutural e bioquímico, com ensaios de rastreio para identificar inibidores seletivos (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1-10; De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22, 73-89). Alvos bioquímicos tais como NS5B são importantes no desenvolvimento de terapêuticas de VHC uma vez que o VHC não se replica no laboratório e existem dificuldades em desenvolver ensaios com base em células e sistemas de animais pré-clínicos.

Atualmente, existem essencialmente dois compostos antivirais, ribavirina, um análogo de nucleósido, e interferão-alfa (α) (IFN), que são utilizados para o tratamento de infecções de VHC crônicas em seres humanos. A ribavirina sozinha não é eficaz em reduzir os níveis de ARN viral, tem toxicidade significativa, e é conhecido por induzir anemia. A combinação de IFN e ribavirina foi relatada como sendo eficaz na gestão de hepatite C crônica (Scott, L. J., *et al.* *Drugs* 2002, 62, 507-556), porém menos de metade dos pacientes que receberam este tratamento exibem um benefício persistente. Outros pedidos de patente

que divulgam o uso de análogos de nucleósido para tratar o vírus da hepatite C incluem WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO 2008/089105 e WO 2008/141079, porém ainda não se tornaram disponíveis para os pacientes tratamentos adicionais para infecções pelo VHC.

As curas virológicas de pacientes com infecção crônica pelo VHC são difíceis de serem alcançadas por causa da imensa quantidade de produção diária de vírus em pacientes infectados cronicamente, e da mutabilidade espontânea elevada do vírus VHC (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7, Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4, Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8, Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9). Os análogos de nucleósido antivirais experimentais têm sido mostrados induzir mutações viáveis no vírus VHC, tanto *in vivo* quanto *in vitro* (Migliaccio, et al., J. Biol. Chem. 2003, 926, Carroll, et al., Antimicrobial Agents Chemotherapy 2009, 926, Brown, A. B., Expert Opin. Investig. Drugs 2009, 18, 709-725). Portanto, são urgentemente necessários fármacos que têm propriedades antivirais melhoradas, particularmente atividade realçada contra estirpes de vírus resistentes, biodisponibilidade oral melhorada, menos efeitos secundários indesejáveis e semivida *in vivo* efetiva prolongada (De Francesco, R. et al., (2003) Antiviral Research 58:1-16).

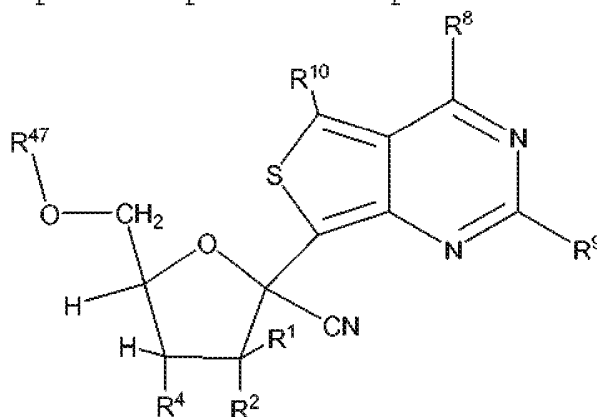
Têm sido divulgadas certas 7-ribosil-tieno[3,4-d]pirimidinas (Moscow, et al., International Journal of Cancer 1997, 72, pág. 184-190, Otter, et al., Nucleosides & Nucleotides 1996, pág. 793-807, Patil, et al., J. Heterocyclic Chemistry 1993, pág. 509-515, Patil, et al., Nucleosides & Nucleotides 1990, pág. 937-956, Rao, et al., Tetrahedron Letters 1988, pág. 3537-3540, Hamann, et al., Collection Symposium Series 2008, 10, pág. 347-349, Hamann, et al., Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, pág. 2321-2326), porém

não existe nenhuma indicação de que tais compostos são úteis para o tratamento de infecções pelo vírus *Flaviviridae*.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos úteis para a preparação de compostos antivirais que inibem vírus da família *Flaviviridae*, e métodos para preparar tais compostos. A invenção também proporciona compostos úteis para a preparação de compostos antivirais que inibem polimerases de ácido nucleico viral, particularmente ARN polimerase dependente de ARN (RdRp) de VHC, ao invés de polimerases de ácido nucleico celular, e métodos para preparar tais compostos. Portanto, os compostos antivirais revelados no presente documento são úteis para tratar infecções por *Flaviviridae* em seres humanos e outros animais.

Num aspeto, esta invenção proporciona um método para preparar um composto representado pela Fórmula IV:



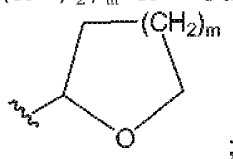
Fórmula IV

ou um sal aceitável do mesmo; em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ; cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8)

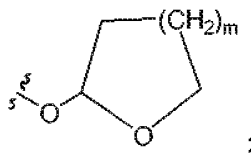
alquilo substituído, C₆-C₂₀ arilo, C₆-C₂₀ arilo substituído, C₂-C₂₀ heterociclilo, C₂-C₂₀ heterociclilo substituído, C₇-C₂₀ arilalquilo, C₇-C₂₀ arilalquilo substituído, (C₁-C₈) alcoxi, ou (C₁-C₈) alcoxi substituído;

cada R⁴⁴ ou R⁴⁷ é independentemente -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, - (C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ ou



ou quaisquer dois de R⁴⁴ ou R⁴⁷ quando tomados juntos são -C(R⁵⁹)₂-, -C(O)- ou -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-;

cada R⁵⁵ é independentemente -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, -OC(O)OR⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ ou



cada R⁴⁵, R⁵⁸ ou R⁵⁹ é independentemente H, (C₁-C₈) alquilo, (C₁-C₈) alquilo substituído, (C₂-C₈) alquenilo, (C₂-C₈) alquenilo substituído, (C₂-C₈) alquinilo, (C₂-C₈) alquinilo substituído, C₆-C₂₀ arilo, C₆-C₂₀ arilo substituído, C₂-C₂₀ heterociclilo, C₂-C₂₀ heterociclilo substituído, C₇-C₂₀ arilalquilo ou C₇-C₂₀ arilalquilo substituído;

cada R⁴⁶ é independentemente C₆-C₂₀ arilo, C₆-C₂₀ arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C₁-C₈) alquilo, (C₂-C₈) alquenilo, (C₂-C₈) alquinilo, aril(C₁-C₈) alquilo, (C₄-C₈) carbociclilalquilo,

-C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), ou -SO₂NR¹¹R¹²;

cada X⁴² é O ou CH₂;

cada m é 1 ou 2;

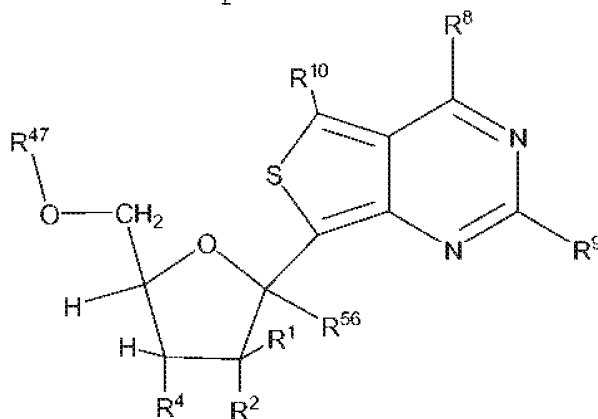
cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogénio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_3-C_8) carbociclilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^3)_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$, $-S(O)_n$ ou $-NR^a-$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} ou R^{12} é independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxil, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ ou OR^a ; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com $-O-$, $-S(O)_n$ ou $-NR^a-$; em que o dito método compreende:

(a) proporcionar um composto de Fórmula V



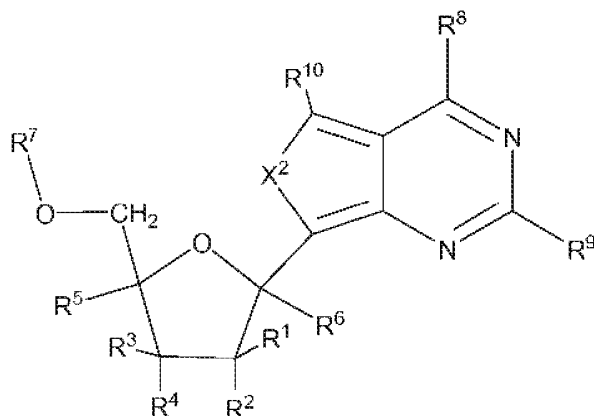
Fórmula V

em que R^{56} é OH, $-OC(O)OR^{58}$ ou $-OC(O)R^{58}$;

(b) tratar o composto de Fórmula V com um reagente de cianeto e um ácido de Lewis;

deste modo formando o composto de Fórmula IV.

Os compostos de Fórmula IV são úteis para a preparação de os compostos antivirais de Fórmula I



Fórmula I

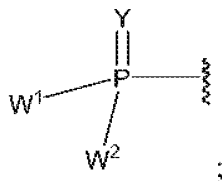
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster, do mesmo; em que:

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 é independentemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogênio, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo ou quaisquer dois R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 nos átomos de carbono adjacentes juntos são $-O(CO)O-$;

cada n é independentemente 0, 1, ou 2;

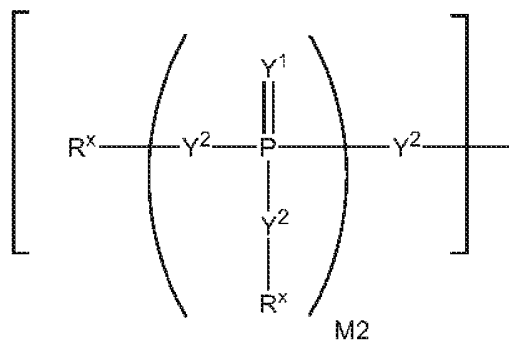
cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou $-SO_2N(R^{11})_2$;

R^7 é H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou



cada Y ou Y¹ é, independentemente, O, S, NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR), ou N-NR₂;

W¹ e W², quando tomados juntos, são -Y³(C(R^Y)₂)₃Y³-; ou um de W¹ ou W² juntamente com R³ ou R⁴ é -Y³- e o outro de W¹ ou W² é a Fórmula Ia; ou W¹ e W² são, cada um, independentemente, um grupo da Fórmula Ia:



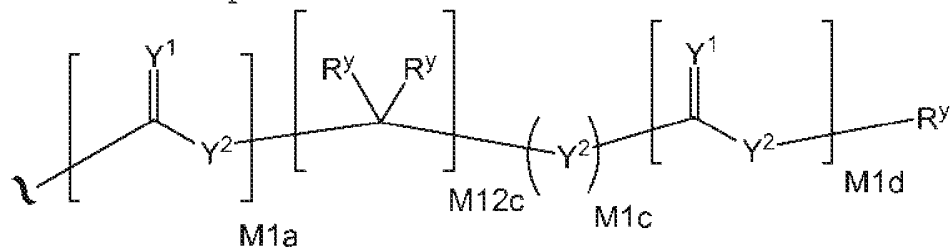
Fórmula Ia

em que:

cada Y² é independentemente uma ligação, O, CR₂, NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O), ou S(O)₂; cada Y³ é independentemente O, S, ou NR;

M2 é 0, 1 ou 2;

cada R^x é independentemente R^y ou a Fórmula:



em que:

cada M1a, M1c, e M1d é independentemente 0 ou 1;

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

cada R_y é independentemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)₃, -SR,

$-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, ou W^3 ; ou quando tomados juntos, dois R^Y no mesmo átomo de carbono formam um anel carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R é independentemente H , (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, ou C_2-C_{20} heterociclilo substituído;

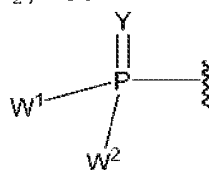
W^3 é W^4 ou W^5 ; W^4 é R , $-C(Y^1)R^Y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^Y$, ou $-SO_2W^5$; e W^5 é um carbociclo ou um heterociclo em que W^5 é independentemente substituído com 0 a 3 grupos R^Y ; cada X^2 é independentemente O , S , $S(O)$, ou $S(O)_2$; cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H , halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H , (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo ou aril(C_1-C_8) alquilo; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$, $-S-$ ou $-NR^a-$; e

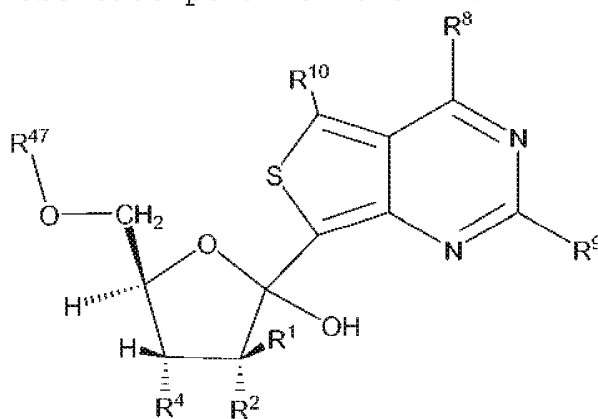
em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril(C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} ou R^{12} é, independentemente,

opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxí, CN, N₃, N(R^a)₂ ou OR^a; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C₁-C₈)alquilo pode ser opcionalmente substituído com -O-, -S- ou -NR^a-;

com a provisão de que quando X² é S, cada de R⁹ e R¹⁰ é H e R⁸ é NH₂, OH, SH, ou SCH₃, então pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halogénio, (C₁-C₈)alquilo, (C₄-C₈)carbociclilalquilo, (C₁-C₈)alquilo substituído, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquenilo substituído, (C₂-C₈)alquinilo, (C₂-C₈)alquinilo substituído ou aril(C₁-C₈)alquilo ou R⁷ é -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂N(R¹¹)₂, ou



Num outro aspeto, a presente invenção proporciona um composto útil para a síntese de um composto antiviral de Fórmula I representado pela Fórmula IX:



Fórmula IX

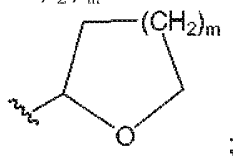
ou um sal aceitável do mesmo; em que:

R¹ é H, (C₁-C₈)alquilo, (C₄-C₈)carbociclilalquilo, (C₁-C₈)alquilo substituído, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquenilo

substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

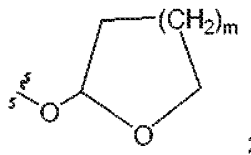
cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$,

ou

$-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

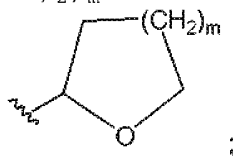
cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

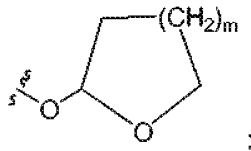
cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{45}$, $-(\text{C}(\text{R}^{45})_2)_m-\text{R}^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-\text{C}(\text{R}^{59})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, $-\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{45}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo

substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo,

$-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

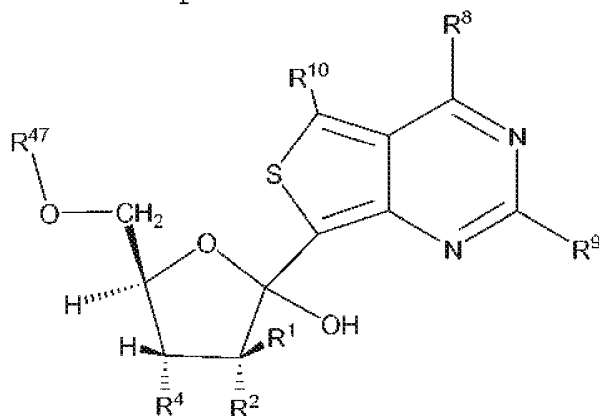
cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogénio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_3-C_8) carbociclilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^3)_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$, $-S(O)_n$ ou $-NR^a-$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; e em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} ou R^{12} é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxí, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ ou OR^a ; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com $-O-$, $-S(O)_n$ ou $-NR^a-$.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona um

composto útil para a síntese de um composto antiviral de
Fórmula I representado pela Fórmula IX:



Fórmula IX

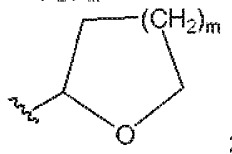
ou um sal aceitável do mesmo;

em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

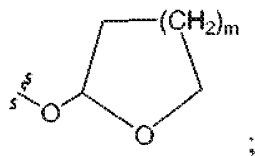
cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquênilo substituído, (C_2-C_8) alquínilo, (C_2-C_8) alquínilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquínilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo,

$-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

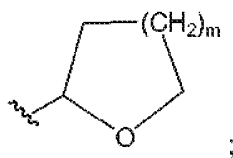
cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquênilo substituído, (C_2-C_8) alquínilo, (C_2-C_8) alquínilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

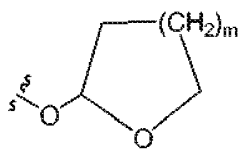
cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $C(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquênilo substituído, (C_2-C_8) alquínilo, (C_2-C_8) alquínilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquínilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo,

$-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

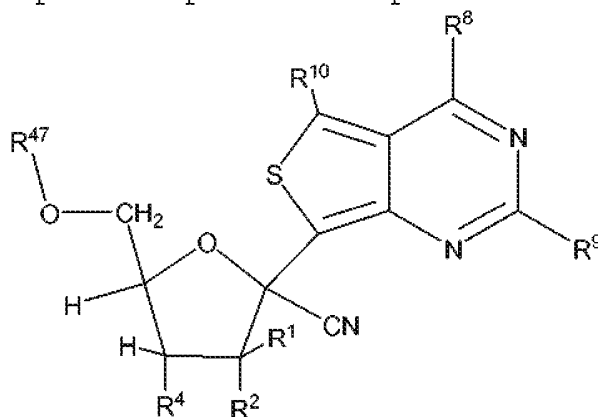
cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquínilo, (C_3-C_8) carbociclilo, $(C_4-$

C₈)carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, -C(=O)(C₁-C₈)alquilo, -S(O)_n(C₁-C₈)alquilo, aril(C₁-C₈)alquilo ou Si(R³)₃; ou R¹¹ e R¹² tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com -O-, -S(O)_n ou -NR^a-; ou R¹¹ e R¹² tomados juntos são -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-; e em que cada (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquênilo, (C₂-C₈)alquinilo ou aril(C₁-C₈)alquilo de cada R¹, R⁴³, R⁴⁵, R⁵⁸, R⁵⁹, R¹¹ ou R¹² é independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxí, CN, N₃, N(R^a)₂ ou OR^a; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C₁-C₈)alquilo é opcionalmente substituído com -O-, -S(O)_n- ou -NR^a-.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DE FORMAS DE REALIZAÇÃO EXEMPLARES

Referência será feita agora em pormenores a certas formas de realização da invenção, cujos exemplos são ilustrados na descrição, estruturas e fórmulas acompanhantes. Embora a invenção seja descrita juntamente com as formas de realização enumeradas, será entendido que não se destinam a limitar a invenção a essas formas de realização.

Num aspeto, esta invenção proporciona um método para preparar um composto representado pela Fórmula IV:



Fórmula IV

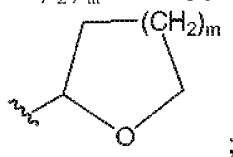
ou um sal aceitável do mesmo;

em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

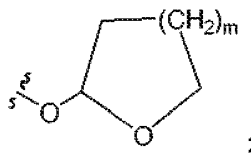
cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo,

$-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

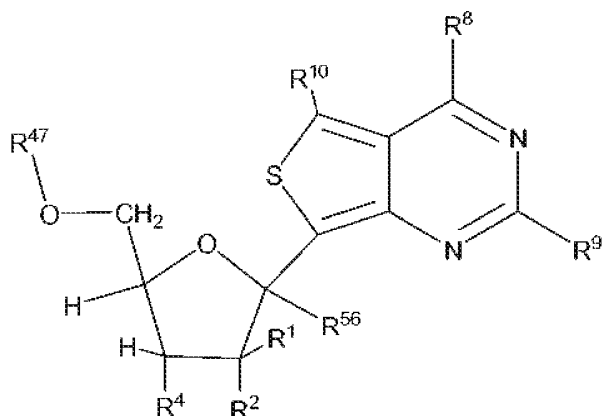
cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_3-C_8) carbociclilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^3)_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com -O-, $-S(O)_n$ ou $-NR^a$ -; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} ou R^{12} é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxil, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ ou OR^a ; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com -O-, $-S(O)_n$ - ou $-NR^a$ -;

em que o dito método compreende:

- (a) proporcionar um composto de Fórmula V

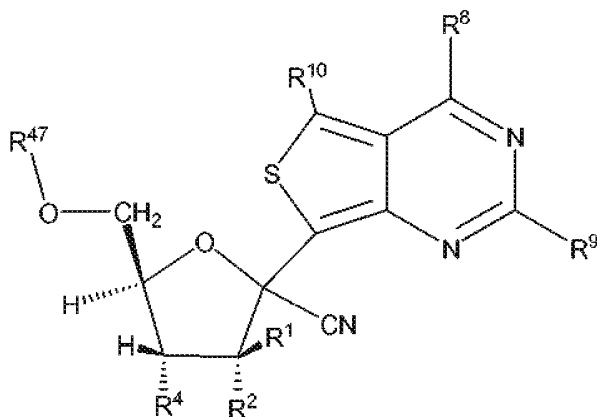


Fórmula V

em que R^{56} é OH, $-OC(O)ORS^{58}$ ou $-OC(O)R^{58}$;

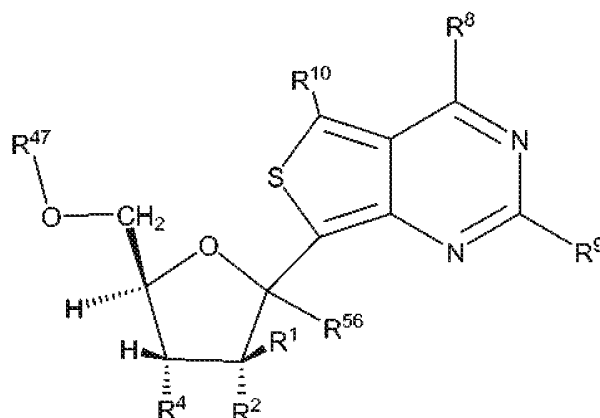
(b) tratar o composto de Fórmula V com um reagente de cianeto e um ácido de Lewis;
deste modo formando o composto de Fórmula IV.

Numa forma de realização do método, o composto de Fórmula IV é a Fórmula IVb



Fórmula IVb

e o composto de Fórmula V é a Fórmula Vb:



Tipicamente, o método de preparação dos compostos com a Fórmula IVb a partir da Fórmula Vb é realizado num solvente aprótico adequado a cerca de -78 a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante cerca de 10 minutos a 24 horas. Os exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$, acetonitrilo, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ ou outros solventes de halocarboneto. Mais tipicamente, o método é realizado a cerca de -10 até de cerca de $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante cerca de 10 minutos a 4 horas. A razão molar do composto com a Fórmula Vb para o reagente de cianeto é de cerca de 1:1 a 1:10, mais tipicamente cerca de 1:2 a 1:6. A razão molar do composto com a Fórmula Vb para o ácido de Lewis é de cerca de 1:0,1 a cerca de 1:10, mais tipicamente cerca de 1:0,7 a cerca de 1:6.

Tipicamente, mas não limitativos, os reagentes de cianeto compreendem $(\text{R}^{43})_3\text{SiCN}$, $\text{R}^{45}\text{C}(\text{O})\text{CN}$, e $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$, em que R^{43} e R^{45} são definidos como anteriormente. Um reagente de cianeto preferido é $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Outro reagente de cianeto preferido é $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$, em que R^{43} é $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi ou $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi substituído.

A conversão dos compostos com a Fórmula Vb para um composto com a Fórmula IVb é promovida por ácidos de Lewis. Muitos ácidos de Lewis podem promover esta conversão incluindo muitos que estão disponíveis comercialmente. Os exemplos não limitativos de ácidos de Lewis que compreendem boro que são adequados para promover esta conversão são,

eteratos de trifluoreto de boro de metilo, éteres de etilo, propilo e butilo, eterato de metilo de trifluoreto-terc-butilo de boro, complexo de sulfeto de metilo de trifluoreto de boro e trifluoreto de boro. Os exemplos não limitativos de ácidos de Lewis compreendendo grupos trialquilsililo que são adequados para promover esta conversão são, trifluorometanossulfonato de trimetilsililo, outros polifluoroalquilsulfonatos de trimetilsililo, trifluorometanossulfonato de terc-butildimetilsililo e trifluorometanossulfonato de trietilsililo. Os exemplos adicionais não limitativos de ácidos de Lewis adequados para promover esta conversão são TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Sc}(\text{trifluorometanossulfonato})_3$, trifluorometanossulfonato de prata, trifluorometanossulfonato de zinco, trifluorometanossulfonato de magnésio, triflato de tálio, trifluorometanossulfonato de lantânio, trifluorometanossulfonato de índio(III), trifluorometanossulfonato de cério(IV), trifluorometanossulfonato de érbio(III), trifluorometanossulfonato de gadolínio(III), trifluorometanossulfonato de lutécio(III), trifluorometanossulfonato de neodímio(III), trifluorometanossulfonato de praseodímio(III), trifluorometanossulfonato de samário(III), trifluorometanossulfonato de térbio(III), trifluorometanossulfonato de disprósio(III), trifluorometanossulfonato de európio, trifluorometanossulfonato de hólmio(III), trifluorometanossulfonato de túlio(III), trifluorometanossulfonato de ítrio(III), sal de níquel de ácido trifluorometanossulfônico, trifluorometanossulfonato de háfnio, trifluorometanossulfonato de bismuto(III), trifluorometanossulfonato de gálio(III), trifluorometanossulfonato de cério(III),

trifluorometanossulfonato de itérbio(III),
 trifluorometanossulfonato de telúrio(IV),
 trifluorometanossulfonato de zircónio(IV),
 trifluorometanossulfonato de bismuto,
 trifluorometanossulfonato de ferro(II),
 Sn(trifluorometanossulfonato)₂, InBr₃, AuCl₃, argilas de
 montmorilite, Cu(trifluorometanossulfonato)₂,
 trifluorometanossulfonato de vanadilo, e complexos de
 saleno de Ti e Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771).
 Numa realização preferida, o ácido de Lewis é
 trifluorometanossulfonato de trimetilsililo. Noutra
 realização preferida, o ácido de Lewis é
 trifluorometanossulfonato de trimetilsililo, e o rendimento
 do composto com a Fórmula IVb é 50 % ou maior. Noutra
 realização preferida, o ácido de Lewis é
 trifluorometanossulfonato de trimetilsililo, e o rendimento
 do composto com a Fórmula IVb é 70 % ou maior. Noutra
 realização preferida, o ácido de Lewis é
 trifluorometanossulfonato de trimetilsililo, e o rendimento
 do composto com a Fórmula IVb é 90 % ou maior.

Numa outra forma de realização do método de preparação
 de um composto de Fórmula IVb, R⁵⁶ de Fórmula Vb é OH.
 Aspectos independentes adicionais desta forma de realização
 são:

- (a) R¹ é H. R¹ é CH₃.
- (b) R⁸ é NR¹¹R¹². R⁸ é OR¹¹. R⁸ é SR¹¹.
- (c) R⁹ é H. R⁹ é NR¹¹R¹². R⁹ é SR¹¹.
- (d) R² é OR⁴⁴. R² é F. Cada R⁴ e R² é independentemente
 OR⁴⁴. R² é OR⁴⁴ e R² é F. R⁴ é OR⁴⁴, R² é F e R⁴⁴ é C(O)R⁴⁵.
 R⁴ é OR⁴⁴, R^{2b} é F e R⁴⁴ é C(O)R⁴⁵ em que R⁴⁵ é fenilo ou
 fenilo substituído. R² é OR⁴⁴ em que R⁴⁴ é C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ e R⁴⁶ é
 fenilo ou fenilo substituído. R² é OR⁴⁴ em que R⁴⁴ é CH₂R⁴⁶
 e R⁴⁶ é fenilo. R² é OR⁴⁴ em que R⁴⁴ é CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ é fenilo
 substituído. Cada R⁴ e R² é OR⁴⁴ em que cada R⁴⁴ é
 independentemente C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ e R⁴⁶ é fenilo ou fenilo

substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e cada R^{46} é fenilo independentemente substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^4 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F. R^4 é H.

(e) R^{47} é $C(O)R^{45}$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo substituído. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 . R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $C(O)R^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo

ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahidro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ em que R^{45} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F.

(f) O reagente de cianeto é $(R^{43})_3\text{SiCN}$. O reagente de cianeto é $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. O reagente de cianeto é $\text{R}^{45}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. O reagente de cianeto é $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. O reagente de cianeto é $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$ em que R^{43} é $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi ou $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi substituído.

