



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(11) BR 112018068748-0 B1**

**(22) Data do Depósito:** 17/03/2017

**(45) Data de Concessão:** 16/01/2024

---

**(54) Título:** COMPOSTO DINUCLEOTÍDEO CÍCLICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/7064; A61K 31/7068; A61K 31/708; C07H 19/11; C07H 19/213.

**(30) Prioridade Unionista:** 17/09/2016 US 62/396,140; 18/03/2016 US 62/310,364; 28/06/2016 US 62/355,382.

**(73) Titular(es):** THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM; IMMUNE SENSOR, LLC.

**(72) Inventor(es):** BOYU ZHONG; LIJUN SUN; QI WEI; YUANWEI DAI; CHUO CHEN; ZHIJIAN CHEN; HEPING SHI.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2017023093 de 17/03/2017

**(87) Publicação PCT:** WO 2017/161349 de 21/09/2017

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 14/09/2018

**(57) Resumo:** São descritos análogos de cGAMP dinucleotídeo cíclico, métodos de sintetizar os compostos, composições farmacêuticas compreendendo os compostos dos mesmos e uso de compostos e composições em terapia médica.

COMPOSTO DINUCLEOTÍDEO CÍCLICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

**REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS**

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório No. US 62/310.364, depositado em 18 de março de 2016, Pedido Provisório No. US 62/355.382, depositado em 28 de junho de 2016, e Pedido Provisório No. US 62/396.140, depositado em 17 de setembro de 2016, o conteúdo total de cada um dos quais é aqui incorporado por referência.

**CAMPO TÉCNICO**

[002] A presente invenção fornece novos análogos de cGAMP cíclico-dinucleotídeo, composições farmacêuticas dos mesmos, métodos sintéticos dos mesmos e uso dos mesmos em terapia médica. Em particular, os compostos da invenção aumentam as respostas imunológicas do corpo ao ativar STING (Estimulador de Genes de Interferon) e são úteis para a imunoterapia de câncer, doenças infecciosas e distúrbios imunológicos. Os compostos são também úteis como adjuvantes para o desenvolvimento de vacinas contra o câncer e doenças infecciosas.

**FUNDAMENTOS**

[003] O DNA citosólico induz interferons do tipo I e outras citocinas que são importantes para a defesa imunológica contra infecções microbianas e células malignas, mas também podem resultar em autoimunidade. Esta via de sinalização de DNA requer a proteína adaptadora STING (Estimulador de Genes de Interferon) e o fator de transcrição IRF3, mas o mecanismo de detecção de DNA não foi esclarecido até recentemente. O documento WO 2014099824 da Universidade do Texas revelou que os extratos citosólicos de mamíferos sintetizaram GMP-AMP cíclico (cGAMP) *in vitro* a partir de ATP e GTP na presença de DNA, mas não de RNA. A transfecção de DNA ou a

infecção pelo vírus de DNA de células de mamíferos também desencadearam a produção de cGAMP. O cGAMP se liga ao STING, leva à ativação do IRF3 e à indução de interferons do tipo I, incluindo o interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Assim, o cGAMP representa o primeiro dinucleotídeo cíclico em metazoa e funciona como um segundo mensageiro endógeno que desencadeia a produção de interferon em resposta ao DNA citosólico.

[004] Por meio de fracionamento bioquímico e espectrometria de massa quantitativa, os inventores da WO 2014099824 também identificaram uma cGAMP sintase (cGAS), que pertence à família das nucleotiltransferases. A superexpressão de cGAS ativou o fator de transcrição IRF3 e induziu IFN de maneira dependente de STING. O silenciamento de cGAS inibiu a ativação de IRF3 e a indução de IFN por meio de transfecção de DNA ou infecção por DNA. O cGAS se ligou ao DNA no citoplasma e catalisou a síntese de cGAMP. Estes resultados indicam que cGAS é um sensor de DNA citosólico que induz interferons produzindo o segundo mensageiro cGAMP. Os inventores da WO 2014099824 também determinaram que o segundo mensageiro cGAMP que eles isolaram e sintetizaram contém duas ligações fosfodiéster, uma entre o 2'-OH de GMP e 5'-fosfato de AMP, e o outro entre o 3'-OH de AMP e 5'-fosfato de GMP; esta molécula é referida como 2'3'-cGAMP.

[005] Diversas aplicações adicionais de patentes neste campo passaram a ser publicadas.

[006] US 20140205653 e US 20140341976 de Aduro Biotech divulgam compostos dinucleotídeo cíclicos (CDN) que ativam e inibem STING, respectivamente. Em particular, os CDN da invenção são fornecidos sob a forma de uma composição compreendendo um ou mais dinucleotídeos de purina cíclicos que ativam ou inibem a ativação de TBK1 dependente de

STING e a produção resultante de interferon de tipo I.

[007] O documento WO 2015077354 A1 da Universidade de Chicago divulga métodos e composições para o tratamento do câncer através da administração intratumoral de um estimulador de agonista de genes do interferon (STING). Em algumas modalidades, são fornecidas composições e métodos relativos a métodos para tratar câncer em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um estimulador de agonistas de genes de interferon (STING), em que o agonista de STING é administrado intratumoralmente.

[008] O documento WO 2015161762 da Universidade de Fudan divulga a utilização de cGAMP de dinucleotídeo cíclico para a preparação de fármacos antitumorais, em que o tumor é câncer gástrico, câncer do pulmão, câncer do cólon, câncer do fígado, câncer da próstata ou câncer pancreático. Demonstrou-se que o cGAMP inibe o crescimento de linhagens celulares tumorais humanas em camundongos imunocomprometidos.

[009] O documento WO 2015185565 da GlaxoSmithKline descreve uma classe de compostos de dinucleotídeos cíclicos, ou um sal e tautômeros dos mesmos farmacologicamente aceitáveis, composições, combinações e medicamentos contendo os referidos compostos e processos para a sua preparação. A invenção também se refere à utilização dos referidos compostos, combinações, composições e medicamentos, no tratamento de doenças e condições nas quais a modulação de STING é benéfica, por exemplo, inflamação, doenças alérgicas e autoimunes, doenças infecciosas, câncer e como adjuvantes de vacinas.

[0010] O documento WO 2014179335 do Memorial Sloan Kettering Cancer Center descreve composições, métodos, kits e ensaios relacionados ao uso e/ou exploração de isômeros de cGAMP, bem como a estrutura da enzima cGAS.

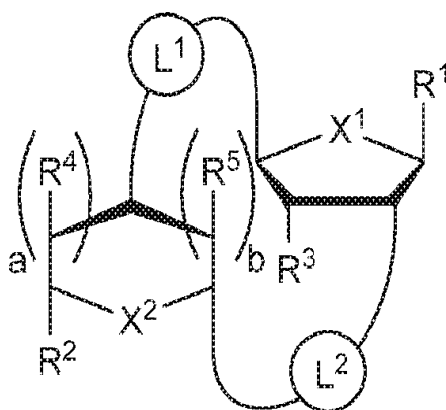
[0011] Existe ainda uma necessidade para a descoberta e

desenvolvimento de novos análogos de cGAMP de dinucleotídeos cíclicos para utilização em terapia médica. Especificamente, análogos de cGAMP com melhor potência, estabilidade e especificidade do que o cGAMP endógeno ainda são necessários. Análogos do cGAMP com segurança e eficácia superiores em modelos animais de doenças humanas, incluindo câncer e doenças infecciosas, ainda precisam ser desenvolvidos.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0012] A Fórmula I engloba a Fórmula Ia - Ii.

[0013] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ia



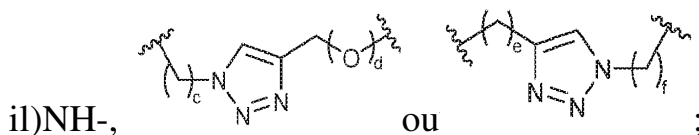
Fórmula Ia

em que:

a e b são independentemente 0 ou 1 e  $a + b = 1$ , quando a é 1, b é 0 e  $R^5$  não está presente; e quando a é 0, b é 1 e  $R^4$  não está presente;

$X^1$  e  $X^2$  são independentemente O, S ou Se em um anel de cinco membros;

$L^1$ , a partir do carbono alfa para  $X^1$  e  $L^2$ , a partir do carbono alfa para  $X^2$ , são independentemente  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{S})\text{R}^6-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{Y}^1)(\text{Y}^2)\text{OP}(\text{O})\text{R}^6-\text{C}(\text{Y}^3)(\text{Y}^4)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(3,4\text{-dioxociclobuten-1,2-di-}$



c é 0, 1 ou 2;

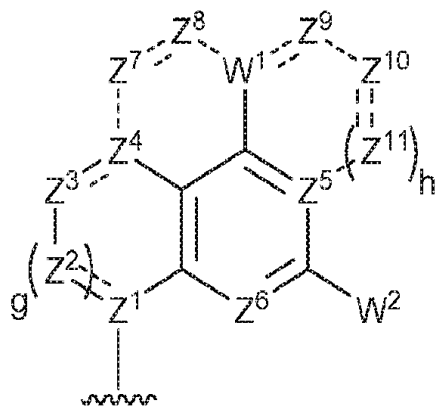
d, e e f são independentemente 0 ou 1;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são independentemente H ou F;

R<sup>6</sup> é hidroxila, tiol, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquila C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), borano (-BH<sub>3</sub><sup>-</sup>), ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, ou (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente anéis aromáticos ou anéis heteroaromáticos com a seguinte estrutura geral incluindo as suas formas tautoméricas:



g e h são independentemente 0 ou 1;

$W^1$  e  $W^2$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5-O-}$ , alquinil  $C_{3-5-O-}$ , oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou  $-NR^7R^8$ ;

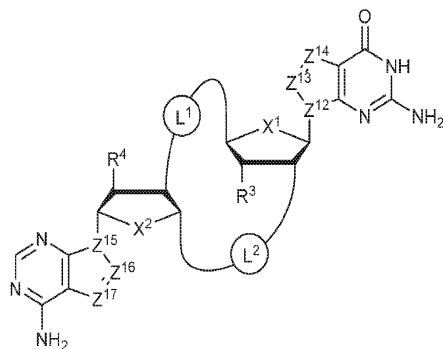
$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5$  e  $Z^6$  são independentemente CH ou N;

se presente,  $Z^7, Z^8, Z^9, Z^{10}$  e  $Z^{11}$  são independentemente CH ou N, e então  $W^1$  é CH ou N; e

$R^3, R^4$  e  $R^5$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5-O-}$ , alquinil  $C_{3-5-O-}$ , oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou  $-NR_7R_8$ ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0014] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de Fórmula Ib.



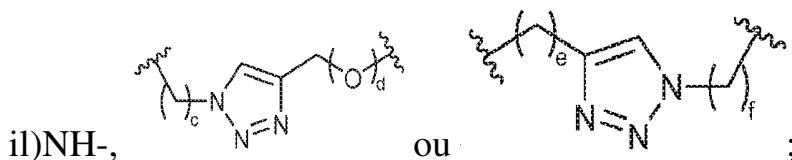
Fórmula Ib

em que:

$X^1$  e  $X^2$  são independentemente O, S ou Se;

$Z^{12}$ ,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$ ,  $Z^{16}$  e  $Z^{17}$  são independentemente CH ou N;

$L^1$ , a partir do carbono alfa para  $X^1$  e  $L^2$ , a partir do carbono alfa para  $X^2$ , são independentemente  $-\text{CH}_2\text{O-P}(\text{O})\text{R}^6\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-P}(\text{S})\text{R}^6\text{-O-}$ ,  $-\text{C}(\text{Y}^1)(\text{Y}^2)\text{OP}(\text{O})\text{R}^6\text{-C}(\text{Y}^3)(\text{Y}^4)\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(3,4\text{-dioxociclobuten-1,2-di-}$



$c$  é 0, 1 ou 2;

$d$ ,  $e$  e  $f$  são independentemente 0 ou 1;

$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são independentemente H ou F;

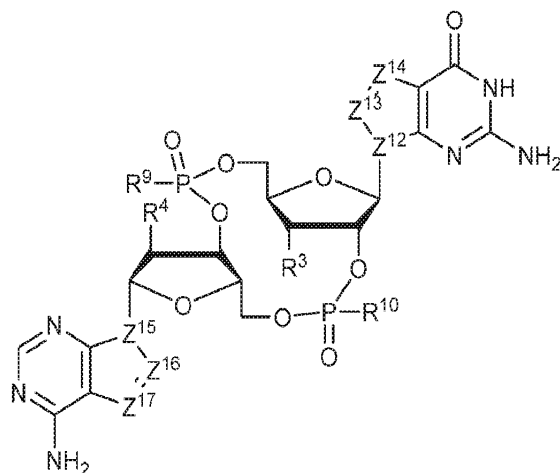
$R^6$  é hidroxila, tiol, alquila  $\text{C}_{1-6}$ , alquila  $\text{C}_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquil  $\text{C}_{1-6}$  amino, di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquil  $\text{C}_{1-6}$  amino, di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alquenil  $\text{C}_{3-5}\text{-O-}$ , alquinil  $\text{C}_{3-5}\text{-O-}$ , oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), borano ( $-\text{BH}_3\text{-}$ ), ou  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

$R^7$  e  $R^8$  são independentemente hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, (alquil  $C_{1-6}$ ) cíclico, (alquil  $C_{1-6}$ ) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$  amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, ou grupos di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, (oxaalquil  $C_{1-6}$ ) cíclico, ou (oxoalquil  $C_{1-6}$ ) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila grupos carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, ou di(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e

$R^3$  e  $R^4$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5}$ -O-, alquinil  $C_{3-5}$ -O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou  $-NR^7R^8$ ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0015] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ic.



Fórmula Ic

em que:

Z<sup>12</sup>, Z<sup>13</sup>, Z<sup>14</sup>, Z<sup>15</sup>, Z<sup>16</sup> e Z<sup>17</sup> são independentemente CH ou N;

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub>amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

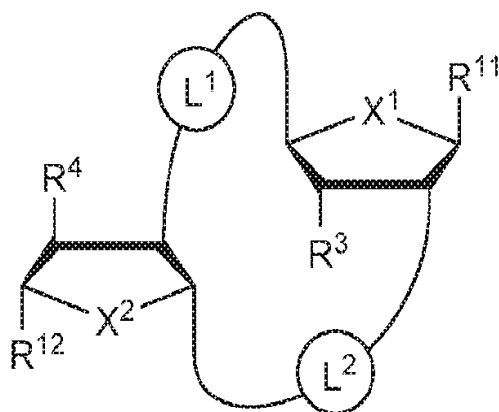
R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub> amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, ou (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila grupos carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e

$R^9$  e  $R^{10}$  são independentemente hidroxila, tiol, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquila  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5-O-}$ , alquinil  $C_{3-5-O-}$ , oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), borano ( $-BH_3^-$ ), ou  $-NR^7R^8$ ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0016] Em outra modalidade, o átomo de oxigênio em um ou ambos os anéis de tetrahydrofuranila de Fórmula Ic é substituído por um átomo de enxofre ou selênio.

[0017] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de Fórmula Id

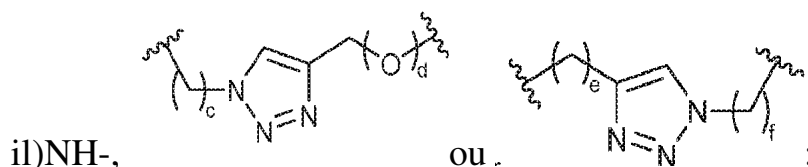


Fórmula Id

em que:

$X^1$  e  $X^2$  são independentemente O, S ou Se;

$L^1$ , a partir do carbono alfa para  $X^1$  e  $L^2$ , a partir do carbono alfa para  $X^2$ , são independentemente  $-CH_2O-P(O)R^6-O-$ ,  $-CH_2O-P(S)R^6-O-$ ,  $-C(Y^1)(Y^2)OP(O)R^6-C(Y^3)(Y^4)-$ ,  $-CH_2NHSO_2NH-$ ,  $-CH_2NHC(O)NH-$ ,  $-CH_2NHC(S)NH-$ ,  $-CH_2NHC(NH)NH-$ ,  $-CH_2NHC(O)CH_2-$ ,  $-CH_2NHSO_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NH-$ ,  $-CH_2CH_2SO_2NH-$ ,  $-CH_2NH(3,4-dioxociclobuten-1,2-di-$



c é 0, 1 ou 2;

d, e e f são independentemente 0 ou 1;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são independentemente H ou F;

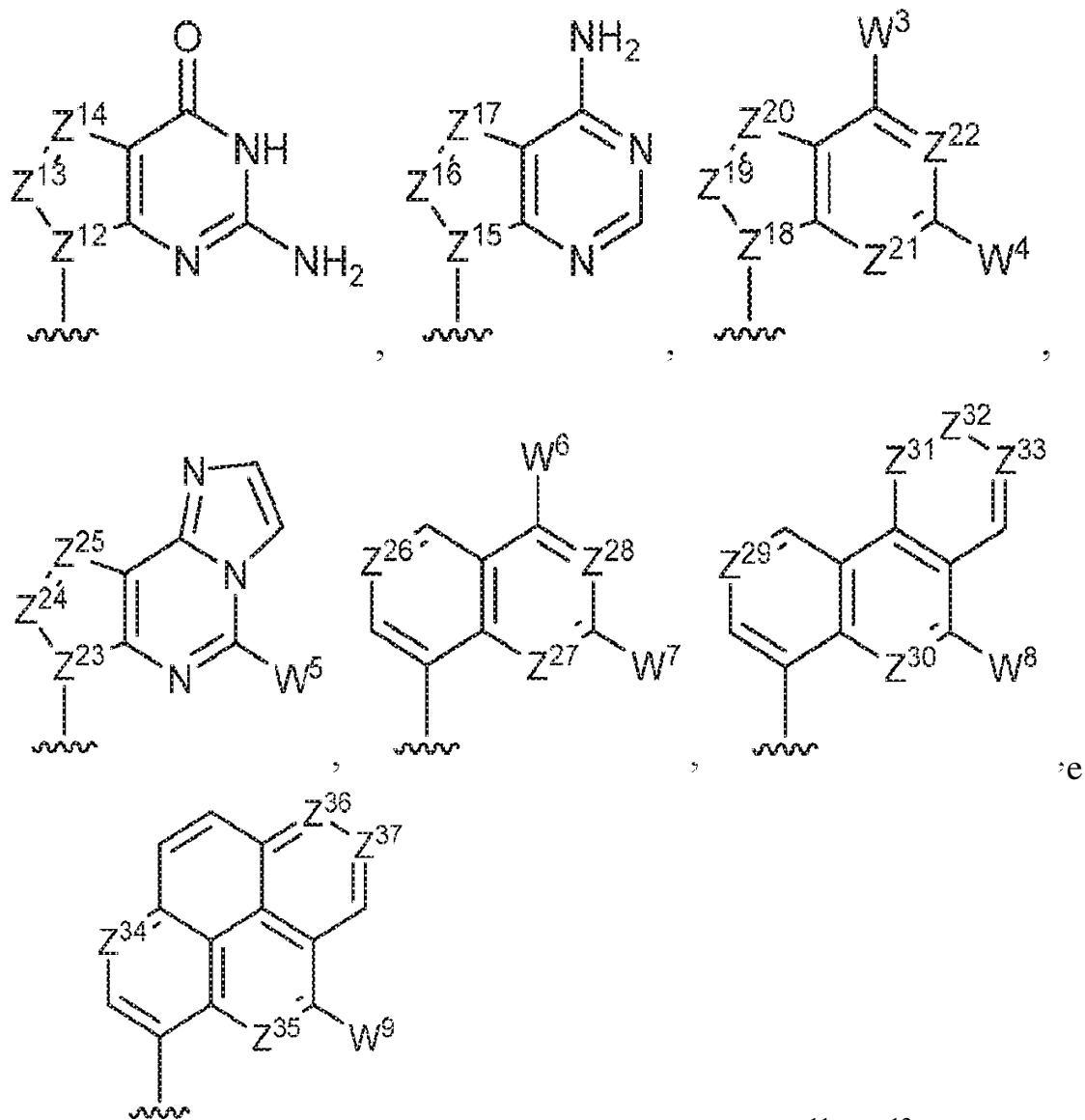
R<sup>6</sup> é hidroxila, tiol, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), borano (-BH<sub>3</sub><sup>-</sup>), ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