(g) O ácido de Lewis compreende boro. O ácido de Lewis compreende BF_3 ou BCl_3 . O ácido de Lewis é $\text{BF}_3\text{-O}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BF}_3\text{-S}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3\text{-O}(\text{R}^{53})_2$ ou $\text{BCl}_3\text{-S}(\text{R}^{53})_2$ em que cada R^{53} é independentemente $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo substituído, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquenilo, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquenilo substituído, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquinilo, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquinilo substituído, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo substituído, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ heterociclilo, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ heterociclilo substituído, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ arilalquilo, ou $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ arilalquilo substituído; em que cada $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquenilo, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquinilo ou aril $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo de cada R^{53} é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halogénios e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo é opcionalmente substituído com $-\text{O}-$ ou $-\text{S}(\text{O})_n-$; ou dois R^{53} quando tomados juntos com o oxigénio ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que um átomo de carbono

do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$ ou $-S(O)_n-$. O ácido de Lewis é $BF_3-O(R^{53})_2$ e R^{53} é (C_1-C_8) alquilo. O ácido de Lewis compreende $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ em que R^{57} é substituído com dois ou mais halogénios e é (C_1-C_8) alquilo ou (C_1-C_8) alquilo substituído. O ácido de Lewis é $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ e R^{57} é (C_1-C_8) alquilo substituído com três ou mais flúores. O ácido de Lewis é trimetilsililtriflato. O ácido de Lewis compreende um metal de transição ou sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende titânio ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende $TiCl_4$. O ácido de Lewis compreende um lantanídeo ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende escândio ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende vanádio ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende estanho ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende $SnCl_4$. O ácido de Lewis compreende zinco ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende $ZnCl_2$. O ácido de Lewis compreende samário ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende níquel ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende cobre ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende alumínio ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende ouro ou um sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de zinco. O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de índio(III), O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de escândio(III). O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de ítrio(III).

Numa outra forma de realização do método de preparação de um composto de Fórmula IVb, R^{16} de Fórmula Vb é $-OC(O)R^{58}$ ou $-OC(O)OR^{58}$. Aspectos independentes adicionais desta forma de realização são:

- (a) R^1 é H. R^1 é CH_3 .
- (b) R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^8 é OR^{11} . R^8 é SR^{11} .
- (c) R^9 é H. R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^9 é SR^{11} .

(d) R^2 é OR^{44} . R^2 é F. Cada R^4 e R^2 é independentemente OR^{44} . R^2 é OR^{44} e R^2 é F. R^4 é OR^{44} , R^2 é F e R^{44} é $C(O)R^{45}$. R^4 é OR^{44} , R^{2b} é F e R^{44} é $C(O)R^{45}$ em que R^{45} é fenilo ou fenilo substituído. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é independentemente $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e cada R^{46} é fenilo independentemente substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^4 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F. R^4 é H.

(e) R^{47} é $C(O)R^{45}$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo substituído. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 . R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44}

tomados juntos são $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} é $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} é $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ em que R^{45} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F.

(f) O reagente de cianeto é $(\text{R}^{43})_3\text{SiCN}$. O reagente de cianeto é $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. O reagente de cianeto é $\text{R}^{45}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. O reagente de cianeto é $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. O reagente de cianeto é $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$ em que R^{43} é (C_1-C_8) alcoxi ou (C_1-C_8) alcoxi substituído.

(g) O ácido de Lewis compreende boro. O ácido de Lewis compreende BF_3 ou BCl_3 . O ácido de Lewis é $\text{BF}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BF}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$ ou $\text{BCl}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$ em que cada R^{53} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquênilo substituído, (C_2-C_8) alquínilo, (C_2-C_8) alquínilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20}

arilalquilo, ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído; em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^{53} é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halogénios e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com $-O-$ ou $-S(O)_n-$; ou dois R^{53} quando tomados juntos com o oxigénio ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$ ou $-S(O)_n-$. O ácido de Lewis é $BF_3-O(R^{53})_2$ e R^{53} é (C_1-C_8) alquilo. O ácido de Lewis compreende $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ em que R^{57} é substituído com dois ou mais halogénios e é (C_1-C_8) alquilo ou (C_1-C_8) alquilo substituído. O ácido de Lewis é $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ e R^{57} é (C_1-C_8) alquilo substituído com três ou mais flúores. O ácido de Lewis é trimetilsililtriflato. O ácido de Lewis compreende um metal de transição ou sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende titânio ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende $TiCl_4$. O ácido de Lewis compreende um lantanídeo ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende escândio ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende vanádio ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende estanho ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende $SnCl_4$. O ácido de Lewis compreende zinco ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende $ZnCl_2$. O ácido de Lewis compreende samário ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende níquel ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende cobre ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende alumínio ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende ouro ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de zinco. O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de índio(III), O ácido de Lewis

compreende trifluorometanossulfonato de escândio(III). O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de ítrio(III).

(i) R^{58} é (C_1-C_8) alquilo ou (C_1-C_8) alquilo substituído. R^{58} é (C_1-C_8) alquilo. R^{58} é metilo.

É proporcionado um método de preparação de um composto de Fórmula Vb em que R^{56} é $-OC(O)R^{58}$ ou $OC(O)OR^{58}$, em que o método compreende:

(c) proporcionar um composto de Fórmula Vb em que R^{56} é OH; e

(d) tratar o composto de Fórmula Vb em que R^{56} é OH com $YC(O)R^{58}$ ou $YC(O)OR^{58}$ em que Y é selecionado a partir de halogénio, ciano, imidazol-1-ilo; pirazol-1-ilo, $-O-C(O)R^{58}$ ou $-O-C(O)OR^{58}$;

deste modo formando um composto de Fórmula Vb em que R^{56} é $-OC(O)R^{58}$ ou $OC(O)OR^{58}$.

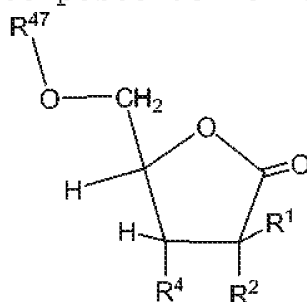
Numa forma de realização do método de preparação de um composto de Fórmula Vb em que R^{56} é $-OC(O)R^{58}$ ou $OC(O)OR^{58}$, a razão molar do composto de Fórmula Vb em que R^{56} é OH a $YC(O)R^{58}$ ou $YC(O)OR^{58}$ é de cerca de 1:1 a cerca de 1:10, preferentemente cerca de 1:1 a cerca de 1:6,5. Tipicamente, o composto de Fórmula Vb em que R^{56} é OH é tratado com $YC(O)R^{58}$ ou $YC(O)OR^{58}$ num solvente aprótico tal como, mas não se limita a, piridina, THF ou éter em cerca de -30 a cerca de $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas. Num aspeto desta forma de realização, Y é halogénio. Num outro aspeto desta forma de realização, Y é Cl. Num outro aspeto desta forma de realização, Y é ciano. Num outro aspeto desta forma de realização, Y é imidazol-1-ilo. Num outro aspeto desta forma de realização, Y é pirazol-1-ilo. Num outro aspeto desta forma de realização, Y é $-O-C(O)R^{58}$. Num outro aspeto desta forma de realização, Y é $-O-C(O)OR^{58}$. Num outro aspeto desta forma de realização, R^{58} é C_1-C_6 alquilo. Num outro aspeto desta forma de realização, R^{58} é CH_3 . Num outro aspeto desta forma de realização, R^{58} é

C_1-C_6 alquilo e Y é $-O-C(O)R^{58}$. Num outro aspeto desta forma de realização, R^{58} é CH_3 e Y é $-O-C(O)R^{58}$.

A reação do composto de Fórmula Vb em que R^{56} é OH com $YC(O)R^{58}$ ou $YC(O)OR^{58}$ pode ser catalisada ou acelerada na presença de uma base adequada. Exemplos não limitativos de bases adequadas incluem trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU, NaH e KH. A razão molar de $YC(O)R^{58}$ ou $YC(O)OR^{58}$ em relação à base é tipicamente de cerca de 1:1 a 1:4.

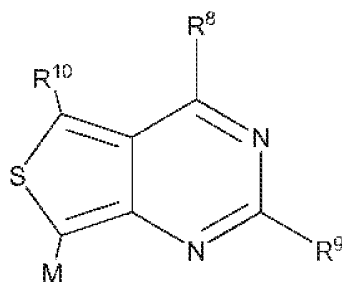
É proporcionado um método de preparação de um composto de Fórmula V em que R^{56} é OH, em que o método compreende:

(e) proporcionar um composto de Fórmula VI:



Fórmula VI

(f) tratar o composto de Fórmula VI com um composto organometálico de Fórmula VII:



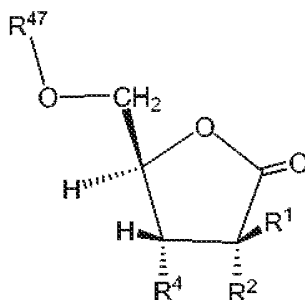
Fórmula VII

em que M é MgX^3 ou Li e X^3 é halogénio;

deste modo formando um composto de Fórmula V em que R^{56} é OH.

Numa outra forma de realização do método de preparação de um composto de Fórmula V em que R^{56} é OH, o composto de Fórmula V é a Fórmula Vb em que R^{56} é OH e o composto de

Fórmula VI é um composto de Fórmula VIb:



Fórmula VIb

Aspectos independentes adicionais desta forma de realização são:

(a) R^1 é H. R^1 é CH_3 .

(b) R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^8 é OR^{11} . R^8 é SR^{11} .

(c) R^9 é H. R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^9 é SR^{11} .

(d) R^2 é OR^{44} . R^2 é F. Cada R^4 e R^2 é independentemente OR^{44} . R^2 é OR^{44} e R^2 é F. R^4 é OR^{44} , R^2 é F e R^{44} é $C(O)R^{45}$. R^4 é OR^{44} , R^{2b} é F e R^{44} é $C(O)R^{45}$ em que R^{45} é fenilo ou fenilo substituído. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é independentemente $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e cada R^{46} é fenilo independentemente substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $CH(R^{59})-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^4 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F. R^4 é H.

(e) R^{47} é $C(O)R^{45}$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46}

é fenilo substituído. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 . R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $C(O)R^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $C(O)R^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $C(O)R^{45}$ em que R^{45} é

fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F.

Numa outra forma de realização do método de preparação de um composto de Fórmula Vb em que R^{56} é OH, o composto de Fórmula VII compreende os seguintes aspetos independentes:

(a) R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^8 é OR^{11} . R^8 é SR^{11} .

(b) R^9 é H. R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^9 é SR^{11} .

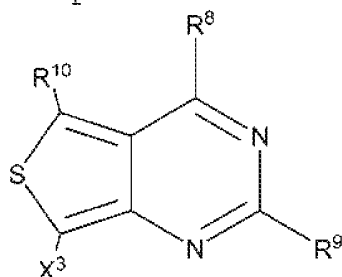
(c) Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^{43})_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente (C_1-C_8) alquilo. Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente $Si(R^{43})_3$. Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente $Si(R^{43})_3$ em que pelo menos dois de R^{43} são CH_3 ou fenilo. Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente $Si(CH_3)_3$. Cada R^{11} e R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ é independentemente selecionado a partir de $Si(R^{43})_3$ ou R^{11} e R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Cada R^{11} e R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ é independentemente selecionado a partir de $Si(R^{43})_3$ ou R^{11} e R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; e cada R^{43} é metilo.

(d) M é MgX^3 . M é Li.

Tipicamente, o método de preparação de um composto de Fórmula Vb em que R^{56} é OH é realizado num solvente aprótico adequado em cerca de -100 a cerca de 50 °C durante cerca de 5 minutos a 24 horas. Exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem THF, dioxano e éter. Mais tipicamente, o solvente adequado é THF e a temperatura preferida é de cerca de -78 a 0 °C. A razão molar do composto de Fórmula VII em relação ao composto de Fórmula Vb é de cerca de 1:2 a 2:1; preferentemente cerca de 1:1.

É proporcionado um método de preparação de um composto de Fórmula VII em que M é MgX^3 ou Li e X^3 é halogénio, em que o método compreende:

(g) proporcionar um composto de Fórmula VIII:



Fórmula VIII

em que X^3 é Cl, Br ou I e

(h) tratar o composto de Fórmula VIII com um reagente organometálico que compreende um composto de organomagnésio ou organolítio;

deste modo formando um composto de Fórmula VII.

O método de preparação de um composto de Fórmula VII a partir de um composto de Fórmula VIII pode compreender o seguinte.

(a) R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^8 é OR^{11} . R^8 é SR^{11} .

(b) R^9 é H. R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^9 é SR^{11} .

(c) Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^{43})_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente (C_1-C_8) alquilo. Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente $Si(R^{43})_3$. Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente $Si(R^{43})_3$ em que pelo menos dois de R^{43} são CH_3 ou fenilo. Cada R^{11} ou R^{12} é independentemente $Si(CH_3)_3$. Cada R^{11} e R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ é independentemente selecionado a partir de $Si(R^{43})_3$ ou R^{11} e R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Cada R^{11} e R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ é independentemente selecionado a partir de $Si(R^{43})_3$ ou R^{11} e R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; e cada R^{43} é metilo.

(d) X^3 é Cl. X^3 é Br. X^3 é I.

O método de preparação de um composto de Fórmula VII por meio do tratamento de um composto de Fórmula VIII com um reagente organometálico pode compreender a utilização de um composto de organomagnésio. Tipicamente, a reação de transmetalção é realizada num solvente aprótico adequado em cerca de -78 a cerca de 50 °C durante cerca de 5 minutos a 24 horas. Exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem THF, dioxano e éter. A razão molar do composto de Fórmula VIII em relação ao composto de organomagnésio pode ser de cerca de 1:1 a cerca de 1:3, preferentemente cerca de 1:2. O composto de organomagnésio pode compreender um cloreto, brometo, ou iodeto de alquilmagnésio. O composto de organomagnésio pode compreender cloreto de 2-propilmagnésio. O composto de organomagnésio pode compreender um cloreto, brometo, ou iodeto de alquilmagnésio e cloreto de lítio. O composto de organomagnésio pode compreender cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio. O composto de organomagnésio pode ser cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio em cerca de uma razão molar 1:1. O composto de organomagnésio pode compreender cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio numa razão molar 1:1 e o X³ de Fórmula VIII pode ser Br ou I.

No método de preparação de um composto de Fórmula VII por meio do tratamento de um composto de Fórmula VIII com um reagente organometálico, o composto de Fórmula VIII pode ser tratado com mais do que um composto de organomagnésio. Este procedimento seria preferível quando o composto com a Fórmula VIII compreende um substituinte com um hidrogénio ácido. Os exemplos não limitativos dos substituintes com hidrogénios ácidos são NH₂, OH, SH, NH(C₁-C₆ alquilo) e semelhantes. Um perito na especialidade reconhecerá que o grupo hidrogénio ácido do substituinte do composto com a Fórmula VIII, consumirá um equivalente molar do composto de organomagnésio. O composto de organomagnésio consumido pode

ser diferente do composto de organomagnésio que produz a reação de transmetalção. Por exemplo, porém não por meio de limitação, o tratamento do composto com a Fórmula VIII com cerca de um equivalente molar de cloreto de metilmagnésio neutralizaria um hidrogénio ácido do substituinte $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, OH , ou SH , por formação de um sal de magnésio e, o grupo X^3 (grupo Cl , Br , ou I) do composto com a Fórmula VIII pode ser transmetalado com outro composto de organomagnésio, tal como cloreto de 2-propilmagnésio ou cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio. Do mesmo modo, se estiverem presentes hidrogénios ácidos adicionais, seria necessária em torno de uma quantidade equivalente adicional de composto de organomagnésio para neutralizar cada hidrogénio ácido adicional, por exemplo, cada substituinte NH_2 adicional requereria cerca de dois equivalentes adicionais de composto de organomagnésio. Tipicamente, as reações de transmetalção deste aspeto são realizadas num solvente aprótico adequado a cerca de -78 até de cerca de 50°C , durante cerca de 5 minutos a 24 horas. Exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem THF, dioxano e éter.

O composto de Fórmula VII pode ser preparado por meio do tratamento do composto de Fórmula VIII com cerca de um mol equivalente de um primeiro composto de organomagnésio para cada hidrogénio ácido num substituinte seguido de tratamento com um segundo composto de organomagnésio para transmetalar o grupo X^3 de Fórmula VIII. Por exemplo, a razão molar do primeiro composto de organomagnésio a cada hidrogénio ácido num substituinte de uma molécula de Fórmula VIII pode ser de cerca de 1:1 a cerca de 1:1,4 e a razão molar do segundo composto de organomagnésio em relação ao composto de Fórmula VIII pode ser de cerca de 1:0,8 a cerca de 1:2. O primeiro composto de organomagnésio pode compreender um cloreto, brometo, ou iodeto de

alquilmagnésio. O primeiro composto de organomagnésio pode compreender cloreto de metilmagnésio. O segundo composto de organomagnésio pode compreender um cloreto, brometo, ou iodeto de alquilmagnésio. Por exemplo, o segundo composto de alquilmagnésio pode compreender cloreto de 2-propilmagnésio. O segundo composto de organomagnésio pode compreender um cloreto, brometo, ou iodeto de alquilmagnésio e cloreto de lítio. Por exemplo, o segundo composto de organomagnésio pode ser cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio numa razão molar 1:1. Preferentemente, o primeiro composto de organomagnésio é cloreto de metilmagnésio e o segundo composto de organomagnésio compreende cloreto de 2-propilmagnésio. Preferentemente, o primeiro composto de organomagnésio é cloreto de metilmagnésio e o segundo composto de organomagnésio é cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio numa razão molar 1:1. Preferentemente, o primeiro composto de organomagnésio é cloreto de metilmagnésio, o segundo composto de organomagnésio é cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio em cerca de razão molar 1:1, e o X^3 de Fórmula VIII é Br ou I. Preferentemente, o primeiro composto de organomagnésio é cloreto de metilmagnésio, o segundo composto de organomagnésio é cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio em cerca de razão molar 1:1, o X^3 de Fórmula VIII é Br ou I e R^8 é NH_2 .

Os sais de magnésio dos substituintes da Fórmula VIII discutidos anteriormente, podem ser convertidos numa forma protegida do substituinte, tal como, porém não limitado a, um substituinte protegido com sililo. Subsequentemente, o grupo X^3 (grupo Cl, Br, ou I) do composto com a Fórmula VIII pode ser transmetalado com o mesmo ou um composto diferente de organomagnésio, tal como cloreto de 2-propilmagnésio ou cloreto de 2-propilmagnésio e cloreto de lítio. Similarmente, se estão presentes hidrogénios acídicos adicionais, seria necessária em torno de uma

quantidade equivalente adicional de composto de organomagnésio para neutralizar cada hidrogénio ácido adicional, por exemplo, cada substituinte NH_2 adicional requereria cerca de dois equivalentes adicionais de composto de organomagnésio, e os sais de magnésio resultantes poderiam ser convertidos em grupos de proteção, tais como, porém não limitados a, grupos de proteção de sililo. Os exemplos não limitativos dos substituintes protegidos resultantes seriam $\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{SSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3][\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo}]$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2 \text{Si}(\text{R}^{43})_2]$ e $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3]_2$. Todos os ditos intermediários com substituintes protegidos incluem-se no âmbito da presente revelação. Os exemplos não limitativos de reagentes de sililação para converter o sal de magnésio intermediário dos substituintes em substituintes protegidos incluem $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{X}^3$ e $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, mais especificamente $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{Cl}$ e $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$; e o mais específico $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2 \text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ e $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$. Estes reagentes de sililação podem estar presentes antes da adição do agente organometálico inicial, se a temperatura da reação for suficientemente controlada, ou eles podem ser adicionados após a conversão do substituinte no sal de magnésio. Tipicamente, a conversão de substituintes da Fórmula VIII com hidrogénios ácidos em substituintes protegidos, é realizada num solvente aprótico adequado a cerca de -78 até de cerca de 50°C , durante cerca de 5 minutos a 24 horas. Os exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem THF, dioxano e éter.

O composto de Fórmula VII pode ser preparado por meio do tratamento do composto de Fórmula VIII que compreende substituintes com hidrogénios ácidos, com cerca de um equivalente molar de um primeiro composto de organomagnésio para cada hidrogénio ácido num substituinte, tratamento com cerca de 1-1,4 equivalentes de reagente de grupo de

proteção para cada hidrogénio ácido, e tratamento com 1-2 equivalentes do mesmo ou de um composto diferente de organomagnésio para transmetalizar o grupo X^3 da Fórmula VIII.

O composto de Fórmula VII pode ser preparado por meio do tratamento de uma mistura do composto com a Fórmula VIII e cerca de 1-1,4 equivalentes de reagente de grupo de proteção por hidrogénio acídico na Fórmula VIII, com cerca de 1-1,4 equivalentes de um primeiro composto de organomagnésio para cada hidrogénio ácido num substituinte, seguido por tratamento com 1-2 equivalentes do mesmo ou de um composto diferente de organomagnésio para transmetalizar o grupo X^3 da Fórmula VIII.

O composto de Fórmula VII pode ser preparado por meio do tratamento de uma mistura do composto com a Fórmula VIII e cerca de 1-1,4 equivalentes de reagente de proteção por hidrogénio acídico na Fórmula VIII, com cerca de 1-1,4 equivalentes de um composto de organomagnésio para cada hidrogénio ácido num substituinte, e 1-2 equivalentes adicionais de composto de organomagnésio para transmetalizar o grupo X^3 da Fórmula VIII. O X^3 de Fórmula VIII pode ser Br ou I e R^8 de Fórmula VIII pode ser NH_2 .

O método de preparação de um composto de Fórmula VII em que M é Li pode compreender tratar um composto com a Fórmula VIII com um composto de organolítio. Tipicamente, a reação de transmetalização é realizada num solvente aprótico adequado a cerca de -100 até de cerca de 20 °C, durante cerca de 5 minutos a 24 horas. Os exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem THF e éter. A razão molar do composto de Fórmula VIII em relação ao composto de organolítio pode ser de cerca de 1:1 a cerca de 1:3, preferentemente cerca de 1:1,4. O composto de organolítio pode compreender um composto de alquil-lítio. O composto de organolítio pode compreender n-butillítio. O composto de organolítio pode compreender iso-butillítio. O

composto de organolítio pode compreender *terc*-butillítio. O composto de organolítio pode compreender um composto de alquil-lítio e o X^3 de Fórmula VIII pode ser Br ou I.

Quando o composto de Fórmula VII é preparado por meio do tratamento de um composto de Fórmula VIII com um composto de organolítio, o composto com a Fórmula VIII pode ser tratado com mais do que um equivalente molar de composto de organolítio. Este procedimento seria preferível quando o composto com a Fórmula V é compreendido de um substituinte com um hidrogénio ácido. Os exemplos não limitativos dos substituintes com hidrogénios ácidos são NH_2 , OH, SH, $NH(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ e semelhantes. Um perito na especialidade reconhecerá que o grupo hidrogénio ácido do substituinte do composto com a Fórmula VIII consumirá um equivalente molar do composto de organolítio. Por exemplo, porém não por meio de limitação, o tratamento do composto com a Fórmula V com cerca de um equivalente molar do composto de organolítio neutralizaria um hidrogénio ácido do substituinte $NH(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, OH, ou SH, por formação de um sal de lítio, e o grupo X^3 (grupo Cl, Br, ou I) do composto com a Fórmula VIII pode ser transmetalado com outro equivalente molar do composto de organolítio. Do mesmo modo, se estiverem presentes hidrogénios ácidos adicionais, seria necessária cerca de uma quantidade equivalente adicional do composto de organolítio para neutralizar cada hidrogénio ácido adicional, por exemplo, cada substituinte NH_2 adicional requereria cerca de dois equivalentes adicionais do composto de organolítio. Tipicamente, as reações de transmetalção são realizadas num solvente aprótico adequado em cerca de -100 a cerca de 20 °C durante cerca de 5 minutos a 24 horas. Exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem THF, dioxano e éter. A razão molar do composto de organolítio em relação a cada hidrogénio ácido num substituinte de uma molécula de Fórmula VIII pode ser de cerca de 1:1 a cerca

de 1:1,4 e a razão molar da quantidade adicional de composto de organolítio em relação ao composto de Fórmula VIII pode ser de cerca de 1:0,8 a cerca de 1:1,4. O composto de organolítio pode compreender um composto de alquil-lítio. O composto de organolítio pode compreender n-butillítio. O composto de organolítio pode compreender iso-butillítio. O composto de organolítio pode compreender terc-butillítio. Preferentemente, o composto de organolítio compreende um composto de (C₁-C₆)alquil-lítio e o X³ de Fórmula VIII é Br ou I.

Os sais de lítio dos substituintes da Fórmula VIII discutidos anteriormente podem ser convertidos numa forma protegida do substituinte tal como, porém não limitado a, um substituinte protegido com sililo. Subsequentemente, o grupo X³ (grupo Cl, Br, ou I) do composto com a Fórmula VIII pode ser transmetalado com o mesmo ou um composto diferente de organolítio. Do mesmo modo, se estiverem presentes hidrogénios acídicos adicionais, será necessária cerca de uma quantidade equivalente adicional do composto de organolítio para neutralizar cada hidrogénio acídico adicional, por exemplo, cada substituinte NH₂ adicional requereria cerca de dois equivalentes adicionais do composto de organolítio, e os sais de lítio resultantes poderiam ser convertidos em grupos de proteção, tais como, porém não limitados a, grupos de proteção de sililo. Os exemplos não limitativos dos substituintes protegidos resultantes seriam OSi(R⁴³)₃, SSi(R⁴³)₃, N[Si(R⁴³)₃][C₁-C₆alquil], N[Si(R⁴³)₂(CH₂)₂Si(R⁴³)₂] e N[Si(R⁴³)₃]₂. Todos os ditos intermediários com substituintes protegidos incluem-se no âmbito da presente revelação. Os exemplos não limitativos de reagentes de sililação para converter o sal de lítio intermediário dos substituintes em substituintes protegidos incluem X³Si(R⁴³)₃, X³Si(R⁴³)₂(CH₂)₂Si(R⁴³)₂X³ e R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃; mais especificamente ClSi(R⁴³)₃, ClSi(R⁴³)₂(CH₂)₂Si(R⁴³)₂Cl e CF₃S(O)₂OSi(R⁴³)₃, e o mais

específico $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2$ $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ e $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$. Estes reagentes de sililação podem estar presentes antes da adição do agente organometálico inicial, se a temperatura da reação for suficientemente controlada, ou eles podem ser adicionados após a conversão do substituinte no sal de lítio.

Tipicamente, a conversão de substituintes da Fórmula VIII com hidrogénios ácidos em substituintes protegidos é realizada num solvente aprótico adequado a cerca de -100 até de cerca de 20°C , durante cerca de 5 minutos a 24 horas. Os exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem THF, dioxano e éter.

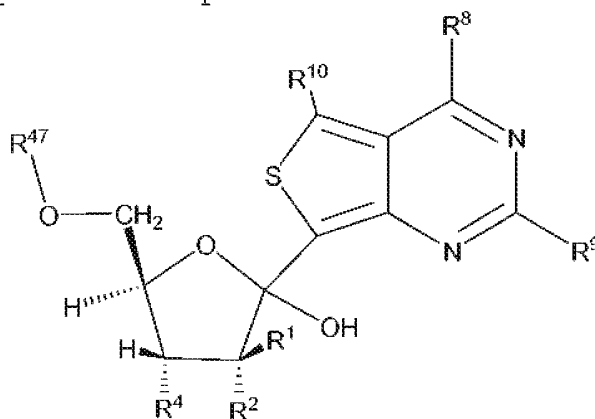
O composto de Fórmula VII pode ser preparado por meio do tratamento do composto de Fórmula VIII que compreende substituintes com hidrogénios ácidos com cerca de 1-1,4 equivalentes molares de um composto de organolítio para cada hidrogénio ácido num substituinte, tratamento com cerca de 1-1,4 equivalentes de reagente de grupo de proteção para cada hidrogénio ácido, e tratamento com 1-1,4 equivalentes do mesmo ou de um composto diferente de organolítio para transmetalar o grupo X^3 da Fórmula VIII.

O composto de Fórmula VII pode ser preparado por meio do tratamento de uma mistura do composto com a Fórmula VIII e cerca de 1-1,4 equivalentes de reagente de grupo de proteção por hidrogénio acídico na Fórmula VIII, com cerca de 1-1,4 equivalentes de um primeiro composto de organolítio para cada hidrogénio ácido num substituinte, seguido por tratamento com 1-1,4 equivalentes do mesmo ou de um composto diferente de organolítio para transmetalar o grupo X^3 da Fórmula VIII.

O composto de Fórmula VII pode ser preparado por meio do tratamento de uma mistura do composto com a Fórmula VIII e cerca de 1-1,4 equivalentes de reagente de proteção por hidrogénio acídico na Fórmula VIII, com cerca de 1-1,4 equivalentes de um composto de organolítio para cada

hidrogénio ácido num substituinte, e 1-1,4 equivalentes adicionais do composto de organolítio para transmetalizar o grupo X^3 da Fórmula VIII. O X^3 de Fórmula VIII pode ser Br ou I. e R^8 de Fórmula VIII pode ser NH_2 . O composto de organolítio pode compreender um composto de alquil-lítio. O composto de organolítio pode compreender n- butillítio. O composto de organolítio pode compreender *iso*-butillítio. O composto de organolítio pode compreender *terc*-butillítio. O composto de organolítio pode compreender um composto de (C_1-C_6) alquil-lítio e o X^3 de Fórmula VIII pode ser Br ou I. O reagente de grupo de proteção pode ser um reagente de sililação. O reagente de grupo de proteção pode ser $X^3Si(R^{43})_3$ ou $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$. O reagente de grupo de proteção pode ser $ClSi(R^{43})_3$ ou $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$. O reagente de grupo de proteção pode ser $ClSi(CH_3)_3$ ou $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona um composto útil para a síntese de um composto antiviral de Fórmula Ib representado pela Fórmula IX:



Fórmula IX

ou um sal aceitável, do mesmo;

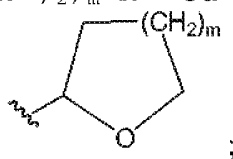
em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é

independentemente H, F ou OR^{44} ;

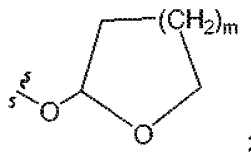
cada R^{43} é independentemente $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo substituído, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo substituído, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ heterociclilo, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ heterociclilo substituído, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ arilalquilo, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ arilalquilo substituído, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi, ou $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{45}$, $-(\text{C}(\text{R}^{45})_2)_m\text{R}^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-\text{C}(\text{R}^{59})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, $-\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{45}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo substituído, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquênilo, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquênilo substituído, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquínilo, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquínilo substituído, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo substituído, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ heterociclilo, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ heterociclilo substituído, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ arilalquilo ou $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquênilo, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquínilo, aril $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ carbociclilalquilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

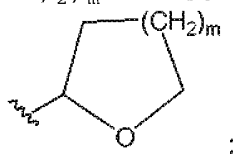
cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

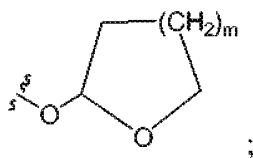
cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $C(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo

substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;
 cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo,
 $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;
 cada X^{42} é O ou CH_2 ;
 cada m é 1 ou 2;
 cada n é independentemente 0, 1 ou 2;
 cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogénio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;
 cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_3-C_8) carbociclilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^3)_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$, $-S(O)_n-$ ou $-NR^a-$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; e em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} ou R^{12} é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxí, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ ou OR^a ; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com $-O-$, $-S(O)_n-$ ou $-NR^a-$.

Formas de realização independentes adicionais de Fórmula IX são:

- (a) R^1 é H. R^1 é CH_3 .
- (b) R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^8 é OR^{11} . R^8 é SR^{11} .

- (c) R^9 é H. R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^9 é SR^{11} .
- (b) R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^8 é OR^{11} . R^8 é SR^{11} .
- (c) R^9 é H. R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^9 é SR^{11} .
- (d) R^2 é OR^{44} . R^2 é F. Cada R^4 e R^2 é independentemente OR^{44} . R^2 é OR^{44} e R^2 é F. R^4 é OR^{44} , R^2 é F e R^{44} é $C(O)R^{45}$. R^4 é OR^{44} , R^{2b} é F e R^{44} é $C(O)R^{45}$ em que R^{45} é fenilo ou fenilo substituído. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é independentemente $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e cada R^{46} é fenilo independentemente substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^4 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F. R^4 é H.
- (e) R^{47} é $C(O)R^{45}$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é substituído fenol. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 . R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em

que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $C(O)R^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahydro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $C(O)R^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $C(O)R^{45}$ em que R^{45} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F.

(f) R^1 é H e R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^1 é H e R^8 é NH_2 . R^1 é CH_3 e R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^1 é CH_3 e R^8 é NH_2 . R^1 é H e R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^1 é H e R^9 é NH_2 . R^1 é H e R^9 é SR^{11} . R^1 é H e R^9 é SN . R^1 é H e R^9 é H. R^1 é CH_3 e R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^1 é CH_3 e R^9 é NH_2 . R^1 é CH_3 e R^9 é SR^{11} . R^1 é CH_3 e R^9 é SH . R^1 é CH_3 e R^9 é H.

(g) R^1 é H e R^8 é OR^{11} . R^1 é H e R^8 é OH . R^1 é CH_3 e R^8 é OR^{11} . R^1 é CH_3 e R^8 é OH .

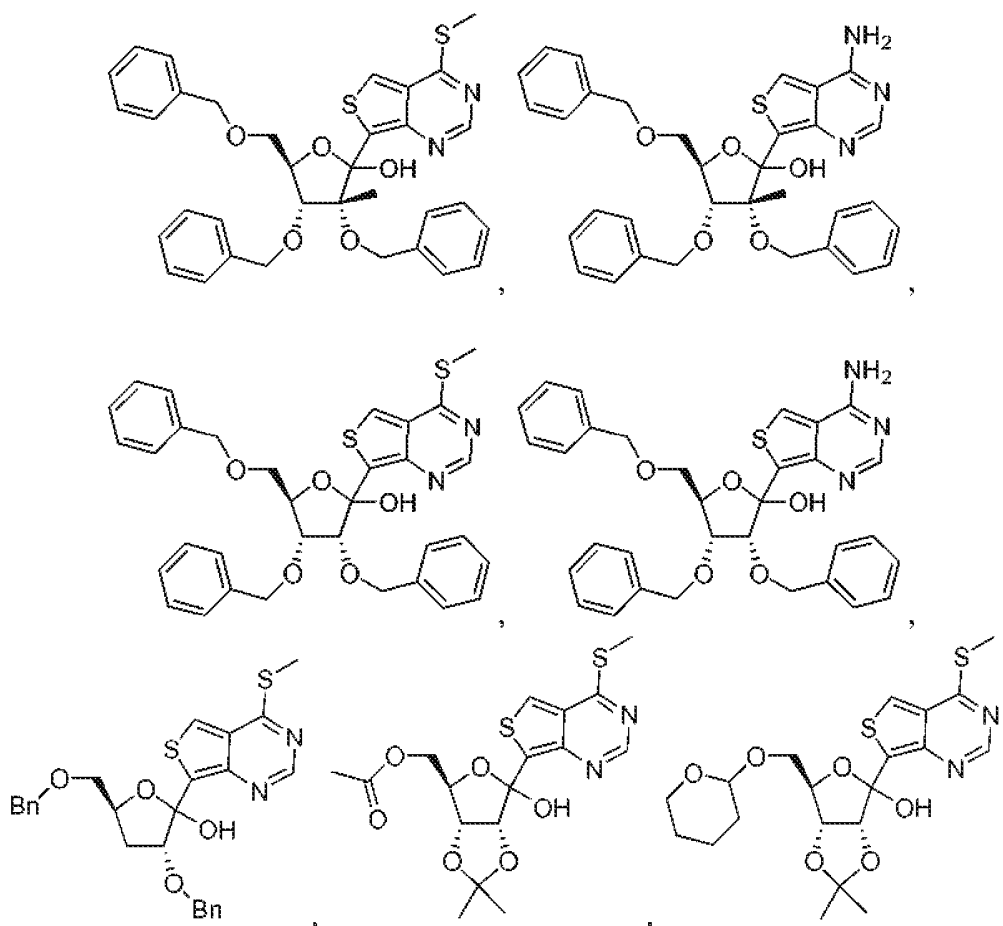
(h) R^1 é H e R^8 é SR^{11} . R^1 é H e R^8 é SH . R^1 é CH_3 e R^8 é SR^{11} . R^1 é CH_3 e R^8 é SH .

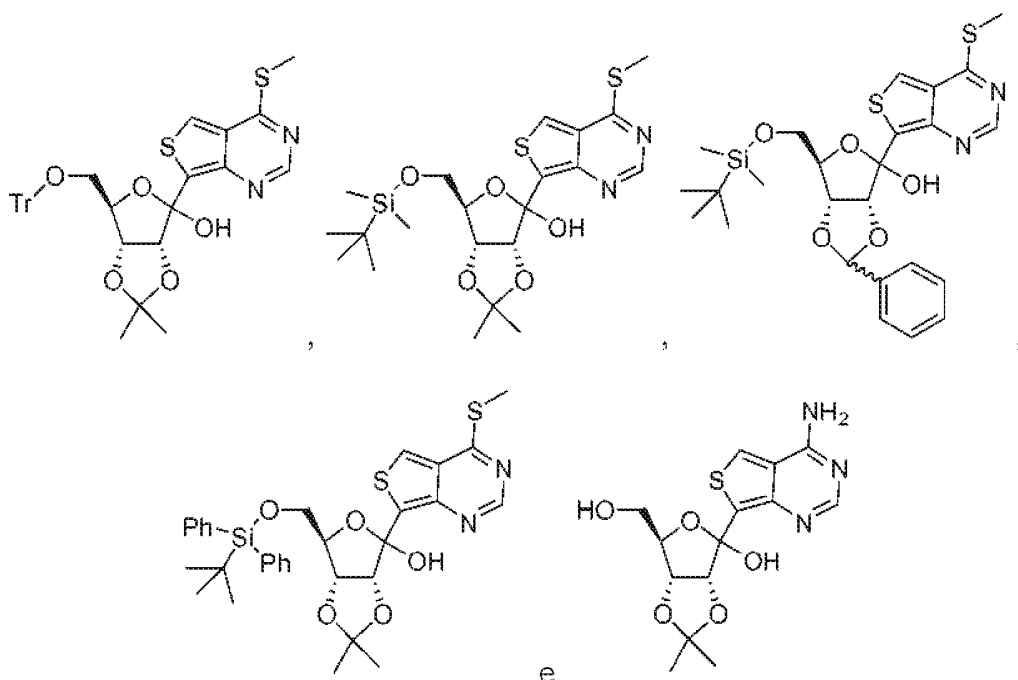
(i) R^1 é H, R^9 é H e R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^1 é H, R^9 é H e R^8 é NH_2 . R^1 é CH_3 , R^9 é H e R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^1 é CH_3 , R^9 é H e R^8 é

NH_2 . R^1 é H, R^9 é $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ e R^8 é $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 é H, R^9 é $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ e R^8 é NH_2 . R^1 é CH_3 , R^9 é $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ e R^8 é $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 é CH_3 , R^9 é $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ e R^8 é NH_2 .

(j) R^1 é H e R^8 e R^9 são independentemente SR^{11} . R^1 é CH_3 e R^8 e R^9 são independentemente SR^{11} .

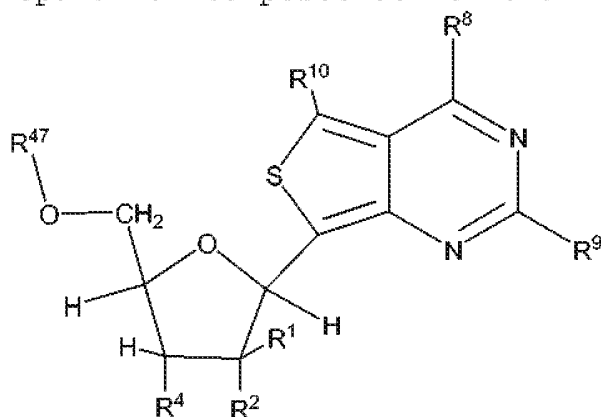
Numa outra forma de realização, o composto de Fórmula IX é selecionado a partir do grupo que consiste em





ou um sal dos mesmos.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona um método para preparar um composto de Fórmula X:



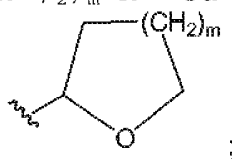
Fórmula X

ou um sal aceitável, do mesmo; em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ; cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8)

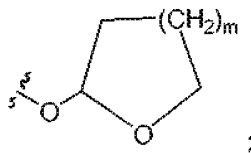
alquilo substituído, C₆-C₂₀ arilo, C₆-C₂₀ arilo substituído, C₂-C₂₀ heterociclilo, C₂-C₂₀ heterociclilo substituído, C₇-C₂₀ arilalquilo, C₇-C₂₀ arilalquilo substituído, (C₁-C₈) alcoxi, ou (C₁-C₈) alcoxi substituído;

cada R⁴⁴ ou R⁴⁷ é independentemente -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ ou



ou quaisquer dois de R⁴⁴ ou R⁴⁷ quando tomados juntos são -C(R⁵⁹)₂-, -C(O)- ou -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-;

cada R⁵⁵ é independentemente -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, -OC(O)OR⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ ou



cada R⁴⁵, R⁵⁸ ou R⁵⁹ é independentemente H, (C₁-C₈) alquilo, (C₁-C₈) alquilo substituído, (C₂-C₈) alquenilo, (C₂-C₈) alquenilo substituído, (C₂-C₈) alquinilo, (C₂-C₈) alquinilo substituído, C₆-C₂₀ arilo, C₆-C₂₀ arilo substituído, C₂-C₂₀ heterociclilo, C₂-C₂₀ heterociclilo substituído, C₇-C₂₀ arilalquilo ou C₇-C₂₀ arilalquilo substituído;

cada R⁴⁶ é independentemente C₆-C₂₀ arilo, C₆-C₂₀ arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C₁-C₈) alquilo, (C₂-C₈) alquenilo, (C₂-C₈) alquinilo, aril(C₁-C₈) alquilo, (C₄-C₈) carbociclilalquilo,

-C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), ou -SO₂NR¹¹R¹²;

cada X⁴² é O ou CH₂;

cada m é 1 ou 2;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

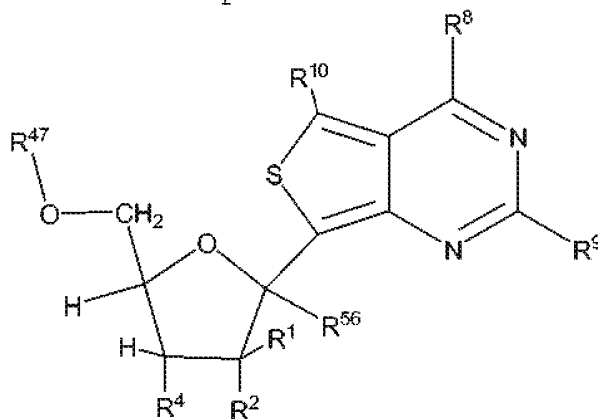
cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_3-C_8) carbociclilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^3)_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$, $-S(O)_n-$ ou $-NR^a-$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} ou R^{12} é independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxil, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ ou OR^a ; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com $-O-$, $-S(O)_n-$ ou $-NR^a-$;

em que o dito método compreende:

(a) proporcionar um composto de Fórmula V



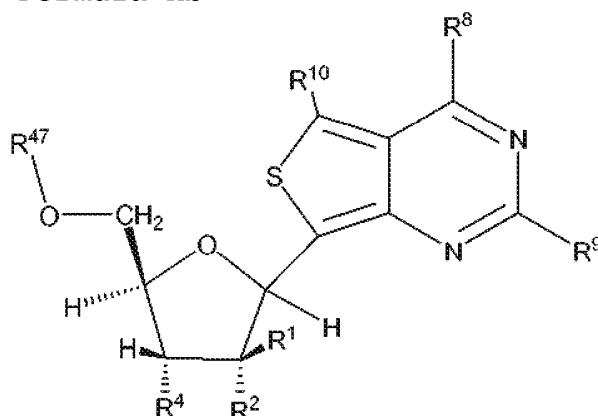
Fórmula V

em que R^{56} é OH, $-OC(O)OR^{58}$ ou $-OC(O)R^{58}$;

(b) tratar o composto de Fórmula V com um ácido de Lewis e um agente redutor é que $HSi(R^{43})_3$; deste modo formando o composto de Fórmula X.

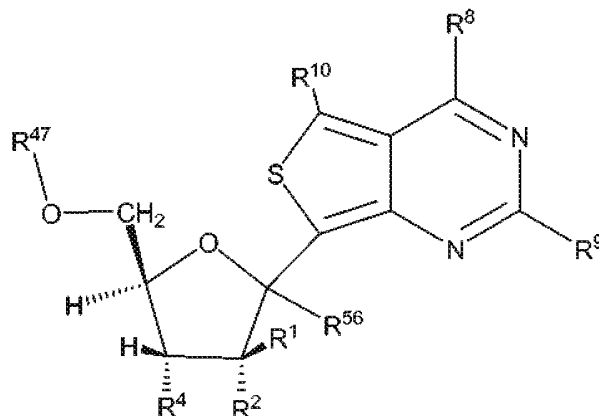
Os compostos de Fórmula X são úteis para a preparação de compostos antivirais de Fórmula I.

Numa forma de realização do método, o composto de Fórmula X é a Fórmula Xb



Fórmula Xb

e o composto de Fórmula V é a Fórmula Vb:



Tipicamente, o método de preparar compostos com a Fórmula Xb a partir da Fórmula Vb é realizado num solvente aprótico adequado a cerca de -78 a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante cerca de 10 minutos a 7 dias. Os exemplos não limitativos de solventes apróticos adequados incluem CH_2Cl_2 , acetonitrilo, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ ou outros solventes de halocarboneto. Mais tipicamente, o método é realizado a cerca de -78 até de

cerca de 25 °C, durante cerca de 3 horas a 7 dias. A razão molar do composto com a Fórmula Vb para $\text{HSi(R}^{43})_3$ é de cerca de 1:1 a 1:10, mais tipicamente cerca de 1:2 a 1:6. A razão molar do composto com a Fórmula Vb para o ácido de Lewis é de cerca de 1:0,1 a cerca de 1:10, mais tipicamente cerca de 1:1 a cerca de 1:6. Tipicamente a razão molar de ácido de Lewis para $\text{HSi(R}^{43})_3$ é de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:10, preferivelmente cerca de 1:1.

A conversão do composto com a Fórmula Vb num composto com a Fórmula Xb é promovida por ácidos de Lewis. Muitos ácidos de Lewis podem promover esta conversão incluindo muitos que estão disponíveis comercialmente. Os exemplos não limitativos de ácidos de Lewis compreendendo boro que são adequados para promover esta conversão são éteratos de trifluoreto de boro de metilo, éteres de etilo, propilo, e butilo, éterato de metilo de trifluoreto-terc-butilo de boro, complexo de sulfeto de metilo de trifluoreto de boro e trifluoreto de boro. Os exemplos não limitativos de ácidos de Lewis compreendendo grupos trialquilsililo que são adequados para promover esta conversão são trifluorometanossulfonato de trimetilsililo, outros polifluoroalquilsulfonatos de trimetilsililo, trifluorometanossulfonato de terc-butildimetilsililo e trifluorometanossulfonato de trietilsililo. Os exemplos adicionais não limitativos de ácidos de Lewis adequados para promover esta conversão são TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Sc(trifluorometanossulfonato)}_3$, trifluorometanossulfonato de prata, trifluorometanossulfonato de zinco, trifluorometanossulfonato de magnésio, triflato de tálio, trifluorometanossulfonato de lantânio, trifluorometanossulfonato de índio(III), trifluorometanossulfonato de cério(IV), trifluorometanossulfonato de érbio(III), trifluorometanossulfonato de gadolínio(III),

trifluorometanossulfonato de lutécio(III),
 trifluorometanossulfonato de neodímio(III),
 trifluorometanossulfonato de praseodímio(III),
 trifluorometanossulfonato de samário(III),
 trifluorometanossulfonato de térbio(III),
 trifluorometanossulfonato de disprósio(III),
 trifluorometanossulfonato de európio,
 trifluorometanossulfonato de bólmio(III),
 trifluorometanossulfonato de túlio(III),
 trifluorometanossulfonato de ítrio(III), sal de níquel de
 ácido trifluorometanossulfónico, trifluorometanossulfonato
 de háfnio, trifluorometanossulfonato de bismuto(III),
 trifluorometanossulfonato de gálio(III),
 trifluorometanossulfonato de cério(III),
 trifluorometanossulfonato de itérbio(III),
 trifluorometanossulfonato de telúrio(IV),
 trifluorometanossulfonato de zircónio(IV),
 trifluorometanossulfonato de bismuto,
 trifluorometanossulfonato de ferro(II),
 $\text{Sn}(\text{trifluorometanossulfonato})_2$, InBr_3 , AuCl_3 , argilas de
 montmorilite, $\text{Cu}(\text{trifluorometanossulfonato})_2$,
 trifluorometanossulfonato de vanadilo, e complexos de
 saleno de Ti e Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771).
 Numa forma de realização preferida, o ácido de Lewis é
 eterato de trifluoreto de boro. Noutra forma de realização
 preferida, o ácido de Lewis é eterato de trifluoreto de
 boro e o rendimento do composto com a Fórmula Xb é 50 % ou
 maior. Noutra forma de realização preferida, o ácido de
 Lewis é eterato de trifluoreto de boro e o rendimento do
 composto com a Fórmula Xb é 70 % ou maior. Noutra forma de
 realização preferida, o ácido de Lewis é eterato de
 trifluoreto de boro e o rendimento do composto com a
 Fórmula Xb é 90 % ou maior.

Numa outra forma de realização do método de preparação
 de um composto de Fórmula Xb, R^{56} de Fórmula Vb é OH.

Aspectos independentes adicionais desta forma de realização são:

(a) R^1 é H. R^1 é CH_3 .

(b) R^8 é $NR^{11}R^{12}$. R^8 é OR^{11} . R^8 é SR^{11} .

(c) R^9 é H. R^9 é $NR^{11}R^{12}$. R^9 é SR^{11} .

(d) R^2 é OR^{44} . R^2 é F. Cada R^4 e R^2 é independentemente OR^{44} . R^2 é OR^{44} e R^2 é F. R^4 é OR^{44} , R^2 é F e R^{44} é $C(O)R^{45}$. R^4 é OR^{44} , R^{2b} é F e R^{44} é $C(O)R^{45}$ em que R^{45} é fenilo ou fenilo substituído. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^2 é OR^{44} em que R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo.

R^2 é OR^{44} em que R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é independentemente $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que cada R^{44} é CH_2R^{46} e cada R^{46} é independentemente

fenilo substituído. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^4 é OR^{44} em que R^{44} é $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F. R^4 é H.

(e) R^{47} é $C(O)R^{45}$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo. R^{47} é CH_2R^{46} e R^{46} é fenilo substituído. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ e cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 . R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahidro-2H-piran-2-ilo. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$

. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é tetrahidro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $C(O)R^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-C(CH_3)_2-$. R^{47} é $C(R^{45})_2R^{46}$ em que cada R^{45} e R^{46} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_3$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é CH_3 e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ em que cada R^{43} é independentemente fenilo ou fenilo substituído e cada R^4 and R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é tetrahidro-2H-piran-2-ilo e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $C(O)R^{45}$ e cada R^4 e R^2 é OR^{44} em que os dois R^{44} tomados juntos são $-CH(R^{59})-$ em que R^{59} é fenilo ou fenilo substituído. R^{47} é $C(O)R^{45}$ em que R^{45} é fenilo ou fenilo substituído e R^2 é F.

(f) O agente redutor é $(R^{43})_3SiH$. O agente redutor é $(R^{43})_3SiH$ em que R^{43} é (C_1-C_8) alquilo ou (C_1-C_8) alquilo substituído. O agente redutor é $(CH_3CH_2)_3SiH$.

(g) O ácido de Lewis compreende boro. O ácido de Lewis compreende BF_3 ou BCl_3 . O ácido de Lewis é $BF_3-O(R^{53})_2$, $BF_3-S(R^{53})_2$, $BCl_3-O(R^{53})_2$ ou $BCl_3-S(R^{53})_2$ em que cada R^{53} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo

substituído, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈) alquenilo substituído, (C₂-C₈) alquinilo, (C₂-C₈) alquinilo substituído, C₆-C₂₀ arilo, C₆-C₂₀ arilo substituído, C₂-C₂₀ heterociclilo, C₂-C₂₀ heterociclilo substituído, C₇-C₂₀ arilalquilo, ou C₇-C₂₀ arilalquilo substituído; em que cada (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo ou aril(C₁-C₈)alquilo de cada R⁵³ é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halogénios e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C₁-C₈)alquilo é opcionalmente substituído com -O- ou -S(O)_n-; ou dois R⁵³ quando tomados juntos com o oxigénio ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com -O- ou -S(O)_n-. O ácido de Lewis é BF₃-O(R⁵³)₂ e R⁵³ é (C₁-C₈) alquilo. O ácido de Lewis compreende R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃ em que R⁵⁷ é substituído com dois ou mais halogénios e é (C₁-C₈)alquilo ou (C₁-C₈)alquilo substituído. O ácido de Lewis é R⁵⁷S(O)₂OSi(CH₃)₃ e R⁵⁷ é (C₁-C₈)alquilo substituído com três ou mais flúores. O ácido de Lewis é trimetilsililtriflato. O ácido de Lewis compreende um metal de transição ou sal do mesmo. O ácido de Lewis compreende titânio ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende TiCl₄. O ácido de Lewis compreende um lantanídeo ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende escândio ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende vanádio ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende estanho ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende SnCl₄. O ácido de Lewis compreende zinco ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende ZnCl₂. O ácido de Lewis compreende samário ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende níquel ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende cobre ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende alumínio ou um sal dos mesmos.

O ácido de Lewis compreende ouro ou um sal dos mesmos. O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de zinco. O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de índio(III), O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de escândio(III). O ácido de Lewis compreende trifluorometanossulfonato de ítrio(III).

DEFINIÇÕES

A não ser que seja indicado de outro modo, os seguintes termos e frases tal como são utilizados no presente documento são destinados a ter os seguintes significados:

Quando os nomes comerciais são utilizados no presente documento, os requerentes pretendem incluir de forma independente o produto de nome comercial, e o(s) ingrediente(s) farmacêutico(s) ativo(s) do produto de nome comercial.

Conforme é utilizado no presente documento, "um composto de Fórmula I" significa um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável, do mesmo. De forma semelhante, com respeito a intermediários isoláveis, a frase "um composto de Fórmula (número)" significa um composto dessa Fórmula e sais farmacêuticamente aceitáveis, do mesmo.

"Alquilo" é hidrocarboneto que contém átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos. Por exemplo, um grupo alquilo pode ter de 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C₁-C₂₀ alquilo), de 1 a 8 átomos de carbono (isto é, C₁-C₈ alquilo), ou de 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C₁-C₆ alquilo). Exemplos de grupos alquilo adequados incluem, mas não se limitam a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1- propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2- metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -

CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₂)₃CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₂)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₂)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), e octilo (-CH₂)₇CH₃).

"Alcoxi" significa um grupo que tem a Fórmula -O-alquilo, em que um grupo alquilo, conforme definido acima, está unido à molécula parental via um átomo de oxigénio. A porção alquilo de um grupo alcoxi pode ter de 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C₁-C₂₀ alcoxi), de 1 a 12 átomos de carbono (isto é, C₁-C₁₂ alcoxi), ou de 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C₁-C₆ alcoxi). Exemplos de grupos alcoxi adequados incluem, mas não se limitam a: metoxi (-O-CH₃ ou -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ ou -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ ou -OtBu) e semelhantes.

"Haloalquilo" é um grupo alquilo, conforme definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogénio do grupo alquilo é substituído com um átomo de halogéneo. A porção alquilo de um grupo haloalquilo pode ter de 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C₁-C₂₀ haloalquilo), de 1 a 12 átomos de carbono (isto é, C₁-C₁₂ haloalquilo), ou de 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C₁-C₆ alquilo). Exemplos de grupos haloalquilo adequados incluem, mas não se limitam a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, e semelhantes.

"Alquenilo" é um hidrocarboneto que contém átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um local de insaturação, isto é, uma ligação

carbono-carbono, sp^2 dupla. Por exemplo, um grupo alquenilo pode ter de 2 a 20 átomos de carbono (isto é, C_2-C_{20} alquenilo), de 2 a 8 átomos de carbono (isto é, C_2-C_8 alquenilo), ou de 2 a 6 átomos de carbono (isto é, C_2-C_6 alquenilo). Exemplos de grupos alquenilo adequados incluem, mas não se limitam a, etileno ou vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$), e 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alquinilo" é um hidrocarboneto que contém átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um local de insaturação, isto é, uma ligação carbono-carbono, sp tripla. Por exemplo, um grupo alquinilo pode ter de 2 a 20 átomos de carbono (isto é, C_2-C_{20} alquinilo), de 2 a 8 átomos de carbono (isto é, C_2-C_8 alquinilo), ou de 2 a 6 átomos de carbono (isto é, C_2-C_6 alquinilo). Exemplos de grupos alquinilo adequados incluem, mas não se limitam a, acetilênico ($-C\equiv CH$), propargilo ($-CH_2C\equiv CH$), e semelhantes.

"Alquilenos" refere-se a um radical hidrocarboneto saturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclico que tem dois centros de radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo ou dois átomos de carbono diferentes de um alcano parental. Por exemplo, um grupo alquilenos pode ter de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 2 a 6 átomos de carbono. Radicais alquilenos típicos incluem, mas não se limitam a, metileno ($-CH_2-$), 1,1-etil ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etil ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propil ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propilo ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propil ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), e semelhantes.