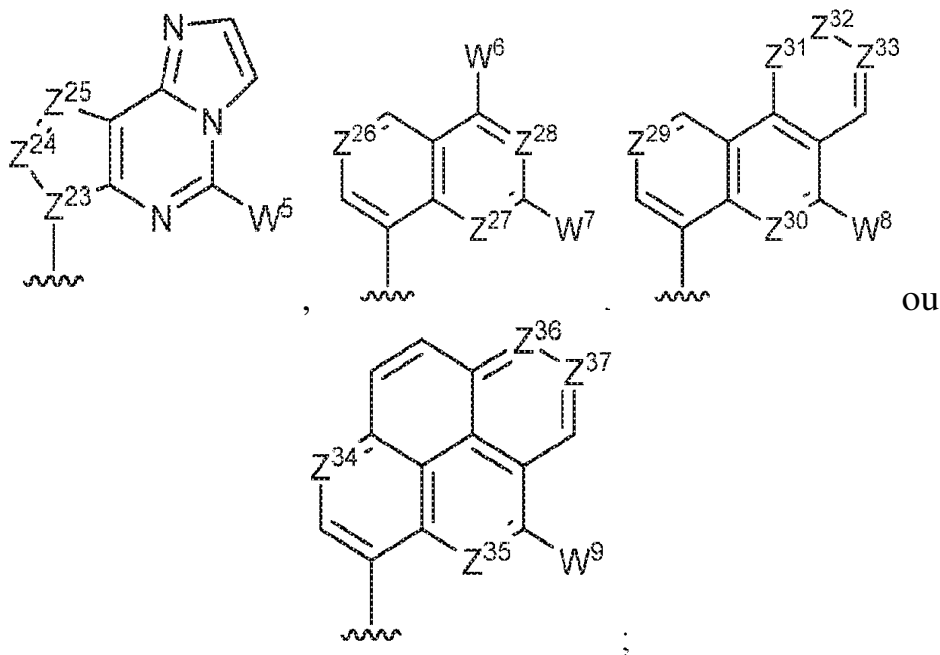
R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub> amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, ou (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, C<sub>1-6</sub> alquilamino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um

ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em:



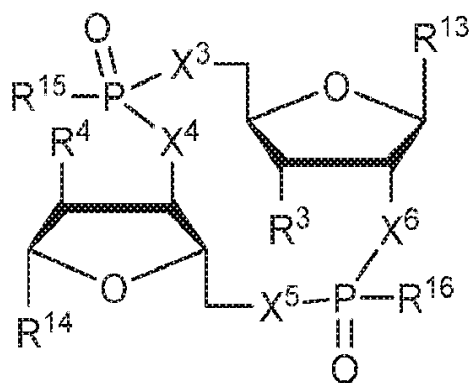


$Z^{12}$ ,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$ ,  $Z^{16}$ ,  $Z^{17}$ ,  $Z^{18}$ ,  $Z^{19}$ ,  $Z^{20}$ ,  $Z^{21}$ ,  $Z^{22}$ ,  $Z^{23}$ ,  $Z^{24}$ ,  $Z^{25}$ ,  $Z^{26}$ ,  $Z^{27}$ ,  $Z^{28}$ ,  $Z^{29}$ ,  $Z^{30}$ ,  $Z^{31}$ ,  $Z^{32}$ ,  $Z^{33}$ ,  $Z^{34}$ ,  $Z^{35}$ ,  $Z^{36}$  e  $Z^{37}$  são cada um independentemente CH ou N; e

$W^3$ ,  $W^4$ ,  $W^5$ ,  $W^6$ ,  $W^7$ ,  $W^8$  e  $W^9$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5}$ -O-, alquinil  $C_{3-5}$ -O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou  $-NR_7R_8$ ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0018] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ie.

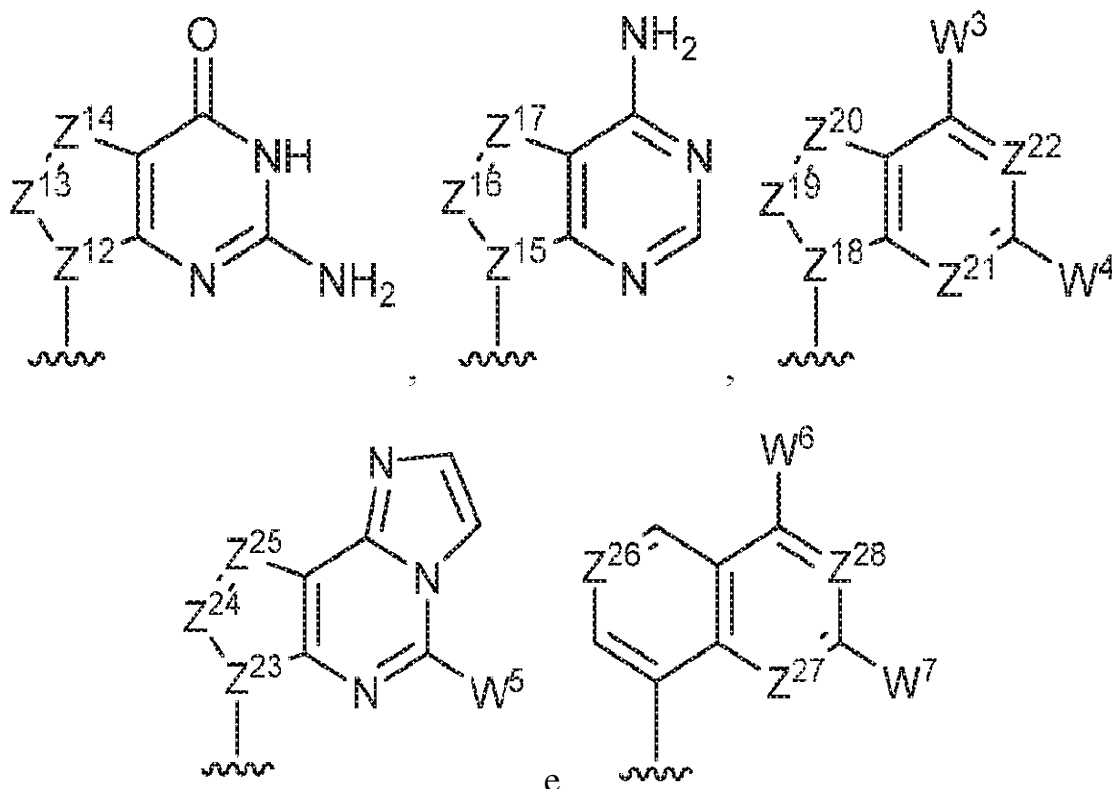


Fórmula Ie

em que:

$X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  são independentemente O, NH,  $CH_2$ , CHF ou  $CF_2$ ;

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em:



$Z^{12}$ ,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$ ,  $Z^{16}$ ,  $Z^{17}$ ,  $Z^{18}$ ,  $Z^{19}$ ,  $Z^{20}$ ,  $Z^{21}$ ,  $Z^{22}$ ,  $Z^{23}$ ,  $Z^{24}$ ,  $Z^{25}$ ,  $Z^{26}$ ,  $Z^{27}$  e  $Z^{28}$  são cada um independentemente CH ou N; e

$W^3$ ,  $W^4$ ,  $W^5$ ,  $W^6$  e  $W^7$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila,

alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, ou (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

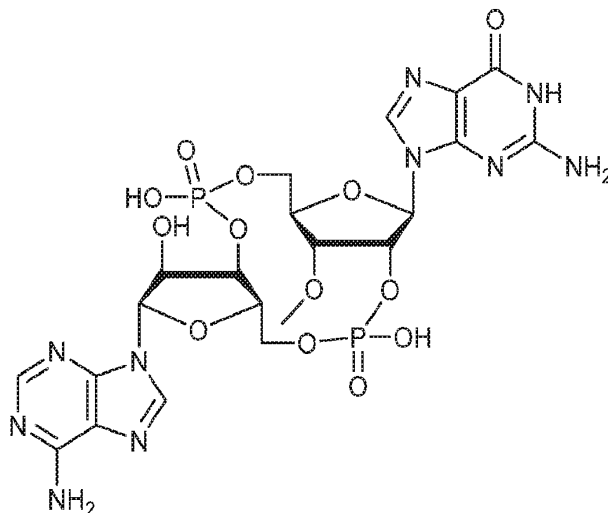
R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; e

R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> são independentemente hidroxila, tiol, metoxila, etoxila, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, N,N-dietilamino, N-morfolino ou borano (-BH<sub>3</sub><sup>-</sup>);

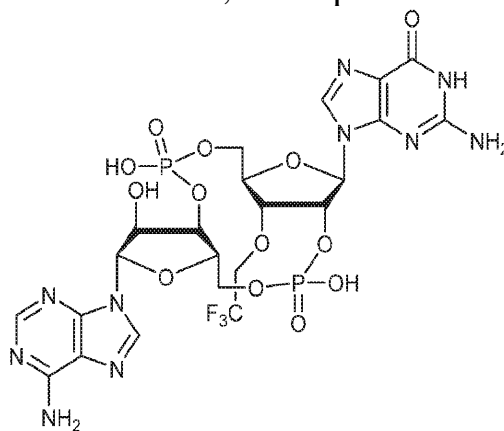
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0019] Em outra modalidade, o átomo de oxigênio em um ou ambos os anéis de tetrahydrofuranila da Fórmula Ie é substituído por um átomo de enxofre ou selênio.

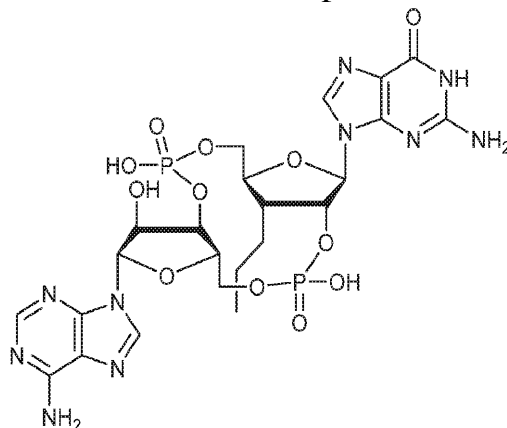
[0020] Em outra modalidade, o composto é:



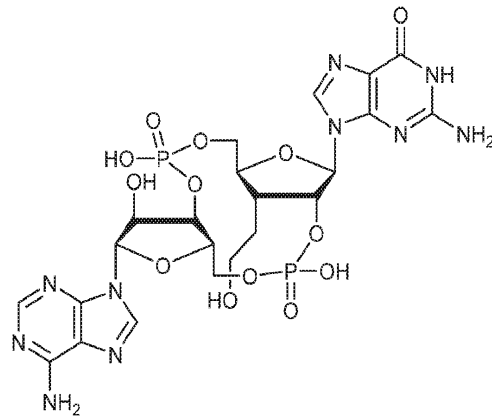
[0021] Em outra modalidade, o composto é:



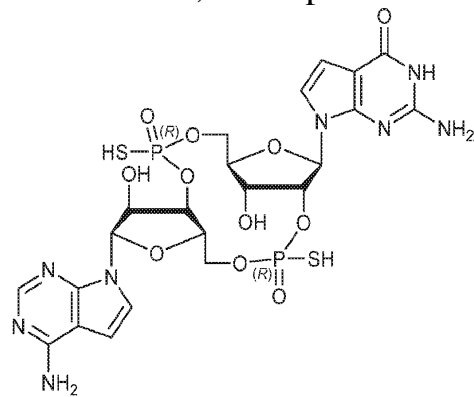
[0022] Em outra modalidade, o composto é:



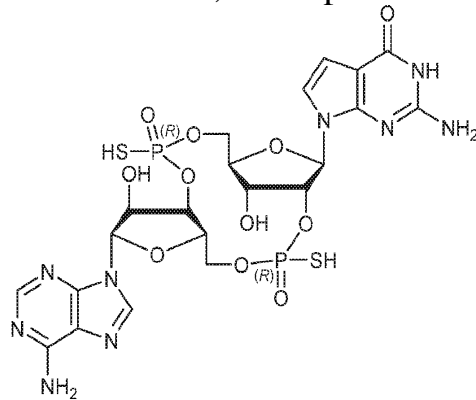
[0023] Em outra modalidade, o composto é:



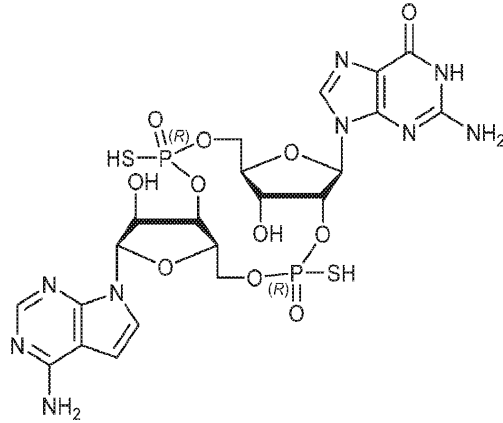
[0024] Em outra modalidade, o composto é:



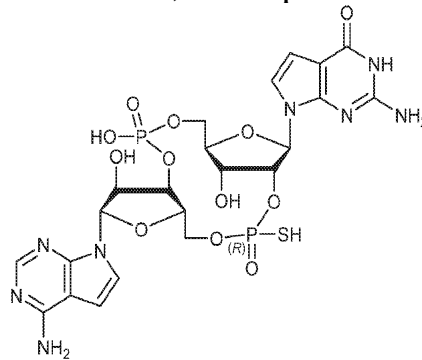
[0025] Em outra modalidade, o composto é:



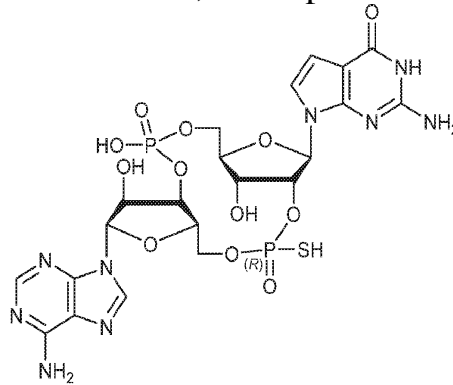
[0026] Em outra modalidade, o composto é:



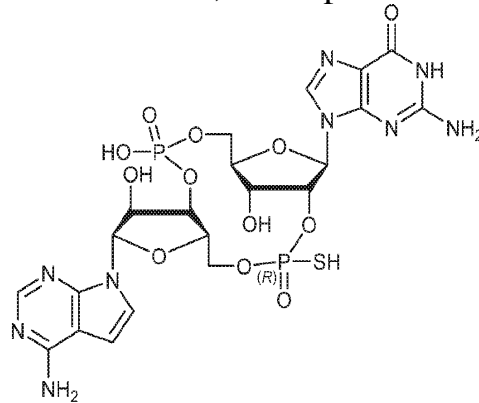
[0027] Em outra modalidade, o composto é:



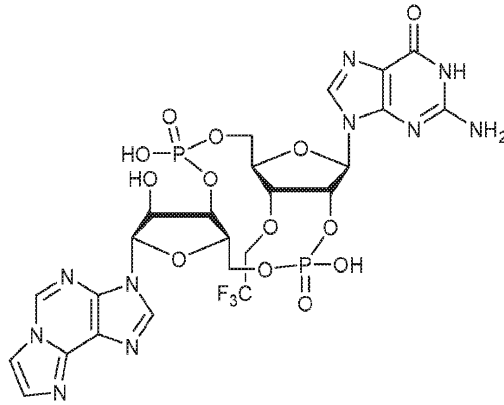
[0028] Em outra modalidade, o composto é:



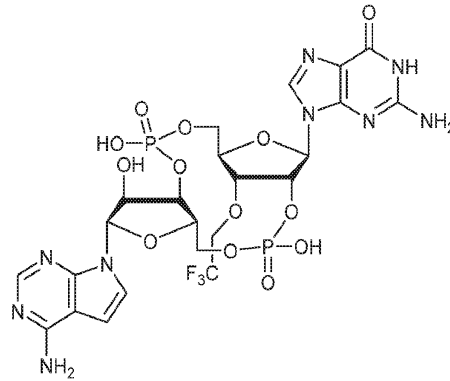
[0029] Em outra modalidade, o composto é:



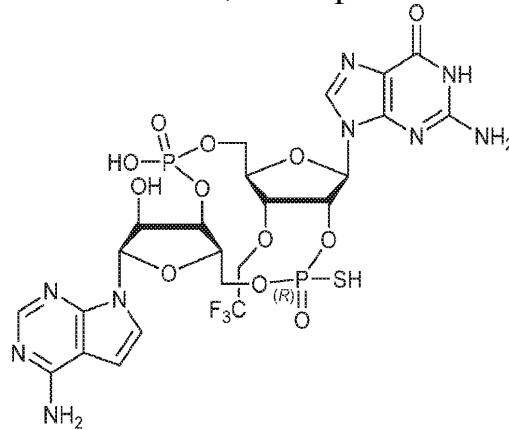
[0030] Em outra modalidade, o composto é:



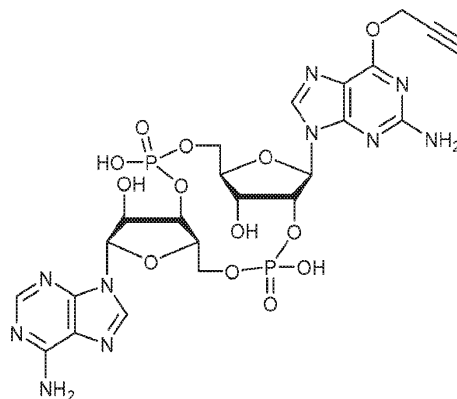
[0031] Em outra modalidade, o composto é:



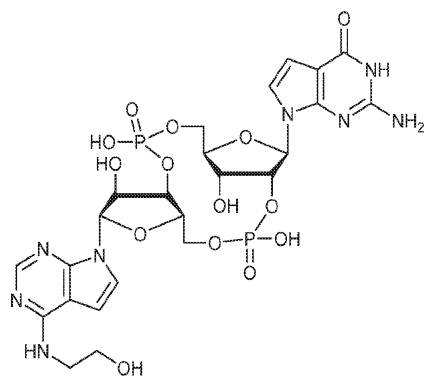
[0032] Em outra modalidade, o composto é:



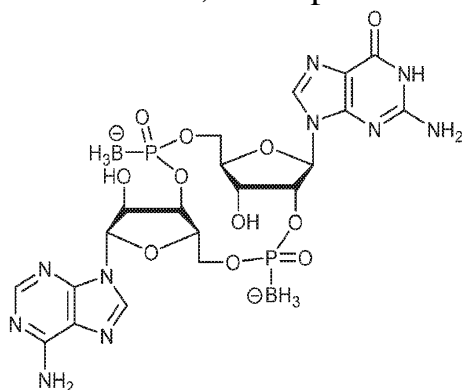
[0033] Em outra modalidade, o composto é:



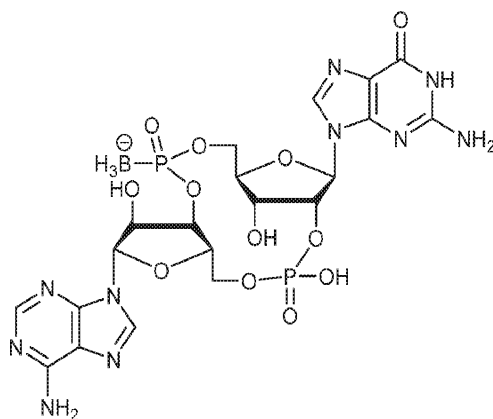
[0034] Em outra modalidade, o composto é:



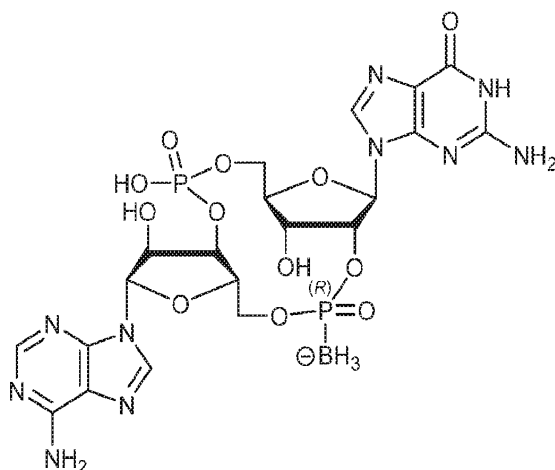
[0035] Em outra modalidade, o composto é:



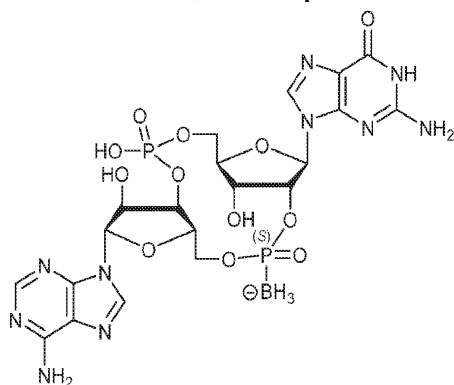
[0036] Em outra modalidade, o composto é:



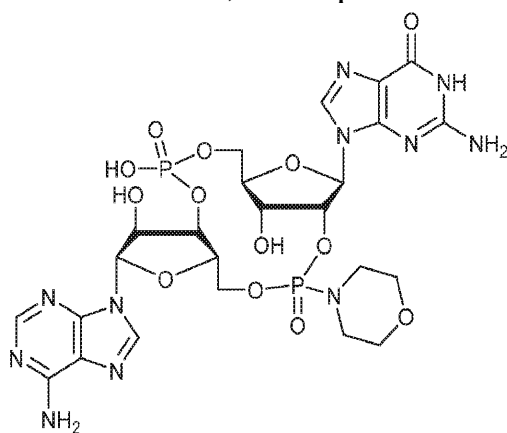
[0037] Em outra modalidade, o composto é:



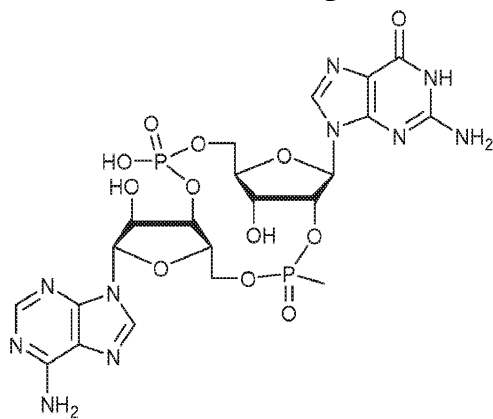
[0038] Em outra modalidade, o composto é:



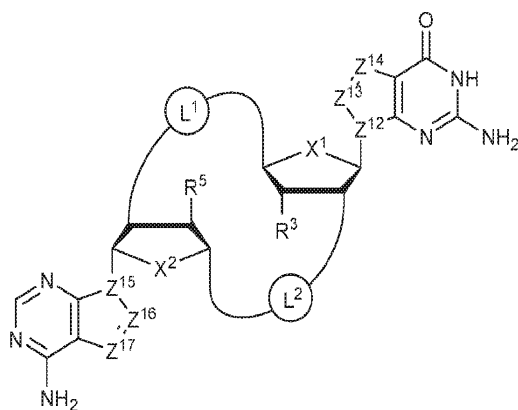
[0039] Em outra modalidade, o composto é:



[0040] Em outra modalidade, o composto é:



[0041] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de Fórmula If



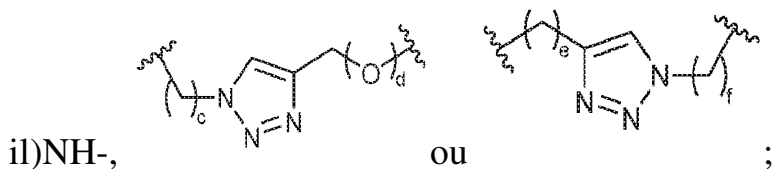
Fórmula If

em que:

$X^1$  e  $X^2$  são independentemente O, S ou Se;

$Z^{12}$ ,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$ ,  $Z^{16}$  e  $Z^{17}$  são independentemente CH ou N;

$L^1$ , a partir do carbono alfa para  $X^1$  e  $L^2$ , a partir do carbono alfa para  $X^2$ , são independentemente  $-\text{CH}_2\text{O-P(O)R}^6\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-P(S)R}^6\text{-O-}$ ,  $-\text{C(Y}^1\text{)(Y}^2\text{)OP(O)R}^6\text{-C(Y}^3\text{)(Y}^4\text{)-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC(O)NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC(S)NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC(NH)NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH(3,4-dioxociclobuten-1,2-di-}$



$c$  é 0, 1 ou 2;

$d$ ,  $e$  e  $f$  são independentemente 0 ou 1;

$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são independentemente H ou F;

$R^6$  é hidroxila, tiol, alquila  $\text{C}_{1-6}$ , alquila  $\text{C}_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquil  $\text{C}_{1-6}$  amino, di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquil  $\text{C}_{1-6}$  amino, di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alquenil  $\text{C}_{3-5}\text{-O-}$ , alquinil  $\text{C}_{3-5}\text{-O-}$ , oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), borano ( $-\text{BH}_3^-$ ), ou  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

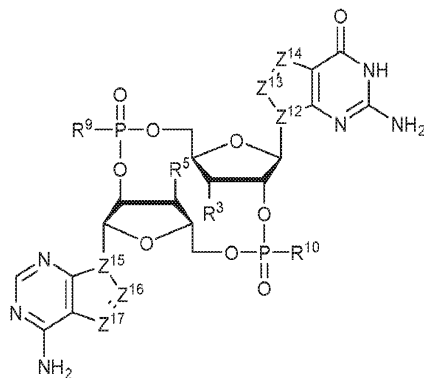
$R^7$  e  $R^8$  são independentemente hidrogênio, alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,

alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, ou (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e

R<sup>3</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0042] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ig



Fórmula Ig

em que:

$Z^{12}$ ,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$ ,  $Z^{16}$  e  $Z^{17}$  são independentemente CH ou N;

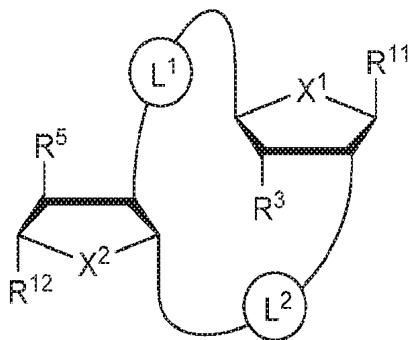
$R^3$  e  $R^5$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ ) amino, ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5-O-}$ , alquinil  $C_{3-5-O-}$ , oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou  $-NR^7R^8$ ;

$R^7$  e  $R^8$  são independentemente hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, (alquil  $C_{1-6}$ ) cíclico, (alquil  $C_{1-6}$ ) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, ou grupos di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, (oxaalquil  $C_{1-6}$ ) cíclico, ou (oxoalquil  $C_{1-6}$ ) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, ou grupos di(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e

$R^9$  e  $R^{10}$  são independentemente hidroxila, tiol, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquila  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5-O-}$ , alquinil  $C_{3-5-O-}$ , oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), borano ( $-BH_3^-$ ), ou  $-NR^7R^8$ ; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0043] Em outra modalidade, o átomo de oxigênio em um ou ambos os anéis de tetrahydrofuranila de Fórmula Ig é substituído por um átomo de enxofre ou selênio.

[0044] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ih

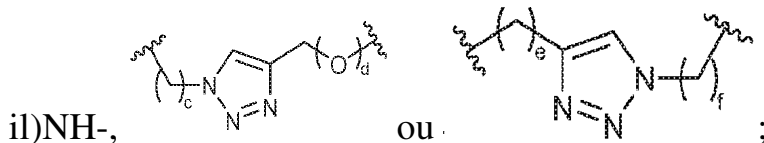


Fórmula Ih

em que:

X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> são independentemente O, S ou Se;

L<sup>1</sup>, a partir do carbono alfa para X<sup>1</sup> e L<sup>2</sup>, a partir do carbono alfa para X<sup>2</sup>, são independentemente -CH<sub>2</sub>O-P(O)R<sup>6</sup>-O-, -CH<sub>2</sub>O-P(S)R<sup>6</sup>-O-, -C(Y<sup>1</sup>)(Y<sup>2</sup>)OP(O)R<sup>6</sup>-C(Y<sup>3</sup>)(Y<sup>4</sup>)-, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)NH-, -CH<sub>2</sub>NHC(S)NH-, -CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>NH(3,4-dioxociclobuten-1,2-di-



c é 0, 1 ou 2;

d, e e f são independentemente 0 ou 1;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são independentemente H ou F;

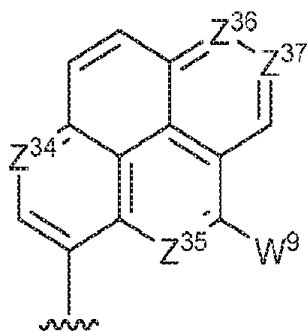
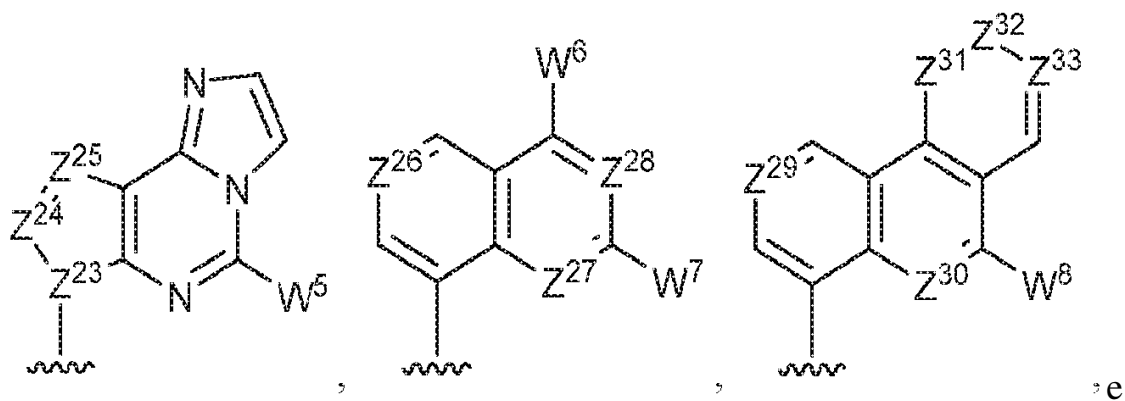
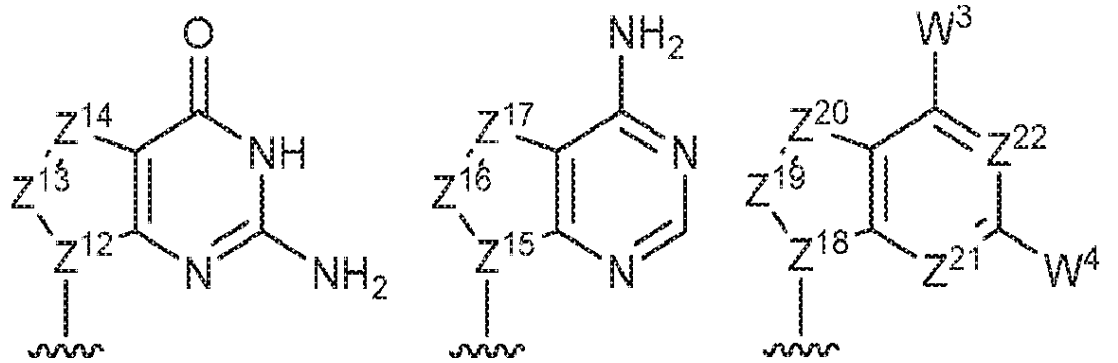
R<sup>6</sup> é hidroxila, tiol, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila,

carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), borano (-BH<sub>3</sub><sup>-</sup>), ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

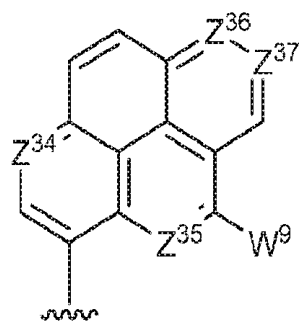
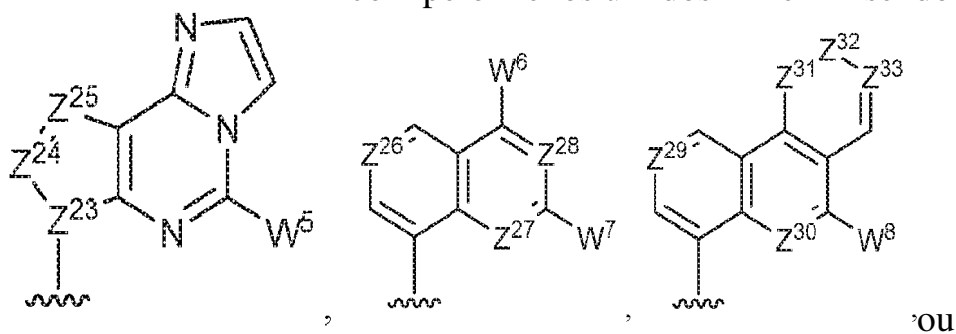
R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, (alquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico, ou (oxaalquil C<sub>1-6</sub>) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila grupos carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

R<sup>3</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em:



com pelo menos um dos R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> sendo

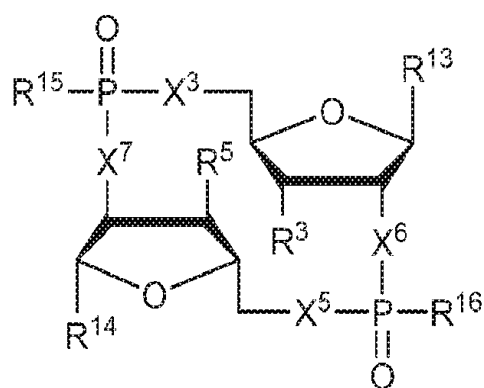


Z<sup>12</sup>, Z<sup>13</sup>, Z<sup>14</sup>, Z<sup>15</sup>, Z<sup>16</sup>, Z<sup>17</sup>, Z<sup>18</sup>, Z<sup>19</sup>, Z<sup>20</sup>, Z<sup>21</sup>, Z<sup>22</sup>, Z<sup>23</sup>, Z<sup>24</sup>, Z<sup>25</sup>,

$Z^{26}$ ,  $Z^{27}$ ,  $Z^{27}$ ,  $Z^{29}$ ,  $Z^{30}$ ,  $Z^{31}$ ,  $Z^{32}$ ,  $Z^{33}$ ,  $Z^{34}$ ,  $Z^{35}$ ,  $Z^{36}$ , e  $Z^{37}$  são cada um independentemente CH ou N; e

$W^3$ ,  $W^4$ ,  $W^5$ ,  $W^6$ ,  $W^7$ ,  $W^8$  e  $W^9$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5}$ -O-, alquinil  $C_{3-5}$ -O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0045] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de Fórmula Ii

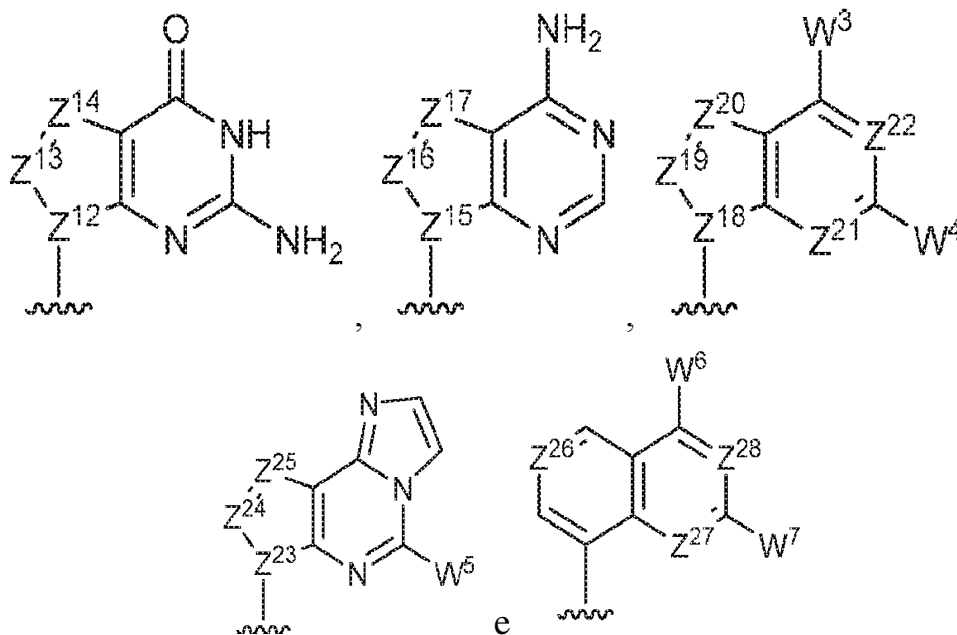


Fórmula Ii

em que:

$X^3$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  e  $X^7$  são independentemente O, NH, CH<sub>2</sub>, CHF ou CF<sub>2</sub>;

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em:



$Z^{12}$ ,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$ ,  $Z^{16}$ ,  $Z^{17}$ ,  $Z^{18}$ ,  $Z^{19}$ ,  $Z^{20}$ ,  $Z^{21}$ ,  $Z^{22}$ ,  $Z^{23}$ ,  $Z^{24}$ ,  $Z^{25}$ ,  $Z^{26}$ ,  $Z^{27}$  e  $Z^{28}$  são cada um independentemente CH ou N; e

$W^3$ ,  $W^4$ ,  $W^5$ ,  $W^6$  e  $W^7$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, alquenil  $C_{3-5-O-}$ , alquinil  $C_{3-5-O-}$ , oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou  $-NR^7R^8$ ;

$R^7$  e  $R^8$  são independentemente hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, ou grupos azida, (alquil  $C_{1-6}$ ) cíclico, (alquil  $C_{1-6}$ ) cíclico funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, ou grupos di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, (oxaalquil  $C_{1-6}$ ) cíclico, ou (oxaalquil  $C_{1-6}$ ) cíclico funcionalizado

seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, ou grupos di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

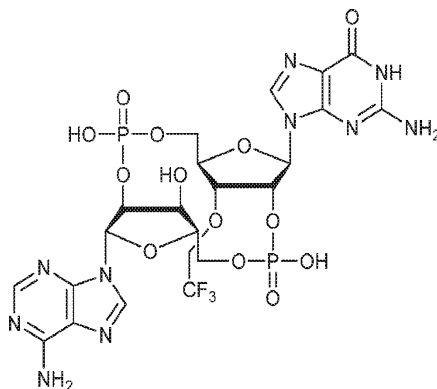
R<sup>3</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> funcionalizado seletivamente com um ou mais halogênio, tiol, hidroxila, carbonila, carboxila, carboniloxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, ou grupos azida, alquenil C<sub>3-5</sub>-O-, alquinil C<sub>3-5</sub>-O-, oligo(etilenoglicol), poli(etilenoglicol), azida ou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; e

R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> são independentemente hidroxila, tiol, metoxila, etoxila, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, N,N-dietilamino, N-morfolino ou borano (-BH<sub>3</sub><sup>-</sup>);

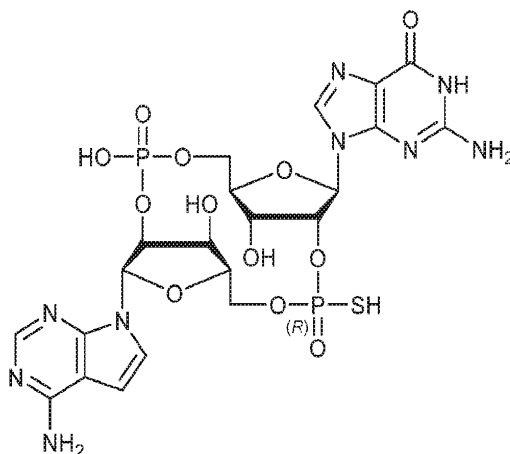
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0046] Em outra modalidade, o átomo de oxigênio em um ou ambos os anéis de tetrahydrofuranila da Fórmula Ii é substituído por um átomo de enxofre ou selênio.

[0047] Em outra modalidade, o composto é:



[0048] Em outra modalidade, o composto é:



[0049] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0050] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma doença ou condição na qual a modulação de STING é benéfica compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0051] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença ou condição em que a modulação de STING é benéfica.

[0052] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para uso em terapia.

[0053] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de câncer.

[0054] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica do mesmo, tal como uma nanopartícula ou veículos

de entrega que aumenta a captação celular, estabilidade e eficácia de um composto de Fórmula I para uso no tratamento do câncer.

[0055] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer compreendendo: administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente com necessidade do mesmo.

[0056] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[0057] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional.

[0058] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pelo menos um agente terapêutico adicional, e um ou mais dos excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[0059] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional para uso em terapia.

[0060] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional para uso no tratamento de uma doença ou condição para a qual a modulação de STING é benéfica.

[0061] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um

sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional para uso no tratamento de câncer.

[0062] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar uma doença ou condição para a qual a modulação de STING é benéfica compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e, pelo menos, um outro agente terapêutico.

[0063] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional.

[0064] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional para uso no tratamento de câncer. O agente terapêutico inclui, mas não se limita a, inibidores do *checkpoint* imunológico, tais como anticorpos humanizados contra PD1, PD-L1, CTLA4 e outras moléculas que bloqueiam respostas imunológicas antitumorais eficazes.

[0065] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional. O agente terapêutico inclui, mas não se limita a, inibidores do *checkpoint* imunológico, tais como anticorpos humanizados contra PD1, PD-L1, CTLA4 e outras moléculas que bloqueiam respostas

imunológicas antitumorais eficazes.

[0066] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional para uso no tratamento de câncer. O agente terapêutico inclui radiação, tal como radiação de dose elevada, que mata diretamente células tumorais, melhora a apresentação de antígenos tumorais e ativa a via STING.

[0067] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional. O agente terapêutico inclui radiação, tal como radiação de dose elevada, que mata diretamente células tumorais, melhora a apresentação de antígenos tumorais e ativa a via STING.

[0068] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional para uso no tratamento de câncer. O agente terapêutico inclui outro agente quimioterapêutico que mata seletivamente células tumorais e melhora a apresentação de antígenos tumorais.

[0069] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico adicional. O agente terapêutico inclui outro agente quimioterapêutico que mata seletivamente células tumorais e melhora a

apresentação de antígenos tumorais.

[0070] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma formulação farmacêutica incluindo uma nanopartícula e pelo menos um agente terapêutico adicional para utilização no tratamento de câncer. O agente terapêutico inclui radiação e/ou outro agente quimioterapêutico.

[0071] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma formulação farmacêutica incluindo uma nanopartícula e pelo menos um agente terapêutico adicional para utilização no tratamento de câncer. O agente terapêutico inclui radiação e/ou outro agente quimioterapêutico.

[0072] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma formulação farmacêutica incluindo uma nanopartícula e pelo menos um agente terapêutico adicional para utilização no tratamento de câncer. O composto de Fórmula I pode ser injetado diretamente nos tumores, ou sistemicamente, incluindo injeção nos músculos (intramusculares), peles (subcutânea e intradérmica), peritoneal (intraperitoneal), linfonodos (intra linfáticas) ou veias (intravenosas).

[0073] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para uso como um adjuvante de vacina.

[0074] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto

de fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica do mesmo, como uma nanopartícula ou veículos de entrega que aumentam a captação celular, estabilidade e eficácia de um composto de Fórmula I, para uso como um adjuvante de vacina.

[0075] Em uma modalidade, a composição farmacêutica é uma vacina.

[0076] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para induzir ou promover uma resposta imunológica compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como um adjuvante e um antígeno tumoral.

[0077] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para induzir ou promover uma resposta imune compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I, ou uma composição farmacêutica do mesmo, como adjuvante, um antígeno tumoral, ou uma sua composição farmacêutica, tal como uma nanopartícula ou veículos de distribuição que aumentem a captação celular do adjuvante e antígeno tumoral.

[0078] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como um adjuvante e um imunógeno para um patógeno alvo.

[0079] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para uso como um adjuvante de vacina.

[0080] Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de indução ou promoção de uma resposta imunológica

compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como adjuvante e imunógeno para um patógeno alvo.

[0081] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um adjuvante de vacina compreendendo: um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0082] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição imunogênica compreendendo: um antígeno ou composição de antígeno e um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0083] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição imunogênica compreendendo: um antígeno ou composição antigênica e um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença, incluindo câncer e doenças infecciosas.

[0084] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de uma composição imunogênica compreendendo um antígeno ou composição de antígeno, para o tratamento ou prevenção de uma doença, incluindo câncer e doenças infecciosas.

[0085] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento ou prevenção de uma doença compreendendo: administrar a um paciente sofrendo ou suscetível à doença, uma composição imunogênica compreendendo um antígeno ou composição de antígeno e um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0086] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição de vacina compreendendo: um antígeno ou composição de antígeno e um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável

do mesmo, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença, incluindo câncer e doenças infecciosas.

[0087] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de uma composição de vacina compreendendo um antígeno ou composição de antígeno para o tratamento ou prevenção de uma doença, incluindo câncer e doenças infecciosas.

[0088] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento ou prevenção de doença compreendendo administrar a um paciente sofrendo ou suscetível à doença, uma composição de vacina compreendendo um antígeno ou composição de antígeno e um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0089] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de distúrbios imunológicos, incluindo doenças autoimunes e autoinflamatórias.

[0090] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica do mesmo, tal como uma nanopartícula ou veículos de entrega que aumentam a captação celular, estabilidade e eficácia de um composto de Fórmula I, para uso no tratamento de distúrbios imunológicos, incluindo doenças autoimunes e autoinflamatórias.

[0091] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar distúrbios imunológicos compreendendo: administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente com necessidade do mesmo.

[0092] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, na

fabricação de uma medicação para o tratamento de distúrbios imunológicos, incluindo doenças autoimunes e autoinflamatórias.

[0093] Será reconhecido que todas as combinações dos aspectos/modalidades acima, e outros aspectos/modalidades aqui divulgados em outros locais, estão contempladas e são ainda modalidades da invenção.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

[0094] A presente invenção fornece novos análogos de cGAMP, composições farmacêuticas dos mesmos e usos dos mesmos em terapia. O 2'3'-cGAMP é um segundo mensageiro endógeno produzido por células de mamíferos. É um ligante de alta afinidade para STING, induzindo alterações conformacionais e um potente indutor de interferons do tipo I. O cGAS e a via cGAS-cGAMP são importantes para desencadear respostas inflamatórias ao DNA próprio e estranho. Como tal, o cGAS é importante para defesa imunológica contra patógenos microbianos que contêm DNA e requerem DNA em seus ciclos de vida. Esses patógenos incluem vírus de DNA, retrovírus incluindo HIV, bactérias, incluindo micobactéria de tuberculose, fungos e parasitas. O cGAS também pode detectar o DNA do tumor e é importante para a imunidade intrínseca do corpo contra células malignas. A ativação da via cGAS-cGAMP-STING é importante para a imunoterapia do câncer.

[0095] Como um indutor potente de interferons do tipo I, o cGAMP (e conseqüentemente os análogos de cGAMP da presente invenção) fornece um adjuvante imunológico racional. Como tal, um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pode ser utilizado como um adjuvante de vacina, particularmente com vacinas de mucosa, e pode ser formulado com imunógenos e administrado como tendo sido cíclico-di-GMP e c-di-AMP como adjuvantes de vacina (ver, por exemplo, Pedersen, *et al.* PLOS UM, novembro de 2011, 6, 11, e26973; Ebensen *et al.*, Vaccine 29, 2011, 5210 a 5220; Chen *et al.*, Vaccine 28, 2010, 3080 a 3085). Na

realidade, tais adjuvantes são frequentemente mais eficazes porque o cGAMP (e os análogos de cGAMP da presente invenção) é mais potente do que c-di-GMP na indução de interferons.

[0096] Em um aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é um composto de Fórmula I. Em outra modalidade, a composição farmacêutica é um composto de Fórmula I em uma formulação farmacêutica incluindo uma nanopartícula ou outro veículo de distribuição. Em outra modalidade, a composição farmacêutica é um composto de Fórmula I em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, o qual inclui, mas não se limita a, inibidores do *checkpoint* imunológico, tais como anticorpos contra PD-1, PD-L1 ou CTLA-4. O agente terapêutico utilizado em combinação com um composto de Fórmula I também inclui radiação de tumores ou um agente quimioterapêutico que tem como alvo células tumorais.

[0097] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como um adjuvante e um imunógeno para um patógeno alvo. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é uma vacina. Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método de indução ou promoção de uma resposta imunológica compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável, como um adjuvante e um imunógeno para um patógeno alvo.

[0098] Os seguintes termos são usados aqui.

[0099] Os termos “halo” e “halogênio”, isoladamente ou em combinação com outros grupos, referem-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

[00100] O termo "alquila C<sub>1-6</sub>", sozinho ou em combinação com outros grupos, refere-se a grupos alquila de cadeia linear ou ramificada monovalente contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquila C<sub>1-6</sub> exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, grupos metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila e terc-butila. Mais preferidos são os alquilas C<sub>1-4</sub>.

[00101] O termo "alcoxi C<sub>1-6</sub>" se refere a, sozinho ou em combinação com outros grupos, R'-O-, onde R' é alquila C<sub>1-6</sub>.

[00102] O termo "haloalquila C<sub>1-6</sub>", sozinho ou em combinação com outros grupos, refere-se a um grupo alquila C<sub>1-6</sub> substituído com um ou mais substituintes de halogênio, por exemplo, CF<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

[00103] O termo "um composto da invenção" ou "um composto da Fórmula I" inclui todos os solvatos, complexos, polimorfos, derivados radiomarcados, tautômeros, estereoisômeros e isômeros ópticos dos compostos da Fórmula I e sais dos mesmos, a menos que seja especificado de outra maneira.

[00104] O termo "quantidade eficaz" significa a quantidade de um fármaco ou agente farmacêutico que suscitará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurado, por exemplo, por um pesquisador ou clínico.

[00105] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa qualquer quantidade que, em comparação com um indivíduo correspondente que não tenha recebido tal quantidade, resulte em melhor tratamento, cura, prevenção ou melhoria de uma doença, distúrbio ou efeito colateral, ou uma diminuição na taxa de avanço de uma doença ou distúrbio. O termo também inclui no seu escopo quantidades eficazes para melhorar a função fisiológica normal.

[00106] O termo "profilaxia" inclui prevenção e se refere a uma medida ou procedimento que consiste em prevenir em vez de curar ou tratar uma doença. Prevenir se refere a uma redução do risco de adquirir ou

desenvolver uma doença que causa pelo menos um sintoma clínico da doença para não se desenvolver em um indivíduo que possa estar exposto a um agente causador da doença ou a um indivíduo pré-disposto para a doença antes do início da doença.

[00107] O termo "farmaceuticamente aceitável" se refere aos compostos, materiais, composições e formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico adequado, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, ou outro problema ou complicação, proporcional a uma relação benefício/risco razoável.

[00108] O termo "excipientes farmaceuticamente aceitáveis" inclui todos os diluentes, veículos, aglutinantes, deslizantes e outros componentes de formulações farmacêuticas com os quais o composto da invenção é administrado.

[00109] Os compostos da invenção podem existir na forma sólida ou líquida. Na forma sólida, o composto da invenção pode existir em um continuum de estados sólidos variando de totalmente amorfo a totalmente cristalino.

[00110] O termo "amorfo" se refere a um estado no qual o material não possui uma ordem de longo alcance no nível molecular e, dependendo da temperatura, pode exibir as propriedades físicas de um sólido ou de um líquido. Tipicamente, tais materiais não fornecem padrões de difração de raios-X característicos e, embora exibam as propriedades de um sólido, são descritos mais formalmente como um líquido. Após o aquecimento, ocorre uma mudança de propriedades sólidas para líquidas, que é caracterizada por uma mudança de estado, tipicamente de segunda ordem ('transição vítrea').

[00111] O termo "cristalino" se refere a uma fase sólida na qual o material tem uma estrutura interna ordenada regular ao nível molecular e dá um padrão de difração de raios X característico com picos definidos. Tais

materiais quando aquecidos suficientemente também exibirão as propriedades de um líquido, mas a mudança de sólido para líquido é caracterizada por uma mudança de fase, tipicamente de primeira ordem ('ponto de fusão').

[00112] Os compostos da invenção podem ter a capacidade de cristalizar em mais de uma forma, uma característica, que é conhecida como polimorfismo, e entende-se que tais formas polimórficas ("polimorfos") estão dentro do escopo da invenção. O polimorfismo geralmente pode ocorrer como resposta a mudanças de temperatura ou pressão, ou ambos, e também pode resultar de variações no processo de cristalização. Os polimorfos podem ser distinguidos por várias características físicas conhecidas na técnica, tais como padrões de difração de raios X, solubilidade e ponto de fusão.

[00113] O composto de Fórmula I pode existir em formas solvatadas e não solvatadas. Como aqui utilizado, o termo "solvato" se refere a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto de Fórmula I ou um sal) e um solvente. Tais solventes para os fins da invenção não podem interferir na atividade biológica do soluto. O especialista apreciará que os solvatos farmacologicamente aceitáveis podem ser formados para compostos cristalinos em que moléculas de solvente são incorporadas na rede cristalina durante a cristalização. As moléculas de solvente incorporadas podem ser moléculas de água ou não aquosas, tais como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina e moléculas de acetato de etila. A rede cristalina incorporada em moléculas de água é tipicamente referida como "hidratos". Os hidratos incluem hidratos estequiométricos, bem como composições contendo quantidades variáveis de água. A presente invenção inclui todos esses solvatos.

[00114] Também é notado que alguns compostos podem formar tautômeros. "Tautômeros" se referem a compostos que são formas intercambiáveis de uma estrutura composta particular, e que variam no deslocamento de átomos de hidrogênio e elétrons. Assim, duas estruturas

podem estar em equilíbrio através do movimento de elétrons e um átomo (geralmente H). Por exemplo, enóis e cetonas são tautômeros porque são rapidamente interconvertidos por tratamento com ácido ou base. Entende-se que todos os tautômeros e misturas de tautômeros dos compostos da presente invenção estão incluídos no escopo dos compostos da presente invenção.

[00115] Os compostos de fórmula I podem estar na forma de um sal. Tipicamente, os sais da presente invenção são sais farmacologicamente aceitáveis. Sais englobados dentro do termo "sais farmacologicamente aceitáveis" se referem a sais não tóxicos dos compostos desta invenção. Para uma revisão sobre sais adequados, ver, por exemplo, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1 a 19. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados podem incluir sais de adição de ácido. Um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável pode ser formado por reação de um composto de Fórmula I com um ácido inorgânico ou orgânico adequado (tal como bromídrico, clorídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, p-toluenossulfônico, benzenossulfônico, metanossulfônico, etanossulfônico, naftalenossulfônico, tal como 2-naftalenossulfônico), opcionalmente em um solvente adequado, tal como um solvente orgânico, para dar o sal que é normalmente isolado, por exemplo, por cristalização e filtração. Um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável de um composto de Fórmula I pode ser, por exemplo, um sal bromidrato, cloridrato, sulfato, nitrato, fosfato, p-toluenossulfonato, benzenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato ou naftalenossulfonato (por exemplo, 2-naftalenossulfonato). Outros sais não farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, os trifluoroacetatos podem ser utilizados, por exemplo, no isolamento de compostos da invenção, e estão incluídos no escopo desta invenção.