"Alquenileno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclica que tem dois centros de radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo ou dois átomos de carbono diferentes de um alceno parental. Por

exemplo, um grupo alquenileno pode ter de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 2 a 6 átomos de carbono. Radicais alquenileno típicos incluem, mas não se limitam a, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alquinileno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclica que tem dois centros de radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de um alcino parental. Por exemplo, um grupo alquinileno pode ter de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 2 a 6 átomos de carbono. Radicais alquinileno típicos incluem, mas não se limitam a, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargil ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), e 4-pentinil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$).

"Amino" refere-se, em geral, a um radical azoto que pode ser considerado um derivado de amónia, tendo a Fórmula $-\text{N}(\text{X})_2$, onde cada "X" é independentemente H, alquilo substituído ou não substituído, carbociclilo substituído ou não substituído, heterociclilo substituído ou não substituído, etc. A hibridização do azoto é aproximadamente sp^3 . Tipos não limitativos de amino incluem $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquil})_2$, $-\text{NH}(\text{alquil})$, $-\text{N}(\text{carbociclil})_2$, $-\text{NH}(\text{carbociclil})$, $-\text{N}(\text{heterociclil})_2$, $-\text{NH}(\text{heterociclil})$, $-\text{N}(\text{aril})_2$, $-\text{NH}(\text{aril})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{aril})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heterociclil})$, $-\text{N}(\text{carbociclil})(\text{heterociclil})$, $-\text{N}(\text{aril})(\text{heteroaril})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroaril})$, etc. O termo "alquilamino" refere-se a um grupo amino substituído com pelo menos um grupo alquilo. Exemplos não limitativos de grupos amino incluem $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{fenil})$, $-\text{N}(\text{fenil})_2$, $-\text{NH}(\text{benzil})$, $-\text{N}(\text{benzil})_2$, etc. Alquilamino substituído refere-se em geral a grupos alquilamino, conforme definido acima, em que pelo menos um alquilo substituído, como definido no presente documento, está unido ao átomo de azoto amino. Exemplos não limitativos de alquilamino substituído inclui -

NH(alquilenos-C(O)-OH), -NH(alquilenos-C(O)-O-alquil), -N(alquilenos-C(O)-OH)₂, -N(alquilenos-C(O)-O-alquil)₂, etc.

"Arilo" significa um radical hidrocarboneto aromático derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um átomo de carbono individual de um sistema de anel aromático parental. Por exemplo, um grupo arilo pode ter de 1 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, ou de 6 a 10 átomos de carbono. Grupos arilo típicos incluem, mas não se limitam a, radicais derivados de benzeno (por exemplo, fenilo), benzeno substituído, naftaleno, antraceno, bifenilo, e semelhantes.

"Arilalquilo," refere-se a um radical alquilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligado a um átomo de carbono tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp³, é substituído com um radical arilo. Grupos arilalquilo típicos incluem, mas não se limitam a, benzilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobenzilo, 2-naftofeniletan-1-ilo e semelhantes. O grupo arilalquilo pode compreender até 20 átomos de carbono, por exemplo, a fração alquilo é de 1 a 6 átomos de carbono e a fração arilo é de 6 a 14 átomos de carbono.

"Arilalquenilo" refere-se a um radical alquenilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligado a um átomo de carbono tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp³, mas também um átomo de carbono sp², é substituído com um radical arilo. A porção arilo do arilalquenilo pode incluir, por exemplo, qualquer dos grupos arilo revelados no presente documento, e a porção alquenilo do arilalquenilo pode incluir, por exemplo, qualquer dos grupos alquenilo revelados no presente documento. O grupo arilalquenilo pode compreender de 8 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a fração alquenilo é de 2 a 6 átomos de carbono e a fração arilo é de 6 a 14 átomos de carbono.

"Arilalquinilo" refere-se a um radical alquinilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligado a um

átomo de carbono tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , mas também um átomo de carbono sp , é substituído com um radical arilo. A porção arilo do arilalquinilo pode incluir, por exemplo, qualquer dos grupos arilo revelados no presente documento, e a porção alquinilo do arilalquinilo pode incluir, por exemplo, qualquer dos grupos alquinilo revelados no presente documento. O grupo arilalquinilo pode compreender de 8 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a fração alquinilo é de 2 a 6 átomos de carbono e a fração arilo é de 6 a 14 átomos de carbono.

O termo "substituído" em referência a alquilo, alquilenos, arilo arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo carbociclilo, etc., por exemplo, "alquilo substituído", "alquilenos substituído", "arilo substituído", "arilalquilo substituído", "heterociclilo substituído", e "carbociclilo substituído", significa alquilo, alquilenos, arilo arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, em que um ou mais átomos de hidrogénio são, cada um, independentemente substituído com um substituinte não hidrogénio. Substituintes típicos incluem, mas não se limitam a, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, onde cada X é independentemente um halogéneo: F, Cl, Br, ou I; e cada R^b é independentemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, um heterociclo, ou um grupo de proteção ou fração de pró-fármaco. Os grupos alquilenos, alquilenos, e alquilenos podem também ser substituídos de forma similar. A não ser que seja indicado de outro modo, quando o termo "substituído" é utilizado juntamente com grupos tal como arilalquilo, que têm duas ou mais frações capazes de

substituição, os substituintes podem ser unidos à fração arilo, a fração alquilo, ou ambos.

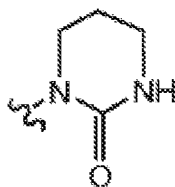
O termo "pró-fármaco" como utilizado no presente documento refere-se a qualquer composto que quando administrado a um sistema biológico gera a substância de fármaco, isto é, o ingrediente ativo, como um resultado de reações químicas espontâneas, reações químicas catalisadas por enzima, fotólise, e/ou reações químicas metabólicas. Um pró-fármaco é assim um análogo covalentemente modificado ou forma latente de um composto terapeuticamente ativo.

Um perito na especialidade reconhecerá que substituintes e outras frações dos compostos de Fórmula I-III deveriam ser selecionadas com a finalidade de proporcionar um composto que é suficientemente estável para proporcionar um composto farmacêuticamente útil que pode ser formulado numa composição farmacêutica aceitavelmente estável.

"Heteroalquilo" refere-se a um grupo alquilo onde um ou mais átomos de carbono foi substituído com um heteroátomo, tais como, O, N, ou S. Por exemplo, se o átomo de carbono do grupo alquilo que está unido à molécula parental é substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S) os grupos heteroalquilo resultantes são, respetivamente, um grupo alcoxi (por exemplo, $-OCH_3$, etc.), uma amina (por exemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, etc.), ou um grupo tioalquilo (por exemplo, $-SCH_3$). Se um átomo de carbono não terminal do grupo alquilo que não está unido à molécula parental é substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S) os grupos heteroalquilo resultantes são, respetivamente, um alquil éter (por exemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), uma alquil amina (por exemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.), ou um tioalquil éter (por exemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Se um átomo de carbono terminal do grupo alquilo é substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S), os grupos heteroalquilo resultantes são, respetivamente, um

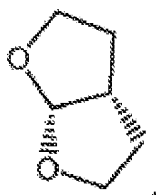
grupo hidroxialquilo (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), um grupo aminoalquilo (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), ou um grupo alquilo tiol (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Um grupo heteroalquilo pode ter, por exemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 2 a 6 átomos de carbono. Um grupo heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ significa um grupo heteroalquilo que tem de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" ou "heterociclilo" como utilizado no presente documento inclui como modo de exemplo e não limitação aqueles heterociclos descritos em Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), particularmente os capítulos 1, 3, 4, 6, 7, e 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1950 até o presente), em particular os Volumes 13, 14, 16, 19, e 28; e J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Numa forma de realização específica da invenção "heterociclo" inclui um "carbociclo" como definido no presente documento, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4) átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S). Os termos "heterociclo" ou "heterociclilo" inclui anéis saturados, anéis parcialmente insaturados, e anéis aromáticos (isto é, anéis heteroaromáticos). Heterociclilos substituídos incluem, por exemplo, anéis heterocíclicos substituídos com qualquer dos substituintes revelados no presente documento incluindo grupos carbonilo. Um exemplo não limitante de um heterociclilo substituído com carbonilo é:



Exemplos de heterociclos incluem por meio de exemplo e não limitação piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo,

tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado com enxofre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetraidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-thiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizininilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, 13-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, e bis-tetrahidrofuranilo:



Por meio de exemplo e sem limitação, heterociclos ligados a carbono são ligados na posição 2, 3, 4, 5, ou 6 de uma piridina, posição 3, 4, 5, ou 6 de uma piridazina, posição 2, 4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5, ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4, ou 5 de um furano, tetrahidrofurano, tiiofurano, tiofeno, pirrol ou

tetrahidropirrol, posição 2, 4, ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, posição 3, 4, ou 5 de um isoxazol, pirazol, ou isotiazol, posição 2 ou 3 de uma aziridina, posição 2, 3, ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma quinolina ou posição 1, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de um isoquinolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a carbono incluem 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, ou 5-tiazolilo.

Por meio de exemplo e sem limitação, heterociclos ligados a azoto são ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posição 2 de um isoindol, ou isoindolina, posição 4 de uma morfolina, e posição 9 de um carbazol, ou β -carbolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a azoto incluem 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, e 1-piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" refere-se a um radical alquilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligado a um átomo de carbono tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , é substituído com um radical heterociclilo (isto é, uma fração heterociclil-alquilenos). Grupos heterociclilo alquilo típicos incluem, mas não se limitam a heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, e semelhantes, em que a porção "heterociclilo" inclui qualquer dos grupos heterociclilo descritos acima, incluindo aqueles descritos em Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Um perito na especialidade também entenderá que o grupo heterociclilo pode ser unido à porção alquilo do alquilo heterociclilo

por meio de uma ligação carbono-carbono ou uma ligação carbono-heteroátomo, com a condição de que o grupo resultante seja quimicamente estável. O grupo heterociclilo alquilo compreende 3 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alquilo do grupo arilalquilo é de 1 a 6 átomos de carbono e a fração heterociclilo é de 2 a 14 átomos de carbono. Exemplos de heterociclilalquilos incluem por meio de exemplo e não limitação heterociclos de 5 membros contendo enxofre, oxigênio, e/ou azoto tais como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., farmacologicamente aceitáveis, heterociclos de 6 membros contendo enxofre, oxigênio, e/ou azoto tais como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalqueno" refere-se a um radical alqueno acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligado a um átomo de carbono tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , mas também um átomo de carbono sp^2 , é substituído com um radical heterociclilo (isto é, uma fração heterociclil-alqueno-). A porção heterociclilo do grupo heterociclilo alqueno inclui qualquer dos grupos heterociclilo descritos no presente documento, incluindo aqueles descritos em Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, e a porção alqueno do grupo heterociclilo alqueno inclui qualquer dos grupos alqueno revelados no presente documento. Um perito na especialidade também entenderá que o grupo heterociclilo pode ser unido à porção alqueno do alqueno heterociclilo por meio de uma ligação carbono-carbono ou uma ligação carbono-heteroátomo, com a condição de que o grupo resultante seja quimicamente estável. O grupo heterociclilo alqueno compreende de 4 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alqueno do grupo heterociclilo alqueno é de 2 a 6 átomos de carbono e a

fração heterociclilo é de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" refere-se a um radical alquinilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligado a um átomo de carbono tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , mas também um átomo de carbono sp , é substituído com um radical heterociclilo (isto é, uma fração heterociclil-alquinileno-). A porção heterociclilo do grupo heterociclilo alquinilo inclui qualquer dos grupos heterociclilo descritos no presente documento, incluindo aqueles descritos em Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, e a porção alquinilo do grupo heterociclilo alquinilo inclui qualquer dos grupos alquinilo revelados no presente documento. Um perito na especialidade também entenderá que o grupo heterociclilo pode ser unido à porção alquinilo do alquinilo heterociclilo por meio de uma ligação carbono-carbono ou uma ligação carbono-heteroátomo, com a condição de que o grupo resultante seja quimicamente estável. O grupo heterociclilo alquinilo compreende de 4 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alquinilo do grupo heterociclilo alquinilo é de 2 a 6 átomos de carbono e a fração heterociclilo é de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" refere-se a um heterociclilo aromático que tem pelo menos um heteroátomo no anel. Exemplos não limitativos de heteroátomos adequados que podem ser incluídos no anel aromático incluem oxigénio, enxofre e azoto. Exemplos não limitativos de anéis heteroarilo incluem todos aqueles anéis aromáticos listados na definição de "heterociclilo", incluindo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"Carbociclo" ou "carbociclilo" refere-se a um anel saturado (isto é, cicloalquilo), parcialmente insaturado

(isto é, cicloalquenilo, cicloalcadienilo) ou aromático que tem de 3 a 7 átomos de carbono como um monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como um biciclo, e até cerca de 20 átomos de carbono como um policiclo. Carbociclos monocíclicos têm de 3 a 7 átomos de anel, ainda mais tipicamente 5 ou 6 átomos de anel. Carbociclos bicíclicos têm de 7 a 12 átomos de anel, por exemplo, dispostos como um sistema biciclo [4,5], [5,5]), [5,6] ou [6,6], ou 9 ou 10 átomos de anel dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6], ou anéis espiro-fusionados. Exemplos não limitativos de carbociclos monocíclicos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, e fenilo. Exemplos não limitativos de carbociclos biciclos incluem naftilo, tetrahydronaftaleno, e decalina.

"Carbocicliclilalquilo" refere-se a um radical alquilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligados a um átomo de carbono é substituído com um radical carbociclilo como descrito no presente documento. Exemplos típicos, mas não limitativos, de grupos carbocicliclilalquilo incluem ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo e ciclohexilmetilo.

"Ariheteroalquilo" refere-se a um heteroalquilo como definido no presente documento, em que um átomo de hidrogénio (que pode ser unido a um átomo de carbono ou um heteroátomo) foi substituído com um grupo arilo como definido no presente documento. Os grupos arilo podem ser ligados a um átomo de carbono do grupo heteroalquilo, ou a um heteroátomo do grupo heteroalquilo, com a condição de que o grupo ariheteroalquilo resultante fornece uma fração quimicamente estável. Por exemplo, um grupo ariheteroalquilo pode ter as fórmulas gerais -alquileno-O-arilo, -alquileno-O-alquileno-arilo, -alquileno-NH-arilo, -alquileno-NH-alquileno-arilo, -alquileno-S-arilo, -

alquilenos-S-alquilenos-arilos, etc. Além disso, qualquer das frações alquilenas nas fórmulas gerais acima pode ser ainda substituído com qualquer dos substituintes definido ou exemplificado no presente documento.

"Heteroarilalquilo" refere-se a um grupo alquilo, como definido no presente documento, em que um átomo de hidrogénio foi substituído com um grupo heteroarilo como definido no presente documento. Exemplos não limitativos de heteroarilalquilo incluem -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

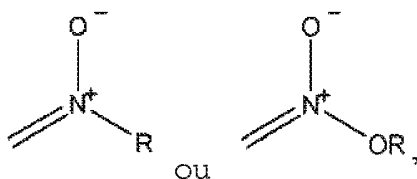
O termo "opcionalmente substituído" em referência a uma fração particular do composto de Fórmula I-III (por exemplo, um grupo arilo opcionalmente substituído) refere-se a uma fração em que todos os substituintes são hidrogénio ou em que um ou mais dos hidrogénios da fração pode ser substituído por substituintes tais como aqueles listados sob a definição de "substituído".

O termo "opcionalmente substituído" em referência a uma fração particular do composto de Fórmula I-III (por exemplo, os átomos de carbono do dito (C₁-C₈)alquilo pode ser opcionalmente substituído por -O-, -S-, ou -NR^a-)

significa que um ou mais dos grupos metileno do (C_1 - C_8)alquilo pode ser substituído por 0, 1, 2, ou mais dos grupos especificados (por exemplo, -O-, -S-, ou -NR^a-).

O termo "átomo(s) de carbono não terminal(ais)" em referência a uma fração alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenilenilo, ou alquinilenilo refere-se aos átomos de carbono na fração que estão entre o primeiro átomo de carbono da fração e o último átomo de carbono na fração. Portanto, por meio de exemplo e não de limitação, na fração alquilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₃CH₃ ou fração alquilenilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂- os átomos C* seriam considerados que são os átomos de carbono não terminais.

Certos Y e Y¹ alternativos são óxidos de azoto tais como ⁺N(O)(R) ou ⁺N(O)(OR). Estes óxidos de azoto, como mostrados aqui unidos a um átomo de carbono, podem também ser representados grupos de carga separada tais como



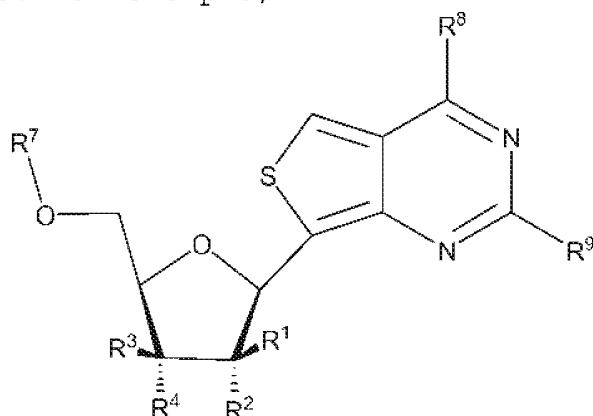
respetivamente, e são destinados a ser equivalentes às representações mencionadas anteriormente para os propósitos de descrever esta invenção.

"Ligante" ou "ligação" significa uma fração química que compreende uma ligação covalente ou uma cadeia de átomos. Ligantes incluem unidades de repetição de alquiloxi (por exemplo, polietilenooxi, PEG, polimetilenooxi) e alquilamino (por exemplo, polietilenoamino, JeffamineTM); e éster de diácido e amidas incluindo succinato, succinamida, diglicolato, malonato, e caproamida.

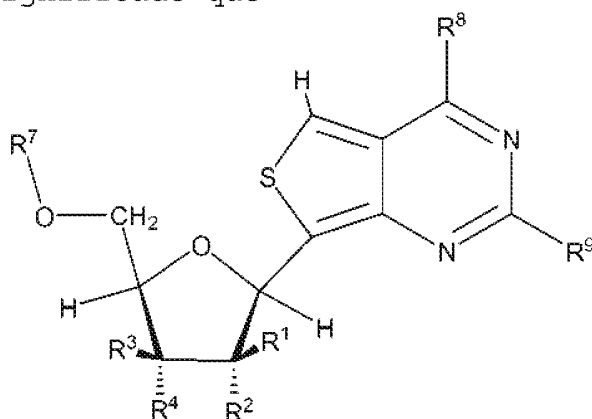
Os termos tal como "ligado por oxigénio", "ligado por azoto", "ligado por carbono", "ligado por enxofre", ou "ligado por fósforo" significam que se uma ligação entre duas frações pode ser formada utilizando mais de um tipo de átomo numa fração, então a ligação formada entre as

frações é através do átomo especificado. Por exemplo, um aminoácido ligado por azoto seria ligado através de um átomo de azoto do aminoácido em vez que através de um oxigénio ou átomo de carbono do aminoácido.

A não ser que seja especificado de outro modo, os átomos de carbono desta invenção são destinados a ter uma valência de quatro. Em algumas representações de estrutura química onde átomos de carbono não têm um número suficiente de variáveis unidas para produzir uma valência de quatro, os substituintes de carbono restantes necessários para fornecer uma valência de quatro deveriam ser supostos que são hidrogénio. Por exemplo,



tem o mesmo significado que



O "grupo de proteção" refere-se a uma fração de um composto que mascara ou altera as propriedades de um grupo funcional, ou as propriedades do composto como um todo. A subestrutura química de um grupo de proteção varia

amplamente. Uma função de um grupo de proteção é servir como um intermediário na síntese da substância farmacêutica parental. Grupos de proteção químicos e estratégias para proteção/desproteção são bem conhecidos na técnica. Veja-se: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1991. Os grupos protetores são frequentemente utilizados para mascarar a reatividade de certos grupos funcionais, para auxiliar na eficiência de reações químicas desejadas, por exemplo, fazer e quebrar ligações químicas de uma maneira ordenada e planeada. A proteção de grupos funcionais de um composto altera outras propriedades físicas para além da reatividade do grupo funcional protegido, tais como a polaridade, a lipofilicidade (hidrofobicidade), e outras propriedades que podem ser medidas por ferramentas analíticas comuns. Os intermediários protegidos quimicamente podem eles próprios ser biologicamente ativos ou inativos.

Os compostos protegidos pode também exibir propriedades alteradas, e em alguns casos, otimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como passagem através de membranas celulares e resistência à degradação enzimática ou sequestro. Neste papel, os compostos protegidos com efeitos terapêuticos pretendidos podem ser referidos como pró-fármacos. Outra função de um grupo de proteção é converter o fármaco parental num pró-fármaco, pelo qual o fármaco parental é libertado após a conversão do pró-fármaco *in vivo*. Devido a que os pró-fármacos ativos podem ser absorvidos mais eficazmente que o fármaco parental, os pró-fármacos podem possuir maior potência *in vivo* que o fármaco parental. Os grupos de proteção são removidos *in vitro*, nos casos de intermediários químicos, ou *in vivo*, no caso de pró-fármacos. Com intermediários químicos, não é particularmente importante que os produtos resultantes após desproteção, por exemplo, álcoois, sejam fisiologicamente

aceitáveis, embora em geral seja mais desejável se os produtos forem farmacologicamente inócuos.

Substituintes Recursivos

Os substituintes selecionados que compreendem os compostos da invenção estão presentes num grau recursivo. Neste contexto, "substituinte recursivo" significa que um substituinte pode recitar outro exemplo de si mesmo. Por causa da natureza recursiva de tais substituintes, teoricamente, um grande número de compostos pode estar presente em qualquer dada forma de realização. Por exemplo, R^x compreende um substituinte R^y . R^y pode ser R. R pode ser W^3 . W^3 pode ser W^4 e W^4 pode ser R ou compreender substituintes que compreendem R^y . Um perito na especialidade de química medicinal entende que o número total de tais substituintes é limitado razoavelmente pelas propriedades desejadas do composto pretendido. Tais propriedades incluem, por meio de exemplo e não limitação, as propriedades físicas tais como peso molecular, solubilidade ou P log, propriedades de aplicação tais como atividade contra o alvo pretendido, e propriedades práticas tais como facilidade de síntese.

Por meio de exemplo e não limitação, W^3 e R^y são substituintes recursivos em certas realizações. Tipicamente, cada substituinte recursivo pode ocorrer independentemente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, ou 0, vezes numa dada forma de realização. Mais tipicamente, cada substituinte recursivo pode ocorrer independentemente 10 ou menos vezes numa dada forma de realização. Mais tipicamente ainda, W^3 ocorrerá 0 a 8 vezes, R^y ocorrerá 0 a 6 vezes numa dada forma de realização. Ainda mais tipicamente, W^3 ocorrerá 0 a 6 vezes e R^y ocorrerá 0 a 4 vezes numa dada forma de realização.

Substituintes recursivos são um aspeto pretendido da invenção. Um perito na especialidade de química medicinal entende a versatilidade de tais substituintes. Ao grau em

que os substituintes recursivos estiverem presentes numa forma de realização da invenção, o número total será determinado como mencionado anteriormente.

O modificador "cerca de" usado com relação a uma quantidade é inclusivo do valor relatado e tem o significado ditado pelo contexto (por exemplo, inclui o grau de erro associado com a medição da quantidade particular).

Qualquer referência aos compostos da invenção descritos no presente documento também inclui uma referência a um sal fisiologicamente aceitável dos mesmos. Exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos antivirais incluem sais derivados de uma base apropriada, tal como um metal alcalino ou um alcalino terroso (por exemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} e Mg^{+2}), amônio e NR_4^+ (em que R é definido no presente documento). Sais fisiologicamente aceitáveis de um átomo de azoto ou um grupo amino incluem (a) sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfâmicos, ácido fosfórico, ácido nítrico e semelhantes; (b) sais formados com ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido sucínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiônico, ácido lactobiônico, ácido tânico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftalenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido poligalacturônico, ácido malônico, ácido sulfossalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanossulfônico, lisina, arginina, ácido glutâmico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina e

semelhantes; e (c) sais formados a partir de aniões elementares, por exemplo, cloro, bromo, e iodo. Sais fisiologicamente aceitáveis de um composto de um grupo hidroxil incluem o anião do dito composto em combinação com um catião adequado tal como Na^+ e NR_4^+ .

Para utilização terapêutica, sais de ingredientes ativos dos compostos antivirais serão fisiologicamente aceitáveis, ou seja, serão sais derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos ou bases que não são fisiologicamente aceitáveis podem também encontrar utilidade, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto fisiologicamente aceitável. Todos os sais, sejam ou não derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável, estão incluídos no âmbito da presente revelação.

Finalmente, é para ser entendido que as composições descritas no presente documento compreendem compostos antivirais descritos no presente documento em sua forma não ionizada, bem como a forma zwitteriônica, e combinações com quantidades estequiométricas de água como em hidratos.

Os compostos antivirais descritos no presente documento, exemplificados pela Fórmula I podem ter centros quirais, por exemplo, átomos de fósforo ou carbono quiral. Os compostos antivirais assim incluem misturas racêmicas de todos os estereoisômeros, incluindo enantiômeros, diastereômeros, e atropisômeros. Além disso, os compostos antivirais incluem isômeros óticos enriquecidos ou resolvidos em qualquer ou todos os átomos quirais assimétricos. Noutras palavras, Os centros quirais aparentes a partir das representações são fornecidos como os isômeros quirais ou misturas racêmicas. Tanto misturas racêmicas como diastereoméricas, como poço os isômeros óticos individuais isolados ou sintetizados, substancialmente livres dos seus parceiros enantioméricos ou diastereoméricos, estão todos incluídos no âmbito da

revelação. As misturas racêmicas são separadas em seus isômeros substancialmente opticamente puros, individuais através de técnicas bem conhecidas tais como, por exemplo, a separação de sais diastereoméricos formados com adjuntos opticamente ativos, por exemplo, ácidos ou bases seguido pela conversão de volta às substâncias opticamente ativas. Na maioria dos casos, o isômero ótico desejado é sintetizado por meio de reações estereoespecíficas, a começar com o estereoisômero apropriado do material de partida desejado.

O termo "quiral" refere-se a moléculas que têm a propriedade de não sobreponibilidade do seu parceiro de imagem de espelho, enquanto o termo "aquiral" refere-se a moléculas que são sobreponíveis no seu parceiro de imagem de espelho.

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

"Diastereômero" refere-se a um estereoisômero com dois ou mais centros de quiralidade, e cujas moléculas não são imagens no espelho uma da outra. Os diastereômeros têm propriedades físicas diferentes, por exemplo, os pontos de fusão, os pontos de ebulição, as propriedades espectrais e as reatividades. As misturas de diastereômeros podem separar-se sob procedimentos analíticos de alta resolução, tais como a eletroforese e a cromatografia.

"Enantiômeros" refere-se a dois estereoisômeros de um composto que são imagens no espelho não sobreponíveis uma da outra.

As definições estereoquímicas e as convenções utilizadas no presente documento geralmente seguem S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nova Iorque; e Eliel, E. e Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque. Muitos compostos orgânicos

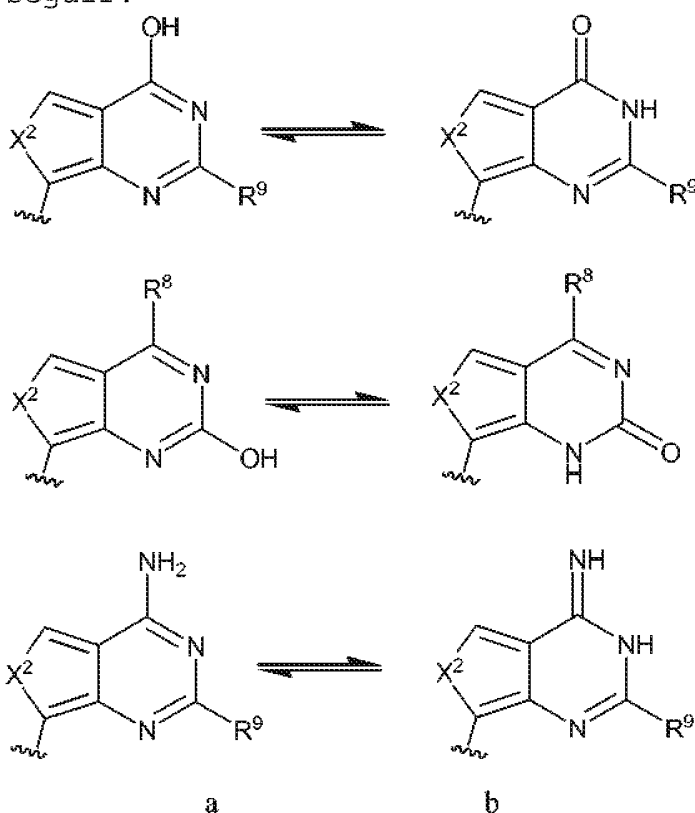
existem em formas opticamente ativas, isto é, têm capacidade de girar o plano da luz polarizada no plano. Ao descrever um composto opticamente ativo, os prefixos D e L ou R e S são utilizados para denotar a configuração absoluta da molécula ao redor do(s) seu(s) centro(s) quiral(is). Os prefixos d e l, D e L, ou (+) e (-) são empregues para designar o sinal de rotação de luz polarizada no plano pelo composto, com S, (-), ou l com (-) ou l a significar que o composto é levógiro, enquanto um composto com prefixo R, (+), ou d é dextrógiro. Para uma dada estrutura química, estes estereoisómeros são idênticos exceto que são imagens de espelho um do outro. Um estereoisómero específico pode também ser referido como um enantiómero, e uma mistura de tais isómeros é com frequência chamada uma mistura enantiomérica. Uma mistura de enantiómeros 50:50 é referida como uma mistura racémica ou um racemato, que pode ocorrer onde não existe estereosseleção ou estereoespecificidade numa reação ou processo químico. Os termos "mistura racémica" e "racemato" referem-se a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, desprovidas de atividade ótica.

Sempre que um composto descrito no presente documento é substituído com mais de um do mesmo grupo designado, por exemplo, "R" ou "R¹", então será entendido que os grupos podem ser iguais ou diferentes, isto é, cada grupo é independentemente selecionado. Linhas onduladas, ~~~~~, indicam o local de uniões de ligação covalente às subestruturas, grupos, frações, ou átomos adjacentes.

Os compostos descritos no presente documento podem também existir como isómeros tautoméricos em certos casos. Embora apenas uma estrutura de ressonância deslocalizada possa ser representada, todas as tais formas são contempladas. Por exemplo, tautómeros eno-amina podem existir para purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, e sistemas tetrazol e todas as suas possíveis formas

tautoméricas estão dentro do âmbito da revelação.

Um perito na especialidade reconhecerá que os heterociclos tieno[3,4-d]pirimidinilo e furo[3,4-d]pirimidinilo podem existir em formas tautoméricas. Por exemplo, mas não como forma de limitação, as estruturas (a) e (b) podem ter formas tautoméricas equivalentes como mostrado a seguir:



Todas as possíveis formas tautoméricas dos heterociclos na totalidade das formas de realização reveladas no presente documento estão dentro do âmbito da revelação.

Exemplos

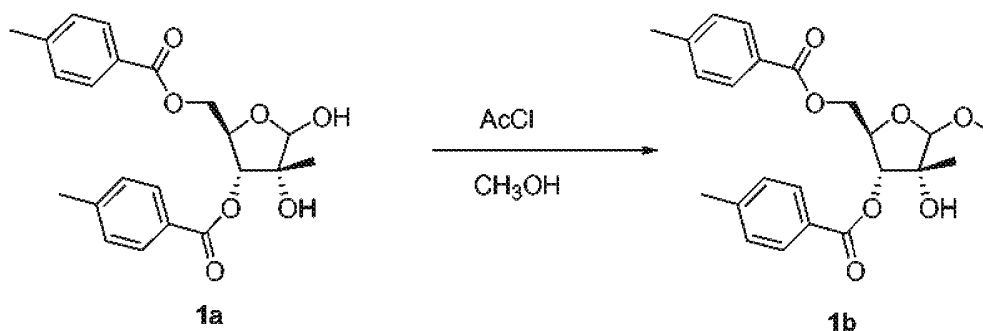
Certas abreviaturas e acrónimos são utilizados na descrição de detalhes experimentais. Embora a maioria destes seria entendido por um perito na especialidade, o Quadro 1 contém uma lista de muitas destas abreviaturas e acrónimos.

Quadro 1. Lista de abreviaturas e acrônimos

Abreviatura	Significado
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	benzilo
BnBr	benzilbromida
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloreto de benzoilo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicciclo[4.3.0]noneno-5
Ac ₂ O	anidrido acético
DBU	1,5-diazabicciclo[5.4.0]undeceno-5
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloreto de dimetoxitritilo
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionização de eletropulverização
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografia líquida de alta pressão
LDA	diisopropilamida de lítio
LRMS	espectro de massa de baixa resolução
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloreto de mono metoxitritilo
m/z ou m/e	razão de massa para carga
MH ⁺	massa mais 1
MH ⁻	massa menos 1

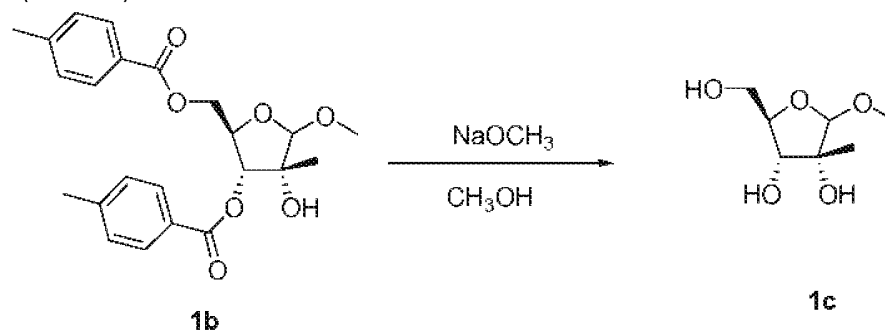
MsOH	ácido metanossulfônico
MS ou ms	espectro de massa
NBS	N-bromosuccinimida
ta ou t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutílamônio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	iodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributylamina
TBAP	pirofosfato de tributílamônio
TBSCl	cloreto de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamônio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC ou tlc	cromatografia de camada fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
δ	partes por milhão campo baixo de tetrametilsilano

Preparação de Compostos

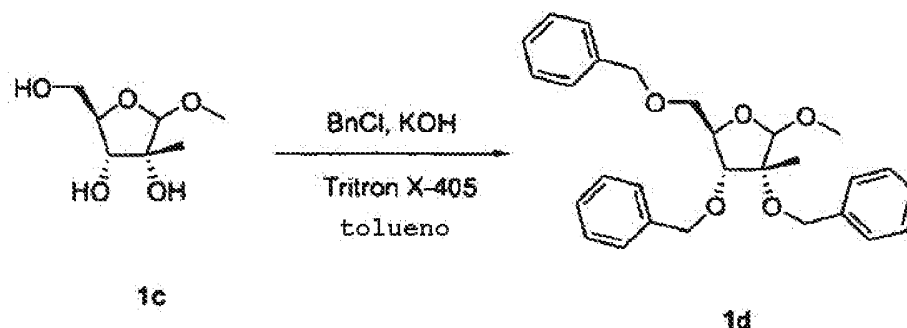


A uma solução de **1a** (22,0 g, 54,9 mmol, preparada de acordo com os procedimentos descritos em J.O.C., 2004, 6257) em metanol (300 ml), foi adicionado gota a gota cloreto de acetilo (22 ml) a 0 °C, usando um funil de gotejamento durante um período de 30 min, e em seguida foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi

concentrada, redissolvida em acetato de etilo (400 ml), lavada com NaOH a 2 N gelado, e concentrada até à secura, proporcionando o éter metílico bruto **1b** como um óleo. MS = 437,2 (M+Na⁺).

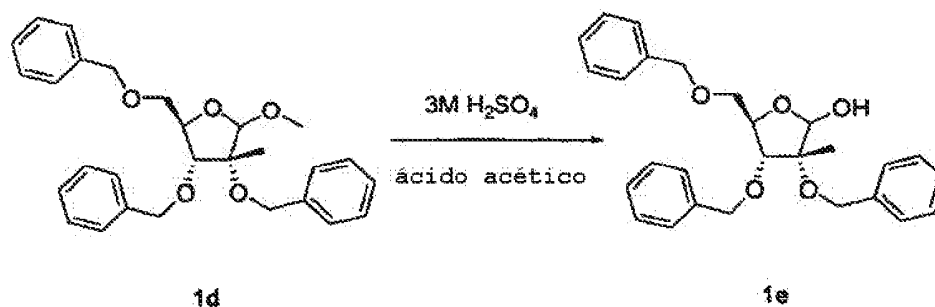


A uma solução de **1b** (obtida da etapa anterior) em metanol (300 ml) foi adicionada solução de metóxido de sódio a 0,5 M em metanol (20 ml, 10 mmol), e foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. A reação foi extinta com solução de HCl a 4,0 N em dioxano (2,5 ml, 10 mmol). A mistura foi em seguida concentrada, fornecendo o material bruto **1c**. MS = 201,0 (M+Na⁺).

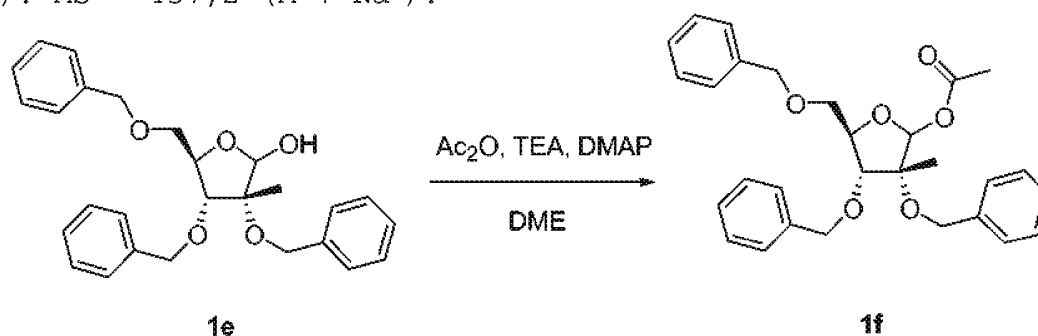


Uma mistura de **1c** (obtida da etapa anterior), Triton X-405 (70 % em água, 6,0 g), KOH a 50 % (em água, 85 g) em tolueno (500 ml) foi aquecida até ao refluxo com um tubo de Dean-Stark acoplado. Após 1 h de recolha, ~25 ml de água, cloreto de benzilo (33 g, 260 mmol) foi adicionado e continuou até ao refluxo com agitação durante 16 h. A mistura foi em seguida arrefecida e dividida entre acetato de etilo (400 ml) e água (300 ml). A camada orgânica foi lavada com água (300 ml), e concentrada. O resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (~20 É de EtOAc / hexanos), fornecendo o éter metílico **1d** como um óleo (22,0 g, 89 É em três etapas). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,3 (m, 15H), 4,5 - 4,9 (m, 7H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

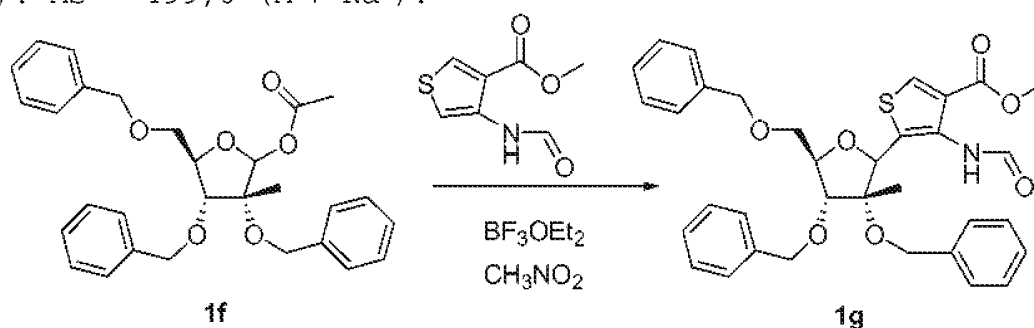


A uma solução de **1d** (22,0 g, 49,0 mmol) em ácido acético (110 ml) foi adicionado ~3 M de ácido sulfúrico (preparado misturando-se 4,8 g de ácido sulfúrico concentrado com 24 ml de água), e foi agitada a 70 °C durante 8 h. A mistura foi concentrada para um volume de ~20 ml, e dividida entre acetato de etilo e NaOH a 2 N gelado. A camada de acetato de etilo foi concentrada, e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (~35 É de EtOAc / hexanos), fornecendo **1e** como um óleo (17,0 g, 80 É). MS = 457,2 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

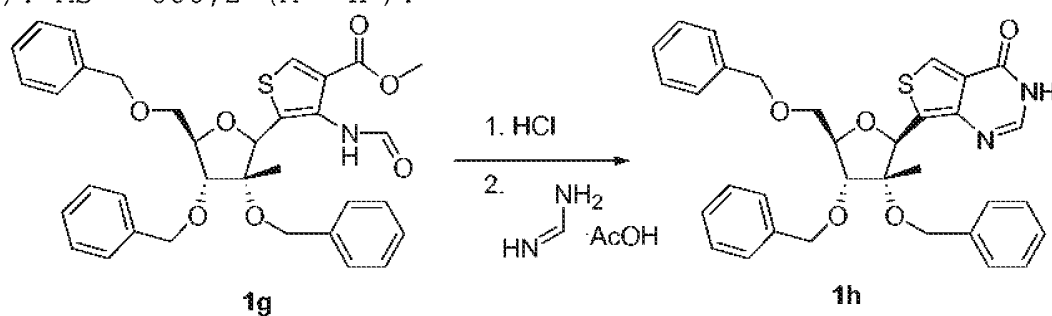


A uma solução de **1e** (21,0 g, 48,4 mmol), DMAP (790 mg, 4,84 mmol) e trietilamina (21,0 ml, 145 mmol) em dimetoxietano (200 ml) foi adicionado anidrido acético (6,85 ml, 72,5 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi em seguida agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (~10 É de EtOAc / hexanos), fornecendo **1f** como um óleo (22,8 g, 99 É). MS = 499,0 ($M + Na^+$).

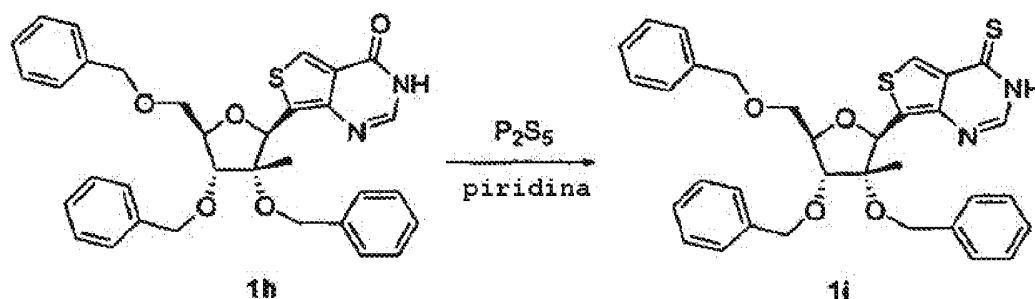


A uma solução de **1f** (1,70 g, 3,57 mmol) e éster metílico de ácido 4-(*N*-formilamino)tiofeno-3-carboxílico (2,64 g, 14,3 mmol) em nitrometano anidro (12 ml) foi adicionado complexo de éter dietílico de trifluoreto de boro (1,30 ml, 10,4 mmol), e foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura resultante foi vertida em gelo / bicarbonato de sódio saturado. Foi adicionado acetato de etilo. A solução difásica foi agitada até o gelo derreter completamente. A camada de acetato de etilo foi em seguida levada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (~40 É de EtOAc / hexanos), fornecendo **1g** como um óleo (0,39 g, 18 É). MS = 600,2 ($M - H^+$).

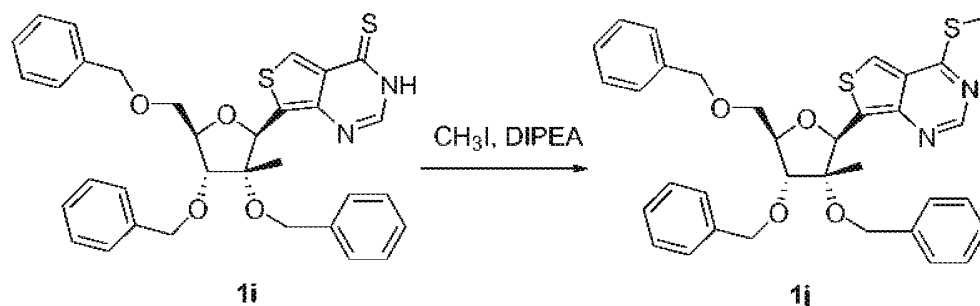


A uma suspensão de **1g** (390 mg, 0,65 mmol) em metanol (26 ml) foi adicionado gota a gota HCl concentrado (4,5 ml), sob agitação. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A solução resultante foi concentrada em vácuo e seca. O resíduo foi em seguida dissolvido em etanol (20 ml). Foram adicionados acetato de formamidina

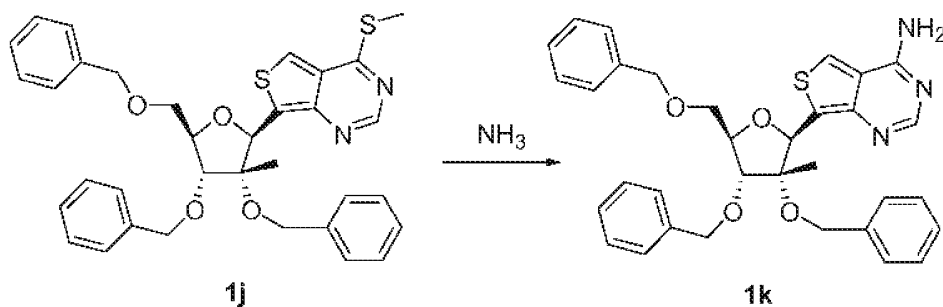
(680 mg, 6,5 mmol) e trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmol), e a mistura foi agitada a refluxo durante 11 h. Após arrefecer, a mistura foi concentrada e dividida entre acetato de etilo e água. A camada de acetato de etilo foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (~70 É de EtOAc / hexanos), fornecendo **1h** como um óleo (0,16 g, 43 É). MS = 567,2 (M - H⁺). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 6,00 (s, 1H), 4,81 (ABq, 2H), 4,65 (m, 4H), 4,39 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,77 (ABdq, 2H), 1,10 (s, 3H).



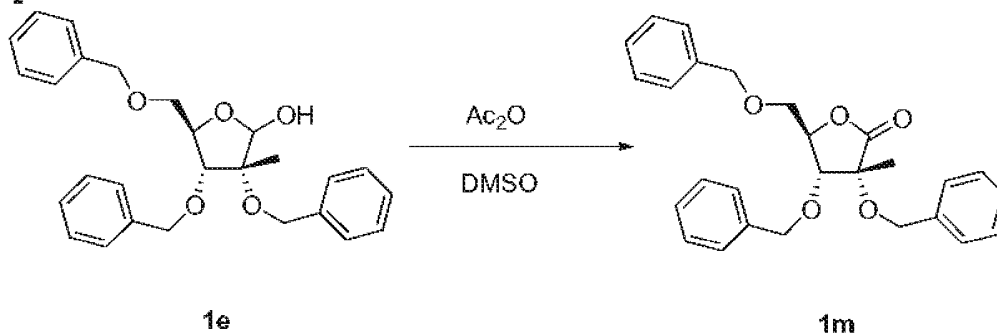
Uma mistura de **1h** (160 mg, 0,28 mmol) e P₂S₅ (137 mg, 0,31 mmol) em piridina (2 ml) foi aquecida até o refluxo durante 30 min. A mistura resultante foi concentrada e tratada com hidróxido de amônia a 5 É (25 ml). A mistura foi agitada durante 30 min, e extraída com acetato de etilo. O extrato de acetato de etilo foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (~40 É de EtOAc / hexanos), fornecendo **1i** como um óleo (100 mg, 61 É). MS = 585,1 (M + H⁺). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 5,99 (s, 1H), 4,82 (ABq, 2H), 4,66 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,77 (ABdq, 2H), 1,08 (s, 3H).



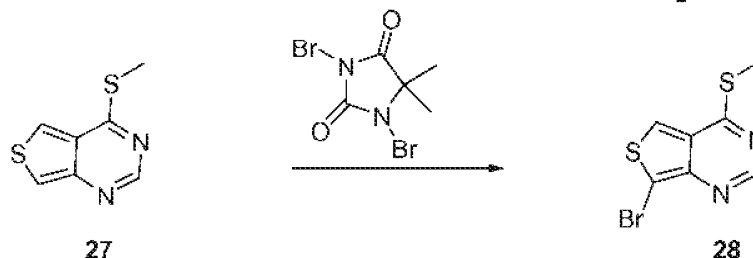
A uma solução de **1i** (218 mg, 0,37 mmol) e diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) em diclorometano (3 ml) foi adicionado iodeto de metilo (0,035 ml, 0,56 mmol), e foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc / hexanos), fornecendo **1j** como um sólido amarelo (221 mg, 99 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,62 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 15H), 6,22 (s, 1H), 4,92 (ABq, 2H), 4,70 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,83 (ABdq, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).



Uma mistura de **1j** (89 mg, 0,15 mmol) e amônia num reator de bomba foi agitada a 40 °C durante 16 h. Após remoção da amônia, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc / hexanos), fornecendo **1k** como um sólido amarelo brilhante (54 mg, 66 %). MS = 568,3 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 6,18 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,86 (ABq, 2H), 4,64 (m, 4H), 4,43 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,83 (ABdq, 2H), 1,09 (s, 3H).

Composto 1m

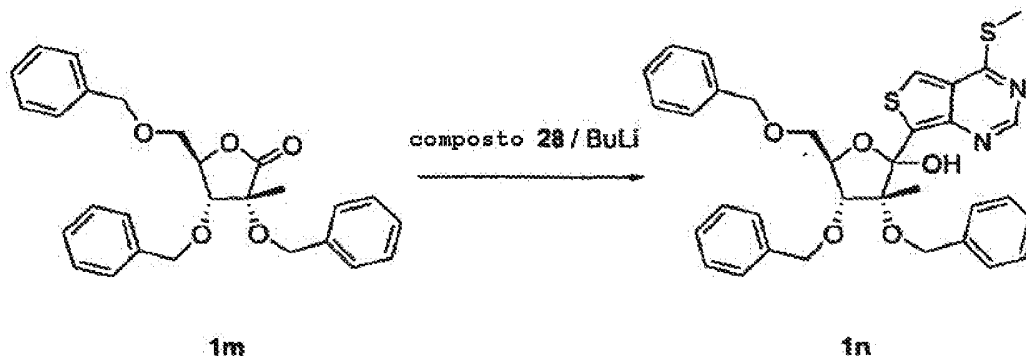
A um balão de fundo redondo purgado com árgon seco, (100 ml) foram adicionados DMSO anidro (6 ml) e anidrido acético anidro (4 ml, 42,4 mmol). O composto **1e** (1,0 g, 2,3 mmol) foi em seguida adicionado, e a mistura de reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente até o desaparecimento completo do material de partida. Após 17 h, o balão foi colocado num banho gelado e foi adicionado NaHCO_3 sat. (6 ml) para neutralizar a mistura de reação. O material orgânico foi em seguida extraído usando EtOAc (3 x 10 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secas usando MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado usando cromatografia flash de sílica gel (hexanos / EtOAc). Foram isolados 955 mg (96 %) do material desejado **1m**. LC/MS = 433,2 ($M + H^+$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (m, 15H), 4,80 (d, 1H), 4,64 (m, 6H), 4,06 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 1,54 (s, 3H).

Composto 28: 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina

A um balão de fundo redondo purgado com árgon seco, (250 ml) foram adicionados 4-metilsulfanil-tieno[3,4-d]pirimidina (composto **27**, obtido de acordo com J.

Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509, 3,9 g, 21,4 mmol) e DMF anidro (30 ml). O balão foi em seguida colocado num banho de gelo / solução salina ($\sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$) e deixado a agitar durante 15 min. Foi adicionado 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3,06 g, 10,7 mmol) em porções, e a mistura de reação foi deixada a agitar até o desaparecimento completo do material de partida. Após 1,5 h, o balão foi extinto com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso saturado, e o material orgânico foi extraído usando acetato de etilo (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas usando MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado usando cromatografia flash (acetato de etilo). Foram isolados 2,8 g (50 %) do material desejado **28**. LC/MS = 260,9 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,02 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

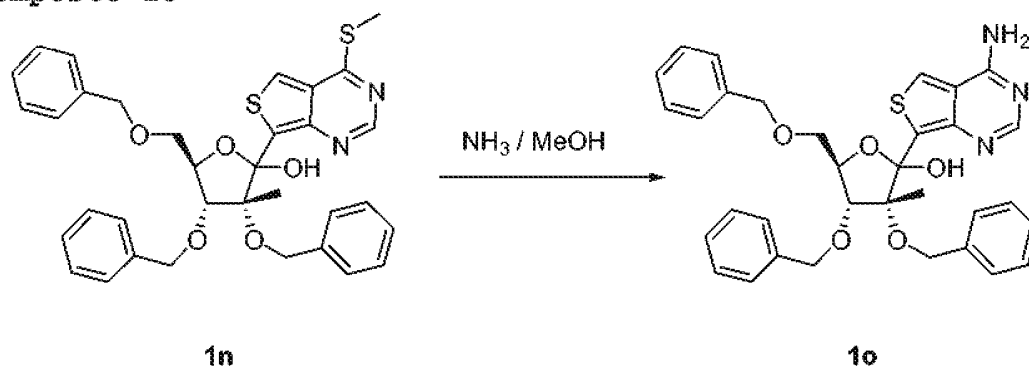
Composto 1n



A um balão de fundo redondo purgado com argon seco, foram adicionados 7-bromo-4-metilsulfanil-tieno[3,4-d]pirimidina (composto **28** mostrado anteriormente, 2,0 g, 7,66 mmol) e THF anidro (20 ml). O balão foi em seguida colocado num banho de gelo seco / acetona ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) e deixado a agitar durante 15 min. Foi adicionada gota a gota uma solução de BuLi (6,56 ml, 10,5 mmol, 1,6 M em hexanos). Após 15 min, uma solução de **1m** (3,02 g, 7,0 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada ao balão a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por meio de cânula. Após 2 h de agitação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, o balão foi aquecido para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foi adicionado NH_4Cl saturado (50 ml) para extinguir a

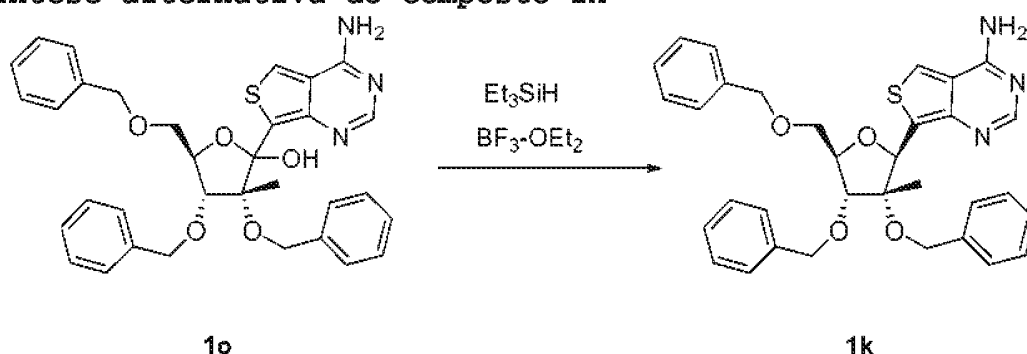
reação. A mistura foi extraída usando acetato de etilo (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secas usando MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado usando cromatografia flash de sílica gel (hexanos / acetato de etilo). Foram isolados 2,0 g (47 %) do material desejado **1n**. LC/MS = 615,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,29 (m, 10H), 7,13 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,58 (q, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

Composto 1o



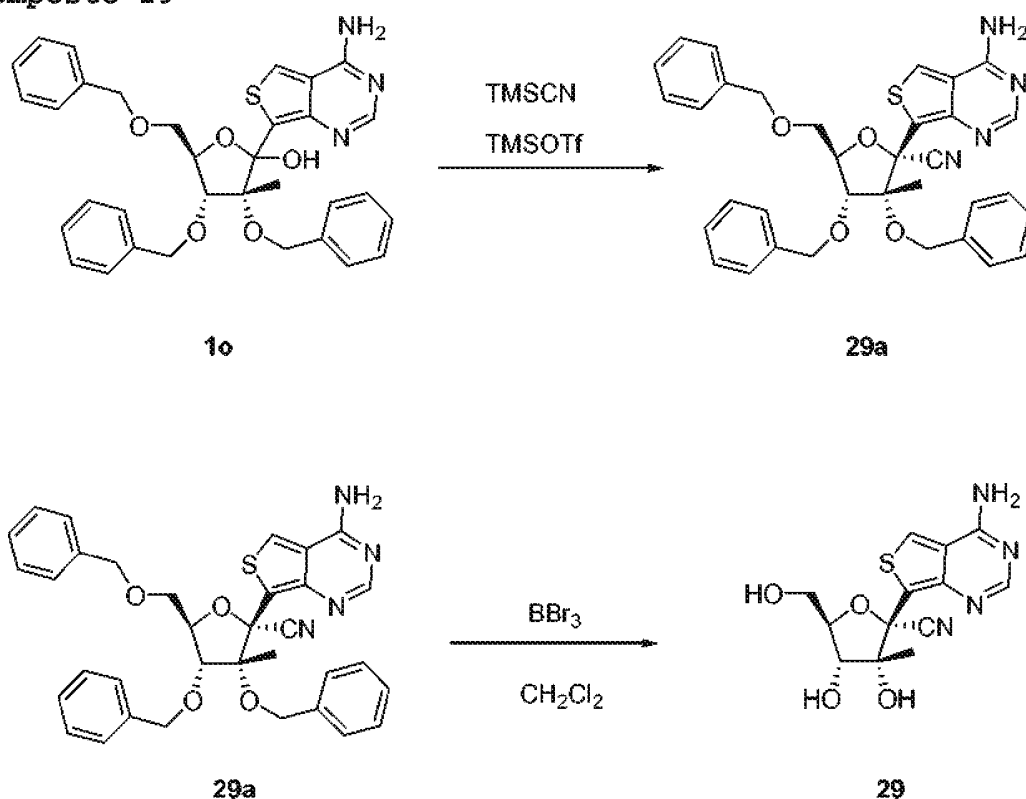
A um balão de fundo redondo purgado com árgon seco, foram adicionados 3,4-bis-benziloxi-5-benziloximetil-3-metil-2-(4-metil-sulfanil-tieno[3,4-d]pirimidina-7-il)-tetra-hidro-furan-2-ol (**1n**, 1,80 g, 2,93 mmol) e NH_3 a 7 N em metanol (100 ml). O balão foi em seguida colocado num aparelho de aquecimento fixado a 45 °C, e deixado a agitar durante 16 h. O solvente foi em seguida removido sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado usando cromatografia flash de sílica gel (10 % de metanol / acetato de etilo). Foram isolados 950 mg (56 %) do material desejado **1o**. LC/MS = 584,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,1–7,4 (m, 15H), 5,62 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,64 (ABq, 2H), 4,57 (ABq, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,67 (d, 2H), 1,44 (s, 3H).