[00116] A invenção inclui no seu escopo todas as formas estequiométricas e não estequiométricas possíveis dos compostos de Fórmula I.

[00117] Embora seja possível que, para utilização em terapia, o composto da invenção possa ser administrado como o composto químico bruto, é possível apresentar o composto da invenção como o ingrediente ativo em uma composição farmacêutica. Tais composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica e compreendem pelo menos um composto ativo. Consequentemente, a invenção fornece ainda composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. O(s) excipiente(s) deve(m) ser aceitável(is) no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não prejudicial para o seu receptor. De acordo com outro aspecto da invenção, é também fornecido um processo para a preparação de uma composição farmacêutica incluindo o agente, ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. A composição farmacêutica pode ser utilizada no tratamento e/ou profilaxia de qualquer uma das condições aqui descritas.

[00118] Geralmente, o composto da invenção é administrado em uma quantidade farmacêuticamente eficaz. A quantidade do composto realmente administrado será tipicamente determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto real administrado, a idade, o peso e a resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente e semelhantes. As composições farmacêuticas podem ser apresentadas em formas de dose unitária contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo por dose unitária. O termo "formas de dosagem unitária" se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado, veículo ou transportador. Formas de dosagem unitária típicas

incluem ampolas ou seringas pré-cheias, pré-medidas das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou semelhantes no caso de composições sólidas.

[00119] As composições de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose diária ou sub-dose, ou uma fração apropriada da mesma, de um ingrediente ativo. Essas doses unitárias podem, portanto, ser administradas uma vez ou mais de uma vez por dia. Tais composições farmacêuticas podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica.

[00120] As composições farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por qualquer via apropriada, por exemplo, oral (incluindo bucal ou sublingual), retal, inalada, intranasal, tópica (incluindo bucal, sublingual ou transdérmica), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intradérmica). Tais composições podem ser preparadas por qualquer método conhecido na técnica farmacêutica, por exemplo, associando o ingrediente ativo ao(s) veículo(s) ou excipiente(s).

[00121] Composições farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, tais como cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas ou chicotes comestíveis; ou emulsões líquidas óleo-em-água ou emulsões líquidas água-em-óleo.

[00122] Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente ativo do fármaco pode ser combinado com um excipiente inerte farmacêuticamente aceitável não tóxico oral, tal como etanol, glicerol, água e semelhantes. Os pós são preparados reduzindo o composto a um tamanho fino adequado e misturando com um excipiente farmacêutico similarmente preparado, tal como um carboidrato comestível, como, por exemplo, amido ou manitol. O agente aromatizante, conservante, dispersante e corante também pode estar presente.

[00123] As cápsulas são feitas preparando uma mistura em pó, como descrito acima, e enchendo as bainhas de gelatina formadas. Excipientes incluindo deslizantes e lubrificantes, tais como sílica coloidal, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietilenoglicol sólido podem ser adicionados à mistura em pó antes da operação de enchimento. Um agente desintegrante ou solubilizante, tal como ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, pode também ser adicionado para melhorar a disponibilidade do medicamento quando a cápsula é ingerida.

[00124] Além disso, quando desejado ou necessário, os excipientes incluindo aglutinantes, deslizantes, lubrificantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes desintegrantes e agentes corantes adequados podem também ser incorporados na mistura. Ligantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glicose ou beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras e semelhantes. Os lubrificantes utilizados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e semelhantes. Os desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana e semelhantes. Os comprimidos são formulados, por exemplo, preparando uma mistura em pó, granulando ou comprimindo, adicionando um lubrificante e desintegrante e prensando em comprimidos. Uma mistura em pó é preparada misturando o composto, adequadamente triturado, com um diluente ou base como descrito acima e, opcionalmente, com um aglutinante, tal como carboximetilcelulose, um aliginato, gelatina ou polivinilpirrolidona, um retardante de solução, tal como parafina, um acelerador de reabsorção, tal como um sal quaternário e/ou um agente de absorção, tal como bentonita, caulim ou fosfato dicálcico. A mistura em pó pode ser granulada molhando com um ligante, tal como xarope, pasta de amido, mucilagem de acácia ou soluções de materiais

celulósicos ou poliméricos e forçando através de uma tela. Como alternativa à granulação, a mistura em pó pode ser passada através da máquina de comprimidos e o resultado são balas formadas imperfeitamente quebradas em grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados para evitar que se colem aos moldes de formação de comprimidos por meio da adição de ácido esteárico, um sal estearato, talco ou óleo mineral. A mistura lubrificada é então comprimida em comprimidos. Os compostos da presente invenção podem também ser combinados com um veículo inerte de fluxo livre e comprimidos em comprimidos diretamente, sem passar pelas etapas de granulação ou de agitação. Pode ser fornecido um revestimento protetor claro ou opaco que consiste em um revestimento de goma-laca de selagem, um revestimento de açúcar ou material polimérico e um revestimento de cera de polimento. Corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para distinguir diferentes dosagens unitárias.

[00125] Fluidos orais, tais como solução, suspensões, xaropes e elixires podem ser preparados na forma de dosagem unitária de modo que uma dada quantidade contenha uma quantidade pré-determinada do composto. Os xaropes podem ser preparados dissolvendo o composto em uma solução aquosa adequadamente aromatizada, enquanto os elixires são preparados através da utilização de um veículo alcoólico não tóxico. As suspensões podem ser formuladas dispersando o composto em um veículo não tóxico. Podem também ser adicionados solubilizantes e emulsionantes, tais como álcoois isoestearílicos etoxilados e éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tais como óleo de hortelã-pimenta ou edulcorantes naturais ou sacarina ou outros edulcorantes artificiais e semelhantes.

[00126] Quando apropriado, as composições unitárias de dosagem para administração oral podem ser microencapsuladas. A composição também pode ser preparada para prolongar ou manter a liberação, por exemplo,

revestindo ou incorporando material particulado em polímeros, cera ou semelhantes.

[00127] Os compostos da invenção também podem ser administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossomas, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolipídios, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas. Composições farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser apresentadas como pensos discretos destinados a permanecer em contato íntimo com a epiderme do receptor durante um período de tempo prolongado.

[00128] Composições farmacêuticas adaptadas para administração tópica podem ser formuladas como unguentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, pulverizadores, aerossóis ou óleos.

[00129] Para tratamentos do olho ou outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, as composições são preferencialmente aplicadas como um unguento ou creme tópico. Quando formulado em um unguento, o ingrediente ativo pode ser utilizado com uma base de unguento parafínica ou miscível com água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado em um creme com uma base de creme de óleo-em-água ou uma base de água-em-óleo.

[00130] Composições farmacêuticas adaptadas para administrações tópicas no olho incluem gotas oculares em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, especialmente um solvente aquoso.

[00131] Composições farmacêuticas adaptadas para administração tópica na boca incluem drágeas, pastilhas e colutórios.

[00132] Composições farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser apresentadas como supositórios ou como enemas.

[00133] As formas de dosagem para administração nasal ou inalada podem ser convenientemente formuladas como aerossóis, soluções, gotas de suspensão, géis ou pós secos.

[00134] As composições para administração intranasal incluem composições aquosas administradas ao nariz por gotas ou por bomba pressurizada. Composições adequadas contêm água como diluente ou veículo para este fim. Composições para administração ao pulmão ou nariz podem conter um ou mais excipientes, por exemplo, um ou mais agentes de suspensão, um ou mais conservantes, um ou mais tensoativos, um ou mais agentes de ajuste de tonicidade, um ou mais co-solventes, e podem incluir componentes para controlar o pH da composição, por exemplo, um sistema tampão. Além disso, as composições podem conter outros excipientes, tais como antioxidantes, por exemplo, metabissulfito de sódio e agentes de mascaramento de sabor. As composições podem também ser administradas ao nariz ou a outras regiões do trato respiratório por nebulização. As composições intranasais podem permitir que os compostos de Fórmula I ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos sejam entregues a todas as áreas das cavidades nasais (o tecido alvo) e adicionalmente, podem permitir que os compostos de Fórmula I ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos permaneçam em contato com o tecido alvo durante períodos de tempo mais longos. Um regime de dosagem adequado para composições intranasais seria para o paciente inalar lentamente através do nariz subsequentemente à cavidade nasal ser limpa. Durante a inalação, a composição seria administrada a uma narina enquanto a outra é manualmente comprimida. Este procedimento seria então repetido para a outra narina. Tipicamente, uma ou duas pulverizações por narina seriam administradas pelo procedimento acima uma, duas ou três vezes por dia, idealmente uma vez por dia. De particular interesse são composições intranasais adequadas para administração uma vez por dia.

[00135] Os agentes de suspensão, se incluído, estarão tipicamente presentes em uma quantidade de 0,1 a 5% (p/p), tal como de 1,5% a 2,4% (p/p), com base no total peso da composição. Exemplos de agentes de suspensão farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, Avicel (celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio), carboximetilcelulose de sódio, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulose, goma de xantano, carbopol e polietilenoglicóis.

[00136] As composições para administração ao pulmão ou nariz podem conter um ou mais excipientes e podem ser protegidas da contaminação microbiana ou fúngica e do crescimento pela inclusão de um ou mais conservantes. Exemplos de agentes antimicrobianos ou conservantes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, compostos de amônio quaternário (por exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, cetrimida, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de lauralcônio e cloreto de miristil picolínio), agentes mercuriais (por exemplo, nitrato de fenilmercúrico, acetato de fenilmercúrico e timerosal), agentes alcoólicos (por exemplo, clorobutanol, álcool feniletílico e álcool benzílico), ésteres antibacterianos (por exemplo, ésteres de ácido para-hidroxibenzóico), agentes quelantes como o edetato dissódico (EDTA) e outros agentes antimicrobianos, como clorexidina, clorocresol, ácido sórbico e sais dos mesmos (tais como sorbato de potássio) e polimixina. Exemplos de agentes antifúngicos ou conservantes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, benzoato de sódio, ácido sórbico, propionato de sódio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno. Os conservantes, se incluídos, podem estar presentes em uma quantidade de 0,001 a 1% (p/p), tal como de 0,015% a 0,5% (p/p) com base no peso total da composição. Composições (por exemplo, em que pelo menos um composto está em suspensão) podem incluir um ou mais tensoativos que funcionam para facilitar a dissolução das partículas de medicamento na fase aquosa da composição. Por exemplo, a

quantidade de tensoativo utilizada é uma quantidade que não provoca formação de espuma durante a mistura. Exemplos de tensoativos farmacologicamente aceitáveis incluem álcoois graxos, ésteres e éteres, tais como monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (Polissorbato 80), éteres de macrogol e poloxâmeros. O tensoativo pode estar presente em uma quantidade entre cerca de 0,01 e 10% (p/p), tal como entre 0,01 e 0,75% (p/p), por exemplo, cerca de 0,5% (p/p), com base no peso total da composição.

[00137] Um ou mais agentes de ajuste de tonicidade podem ser incluídos para alcançar a tonicidade com fluidos corporais, por exemplo, fluidos da cavidade nasal, resultando em níveis reduzidos de irritação. Exemplos de agentes de ajuste de tonicidade farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, cloreto de sódio, dextrose, xilitol, cloreto de cálcio, glicose, glicerina e sorbitol. Um agente de ajuste de tonicidade, se presente, pode ser incluído em uma quantidade de 0,1 a 10% (p/p), tal como de 4,5 a 5,5% (p/p), por exemplo, cerca de 5,0% (p/p), com base no peso total da composição.

[00138] As composições da invenção podem ser tamponadas pela adição de agentes tampão adequados, tais como citrato de sódio, ácido cítrico, trometamol, fosfatos, tais como fosfato dissódico (por exemplo, as formas dodeca-hidratada, heptahidratada, di-hidratada e anidra) ou fosfato de sódio e misturas dos mesmos.

[00139] Um agente tamponante, se presente, pode ser incluído em uma quantidade de 0,1 a 5% (p/p), por exemplo, 1 a 3% (p/p) com base no peso total da composição.

[00140] Exemplos de agentes mascaradores de sabor incluem sucralose, sacarose, sacarina ou um sal da mesma, frutose, dextrose, glicerol, xarope de milho, aspartame, acessulfame-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirrizinato de amônio, taumatina, neotame, manitol, mentol, óleo de eucalipto, cânfora, um agente aromatizante natural, um agente aromatizante

artificial e combinações dos mesmos.

[00141] Um ou mais co-solventes podem ser incluídos para auxiliar a solubilidade dos compostos do medicamento e/ou outros excipientes. Exemplos de co-solventes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, propilenoglicol, dipropilenoglicol, etilenoglicol, glicerol, etanol, polietilenoglicóis (por exemplo, PEG300 ou PEG400) e metanol. Em uma modalidade, o co-solvente é propilenoglicol.

[00142] Os co-solventes, se presentes, podem ser incluídos em uma quantidade de 0,05 a 30% (p/p), tal como de 1 a 25% (p/p), por exemplo, de 1 a 10 % (p/p) com base no peso total da composição.

[00143] As composições para administração inalada incluem misturas aquosas, orgânicas ou aquosas/orgânicas, pó seco ou composições cristalinas administradas ao trato respiratório por bomba pressurizada ou inalador, por exemplo, inaladores de pó seco de reservatório, inaladores de pó seco de dose unitária, inaladores de pó seco de doses múltiplas calibradas, inaladores nasais ou inaladores de aerossol pressurizados, nebulizadores ou insufladores. As composições adequadas contêm água como diluente ou veículo para este fim e podem ser fornecidas com excipientes convencionais, tais como agentes tamponantes, agentes modificadores da tonicidade e semelhantes. As composições aquosas também podem ser administradas ao nariz e a outras regiões do trato respiratório por nebulização. Tais composições podem ser soluções ou suspensões aquosas ou aerossóis fornecidos a partir de embalagens pressurizadas, tais como um inalador de dose calibrada, com a utilização de um propulsor liquefeito adequado.

[00144] Composições para administração tópica ao nariz (por exemplo, para o tratamento de rinite) ou ao pulmão, incluem composições de aerossol pressurizadas e composições aquosas distribuídas nas cavidades nasais por bomba pressurizada. As composições que não são pressurizadas e são adequadas para administração tópica à cavidade nasal são de particular

interesse. Composições adequadas contêm água como diluente ou veículo para este fim. As composições aquosas para administração ao pulmão ou nariz podem ser fornecidas com excipientes convencionais, tais como agentes tamponantes, agentes modificadores de tonicidade e semelhantes. Composições aquosas podem também ser administradas ao nariz por nebulização.

[00145] Um dispensador de fluido pode tipicamente ser usado para distribuir uma composição fluida para as cavidades nasais. A composição fluida pode ser aquosa ou não aquosa, mas tipicamente aquosa. Tal dispensador de fluido pode ter um bocal distribuidor ou orifício de distribuição através do qual uma dose calibrada da composição de fluido é dispensada por aplicação de uma força aplicada pelo usuário a um mecanismo de bomba do dispensador de fluido. Esses dispensadores de fluido são geralmente providos de um reservatório de múltiplas doses calibradas da composição fluida, sendo as doses dispensáveis após atuações sequenciais da bomba. O bico ou orifício de distribuição pode ser configurado para inserção nas narinas do usuário para distribuição por pulverização da composição do fluido para a cavidade nasal.

[00146] Composições de pó seco para entrega tópica ao pulmão por inalação podem, por exemplo, ser apresentadas em cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou bolhas de, por exemplo, folha de alumínio laminado, para utilização em um inalador ou insuflador. As composições de mistura em pó contêm geralmente uma mistura em pó para inalação do composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e uma base de pó adequada (substância transportadora/diluente/excipiente), tal como mono-, di- ou polissacáridos (por exemplo, lactose ou amido). As composições de pós secos podem também incluir, além do fármaco e veículo, outro excipiente (por exemplo, um agente ternário, tal como um éster de açúcar, por exemplo, octaacetato de celobiose, estearato de cálcio ou estearato

de magnésio.

[00147] As composições farmacêuticas adaptadas para administração parental incluem soluções para injeção estéreis aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a composição isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As composições podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou doses múltiplas, por exemplo, ampolas e frascos selados, e podem ser armazenados em uma condição liofilizada requerendo apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes de usar. Soluções e suspensões para injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis.

[00148] Deve ser entendido que, além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as composições podem incluir outros agentes convencionais na técnica, levando-se em conta o tipo de formulação em questão, por exemplo, aqueles adequados para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

[00149] Os compostos de Fórmula I e os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos podem também ser formulados com outros adjuvantes para modular a sua atividade. Tais composições podem conter anticorpo(s) ou fragmento(s) de anticorpo ou um componente antigênico incluindo, mas não limitado a, proteína, DNA, bactérias vivas ou mortas e/ou vírus ou partículas semelhantes a vírus, em conjunto com um ou mais componentes com atividade adjuvante incluindo, mas não se limitando a, sais de alumínio, emulsões de óleo e água, proteínas de choque térmico, preparações e derivados de lipídio A, glicolipídios, outros agonistas de TLR, tais como DNA CpG ou agentes semelhantes, citocinas, tais como GM-CSF ou IL-12 ou agentes semelhantes.

[00150] Uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente dependerá de um número de fatores incluindo, por exemplo, a idade e o peso do indivíduo, a condição precisa que requer tratamento e sua gravidade, a natureza da formulação e a via de administração e, em última instância, ficará a critério do médico ou veterinário assistente. Em particular, o indivíduo a ser tratado é um mamífero, particularmente um humano.

[00151] O agente pode ser administrado em uma dose diária. Esta quantidade pode ser administrada em uma dose única por dia ou mais usualmente em um número (tal como dois, três, quatro, cinco ou seis) de subdoses por dia, de tal modo que a dose diária total seja a mesma.

[00152] Adequadamente, a quantidade do composto da invenção administrada de acordo com a presente invenção será uma quantidade selecionada de cerca de 0,01 mg a cerca de 1 g por dia (calculada como o composto livre ou sem sal).

[00153] Os compostos de fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos podem ser empregados isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos. Os compostos de Fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos e os outros agentes farmacologicamente ativos podem ser administrados em conjunto ou separadamente e, quando administrados separadamente, a administração pode ocorrer simultaneamente ou sequencialmente, em qualquer ordem, por qualquer via conveniente em composições farmacêuticas separadas ou combinadas. As quantidades do(s) composto(s) de Fórmula I ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos e os outros agentes farmacologicamente ativos e os tempos relativos de administração serão selecionados de modo a alcançar o efeito terapêutico combinado desejado. O(s) composto(s) de Fórmula I ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos e outro(s) agente(s) terapêutico(s) podem ser empregados em combinação por administração simultaneamente em uma composição

farmacêutica unitária incluindo ambos os compostos. Alternativamente, a combinação pode ser administrada separadamente em composições farmacêuticas separadas, cada uma incluindo um dos compostos de um modo sequencial em que, por exemplo, o composto da invenção é administrado primeiro e o outro em segundo e vice-versa. Tal administração sequencial pode ser próxima no tempo (por exemplo, simultaneamente) ou remota no tempo. Além disso, não importa se os compostos são administrados na mesma forma de dosagem, por exemplo, um composto pode ser administrado topicamente e o outro composto pode ser administrado oralmente. Adequadamente, ambos os compostos são administrados oralmente.