Síntese alternativa do Composto 1k



A uma solução do composto **1o** (950 mg, 1,63 mmol) em diclorometano (13 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foram adicionados $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,61 ml, 4,88 mmol) e Et_3SiH (0,78 ml, 4,88 mmol). A mistura de reação foi aquecida para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, e deixada a agitar durante 1,5 h. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, e diluída com acetato de etilo. A fase orgânica foi separada, lavada com solução salina, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, eluído com acetato de etilo (100 É) para fornecer 763 mg do composto desejado **1k** como um único estereoisômero (82 É). $\text{MS} = 568,2\text{ (M} + \text{H}^+)$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (m, 15H), 6,17 (s, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,72 (m, 5H), 4,41 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,75 (dq, 2H), 1,08 (s, 3H).

Composto 29

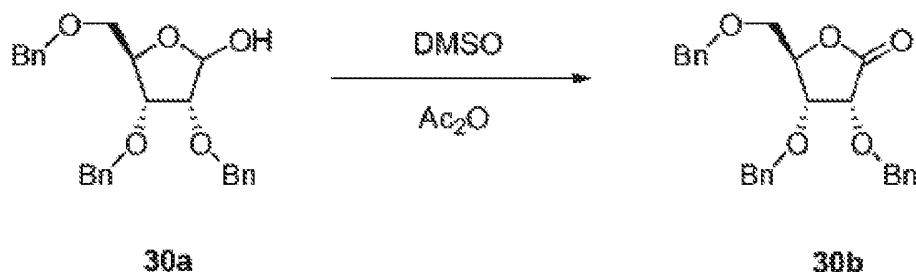


A uma solução do composto **1o** (400 mg, 0,69 mmol) em diclorometano (3,0 ml) a -15 °C foi adicionado TMSOTf (0,57 ml, 3,17 mmol) gota a gota. Em seguida, TMSCN (0,55 ml, 4,11 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -15 °C durante 1,5 h, e em seguida aquecida para 0 °C durante mais 20 h. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado (75 ml) a 0 °C, e diluída com diclorometano (20 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com solução salina (150 ml), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, eluído com hexanos - acetato de etilo (0 a 100 É), para fornecer o composto desejado **29a** como um único estereoisômero 120 mg (29 É). MS = 593,2 (M + H⁺).

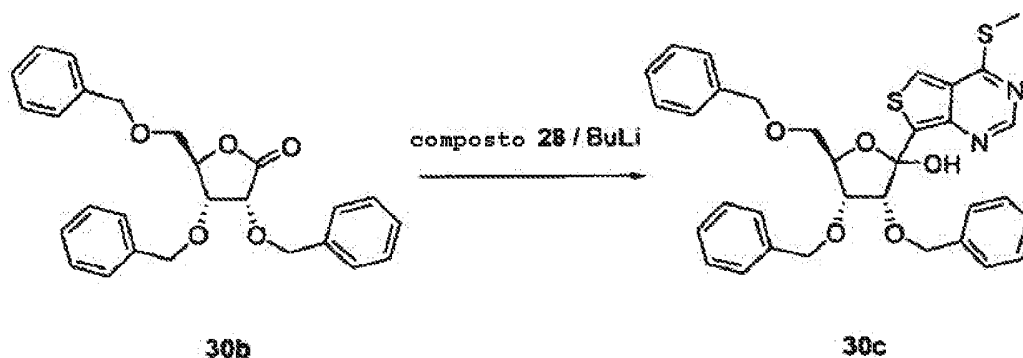
A uma solução do composto **29a** (120 mg, 0,20 mmol) em diclorometano (12 ml) a -78 °C foi adicionado BBr₃ (5 ml, 1M em diclorometano). A mistura de reação foi agitada a -78

°C durante 1 h. A reação foi extinta a -78 °C por adição gota a gota inversa para um balão de metanol (100 ml) a 0 °C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, evaporada, e coevaporada com metanol diversas vezes. O resíduo foi dissolvido em água, filtrado, concentrado e purificado por HPLC para fornecer 5 mg do composto desejado **29** (8 É). LC/MS = 323,1 (M + H⁺). ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 8,37 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,88 (m, 3H), 0,97 (s, 3H).

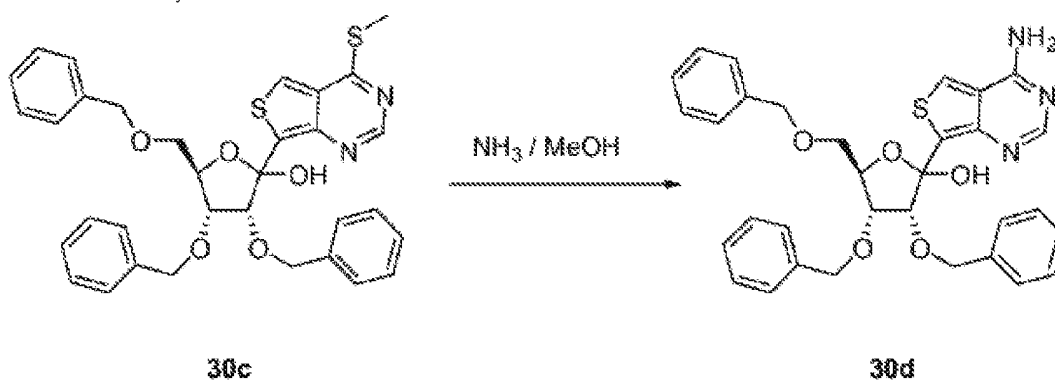
Composto 30



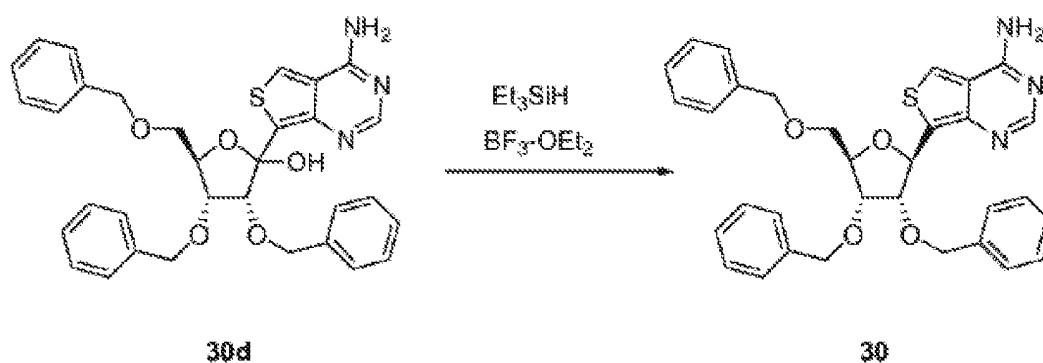
O Composto **30a** (preparado de acordo com J. Org. Chem., 1961, 26, 4605, 10,0 g, 23,8 mmol) foi dissolvido em DMSO anidro (30 ml) e colocado sob nitrogénio. Foi adicionado anidrido acético (20 ml), e a mistura foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. Quando a reação foi concluída por LC/MS, foi vertida em 500 ml de água gelada e agitada durante 20 min. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água (3 x 200 ml). As camadas aquosas foram descartadas e o orgânico foi seco sobre MgSO₄ anidro e evaporado até à secura. O resíduo foi tomado em DCM e carregado numa coluna de sílica gel. O produto final **30b** foi purificado por eluição com 25 É de EtOAc / hexanos, 96 É de rendimento. ¹H-RMN (CD₃CN): δ 3,63-3,75 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 4,50-4,57 (m, 3H), 4,65 (s, 3H), 4,69-4,80 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (m, 13H).



O **Composto 30c** pode ser obtido da mesma maneira como o **Composto 1n** por substituição do **Composto 30b** pelo **Composto 1m** na reação.



O **Composto 30d** pode ser obtido da mesma maneira como o **Composto 1o** por substituição do **Composto 30c** pelo **Composto 1n** na reação.

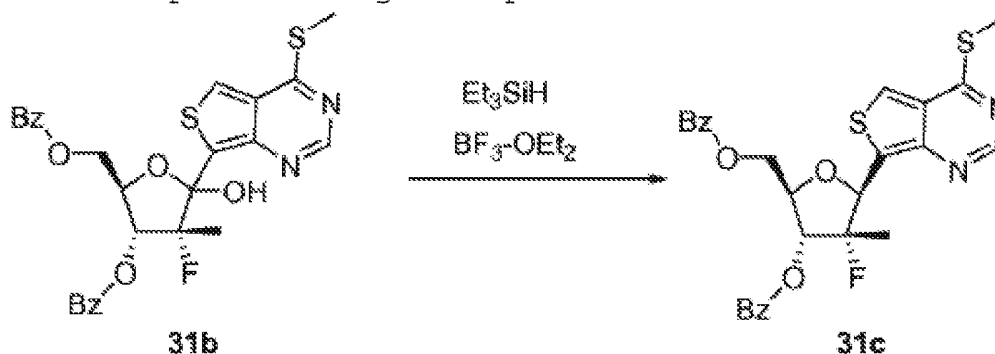


O **Composto 30** pode ser obtido da mesma maneira como o **Composto 1k** por substituição do **Composto 30d** pelo **Composto 1o** na reação.

Composto 31

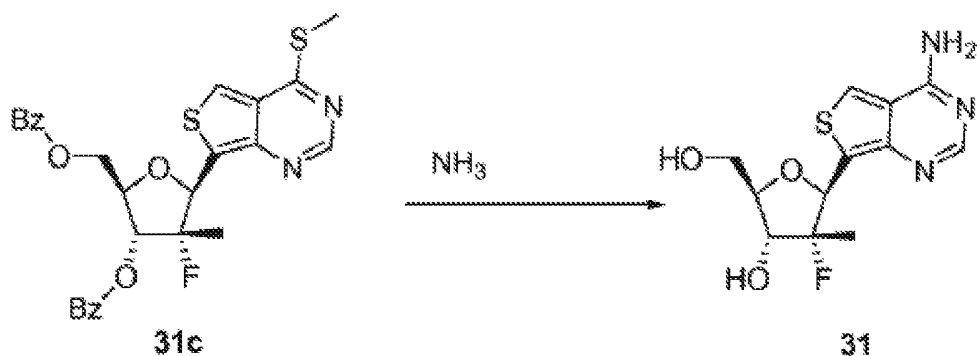


Uma suspensão de 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina (**28**) (cerca de 10 mmol) em THF (cerca de 20 ml) é arrefecida para cerca de -78°C , e uma solução de BuLi (cerca de 11 mmol) em hexanos é adicionada gota a gota. A mistura é agitada durante cerca de 30 min até cerca de 4 h na mesma temperatura. Uma solução de **31a** (preparada de acordo com WO 200631725, cerca de 12 mmol) em THF (cerca de 10 ml) é em seguida adicionada, e a reação é agitada durante cerca de 1 h a cerca de 8 h, a cerca de -78°C . É adicionado cloreto de amônia saturado para extinguir a reação. A mistura é extraída com acetato de etilo. O extrato orgânico é concentrado em vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **31b**.



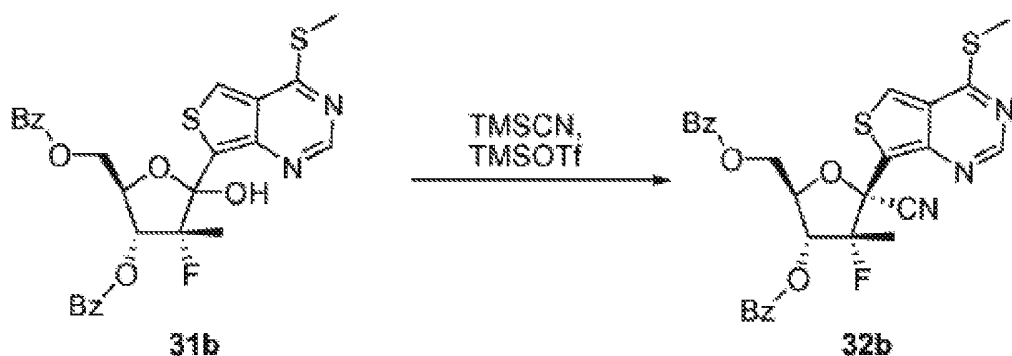
Uma solução de **31b** (cerca de 1,40 mmol) em diclorometano (cerca de 20 ml) é tratada com eterato de trifluoreto de boro (cerca de 2 ml) e trietilsilano (cerca de 2 ml), e é agitada até cerca da temperatura ambiente durante cerca de 1 h a cerca de 24 h. Mais eterato de

trifluoreto de boro e trietilsilano podem ser adicionados para completar a redução. A mistura é diluída com diclorometano e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica é lavada sequencialmente com água, cloreto de amônia saturado e solução salina, é seca sobre sulfato de magnésio, e é concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **31c**.

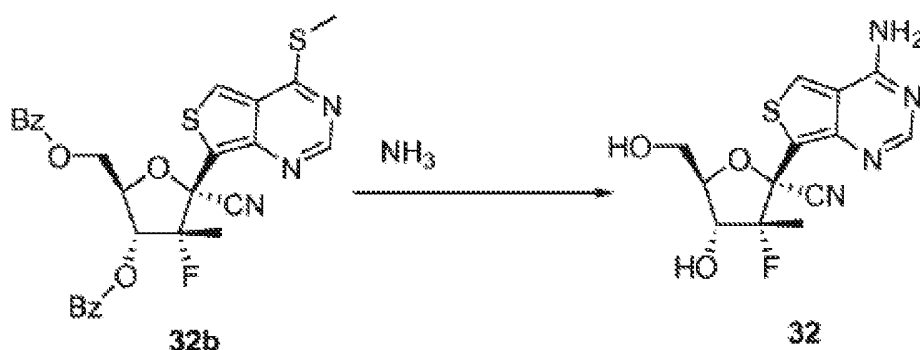


O composto **31c** (cerca de 1,12 mmol) é colocado num reator de bomba de aço que é carregado com amônia líquida (~30 ml). O reator de bomba é firmemente selado e a mistura é agitada a cerca de 23 até cerca de 80 °C durante cerca de 1 h a cerca de 24 h. A amônia é evaporada e o resíduo sólido é dissolvido em THF (cerca de 10 ml) e MeOH (cerca de 10 ml). É adicionado etóxido de sódio (cerca de 25 g em peso, cerca de 0,63 ml) e a mistura é agitada a cerca de 23 até cerca de 65 °C durante cerca de 10 min a cerca de 6 h. A mistura é neutralizada com AcOH e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **31**.

Composto 32

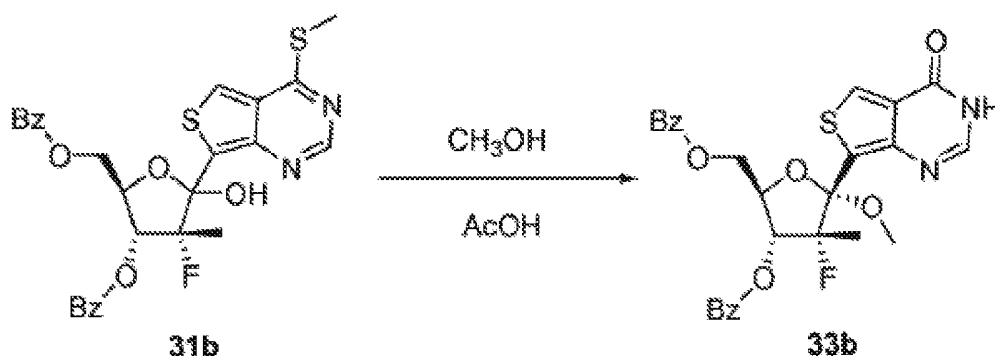


Uma solução do composto **31b** (cerca de 0,1 mmol) e TMSCN (cerca de 0,5 mmol) em acetonitrilo (cerca de 2,0 ml) a cerca de 0 até cerca de 25 °C é tratada com TMSOTf (cerca de 0,5 mmol). A mistura de reação é agitada a cerca da temperatura ambiente durante 1 h, em seguida a cerca de 65 °C durante cerca de 3 dias. A reação é extinta com NaHCO₃ saturado e diluída com CH₃CO₂Et. A fase orgânica é separada, é lavada com solução salina, é seca sobre Na₂SO₄, é filtrada e é concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **32b**.

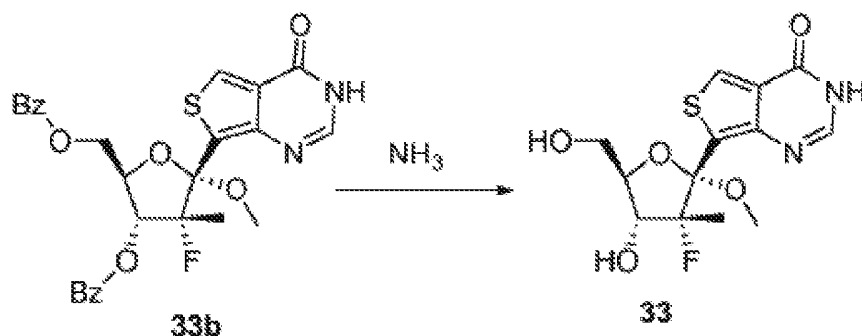


O composto **32** é preparado do **32b** pelo mesmo procedimento que é usado para converter **31c** em **31**.

Composto 33

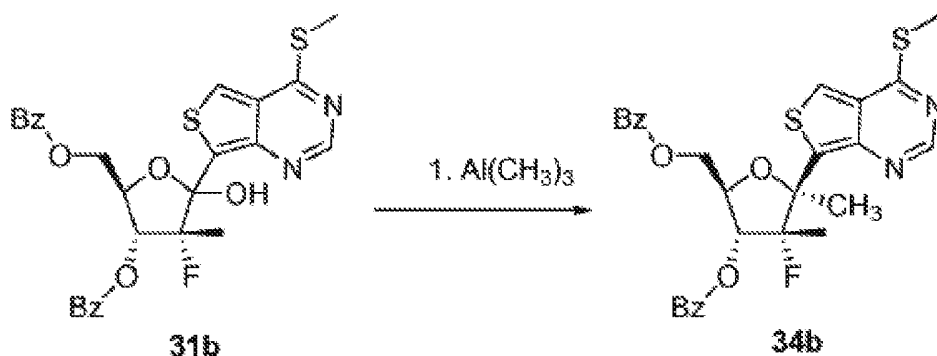


O **Composto 31b** (cerca de 0,04 mmol) e MeOH anidro (cerca de 5 ml) é tratado com ácido acético (cerca de 5 ml), e a reação é agitada durante a noite a cerca da temperatura ambiente. É adicionado NaHCO₃ saturado para neutralizar a mistura de reação e o material bruto é purificado por cromatografia para fornecer **33b**.

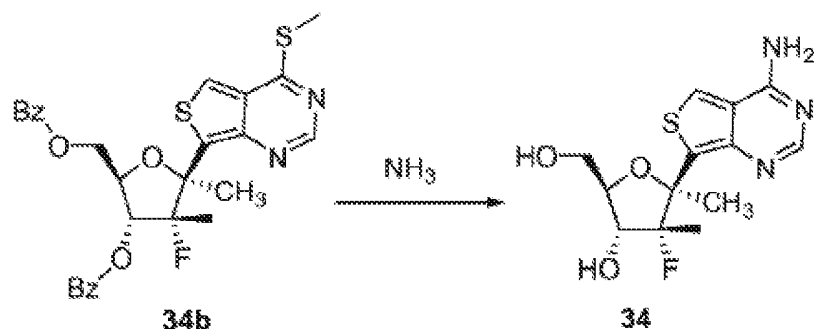


O composto **33** é preparado do **33b** pelo mesmo procedimento que é usado para converter **31c** em **31**.

Composto 34

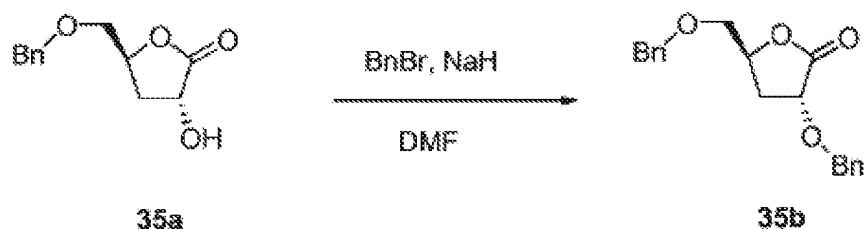


A um balão de fundo redondo purgado com argon seco, (50 ml) são adicionados o composto **31b** (cerca de 0,39 mmol) e diclorometano anidro (cerca de 10 ml). O balão é colocado num banho de gelo seco / acetona (~ -78 °C) e a solução é agitada durante cerca de 10 min. É adicionado gota a gota $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (cerca de 0,10 ml) e a reação é agitada durante cerca de 10 min. É em seguida adicionado AlMe_3 (cerca de 1,16 mmol, 2,0 M em tolueno). Após alguns minutos, o banho de gelo seco / acetona é removido e a mistura de reação é agitada à temperatura ambiente para cerca de 45 °C durante cerca de 4 h a cerca de 4 dias. Uma solução de piridina (cerca de 2 ml) em MeOH (cerca de 10 ml) é adicionada e o solvente é removido sob pressão reduzida. O material bruto é purificado por cromatografia para fornecer **34b**.

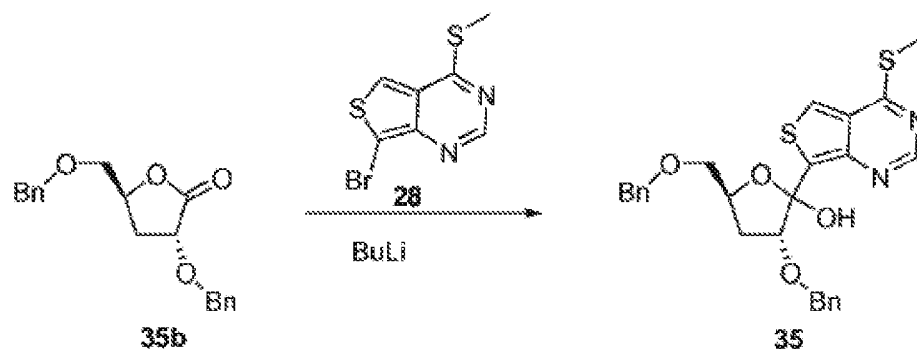


O composto **34** é preparado do **34b** pelo mesmo procedimento que é usado para converter **31c** em **31**.

Composto 35

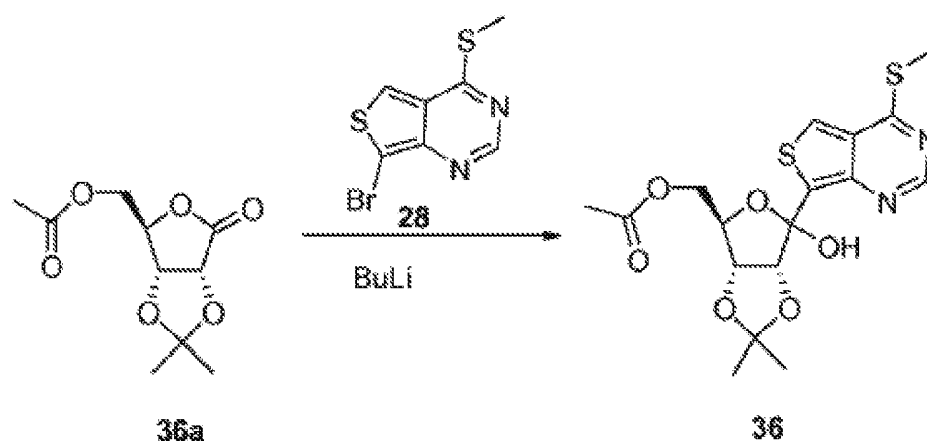


A uma suspensão de hidreto de sódio (cerca de 60 g de suspensão em óleo, cerca de 10 mmol) em DMF (cerca de 20 ml) é adicionada gota a gota uma solução de **35a** (preparada de acordo com J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1991, 490, cerca de 2,2 g, 10 mmol) em DMF (cerca de 10 ml) a cerca de 0 °C. A mistura é em seguida agitada a cerca da temperatura ambiente até a evolução de gás cessar. É adicionado brometo de benzilo (cerca de 1 eq.) e a mistura é agitada durante cerca de 1 a 16 h a cerca de 0 a 100 °C. A mistura é vertida em água gelada (300 ml) e extraída com acetato de etilo. O extrato orgânico pode ser purificado por cromatografia de sílica gel para fornecer **35b**.

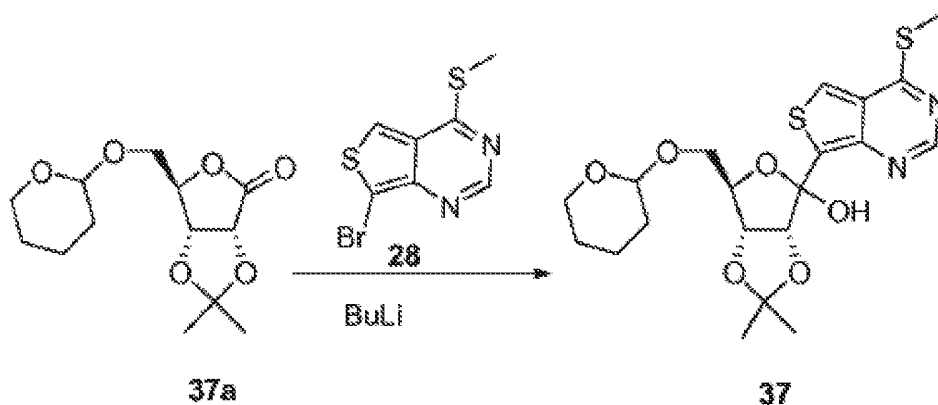


Uma suspensão de 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina (**28**) (cerca de 10 mmol) em THF (cerca de 20 ml) é arrefecida para cerca de -78°C , e uma solução de BuLi (cerca de 11 mmol) em hexanos é adicionada gota a gota. A mistura é agitada durante cerca de 30 min a cerca de 4 h na mesma temperatura. Uma solução de **35b** (cerca de 12 mmol) em THF (cerca de 10 ml) é em seguida adicionada e a reação é agitada durante cerca de 1 h a cerca de 8 h a cerca de -78°C . É adicionado cloreto de amónia saturado para extinguir a reação. A mistura é extraída com acetato de etilo. O extrato orgânico é concentrado em vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **35**.

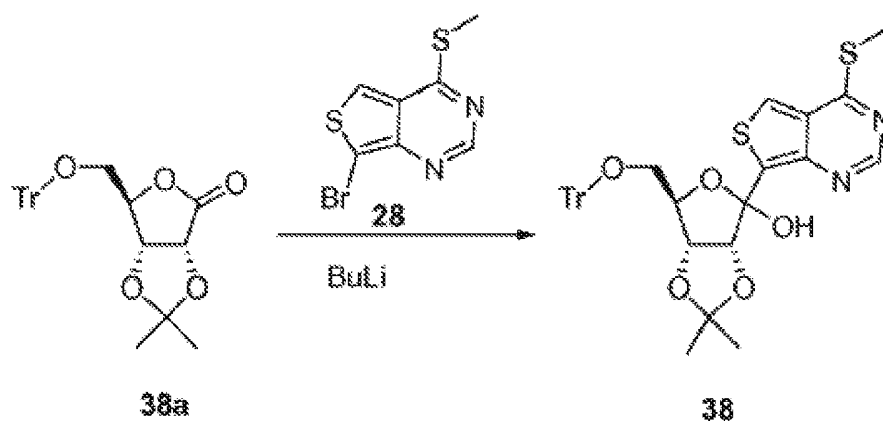
Composto 36



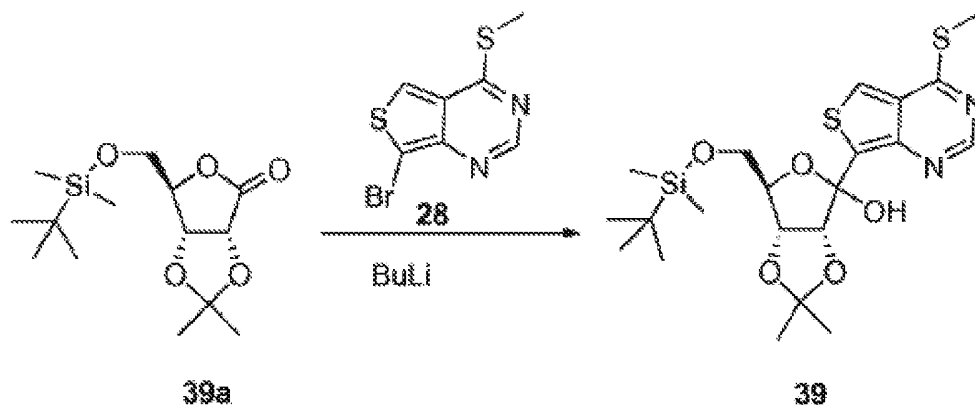
O **Composto 36** pode ser sintetizado da mesma maneira que **35** por substituição do **Composto 36a** (Ogura, et al., J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) pelo **35b** na reação.

Composto 37

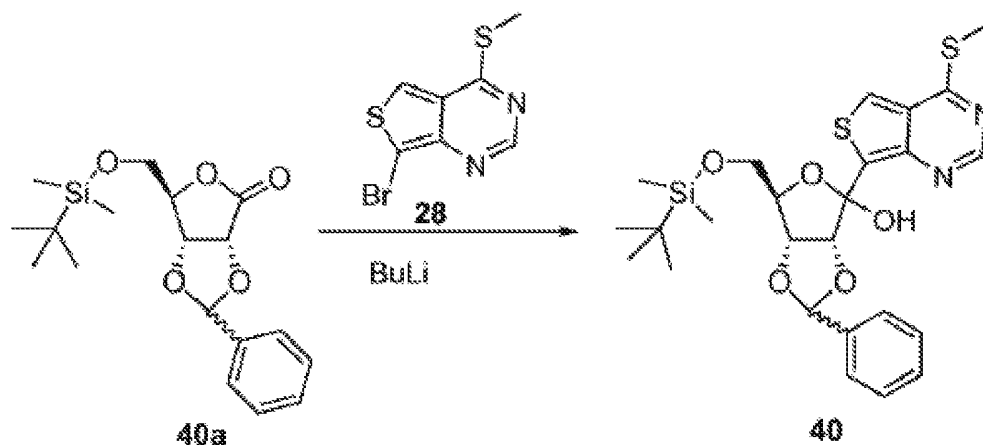
O **Composto 37** pode ser sintetizado da mesma maneira que **35** por substituição do **Composto 37a** (Ogura, et al., J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) pelo **35b** na reação.

Composto 38

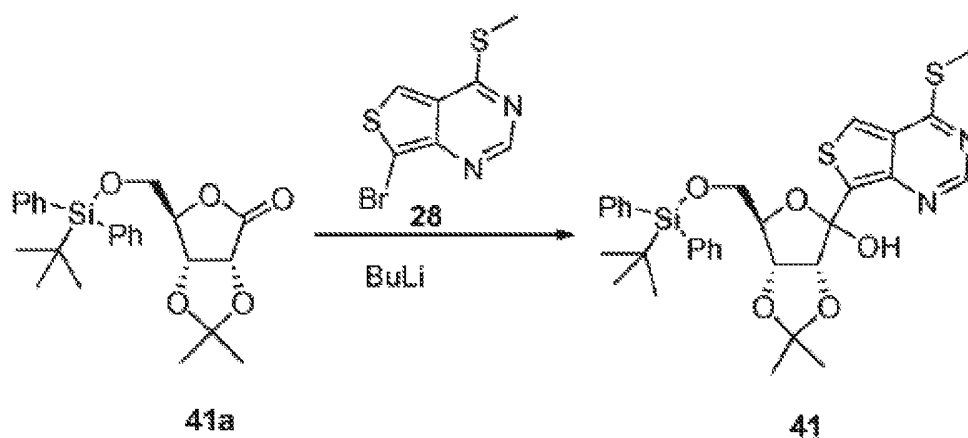
O **Composto 38** pode ser sintetizado da mesma maneira que **35** por substituição do **Composto 38a** (Camps, et al., Tetrahedron 1982, 38, 2395-2402) pelo **35b** na reação.

Composto 39

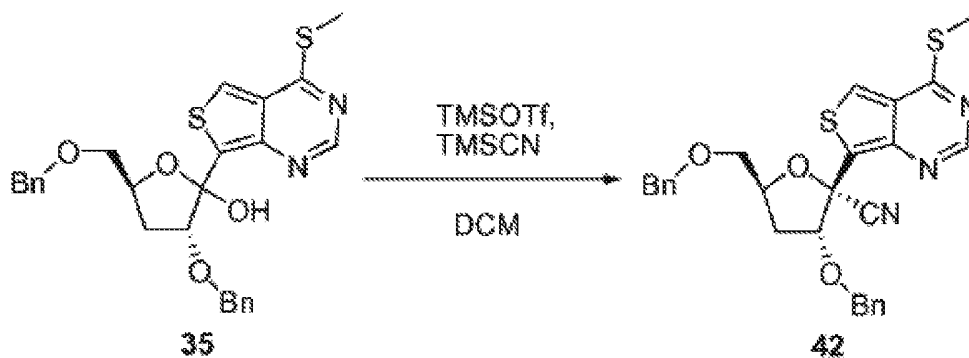
O **Composto 39** pode ser sintetizado da mesma maneira que **35** por substituição do **Composto 39a** (Alessandrini, et al., J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) pelo **35b** na reação.

Composto 40

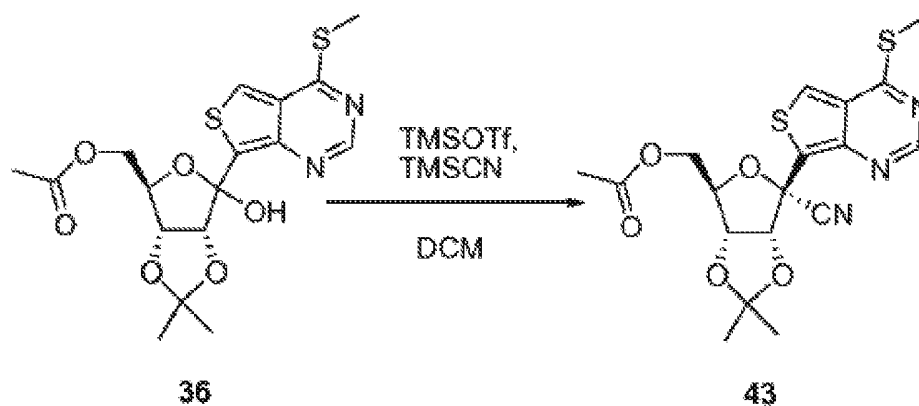
O **Composto 40** pode ser sintetizado da mesma maneira que **35** por substituição do **Composto 40a** (Alessandrini, et al., J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) pelo **35b** na reação.

Composto 41

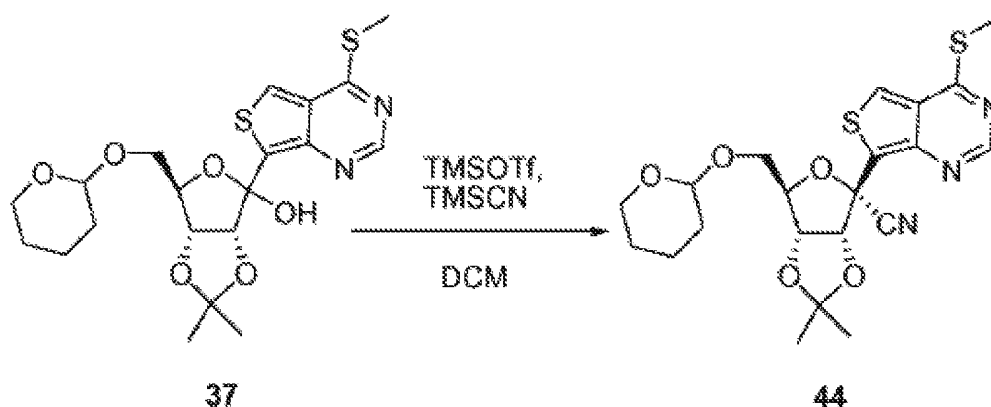
O **Composto 41** pode ser sintetizado da mesma maneira que **35** por substituição do **Composto 41a** (Piccirilli, *et al.*, Helvetica Chimica Acta 1991, 74, 397-406) pelo **35b** na reação.

Composto 42

O **Composto 42** pode ser sintetizado da mesma maneira que **32b** por substituição do **Composto 35** pelo **31b** na reação. Alternativamente, o método para sintetizar o **Composto 29a** a partir do **Composto 1o** pode ser usado por substituição do **35** pelo **1o**.

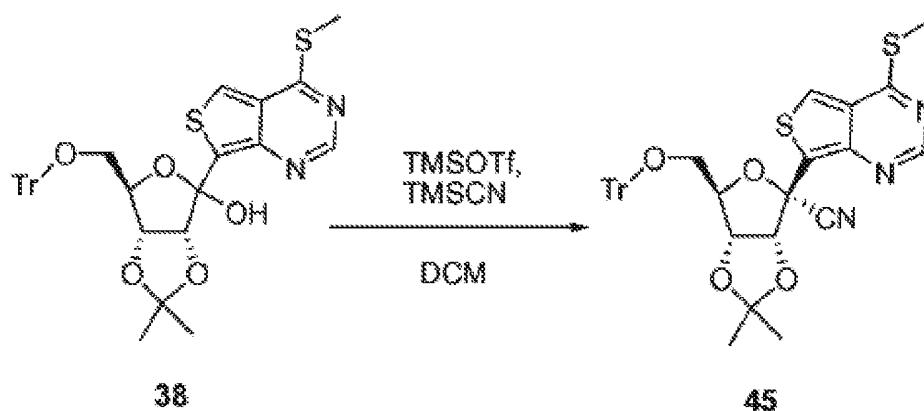
Composto 43

O **Composto 43** pode ser sintetizado da mesma maneira que **32b** por substituição do **Composto 36** pelo **31b** na reação. Alternativamente, o método para sintetizar o **Composto 29a** a partir do **Composto 1o** pode ser usado por substituição do **36** pelo **1o**.

Composto 44

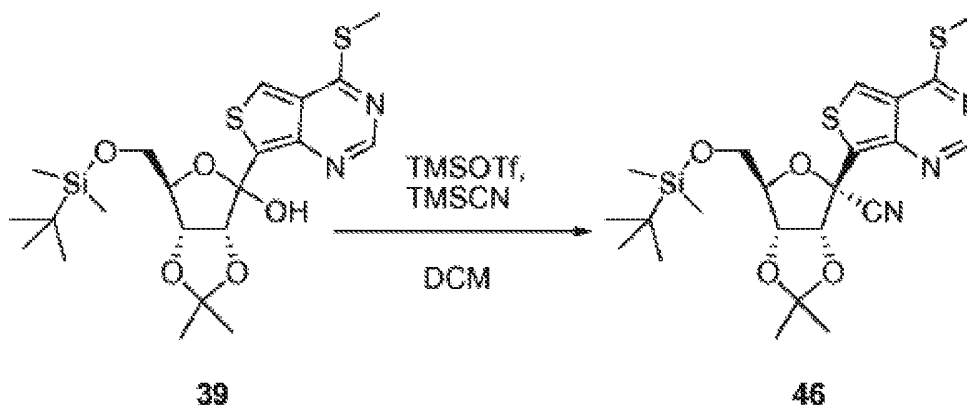
O **Composto 44** pode ser sintetizado da mesma maneira que **32b** por substituição do **Composto 37** pelo **31b** na reação. Alternativamente, o método para sintetizar o **Composto 29a** a partir do **Composto 1o** pode ser usado por substituição do **37** pelo **1o**.

Composto 45

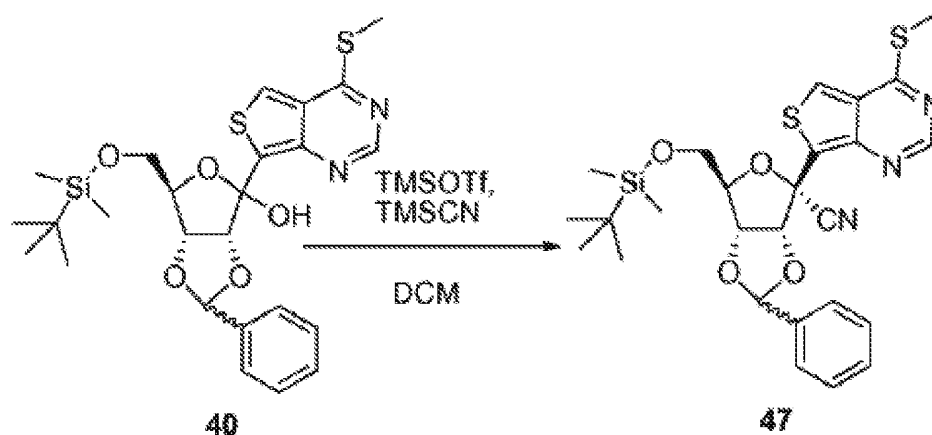


O **Composto 45** pode ser sintetizado da mesma maneira que **32b** por substituição do **Composto 38** pelo **31b** na reação. Alternativamente, o método para sintetizar o **Composto 29a** a partir do **Composto 1o** pode ser usado por substituição do **38** pelo **1o**.

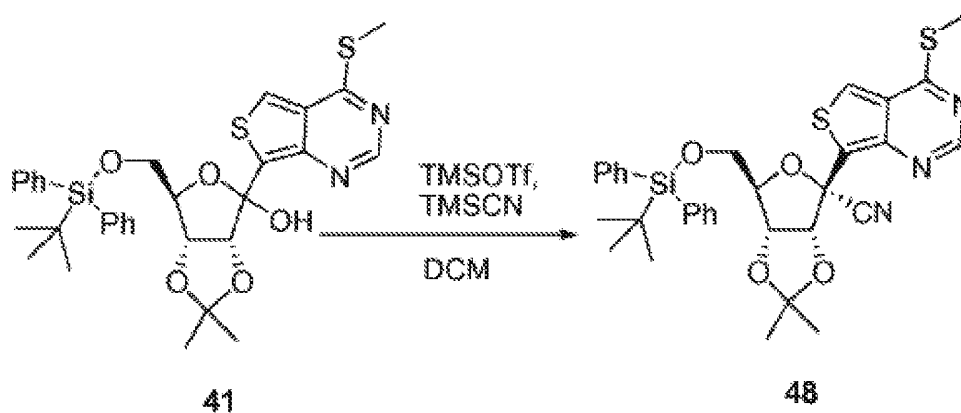
Composto 46



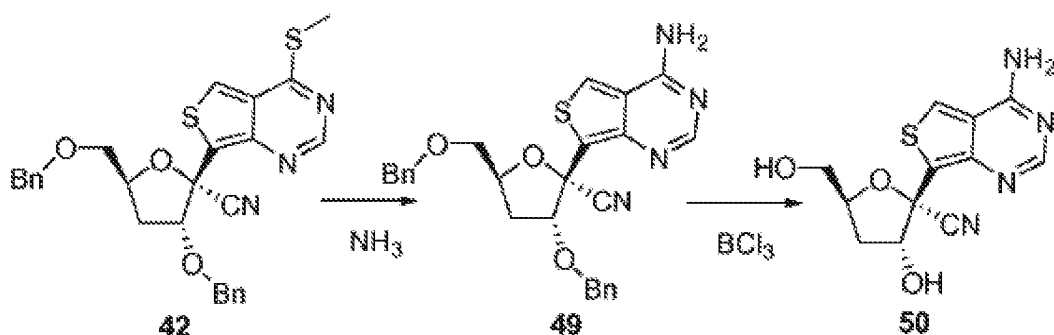
O **Composto 46** pode ser sintetizado da mesma maneira que **32b** por substituição do **Composto 39** pelo **31b** na reação. Alternativamente, o método para sintetizar o **Composto 29a** a partir do **Composto 1o** pode ser usado por substituição do **39** pelo **1o**.

Composto 47

O **Composto 47** pode ser sintetizado da mesma maneira que **32b** por substituição do **Composto 40** pelo **31b** na reação. Alternativamente, o método para sintetizar o **Composto 29a** a partir do **Composto 1o** pode ser usado por substituição do **40** pelo **1o**.

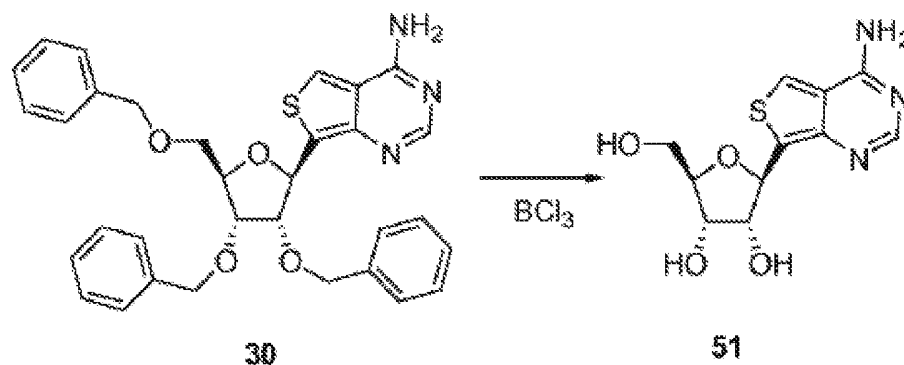
Composto 48

O **Composto 48** pode ser sintetizado da mesma maneira que **32b** por substituição do **Composto 41** pelo **31b** na reação. Alternativamente, o método para sintetizar o **Composto 29a** a partir do **Composto 1o** pode ser usado por substituição do **41** pelo **1o**.

Composto 50

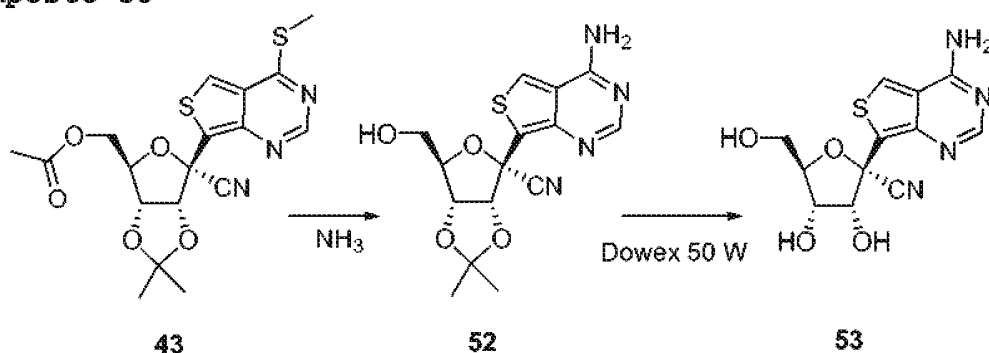
Uma mistura de **42** (cerca de 0,15 mmol) e amônia num reator de bomba é agitada a cerca de 40 °C durante cerca de 4 a 16 h. Após remoção da amônia, o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **49**.

Uma solução de **49** (cerca de 0,315 mmol) em diclorometano (cerca de 6 ml) é arrefecida para cerca de -78 °C, e é adicionada uma solução a 1,0 M de BCl_3 em diclorometano (cerca de 4 ml). A mistura é agitada durante cerca de 1 h a cerca de 24 h na mesma temperatura. Uma mistura de piridina e metanol (cerca de 1:2, cerca de 9 ml) é adicionada para extinguir a reação. A mistura resultante é lentamente aquecida até à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo é suspenso em hidróxido de amônia a 27 % (cerca de 30 ml) e concentrado. Este último processo pode ser repetido diversas vezes. O resíduo é purificado por RP-HPLC para fornecer o **Composto 50**.

Composto 51

Uma solução de **30** (cerca de 0,315 mmol) em diclorometano (cerca de 6 ml) é arrefecida para cerca de -78 °C, e é adicionada uma solução a 1,0 M de BCl₃ em diclorometano (cerca de 4 ml). A mistura é agitada durante cerca de 1 h a cerca de 24 h na mesma temperatura. Uma mistura de piridina e metanol (cerca de 1:2, cerca de 9 ml) é adicionada para extinguir a reação. A mistura resultante é lentamente aquecida até à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo é suspenso em hidróxido de amónia a 27 % (cerca de 30 ml) e concentrado. Este último processo pode ser repetido diversas vezes. O resíduo é purificado por RP-HPLC para fornecer o **Composto 51**.

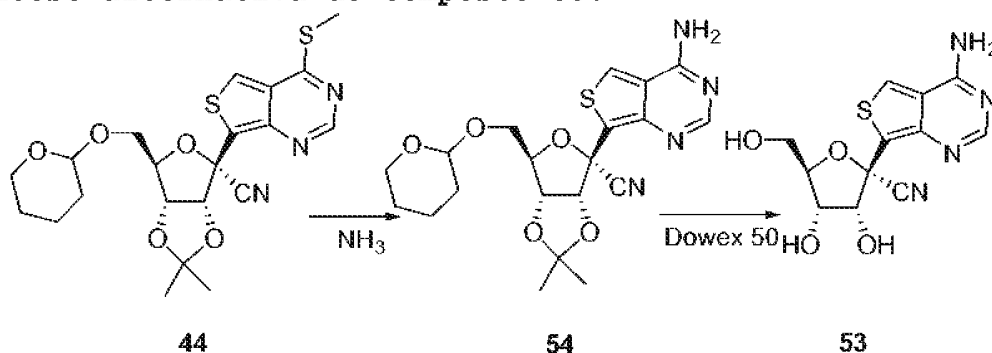
Composto 53



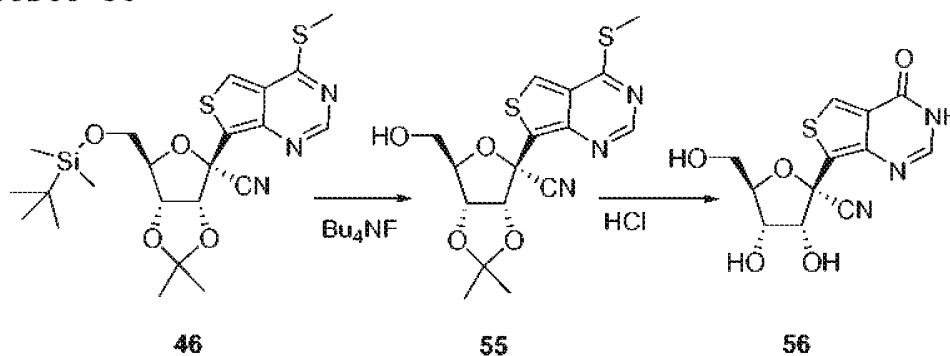
Uma mistura de **43** (cerca de 0,15 mmol) e amônia num reator de bomba é agitada a cerca de 40 °C durante cerca de 4 a 16 h. Após remoção da amônia, o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **52**.

Uma mistura de **52** (cerca de 0,1 mmol) e H₂O (cerca de 1 ml) é tratada com Dowex 50 W (forma H⁺, cerca de 0,21 g, cerca de 10 equivalentes) e a mistura é agitada a cerca de 25 até cerca de 80 °C durante cerca de 30 min a cerca de 24 horas. A reação é filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer

Síntese alternativa do Composto 53.

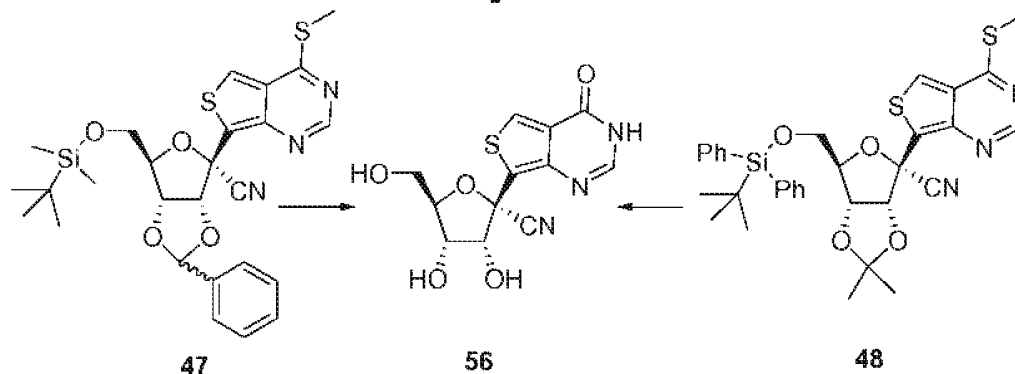


O **Composto 54** é preparado da mesma maneira como o **Composto 52** usando **44** como um substrato. Uma solução do **54** é tratada com Dowex 50 W (forma H^+) tal como para a conversão de **52** em **53** para fornecer o **Composto 53**.

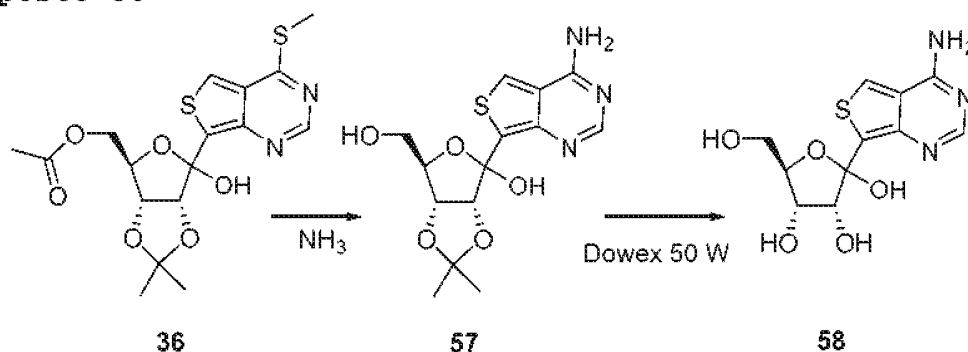
Composto 56

Uma solução de **46** (cerca de 0,39 mmol) em THF (cerca de 3 ml) é adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutílamônio (1 M, cerca de 0,39 ml). A reação é agitada durante cerca de 30 min a cerca de 24 h. A solução é concentrada e o **Composto 55** é isolado por cromatografia.

Uma mistura de **55** (cerca de 0,1 mmol) e metanol aquoso (cerca de 1 ml) é tratada com cerca de 0,1 a cerca de 1 N de HCl aquoso (cerca de 5 ml), e a mistura é agitada a cerca de 25 até cerca de 80 °C durante cerca de 30 min a cerca de 24 horas. A reação é filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer o

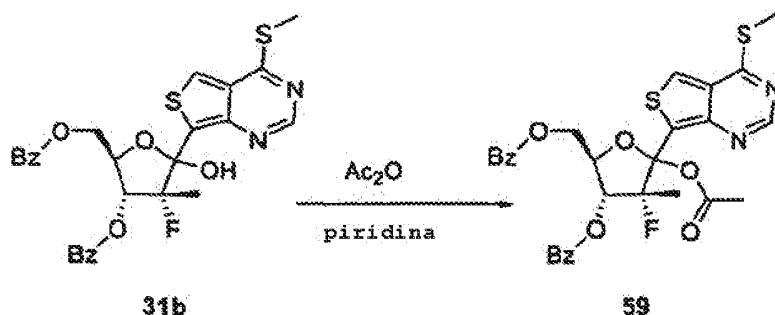
Composto 56.**Sínteses alternativas do Composto 56**

Os **Compostos 47** e **48** podem ser convertidos no **Composto 56** usando condições de reação similares àsquelas recentemente descritas para a conversão de **46** a **56**.