[00154] As combinações podem ser apresentadas como um kit de combinação. Pelo termo "kit de combinação" ou "kit de partes", como aqui utilizado, entende-se a composição farmacêutica ou composições que são utilizadas para administrar a combinação de acordo com a invenção. Quando ambos os compostos são administrados simultaneamente, o kit de combinação pode conter ambos os compostos em uma única composição farmacêutica, tal como um comprimido, ou em composições farmacêuticas separadas. Quando os compostos não são administrados simultaneamente, o kit de combinação conterá cada composto em composições farmacêuticas separadas, quer em um único pacote, quer em composições farmacêuticas separadas, em embalagens separadas. O kit de combinação também pode ser fornecido com instruções, como instruções de dosagem e administração. Tais instruções de dosagem e administração podem ser do tipo que são fornecidas a um médico, por exemplo, por um rótulo de produto farmacêutico, ou podem ser do tipo que é fornecido por um médico, tal como instruções para um paciente.

[00155] Quando a combinação é administrada separadamente de uma maneira sequencial em que uma é administrada primeiro e a outra em segundo ou vice-versa, tal administração sequencial pode estar próxima no tempo ou remota no tempo. Por exemplo, a administração do outro agente vários

minutos a várias dezenas de minutos após a administração do primeiro agente, e a administração do outro agente várias horas a vários dias após a administração do primeiro agente estão incluídas, em que o lapso de tempo não é limitado. Por exemplo, um agente pode ser administrado uma vez por dia, e o outro agente pode ser administrado 2 ou 3 vezes por dia, ou um agente pode ser administrado uma vez por semana, e o outro agente pode ser administrado uma vez por dia e semelhantes. Será claro para uma pessoa versada na técnica que, quando apropriado, os outros ingredientes terapêuticos podem ser utilizados na forma de sais, por exemplo, como sais de metal alcalino ou amina ou como sais de adição de ácido, ou pró-fármacos, ou como ésteres, por exemplo, ésteres de alquila inferior, ou como solvatos, por exemplo hidratos, para otimizar a atividade e/ou estabilidade e/ou características físicas, tais como solubilidade, do ingrediente terapêutico. Será claro também que, quando apropriado, os ingredientes terapêuticos podem ser usados na forma opticamente pura.

[00156] Quando combinados na mesma composição, será reconhecido que os dois compostos devem ser estáveis e compatíveis entre si e com os outros componentes da composição e podem ser formulados para administração. Quando formulados separadamente, podem ser fornecidos em qualquer composição conveniente, convenientemente, de um modo conhecido para tais compostos na técnica.

[00157] Quando o composto de Fórmula I é usado em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra a mesma doença, condição ou distúrbio, a dose de cada composto pode diferir daquela quando o composto é usado sozinho. Doses apropriadas serão prontamente apreciadas pelas pessoas versadas na técnica.

[00158] Em uma modalidade, o paciente nos métodos e usos da presente invenção é um mamífero. Em outra modalidade, o paciente é um humano. Os compostos da invenção são úteis no tratamento de doenças e

condições nas quais a modulação de STING é benéfica, incluindo câncer. Como moduladores da resposta imunológica, os compostos de Fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos podem também ser úteis, isolados, em combinação ou como adjuvantes, no tratamento de doenças e condições nas quais a modulação de STING é benéfica.

[00159] Em um aspecto, a doença ou condição a ser tratada é câncer. Exemplos de doenças cancerígenas e condições em que um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, podem ter efeitos antitumorais potencialmente benéficos incluem cânceres do pulmão, osso, pâncreas, pele, cabeça, pescoço, útero, ovários, estômago, cólon, mama, esôfago, intestino delgado, intestino, sistema endócrino, glândula tireoide, glândula paratireoide, glândula suprarrenal, uretra, próstata, pênis, testículos, ureter, bexiga, rim ou fígado; câncer retal; câncer da região anal; carcinomas das trompas de Falópio, endométrio, colo do útero, vagina, vulva, pélvis renal, células renais; sarcoma de tecido mole; mixoma; rhabdomioma; fibroma; lipoma; teratoma; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiossarcoma; hemangioma; hepatoma; fibrossarcoma; condrosarcoma; mieloma; leucemia crônica ou aguda; linfomas linfocíticos; linfoma primário do SNC; neoplasias do SNC; tumores do eixo vertebral; carcinomas de células escamosas; sarcoma sinovial; mesoteliomas malignos da pleura; glioma do tronco cerebral; adenoma hipofisário; adenoma brônquico; hamartoma condromatoso; insetelioma; Doença de Hodgkin; ou uma combinação de um ou mais dos cânceres anteriores.

[00160] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para utilização no tratamento de câncer.

[00161] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um

composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00162] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento do câncer.

[00163] Um composto da invenção pode ser empregado com outros métodos terapêuticos de tratamento de câncer, por exemplo, em terapia antineoplásica, terapia de combinação com inibidores de *checkpoint* imunológico, outros agentes quimioterápicos, hormonais, anticorpos, assim como tratamentos cirúrgicos e/ou de radiação.

[00164] Inibidores do *checkpoint* imunológico, tais como anticorpos humanizados contra PD-1, PD-L1 e CTLA4, mostraram recentemente ser altamente bem sucedidos no tratamento de vários tipos de câncer metastático, incluindo melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células renais e câncer da bexiga (Sharma e Allison, 2015, Science 348, 56). No entanto, ainda apenas uma pequena porcentagem de pacientes com câncer se beneficia das terapias de inibidor de *checkpoint*, em parte porque um número insuficiente de células imunes antitumorais, como as células T CD8, é gerado e/ou infiltrado nos tumores. A ativação da via cGAS-STING ativa a imunidade antitumoral, incluindo a produção e infiltração de células T CD8 específicas do tumor. Portanto, espera-se que os análogos do cGAMP funcionem sinergicamente com os inibidores do *checkpoint* imunológico e que as terapias combinadas trarão benefícios terapêuticos para uma porcentagem maior de pacientes com câncer.

[00165] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e pelo menos um inibidor de *checkpoint* imunológico.

[00166] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um

sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um inibidor de *checkpoint* imunológico para utilização em terapia.

[00167] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um inibidor de *checkpoint* imunológico para utilização no tratamento de câncer.

[00168] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um inibidor de *checkpoint* imunológico na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[00169] Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer, compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um inibidor de *checkpoint* imunológico.

[00170] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pelo menos um inibidor de *checkpoint* imunológico e um ou mais de veículos, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[00171] A radiação dos tumores, especialmente a radiação de alta dose, tal como a terapia de radiação do corpo estereotático (SBRT), mata as células tumorais com um alto grau de precisão. Células tumorais mortas não apenas fornecem antígenos tumorais para gerar células T citotóxicas específicas para tumores, mas também liberam DNA tumoral em células apresentadoras de antígenos para ativar a via cGAS-STING (Deng *et al.*, 2014, *Immunity* 41, 843). Portanto, espera-se que os análogos do cGAMP funcionem

sinergicamente com as terapias de radiação para beneficiar uma maior porcentagem de pacientes com câncer.

[00172] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com terapia de radiação, tal como SBRT.

[00173] Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com terapia de radiação, tal como SBRT para utilização no tratamento de câncer.

[00174] Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece o uso de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com terapia de radiação, tal como SBRT na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[00175] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer, compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com radioterapia, como SBRT.

[00176] Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais veículos, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis, em combinação com terapia de radiação, tal como SBRT para o tratamento do câncer.

[00177] Os agentes antineoplásicos incluem compostos químicos e anticorpos que matam as células tumorais inibindo o ciclo celular, a transdução de sinal, o metabolismo do DNA e a angiogênese e/ou

promovendo danos no DNA, apoptose e necrose. Esses agentes compreendem a maior classe de moléculas atualmente utilizadas para terapias contra o câncer. Os agentes antineoplásicos matam seletivamente as células tumorais, embora muitos deles também matem células normais, gerando efeitos colaterais graves. O processamento de antígenos associados a células tumorais mortas por células apresentadoras de antígenos conduz geração de células T citotóxicas específicas para tumores. Este processo pode ser aprimorado pelos análogos do cGAMP. Portanto, a combinação de análogos de cGAMP com agentes antineoplásicos provavelmente gera efeitos sinérgicos que beneficiam uma porcentagem maior de pacientes.

[00178] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico.

[00179] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico para utilização em terapia.

[00180] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico para utilização no tratamento do câncer.

[00181] Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece o uso de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[00182] Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer, compreendendo: administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma

composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico.

[00183] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pelo menos um agente antineoplásico, e um ou mais veículos, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[00184] Qualquer agente antineoplásico que tenha atividade versus um tumor suscetível a ser tratado pode ser utilizado na combinação. Agentes antineoplásicos típicos úteis incluem agentes antimicrotúbulos, tais como diterpenoides e alcaloides de vinca; complexos de coordenação de platina; agentes alquilantes, tais como mostardas de nitrogênio, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas e triazenos; agentes antibióticos, tais como antraciclinas, actinomicinas e bleomicinas; inibidores de topoisomerase II, tais como epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tais como análogos de purina e pirimidina e compostos antifolato; inibidores de topoisomerase I, tais como camptotecinas; hormônios e análogos hormonais; inibidores da via de transdução de sinal; inibidores de angiogênese de tirosina não receptora; agentes imunoterapêuticos; agentes pró-apoptóticos; e inibidores de sinalização do ciclo celular.

[00185] Os agentes antimicrotúbulos ou antimetabólicos são agentes específicos de fase ativos contra os microtúbulos de células tumorais durante a fase de mitose ou M do ciclo celular. Exemplos de agentes antimicrotúbulos incluem diterpenoides e alcaloides de vinca.

[00186] Os diterpenoides, que são derivados de fontes naturais, são agentes antineoplásicos específicos de fase que operam nas fases G2/M do ciclo celular. Acredita-se que os diterpenoides estabilizem a subunidade da  $\alpha$ -tubulina dos microtúbulos, ligando-se a essa proteína. A desmontagem da

proteína parece então ser inibida com a mitose sendo parada e depois a morte celular. Exemplos de diterpenoides incluem o paclitaxel e o seu análogo docetaxel.

[00187] Os alcaloides de vinca são agentes antineoplásicos específicos de fase derivados da planta pervinca. Os alcaloides da vinca atuam na fase M (mitose) do ciclo celular, ligando-se especificamente à tubulina. Conseqüentemente, a molécula de tubulina ligada é incapaz de polimerizar em microtúbulos. Acredita-se que a mitose seja interrompida em metafase com a morte celular após a mitose. Exemplos de alcaloides de vinca incluem vinblastina, vincristina e vinorelbina.

[00188] Complexos de coordenação de platina são agentes anticâncer não específicos da fase, que são interativos com o DNA. Os complexos de platina entram nas células tumorais, descarregam, aquacionam e formam ligações cruzadas intra e interfitas com o DNA causando efeitos biológicos adversos ao tumor. Exemplos de complexos de coordenação de platina incluem oxaliplatina, cisplatina e carboplatina.

[00189] Agentes alquilantes são agentes específicos anticâncer de não fase e eletrófilos fortes. Tipicamente, os agentes alquilantes formam ligações covalentes, por alquilação, a DNA através de porções nucleofílicas da molécula de DNA, tais como grupos fosfato, amino, sulfidril, hidroxila, carboxila e imidazol. Tal alquilação interrompe a função do ácido nucleico levando à morte celular. Exemplos de agentes alquilantes incluem mostardas de nitrogênio, tais como ciclofosfamida, melfalano e clorambucilo; sulfonatos de alquila, tais como bussulfano; nitrosoureas, tais como carmustina; e triazenos, tais como dacarbazina.

[00190] Os antineoplásicos antibióticos são agentes não específicos de fase, que se ligam ou se intercalam com o DNA. Tipicamente, tal ação resulta em complexos de DNA estáveis ou quebra de fita, o que perturba a função ordinária dos ácidos nucleicos levando à morte celular. Exemplos de agentes

antineoplásicos antibióticos incluem actinomicinas, tais como dactinomicina, antrocielinas, tais como daunorrubicina e doxorubicina; e bleomicinas.

[00191] Os inibidores de topoisomerase II incluem epipodofilotoxinas. As epipodofilotoxinas são agentes antineoplásicos específicos de fase derivados da planta de mandrágora. As epipodofilotoxinas tipicamente afetam as células nas fases S e G2 do ciclo celular, formando um complexo ternário com a topoisomerase II e o DNA, causando quebras na fita de DNA. As quebras da fita se acumulam e a morte celular segue. Exemplos de epipodofilotoxinas incluem etoposide e teniposide.

[00192] Os agentes neoplásicos antimetabólitos são agentes antineoplásicos específicos de fase que atuam na fase S (síntese de DNA) do ciclo celular inibindo a síntese de DNA ou inibindo a síntese de base de purina ou pirimidina e limitando assim a síntese de DNA. Conseqüentemente, a fase S não prossegue e a morte celular segue. Exemplos de agentes antineoplásicos antimetabólicos incluem fluorouracil, metotrexato, citarabina, mecaptapurina, tioguanina e gemcitabina.

[00193] As camptotecinas, incluindo camptotecina e os derivados da camptotecina, estão disponíveis ou em desenvolvimento como inibidores da topoisomerase I. Acredita-se que a atividade citotóxica das camptotecinas esteja relacionada à sua atividade inibidora da topoisomerase I. Exemplos de camptotecinas incluem, mas não estão limitados a, irinotecan, topotecan e as várias formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20-camptotecina descritas abaixo.

[00194] Os hormônios e análogos hormonais são compostos úteis para o tratamento de cânceres nos quais há uma relação entre o(s) hormônio(s) e o crescimento e/ou a falta de crescimento do câncer. Exemplos de hormônios e análogos hormonais úteis no tratamento do câncer incluem adrenocorticosteroides, tais como prednisona e prednisolona, que são úteis no tratamento de linfoma maligno e leucemia aguda em crianças;

aminoglutetimida e outros inibidores de aromatase, tais como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano úteis no tratamento de carcinoma adrenocortical e carcinoma da mama dependente de hormônio contendo receptores de estrogênio; progestrinas, tais como acetato de megestrol úteis no tratamento de câncer da mama dependente de hormônios e carcinoma endometrial; estrogênios e antiestrogênios, como fulvestrant, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona e 5 $\alpha$ -redutases, tais como finasterida e dutasterida, úteis no tratamento de carcinoma da próstata e hipertrofia benigna da próstata; anti-estrogênios, tais como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno, bem como moduladores seletivos do receptor de estrogênios (SERMS) úteis no tratamento de carcinoma da mama dependente de hormônios e outros cânceres suscetíveis; e hormônio de liberação de gonadotropina (GnRH) e seus análogos que estimulam a liberação do hormônio luteinizante (LH) e/ou hormônio estimulante do folículo (FSH) para o tratamento do carcinoma prostático, por exemplo, agonistas e antagonistas de LHRH, tais como acetato de goserelina e luprole.

[00195] Os inibidores da via de transdução de sinal são aqueles inibidores que bloqueiam ou inibem um processo químico que provoca uma alteração intracelular. Como aqui utilizado, esta alteração é a proliferação ou diferenciação celular. Inibidores de transdução de sinal úteis na presente invenção incluem inibidores de tirosina quinases receptoras, tirosina quinases não receptoras, bloqueadores de domínio SH2/SH3, serina/treonina quinases, fosfatidil inositol-3 quinases, sinalização de mioinositol e oncogenes de Ras.

[00196] Várias proteínas tirosina quinases catalisam a fosforilação de resíduos tirosílicos específicos em várias proteínas envolvidas na regulação do crescimento celular. Tais proteínas tirosina quinases podem ser amplamente classificadas como quinases receptoras ou não receptoras.

[00197] As tirosina quinases receptoras são proteínas

transmembranares com um domínio de ligação ao ligando extracelular, um domínio transmembranar e um domínio tirosina quinase. As tirosina quinases receptoras estão envolvidas na regulação do crescimento celular e são geralmente denominadas receptores do fator de crescimento. A ativação inapropriada ou descontrolada de muitas destas quinases, isto é, uma atividade aberrante do receptor do fator de crescimento da quinase, por exemplo, por sobre-expressão ou mutação, demonstrou resultar em um crescimento celular descontrolado. Por conseguinte, a atividade aberrante de tais quinases foi ligada ao crescimento de tecido maligno. Consequentemente, os inibidores de tais quinases podem fornecer métodos de tratamento do câncer. Os receptores do fator de crescimento incluem, por exemplo, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFr), receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinase com imunoglobulina e domínios de homologia de fator de crescimento epidérmico (TIE-2), fator de crescimento de insulina-I (IGFI), fator de estimulação de colônias de macrófagos (cfms), receptores de BTK, cck, cmet, fator de crescimento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB e TrkC) , receptores efrina (eph) e o proto-oncogene RET. Vários inibidores de receptores de crescimento estão em desenvolvimento e incluem antagonistas de ligandos, anticorpos, inibidores de tirosina quinase e oligonucleotídeos anti-sentido. Receptores do fator de crescimento e agentes que inibem a função do receptor do fator de crescimento são descritos, por exemplo, em Kath, John C, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10 (6): 803 a 818; Shawver *et al.* *DDT* Vol 2, No. 2 Fevereiro 1997; e Lofts, F.J. *et al* em "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Câncer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul e Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

[00198] As tirosina quinases que não são quinases receptoras do fator de crescimento são designadas por tirosina quinases não receptoras. As

tirosina quinases não receptoras úteis na presente invenção, que são alvos ou alvos potenciais de drogas anticancerígenas, incluem cSrc, Lck, Fyn, Sim, Jak, cAbl, FAK (quinase de adesão focal), tirosina quinase de Brutons e Bcr-Abl. Tais quinases não receptoras e agentes que inibem a função de tirosina quinase não receptora são descritos, por exemplo, em Sinh, S. e Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 a 480; e Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Anise anual de Immunology*. 15: 371 a 404.

[00199] Os bloqueadores do domínio SH2/SH3 são agentes que interrompem a ligação ao domínio SH2 ou SH3 em uma variedade de enzimas ou proteínas adaptadoras incluindo a subunidade PI3-K p85, quinases da família Src, moléculas adaptadoras (She, Crk, Nek, Grb2) e Ras- GAP. Os domínios SH2/SH3 como alvos para fármacos anticâncer são discutidos em Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34 (3) 125 a 132.

[00200] Os inibidores de serina/treonina quinases incluem bloqueadores da cascata de quinase MAP que incluem bloqueadores de Raf quinases (rafk), quinase regulada extracelular ou mitógeno (M EKs) e quinases reguladas extracelulares (ERKs); e bloqueadores de membros da família da proteína quinase C incluindo bloqueadores de PKCs (alfa, beta, gama, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Famílias da quinase I kB (I KKa, I K Kb), quinases da família PKB, membros da família da akt quinase e quinases do receptor beta do TGF. Tais serina/treonina quinases e seus inibidores são descritos, por exemplo, em Yamamoto, T. *et al.*, (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799 a 803; Brodt, P. *et al.* (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101 a 1107; Massague, J. e Weis Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27: 41 a 64; Philip, P.A.; e Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3 a 27; Lackey, K. *et al.* *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223 a 226; Patente No. US 6.268.391; e Martinez-lacaci, L, *et al.*, *Int. J. Cancer* (2000), 88 (1), 44 a 52.

[00201] Inibidores de membros da família da fosfatidil inositol-3-quinase incluindo bloqueadores de PI3-quinase, ATM, DNA-PK e Ku também são úteis na presente invenção. Tais quinases são discutidas, por exemplo, em Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412 a 418; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301 a 3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry e Cell Biology*. 29 (7): 935 a 938; e Zhong, H. *et al.* *Câncer Res.*, (2000) 60 (6), 1541 a 1545.

[00202] Também são úteis na presente invenção inibidores de sinalização de mioinositol, tais como bloqueadores de fosfolipase C e análogos de mioinositol. Tais inibidores de sinal são descritos, por exemplo, em Powis, G. e Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman e David Kerr, CRC press 1994, Londres.

[00203] Outro grupo de inibidores da via de transdução de sinal são inibidores do oncogene Ras. Tais inibidores incluem inibidores de farnesiltransferase, geranyl-geranyl transferase e proteases CAAX, bem como oligonucleotídeos anti-sentido, ribozimas e imunoterapia. Demonstrou-se que tais inibidores bloqueiam a ativação ras em células contendo ras mutante de tipo selvagem, atuando desse modo como agentes antiproliferação. A inibição do oncogene Ras é discutida em Scharovsky, O.G., *et al.* (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7 (4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 a 102; e *BioChim. Biofísica Acta*, (1989) 1423 (3): 19 a 30.

[00204] Antagonistas de anticorpos para ligação ao ligando de quinase receptora também podem servir como inibidores de transdução de sinal. Este grupo de inibidores da via de transdução de sinal inclui a utilização de anticorpos humanizados para o domínio de ligação ao ligando extracelular das tirosina quinases receptoras. Exemplos incluem o anticorpo específico Imclone C225 EGFR (ver Green, M.C. *et al.*, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26 (4), 269 a 286);

Herceptin® erbB2 (ver Tyrosine Kinase Signalling in Breast Cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2 (3), 176 a 183); e o anticorpo específico para VEGFR2 de 2CB (ver Brekken, R.A. *et al.*, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a Monoclonal Anti-VEGF Antibody Blocks Tumor Growth in Mice, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117 a 5124).

[00205] Agentes antiangiogênicos, como os inibidores de angiogênese MEK não receptores, também podem ser úteis, bem como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular (por exemplo, o anticorpo antifator vascular de crescimento de células endoteliais bevacizumabe [Avastin™]), e compostos que funcionam por outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função integrina  $\alpha_3\beta_3$ , endostatina e angiostatina).

[00206] Em um aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico que é um agente antimicrotúbulo, complexo de coordenação de platina, agente alquilante, agente antibiótico, inibidor de topoisomerase II, antimetabólito, inibidor de topoisomerase I, hormônios e análogo hormonal, inibidor da via de transdução de sinal, inibidor de angiogênese de MEK de tirosina não receptora, agente imunoterapêutico, agente pró-apoptótico ou inibidor de sinalização de ciclo celular.

[00207] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico selecionado a partir de diterpenoides e alcaloides de vinca.

[00208] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma

composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico que é um complexo de coordenação de platina. Em uma modalidade, pelo menos um agente antineoplásico é paclitaxel, carboplatina ou vinorelbina.

[00209] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente antineoplásico que é um inibidor da via de transdução de sinal. Em uma modalidade, o inibidor da via de transdução de sinal é um inibidor de uma quinase de receptor de fator de crescimento VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC ou c-fms. Em outra modalidade, o inibidor da via de transdução de sinal é um inibidor de uma rafk de serina/treonina quinase, akt ou PKC-zeta. Em outra modalidade, o inibidor da via de transdução de sinal é um inibidor de uma tirosina quinase não receptora selecionada da família src de quinases. Em outra modalidade, o inibidor da via de transdução de sinal é um inibidor de c-src. Em outra modalidade, o inibidor da via de transdução de sinal é um inibidor do oncogene Ras selecionado a partir de inibidores da farnesil transferase e da geranilgeranil transferase. Em outra modalidade, o inibidor da via de transdução de sinal é um inibidor de uma serina/treonina quinase selecionada do grupo consistindo de PI3K. Em outra modalidade, o inibidor da via de transdução de sinal é um inibidor duplo de EGFr/erbB2, por exemplo, N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({2-(metanossulfonil)etil}amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina.

[00210] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um

agente antineoplásico que é um inibidor de sinalização do ciclo celular. Em uma modalidade, o inibidor de sinalização do ciclo celular é um inibidor de CDK2, CDK4 ou CDK6.

[00211] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica, como estabelecido nos esquemas abaixo e/ou nos exemplos específicos descritos abaixo. Em todos os métodos, é bem compreendido que os grupos protetores para grupos sensíveis ou reativos podem ser utilizados sempre que necessário, de acordo com os princípios gerais da química. Os grupos protetores são manipulados de acordo com métodos convencionais de síntese orgânica (T. W. Green e P.G. M. Wuts (1999) Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edição, John Wiley & Sons). Estes grupos são removidos em uma fase conveniente da síntese do composto utilizando métodos que são facilmente evidentes para as pessoas versadas na técnica. A seleção dos processos, bem como as condições de reação e a ordem de sua execução devem ser consistentes com a preparação de compostos de Fórmula I.

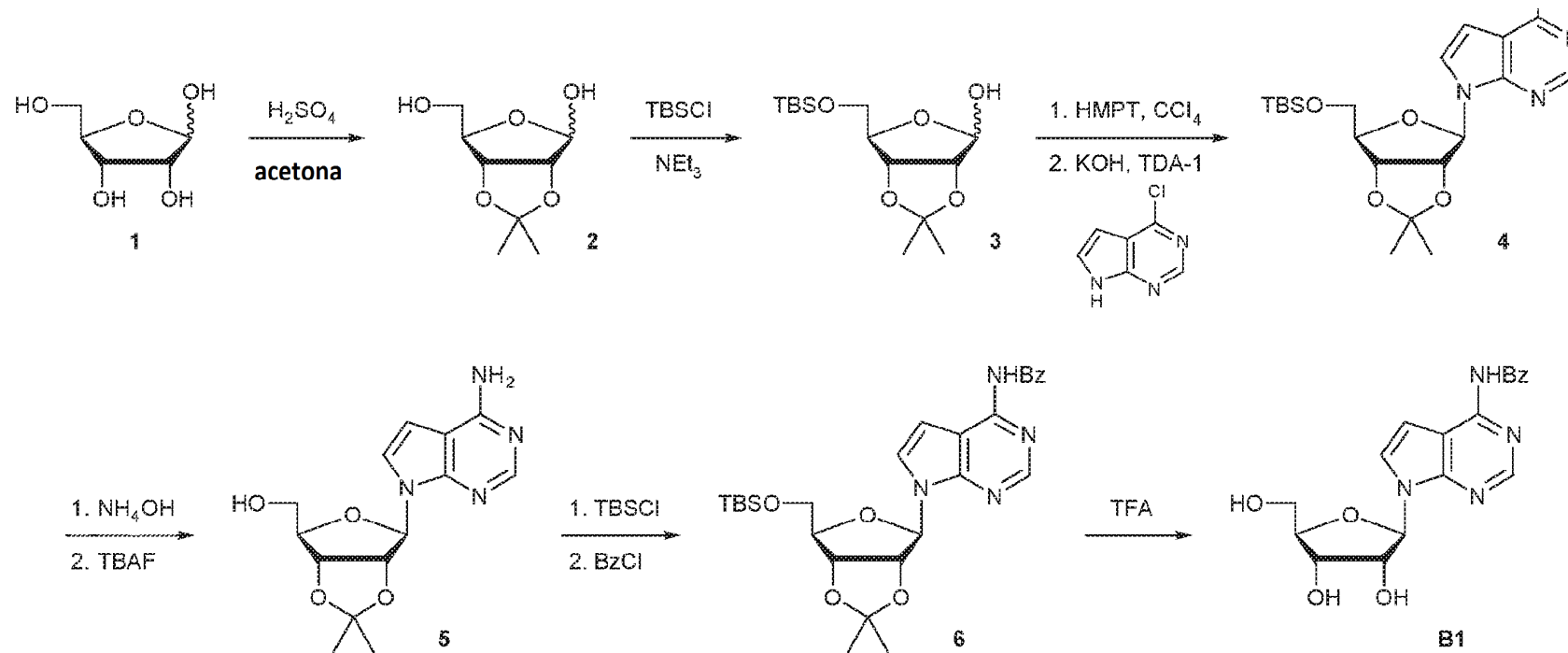
[00212] Entende-se que os exemplos e modalidades aqui descritas são apenas para fins ilustrativos e que várias modificações ou alterações à luz das mesmas serão sugeridas às pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas dentro do espírito e alcance deste pedido e escopo das reivindicações anexas.

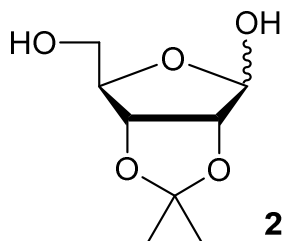
[00213] A seguinte lista fornece definições de certas abreviaturas como utilizadas aqui. Será reconhecido que a lista não é exaustiva, mas o significado daquelas abreviaturas não aqui abaixo definidas será prontamente aparente para as pessoas versadas na técnica: Ac é acetila; AcOH é ácido acético; Ac<sub>2</sub>O é anidrido acético; AIBN é 2,2'-azobisisobutironitrila; Bn é benzila; BSA é N,O-bis(trimetilsilil)acetamida; BSTFA é N,O-

bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida; Bu é butila; Bz é benzoíla; CAN é nitrato de amônio cérico; CE é 2-cianoetila; DCA é ácido dicloroacético; DCM é diclorometano; DDTT é 1,2,4-ditiazol-5-tiona; DEAD é azodicarboxilato de dietila; DIAD é azodicarboxilato de diisopropila; DIPEA é N,N-di-isopropiletilamina; DMAP é 4-(dimetilamino)piridina; DMF é N,N-dimetilformamida; DMOCP é 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano; DMSO é dimetilsulfóxido; DMTr é 4,4'-dimetoxitritila; EtOAc é acetato de etila; EtOH é etanol; HMPT é triamida hexametilfosforosa; HPLC é cromatografia líquida de alta eficiência; ibu é isobutirila; IBX é ácido 2-iodoxibenzoico; Imid é imidazol; o iPr é isopropila; KOH é hidróxido de potássio; Me é metila; MeCN é acetonitrila; MeOH é metanol; MTBE é éter metil tert-butílico; Ms é metanossulfonila; Pd/C é paládio em carvão ativado; NIS é N-iodossuccinimida; NPE é 2-(4-nitrofenil)etila; PE é éter de petróleo; Ph é fenila; PMB é p-metoxibenzila; PPh<sub>3</sub> é trifenilfosfina; Py é piridina; TBAF é o fluoreto de tetra-n-butilamônio; TBAI é o iodeto de tetrabutilamônio; TBDPS é tert-butildifenilsilila; TBHP é hidroperóxido de terc-butila; TBS é tert-butildimetilsilila; TCDI é 1,1'-tiocarbonildiimidazol; TDA-1 é tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina; TEA é trietilamina; Tf é trifluorometanossulfonila; TFA é ácido trifluoroacético; TFE é 2,2,2-trifluoroetila; THF é tetrahidrofurano; TIPS é tri-isopropilsilila; TLC é cromatografia em camada fina; TMS é trimetilsilila; TMSOTf é trifluorometanossulfonato de trimetilsilila; Tol é p-toluíla; Tr é tríade.

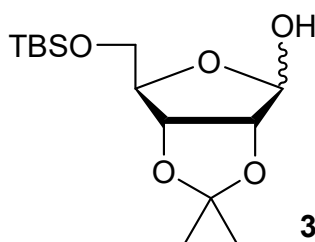
### **PREPARAÇÕES INTERMEDIÁRIAS**

## Preparação de B1:

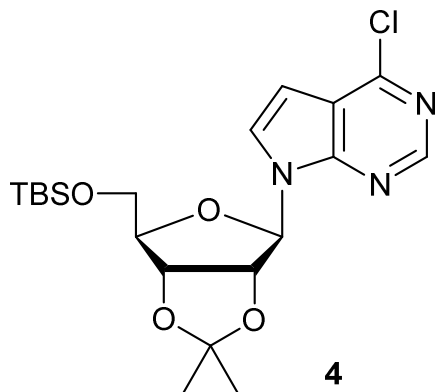


**Etapa 1: acetona 2**

[00214] A uma suspensão de D-Ribose (1) (160 g, 1,07 mol) em acetona (2,0 L) adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (10,7 g, 107 mmol, 5,8 mL) a 27°C gota a gota. Após agitação durante 12 horas, adiciona-se bicarbonato de sódio sólido (100 g). A mistura é então filtrada e o filtrado é concentrado para dar o bruto 2 (215,0 g).

**Etapa 2: éter silílico 3**

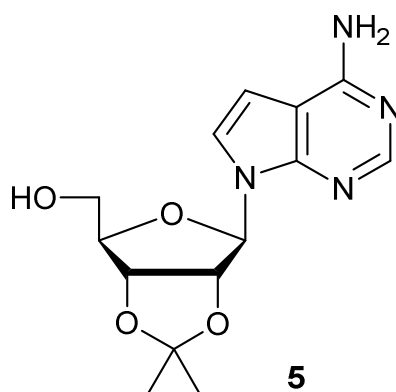
[00215] A uma solução de 2 bruto (215 g, 1,13 mol) em DCM (1,5 L) é adicionada TBSCl (170 g, 1,13 mol) e TEA (172 g, 1,69 mol) a 0°C. Após agitação a 27°C durante 12 horas, a mistura é filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/100 a 1/50) para dar 3 como um óleo incolor (285 g, 83% produção).

**Etapa 3: desazapurina 4**

[00216] A uma solução de 3 (60,0 g, 197,08 mmol) e tetracloreto de carbono (67,3 g, 438 mmol, 42 mL) em THF (1,2 L) é adicionado HMPT

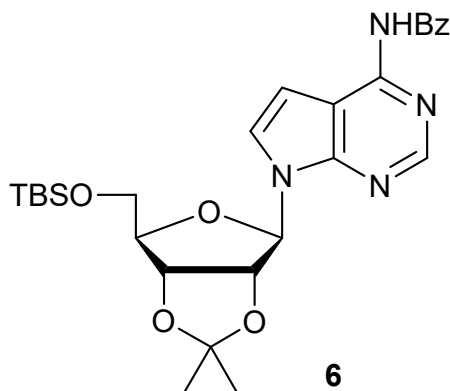
(63,0 g, 386 mmol, 70 mL) gota a gota em  $-78^{\circ}\text{C}$  e agitada a  $27^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. A outra solução de 6-cloro-7-desazapurina (24,2 g, 158 mmol) e KOH (16,6 g, 296 mmol) em MeCN (1,2 L) adiciona-se TDA-1 (6,37 g, 19,7 mmol) a  $27^{\circ}\text{C}$  seguido pela solução de THF obtida acima. Após agitação a  $27^{\circ}\text{C}$  durante 12 horas, a mistura reacional é filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/50 a 1/10) para dar 4 como um óleo amarelo (15,3 g, 18 % produção).

#### Etapa 4: adenina 5



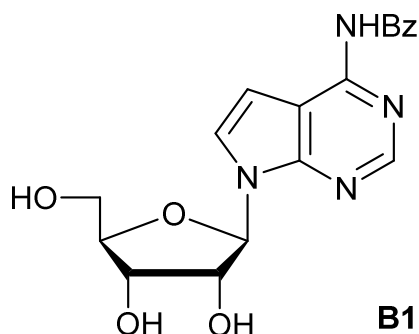
[00217] Uma solução de 4 (28,6 g, 64,9 mmol) em dioxano (150 mL) e solução aquosa de hidróxido de amônio (500 mL) é agitada a  $120^{\circ}\text{C}$  durante 30 horas em um autoclave selado. Os voláteis são então removidos e a solução aquosa é extraída com EA (300 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (100 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e parcialmente purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/DCM = 1/1) para dar uma espuma amarela (9,65 g). Este resíduo é então dissolvido em THF (50 mL) e tratado com tri-hidato de TBAF (10,9 g, 34,4 mmol) a  $27^{\circ}\text{C}$ . Após agitação durante 2 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/DCM = 1/1 a 7/1) para dar 5 (5,56 g, 79% de rendimento) como um sólido amarelo.

#### Etapa 5: benzoato 6



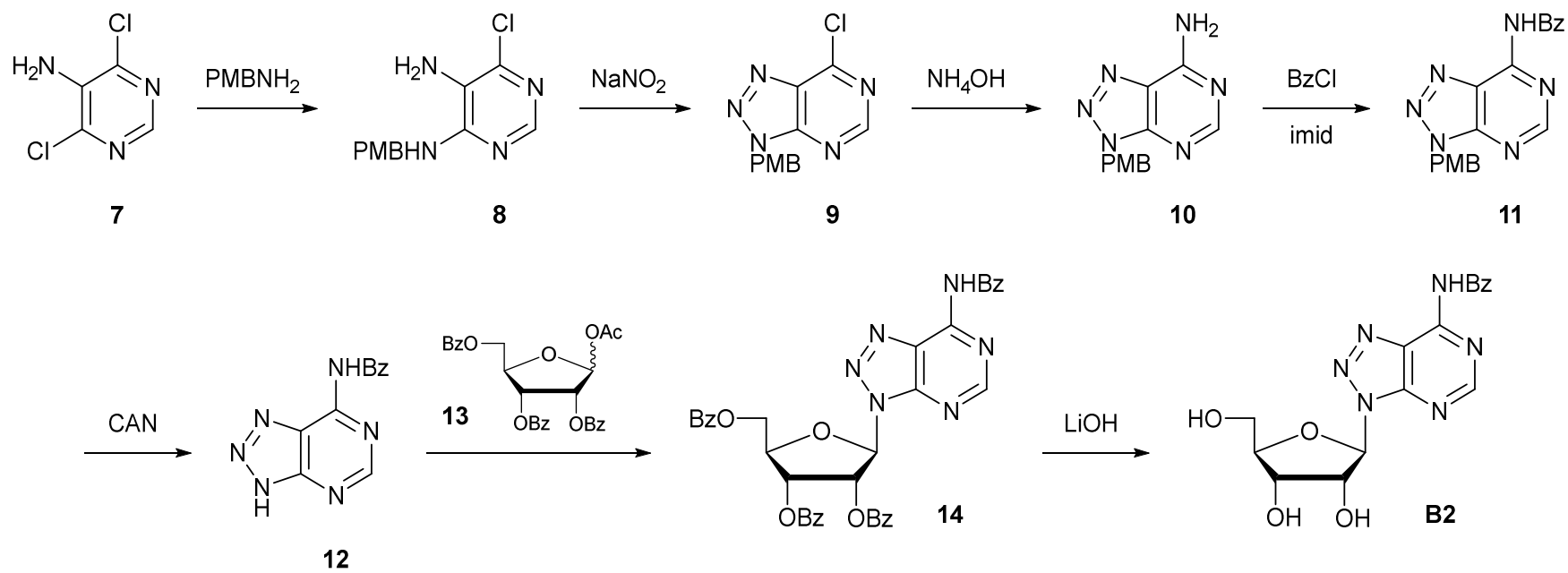
[00218] A uma solução de 5 (7,26 g, 23,7 mmol) em DCM (60 mL) é adicionada Imid (4,84 g, 71,1 mmol) e TBSCl (5,36 g, 35,6 mmol) a 27°C. Após agitação a 27°C durante 1,5 horas é adicionada água (100 mL) e a mistura é extraída com DCM (200 mL). A camada orgânica é lavada com salmoura (100 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada para dar TBS-5 em bruto. A uma solução do TBS-5 bruto obtido acima em DCM (100 mL) adiciona-se cloreto de benzoíla (5,14 g, 36,6 mmol) a 27°C. Após agitação durante 12 horas, é adicionada água (200 mL) e a mistura é extraída com DCM (500 mL). A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (EA/PE = 1/50 a 1/10) para dar 6 como uma espuma amarela (8,12 g, 64% de rendimento).