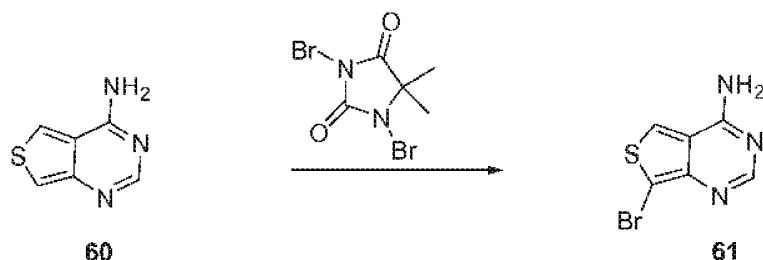
Composto 58

Uma mistura de **36** (cerca de 0,15 mmol) e amônia num reator de bomba é agitada a cerca de 40 °C durante cerca de 4 a 16 h. Após remoção da amônia, o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **57**.

Uma mistura de **57** (cerca de 0,1 mmol) e H₂O (cerca de 1 ml) é tratada com Dowex 50 W (forma H⁺, cerca de 0,21 g, cerca de 10 equivalentes), e a mistura é agitada a cerca de 25 até cerca de 80 °C durante cerca de 30 min a cerca de 24 horas. A reação é filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer o **Composto 58**.

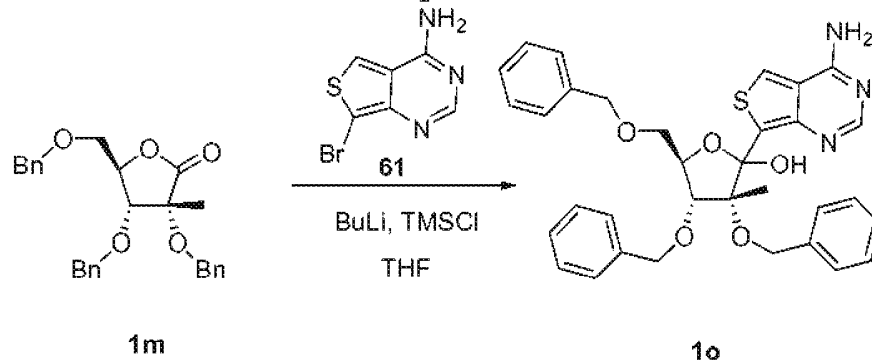
Composto 59

Uma solução de **31b** (cerca de 0,51 mmol) em piridina (cerca de 1,5 ml) é tratada com anidrido acético (cerca de 3,08 mmol) e é agitada a cerca de 25 até cerca de 120 °C durante cerca de 1 h a cerca de 24 h. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, são adicionados acetato de etilo e água. A camada orgânica é lavada com HCl diluído seguido por cloreto de amônia saturado, é seca sobre sulfato de magnésio, e é concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer dois estereoisômeros do **Composto 59**.

Composto 61

O **Composto 61** pode ser obtido da mesma maneira como o **Composto 28** por substituição do **Composto 60** (obtido de acordo com J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509) pelo **Composto 27** na reação.

Sínteses Alternativas do Composto 1o



Alternativa 1

A um balão de fundo redondo purgado com argon seco, (100 ml) é adicionado o **Composto 61** (cerca de 1,10 mmol) e THF anidro (cerca de 1,5 ml). É em seguida adicionado TMSCl (276 μl , cerca de 2,2 mmol) e a mistura de reação é agitada durante cerca de 1 a cerca de 24 h. O balão é colocado num banho de gelo seco / acetona ($\sim -78\text{ }^{\circ}\text{C}$) e foi adicionado gota a gota BuLi (cerca de 4,0 mmol, 1,6 M em hexanos). Após cerca de 30 min a cerca de 2 h, uma solução de **1m** (cerca de 1,0 mmol) em THF é arrefecida para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em seguida adicionada ao balão de reação gota a gota. Após cerca de 30 min a cerca de 2 h de agitação a cerca de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, o balão é aquecido para cerca de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e é adicionado NH_4Cl sat. (cerca de 5 ml) para extinguir a reação. Os orgânicos são extraídos usando EtOAc (3 x 10 ml) e as camadas orgânicas combinadas são secas. O solvente é removido sob pressão reduzida e o material bruto é purificado por cromatografia para fornecer **1o**.

Alternativa 2

A um balão de fundo redondo purgado com argon seco, é adicionado o **Composto 61** (cerca de 45 mmol) e THF anidro (cerca de 60 ml). É em seguida adicionado TMSCl (cerca de 99 mmol) e a mistura de reação é agitada durante cerca de 1 a 24 h. O balão é colocado num banho de gelo seco / acetona ($\sim -78\text{ }^{\circ}\text{C}$) e é adicionado gota a gota BuLi (cerca de 158 mmol, 1,6 M em hexanos). Após cerca de 30 min a cerca de 2

h, a mistura de reação é adicionada a uma solução de **1m** (cerca de 30 mmol) em THF a cerca de -78 °C por meio de cânula. Após cerca de 30 min a cerca de 2 h de agitação a cerca de -78 °C, o balão é aquecido para cerca de 0 °C. É adicionado NH₄Cl saturado (cerca de 150 ml) para extinguir a reação. Os orgânicos são extraídos usando EtOAc (3 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas são secas. O solvente é removido sob pressão reduzida e o material bruto é purificado por cromatografia para fornecer **1o**.

Alternativa 3

A uma suspensão do **Composto 61** (cerca de 10 mmol) em cerca de 0,5 M de solução de LiCl de THF anidro (cerca de 20 ml) é adicionado TMSCl (cerca de 20 mmol), e a reação é agitada a cerca da temperatura ambiente durante cerca de 1 a cerca de 24 h. Após arrefecimento para cerca de -20 °C, cerca de 3,0 M de cloreto de metil magnésio em éter dietílico (cerca de 6,67 ml) são adicionados gota a gota sob agitação. A mistura é em seguida deixada aquecer para a temperatura ambiente durante um período de cerca de 30 min a cerca de 4 h. Após arrefecimento novamente para cerca de -20 °C, é adicionado Turbo Grignard (1,3 M em THF) em porções até a permuta de magnésio - bromo estar quase completa (cerca de 15,5 ml durante um período de cerca de 30 min a cerca de 4 h). Uma solução de **1m** (cerca de 12 mmol) é em seguida adicionada. A mistura resultante é deixada aquecer para a temperatura ambiente. A reação é extinta com metanol e **1o** é isolado como descrito anteriormente.

Alternativa 4

A uma suspensão do **Composto 61** (cerca de 2,35 mmol) em THF (cerca de 6,5 ml) é adicionado BuLi (1,6 M em hexanos, cerca de 1,6 ml) a cerca de -78 °C. Após cerca de 30 min a cerca de 2 h, é adicionada uma solução de 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano (cerca de 2,4 mmol) em THF (cerca de 1,2 ml). Após cerca de 30 min a cerca de 2 h, é

adicionado BuLi (cerca de 1,6 ml). Após mais cerca de 30 min a cerca de 2 h, é adicionado BuLi (cerca de 1,5 ml). Após cerca de 30 min a cerca de 2 h, uma solução de **1m** (cerca de 1,64 mmol) em THF (cerca de 2 ml) é em seguida adicionada gota a gota. A mistura resultante é agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 30 min a cerca de 2 h sob árgon. É adicionado ácido acético (cerca de 0,7 ml) gota a gota para extinguir a reação, seguido por adição de cloreto de amônia saturado. A mistura é extraída com acetato de etilo e o extrato orgânico é concentrado em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **1o**.

A invenção foi descrita com referência a várias formas de realização e técnicas específicas e preferidas. No entanto, um perito na especialidade entenderá que muitas variações e modificações podem ser feitas enquanto se mantenham dentro do âmbito da invenção.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 0190121 A2, Sommadossi, J. [0004]
- US 20040006002 A1 [0004]
- WO 0132153 A [0005]
- WO 0160315 A [0005]
- WO 02057425 A [0005]
- WO 02057287 A [0005]
- WO 02032920 A [0005]
- WO 0218404 A [0005]
- WO 04046331 A [0005]
- WO 2008089105 A [0005]
- WO 2008141079 A [0005]
- WO 200631725 A [0139]

Documentos de não patente citados na descrição

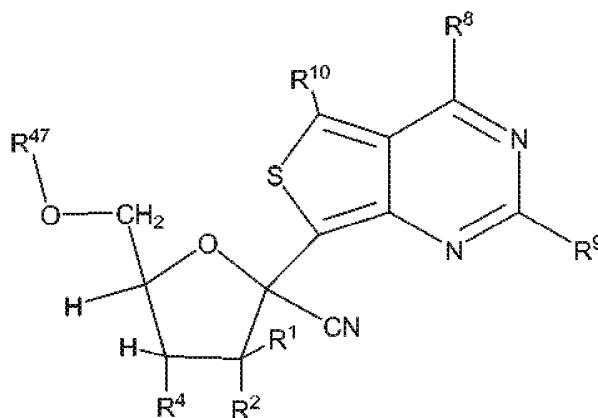
- CALISHER et al. *J. Gen. Virol.*, 1993, vol. 70, 37-43 [0002]
- MOENNIG, V. et al. *Adv. Vir. Res.*, 1992, vol. 48, 53-98 [0002]
- BOYER, N. et al. *J Hepatol*, 2000, vol. 32, 98-112 [0003]
- DI BESCEGLIE, A.M. ; BACON, B. R. *Scientific American*, October 1999, 80-85 [0003]
- GORDON, C. P. et al. *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, 1-20 [0003]
- MARADPOUR, D. et al. *Nat. Rev. Micro.*, 2007, vol. 5 (6), 453-463 [0003]

- BYMOCK et al. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 2000, vol. 11 (2), 79-95 [0003]
- DE CLERCQ, E. J. *Pharmacol. Exp.The*, 2001, vol. 297, 1-10 [0004]
- DE CLERCQ, E. J. *Clin. Virol.*, 2001, vol. 22, 73-89 [0004]
- SCOTT, L. J. et al. *Drugs*, 2002, vol. 62, 507-556 [0005]
- NEUMANN et al. *Science*, 1998, vol. 282, 103-7 [0006]
- FUKIMOTO et al. *Hepatology*, 1996, vol. 24, 1351-4 [0006]
- DOMINGO et al. *Gene*, 1985, vol. 40, 1-8 [0006]
- MARTELL et al. *J. Virol.*, 1992, vol. 66, 3225-9 [0006]
- MIGLIACCIO et al. *J. Biol. Chem.*, 2003, 926 [0006]
- CARROLL et al. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2009, 926 [0006]
- BROWN, A. B. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2009, vol. 18, 709-725 [0006]
- DE FRANCESCO, R. et al. *Antiviral Research*, 2003, vol. 58, 1-16 [0006]
- MOSCOW et al. *International Journal of Cancer*, 1997, vol. 72, 184-190 [0007]
- OTTER et al. *Nucleosides & Nucleotides*, 1996, 793-807 [0007]
- PATIL et al. *J. Heterocyclic Chemistry*, 1993, 509-515 [0007]
- PATIL et al. *Nucleosides & Nucleotides*, 1990, 937-956 [0007]
- RAO et al. *Tetrahedron Letters*, 1988, 3537-3540 [0007]
- HAMANN et al. *Collection Symposium Series*, 2008, vol. 10, 347-349 [0007]
- HAMANN et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, vol. 17, 2321-2326 [0007]
- BELOKON et al. *Tetrahedron*, 2001, 771 [0018] [0051]
- PAQUETTE, LEO A. *Principles of Modern Heterocyclic*

- Chemistry. W.A. Benjamin, 1968 [0072]
- The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs. John Wiley & Sons, 1950, vol. 13,14,16,19,28 [0072]
 - *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, vol. 82, 5566 [0072]
 - **THEODORA W. GREENE.** Protective Groups in Organic Chemistry. John Wiley & Sons, Inc, 1991 [0091]
 - McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms. McGraw-Hill Book Company, 1984 [0105]
 - **ELIEL, E. ; WILEN, S.** Stereochemistry of Organic Compounds. John Wiley & Sons, Inc, 1994 [0105]
 - *J.O.C.*, 2004, 6257 [0111]
 - *J. Heterocyclic Chem*, 1993, vol. 30, 509 [0123]
 - *J. Org. Chem*, 1961, vol. 26, 4605 [0134]
 - *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1991, 490 [0152]
 - **OGURA et al.** *J. Org. Chem.*, 1972, vol. 37, 72-75 [0155] [0157]
 - **CAMPS et al.** *Tetrahedron*, 1982, vol. 38, 2395-2402 [0159]
 - **ALESSANDRINI et al.** *J. Carbohydrate Chem*, 2008, vol. 27, 322-344 [0161]
 - **ALESSANDRINI et al.** *J. Carbohydrate Chem.*, 2008, vol. 27, 322-344 [0163]
 - **PICCIRILLI et al.** *Helvetica Chimica Acta*, 1991, vol. 74, 397-406 [0165]
 - *J. Heterocyclic Chem.*, 1993, vol. 30, 509 [0201]

REIVINDICAÇÕES

1. Um método para preparar um composto representado pela Fórmula IV:



Fórmula IV

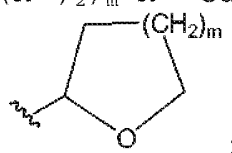
ou um sal aceitável do mesmo;

em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

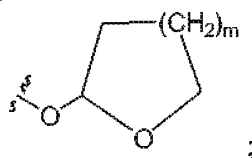
cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-$

OC(O)OR^{45} , $-\text{OC(O)R}^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, $-\text{C(=O)R}^{11}$, $-\text{C(=O)OR}^{11}$, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C(=O)SR}^{11}$, $-\text{S(O)R}^{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$, $-\text{S(O)(OR}^{11})$, $-\text{S(O)}_2(\text{OR}^{11})$, ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

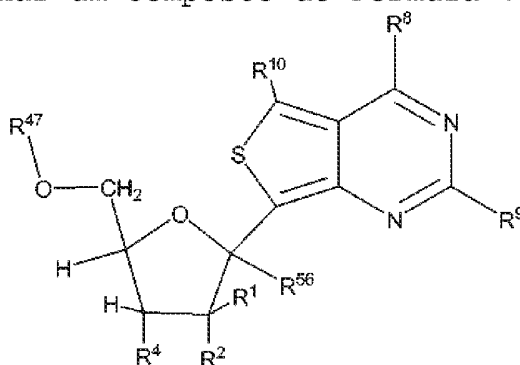
cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogênio, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{N(R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-\text{CH(=NR}^{11})$, $-\text{CH=NHNR}^{11}$, $-\text{CH=N(OR}^{11})$, $-\text{CH(OR}^{11})_2$, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C(=S)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C(=O)OR}^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_3-C_8) carbociclilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-\text{C(=O)(C}_1-\text{C}_8)$ alquilo, $-\text{S(O)}_n(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $\text{Si(R}^3)_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-\text{O}-$, $-\text{S(O)}_n$ ou $-\text{NR}^a-$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são -

$\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$; em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} ou R^{12} é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxil, CN, N_3 , $\text{N}(\text{R}^a)_2$ ou OR^a ; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$ ou $-\text{NR}^a-$; em que o dito método compreende:

(a) proporcionar um composto de Fórmula V



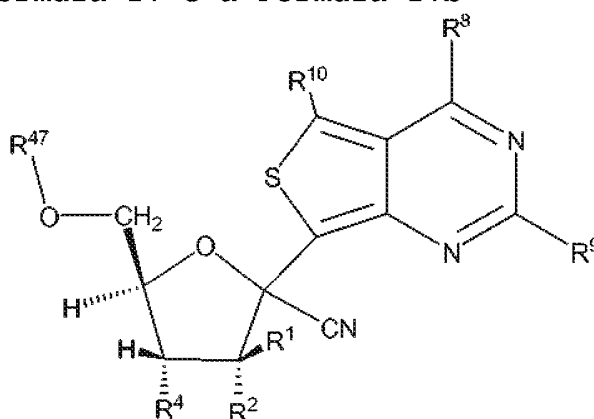
Fórmula V

em que R^{56} é OH, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{58}$ ou $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{58}$;

(b) tratar o composto de Fórmula V com um reagente de cianeto e um ácido de Lewis;

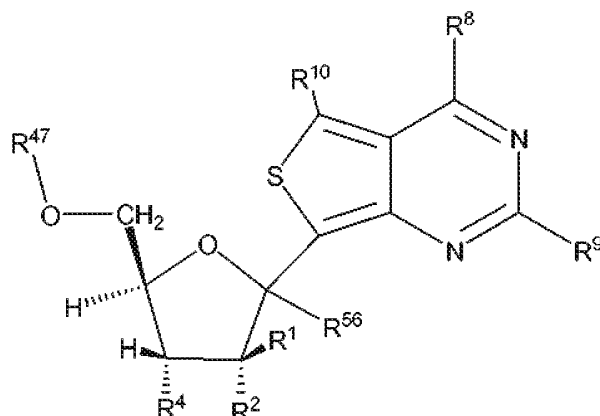
deste modo formando o composto de Fórmula IV.

2. O método de acordo com a reivindicação 1 em que o composto de Fórmula IV é a Fórmula IVb



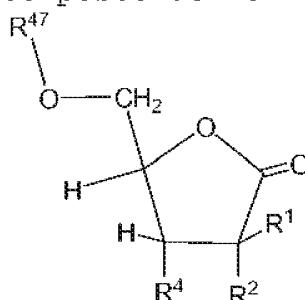
Fórmula IVb

e o composto de Fórmula V é a Fórmula Vb:



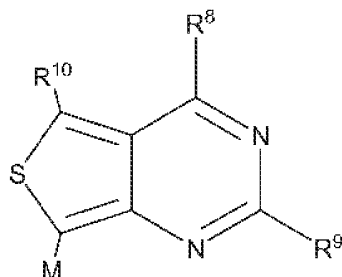
3. O método de acordo com a reivindicação 1 que compreende ainda preparar um composto de Fórmula V em que R^{56} é OH, em que o método compreende:

(e) proporcionar um composto de Fórmula VI:



Fórmula VI

(f) tratar o composto de Fórmula VI com um composto organometálico de Fórmula VII:

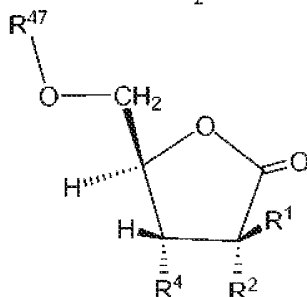


Fórmula VII

em que M é MgX^3 ou Li e X^3 é halogênio;

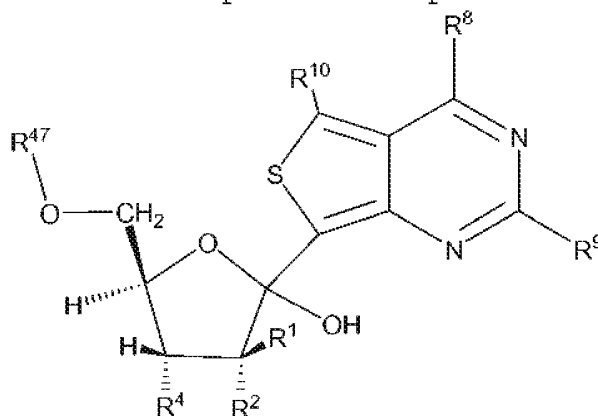
deste modo formando um composto de Fórmula V em que R^{56} é OH.

4. O método de acordo com a reivindicação 3 em que o composto de Fórmula V é a Fórmula Vb em que R^{56} é OH e o composto de Fórmula VI é um composto de Fórmula VIB:



Fórmula VIB

5. Um composto útil para a síntese de um composto antiviral de Fórmula I representado pela Fórmula IX:



Fórmula IX

ou um sal aceitável do mesmo;

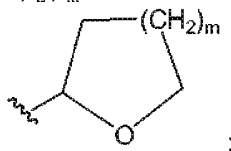
em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo

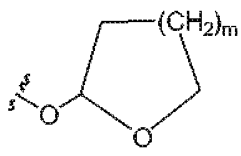
substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-C(R^{45})_2-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

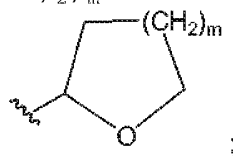
em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo

substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

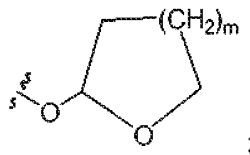
cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $C(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído; cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído; cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

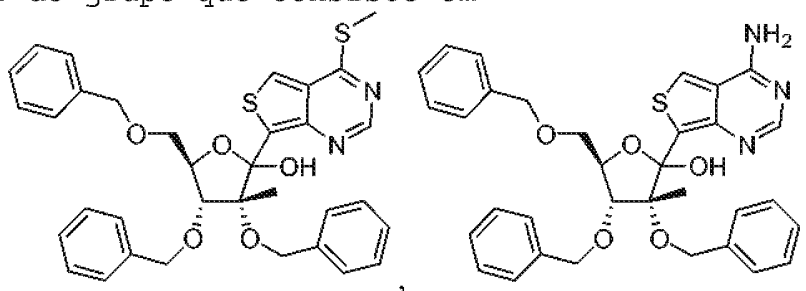
cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

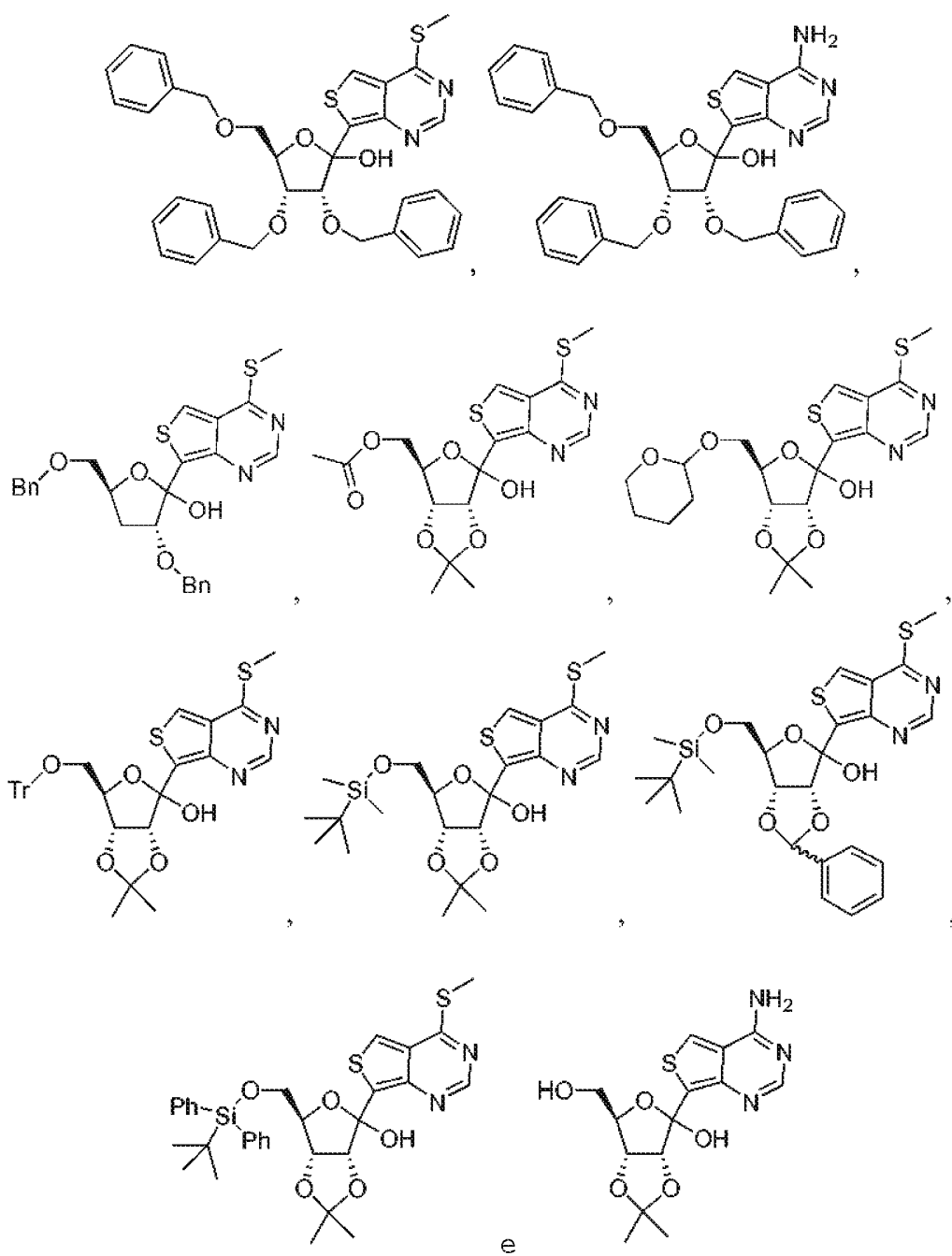
cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_3-C_8) carbociclilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^3)_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$, $-S(O)_n-$ ou $-NR^a-$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; e

em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} ou R^{12} é independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxil, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ ou OR^a ; e

em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com $-O-$, $-S(O)_n-$ ou $-NR^a-$.

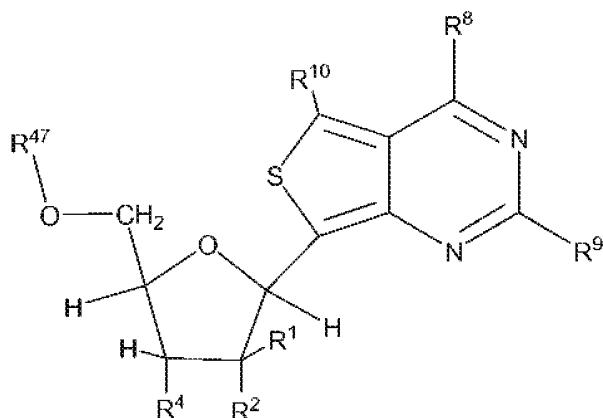
6. O composto de acordo com a reivindicação 5 selecionado a partir do grupo que consiste em





ou um sal dos mesmos.

7. Um método para preparar um composto de Fórmula X:



Fórmula X

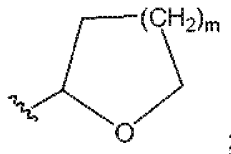
ou um sal aceitável do mesmo;

em que:

R^1 é H, (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquenilo substituído, (C_2-C_8) alquinilo, (C_2-C_8) alquinilo substituído, ou aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^2 ou R^4 é independentemente H, F ou OR^{44} ;

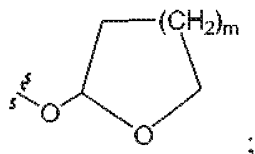
cada R^{43} é independentemente (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo, C_7-C_{20} arilalquilo substituído, (C_1-C_8) alcoxi, ou (C_1-C_8) alcoxi substituído;

cada R^{44} ou R^{47} é independentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ ou



ou quaisquer dois de R^{44} ou R^{47} quando tomados juntos são $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ ou $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

cada R^{55} é independentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ ou



cada R^{45} , R^{58} ou R^{59} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alquilo substituído, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquênilo substituído, (C_2-C_8) alquínilo, (C_2-C_8) alquínilo substituído, C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, C_2-C_{20} heterociclilo, C_2-C_{20} heterociclilo substituído, C_7-C_{20} arilalquilo ou C_7-C_{20} arilalquilo substituído;

cada R^{46} é independentemente C_6-C_{20} arilo, C_6-C_{20} arilo substituído, ou heteroarilo opcionalmente substituído;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquínilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, ou $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} é O ou CH_2 ;

cada m é 1 ou 2;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

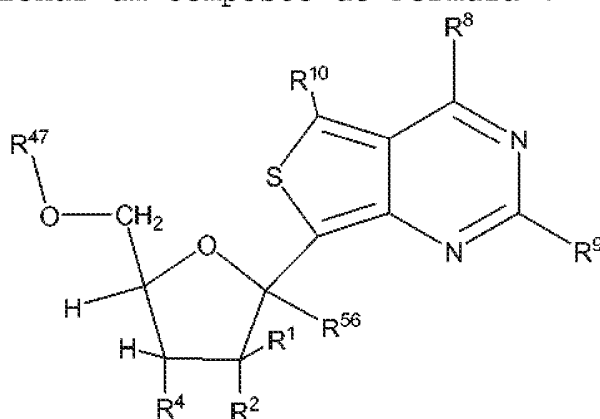
cada R^8 , R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogénio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquênilo, (C_2-C_8) alquínilo, (C_3-C_8) carbociclilo, (C_4-C_8) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquilo,

$-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo, aril (C_1-C_8) alquilo ou $Si(R^3)_3$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos com um azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros em que qualquer um átomo de carbono do dito anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com $-O-$, $-S(O)_n-$ ou $-NR^a-$; ou R^{11} e R^{12} tomados juntos são -

$\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$; em que cada (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo ou aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} ou R^{12} é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidroxil, CN, N_3 , $\text{N}(\text{R}^a)_2$ ou OR^a ; e em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dito (C_1-C_8) alquilo é opcionalmente substituído com $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$ ou $-\text{NR}^a-$; em que o dito método compreende:

(a) proporcionar um composto de Fórmula V



Fórmula V

em que R^{56} é OH, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{58}$ ou $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{58}$;

(b) tratar o composto de Fórmula V com um ácido de Lewis e um agente redutor é que $\text{HSi}(\text{R}^{43})_3$; deste modo formando o composto de Fórmula X.