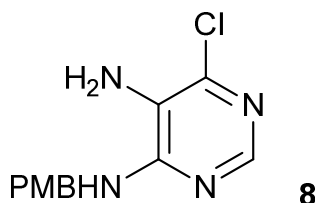
### Etapa 6: B1



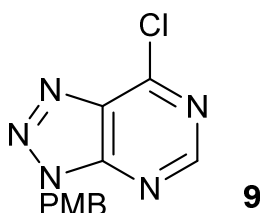
[00219] Uma solução de 6 (15,2 g, 28,9 mmol) em TFA (90 mL) e DCM (20 mL) é agitada a 27°C durante 12 horas. Os voláteis são então removidos e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/100 a 1/10) até B1 como um sólido amarelo (10,16 g, 95% de rendimento).

## Preparação de B2:

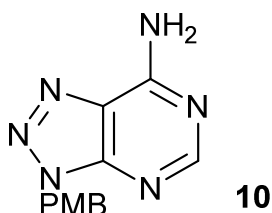


**Etapa 1: anilina 8**

[00220] A uma solução de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (63,0 g, 384 mmol) em n-BuOH (300,0 mL) adiciona-se p-metoxibenzilamina (58,0 g, 423 mmol, 55 mL) e DIPEA (99,3 g, 768 mmol, 134 mL). Após agitação a 100 a 110°C por 15 horas, os voláteis são removidos antes de adicionar MTBE (100 mL). O sólido é recolhido por filtração e lavado com EA para dar 8 como um sólido esbranquiçado (55,0 g, 54% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 265,0)

**Etapa 2: azapurina 9**

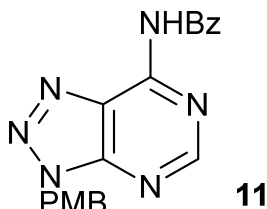
[00221] A uma solução de 8 (10,0 g, 37,8 mmol) em uma mistura de DCM (200 mL), AcOH (100 mL) e água (100 mL) é adicionado nitrito de sódio (2,87 g, 41,6 mmol, 2,3 mL) a 0°C. Após agitação a 0 a 25°C durante 1 hora, adicionam-se DCM (30 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). As camadas são então separadas e a fase aquosa é extraída com DCM (150 mL x 3). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/3) para dar 9 como um sólido amarelo claro (6,0 g, 88% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 276,0)

**Etapa 3: aza-adenina 10**

[00222] A uma solução de 9 (6,0 g, 21,8 mmol) em 1,4-dioxano (30

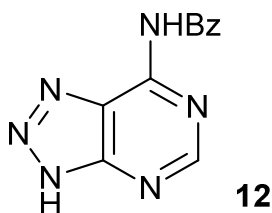
mL) é adicionada solução aquosa de hidróxido de amônio (30 mL). Após agitação a 30 a 40°C durante 5 horas, o sólido é recolhido por filtração para dar 10 como um sólido branco (4,0 g, 70% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  257,1)

#### Etapa 4: aza-adenina 11



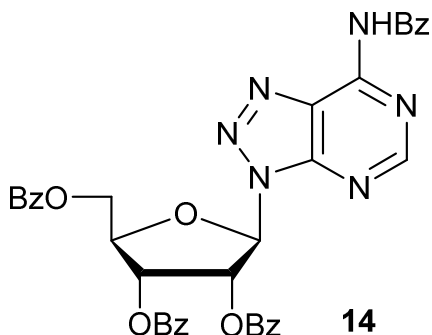
[00223] A uma solução de 10 (17,0 g, 66,3 mmol) em Py (100 mL) é adicionado DMAP (8,92 g, 73,0 mmol), Imid (13,6 g, 199 mmol) e cloreto de benzoíla (14,0 g, 99,5 mmol, 11,6 mL). Após agitação a 110 a 120°C durante 18 horas, os voláteis são removidos e adicionam-se DCM (300 mL) e água (300 mL). As camadas são separadas e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1:1) para dar 11 como um sólido esbranquiçado (17,0 g, 68% produção). (MS:  $[M + H]^+$  361,2)

#### Etapa 5: aza-adenina 12



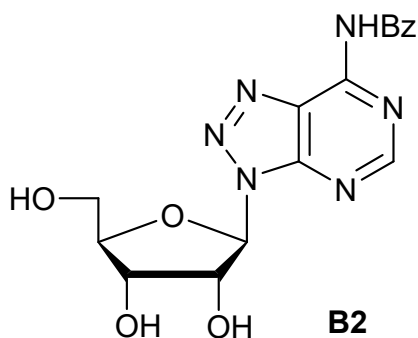
[00224] A uma suspensão de 11 (6,40 g, 17,8 mmol) em MeCN (60 mL) é adicionada uma solução de CAN (29,2 g, 53,3 mmol) e bicarbonato de sódio (1,49 g, 17,76 mmol) em água (60 mL) a 0°C. Após agitação a 0 a 25°C durante 12 horas, a mistura é neutralizada com bicarbonato de sódio até pH 7. O sólido é recolhido por filtração para dar 12 (2,6 g, 57% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  241,1)

#### Etapa 6: aza-adenosina 14



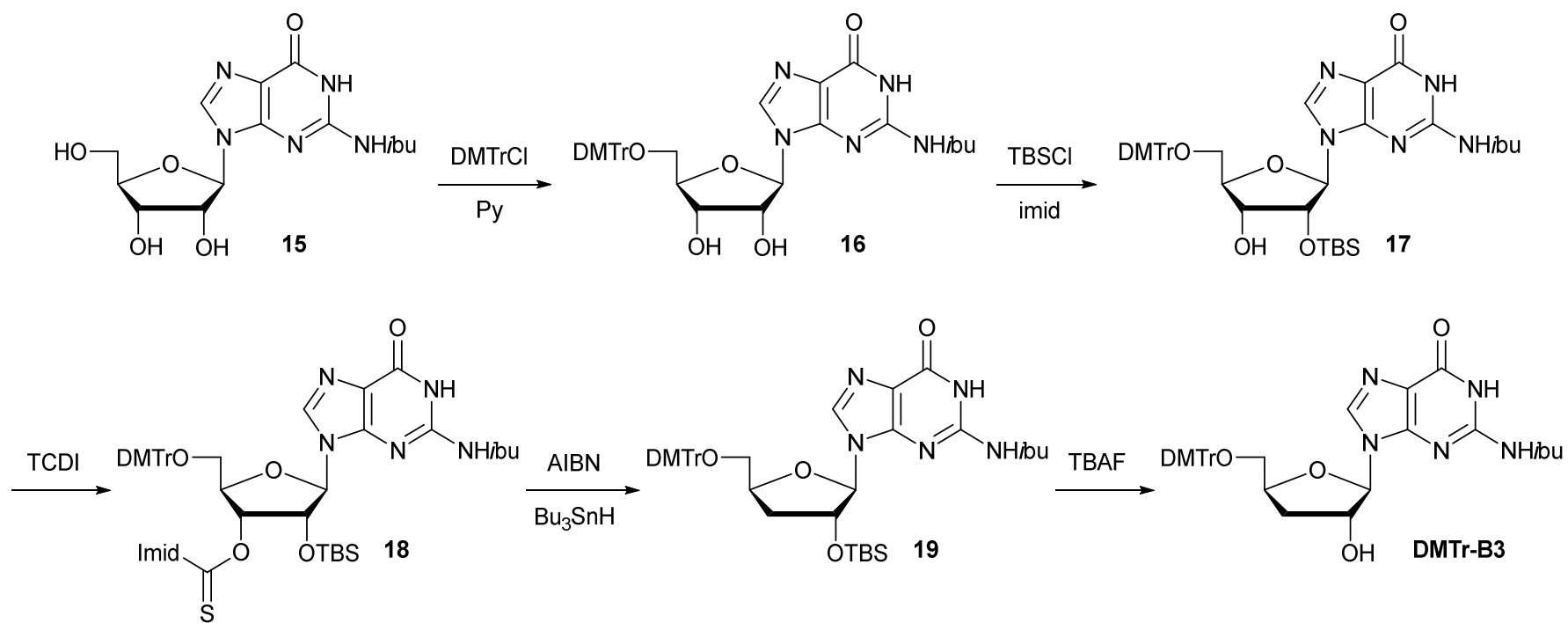
[00225] A uma solução de 12 (9,30 g, 38,7 mmol) e 13 (20,5 g, 40,7 mmol) em MeCN (350 mL) é adicionado cloreto de estanho (IV) (30,3 g, 116 mmol, 13,6 mL) a 0°C. Após agitação a 0 a 25°C durante 24 horas, a mistura reacional é vertida em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (300 mL). O sólido é filtrado e lavado com água (100 mL). O filtrado é extraído com DCM (150 mL × 4) e as camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/DCM = 1/10) para dar 14 como uma goma esbranquiçada (6,10 g, 21% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 684,9)

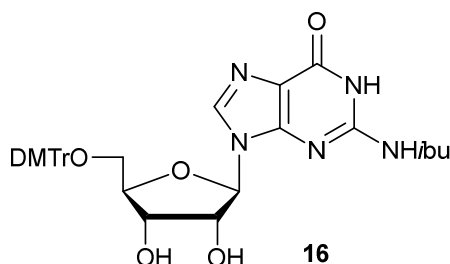
### Etapa 7: B2



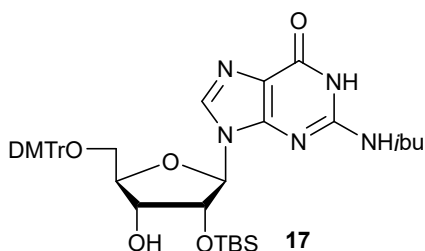
[00226] A uma solução de 14 (6,1 g, 8,9 mmol) em uma mistura de THF (35 mL) e MeOH (28 mL) é adicionada solução aquosa de hidróxido de lítio (1M, 16,0 mL) a 0°C. Após agitação a 0 a 25°C durante 3 horas, a mistura é neutralizada com solução aquosa de ácido cítrico (1 M) até pH 7 e depois concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20) para dar B2 como um sólido esbranquiçado (2,9 g, 87% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 373,1)

## Preparação de DMTr-B3:

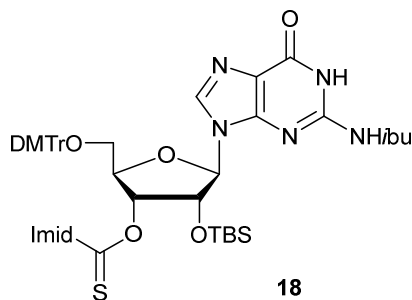


**Etapa 1: diol 16**

[00227] A uma solução de 15 (880 mg, 2,5 mmol) em Py (10 mL) é adicionada uma solução de DMTrCl (940 mg, 2,6 mmol) em Py (5 mL). Após agitação durante 3 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para fornecer 16 como uma espuma branca (1,23 g, 75% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  656,2)

**Etapa 2: álcool 17**

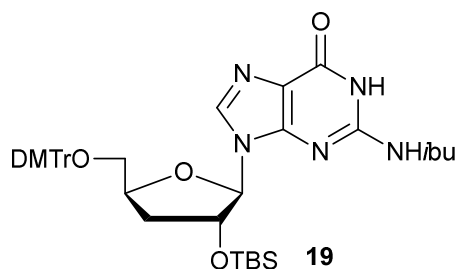
[00228] A uma solução de 16 (900 mg, 1,4 mmol) e Imid (280 mg, 4,15 mmol) em Py (15 mL) é adicionado TBSCl (310 mg, 2,05 mmol). Após agitação durante 4 horas, os voláteis são removidos e o resíduo é dissolvido em DCM (50 mL), lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro, concentrado e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (EA/tolueno = 1/3 a 2/3) para fornecer 17 como um sólido branco (480 mg, 45% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  770,2)

**Etapa 3: tiocarbamato 18**

[00229] A uma solução de 17 (500 mg, 0,65 mmol) em DMF (6 mL) é

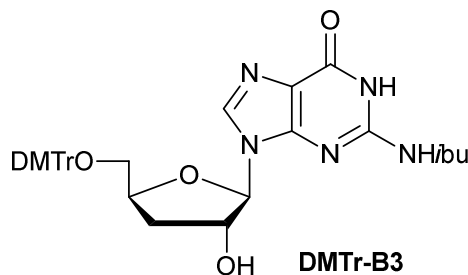
adicionado TCDI (350 mg, 1,94 mmol). Após agitação durante 2 dias, são adicionados EA (40 mL) e água (25 mL) e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com acetato de etila (25 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (20 mL), salmoura (20 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas para fornecer o bruto 18. (MS:  $[M + H]^+$  880,2)

#### Etapa 4: éter silílico 19



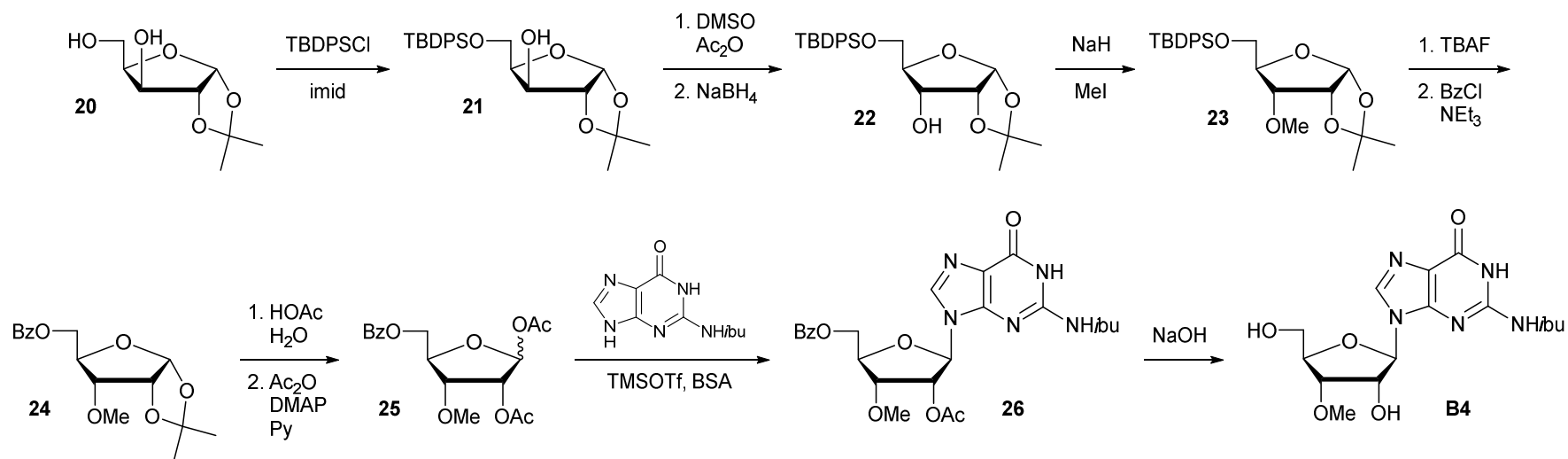
[00230] A uma solução desgaseificada de 18 bruto em tolueno (10 mL) a 110°C é adicionada uma solução desgaseificada de AIBN (57 mg, 0,34 mmol), hidreto de tributilestanho (0,51 mL, 1,94 mmol) em tolueno (3 mL) mais de 30 minutos. Após agitação a 110°C durante 6 horas, a mistura é arrefecida até à temperatura ambiente, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/hexanos = 1/5 a 2/1) para dar 19 como um óleo amarelo (195 mg, 40% de rendimento em duas etapas). (MS:  $[M + H]^+$  754,2)

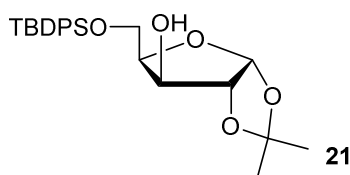
#### Etapa 5: DMTr-B3



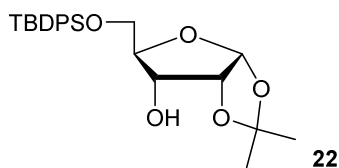
[00231] A uma solução de 19 (190 mg, 0,252 mmol) em THF (5 mL) é adicionado TBAF (1 M em THF, 0,50 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, é adicionada água (5 mL) e a mistura é extraída com EA (8 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20) para dar DMTr-B3 como um sólido branco (132 mg, 82% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  640,2)

## Preparação de B4:

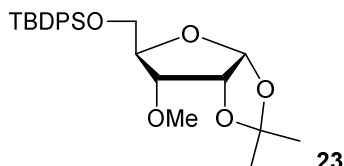


**Etapa 1: álcool 21**

[00232] A uma solução de 20 (12,8 g, 67,0 mmol) em Py (300 mL) adiciona-se TBDPSCl (21,0 mL, 80,4 mmol). Após agitação durante 3 h, é adicionado MeOH (25 mL) e a mistura é concentrada. O resíduo é dissolvido em éter dietílico (200 mL), lavado com solução aquosa de bicarbonato de sódio (10%, 100 mL) e água (100 mL), seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (éter dietílico/PE = 1/2) para dar 21 como um sólido branco (27,2 g, 95% de rendimento). (MS:  $[M + Na]^+$  451,2)

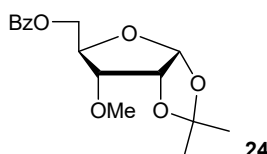
**Etapa 2: álcool 22**

[00233] Uma solução de 21 (27,2 g, 63,7 mmol) em DMSO (200 mL) e Ac<sub>2</sub>O (50 mL) é agitada durante 16 horas antes de ser vertida em água gelada (200 mL). A mistura é extraída com éter dietílico (100 mL x 3) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa de bicarbonato de sódio (10%, 100 mL) e água (100 mL) e concentradas. O resíduo é então dissolvido em MeOH (250 mL) e DCM (250 mL) a 0°C seguido pela adição de boro-hidreto de sódio (12,0 g) em 10 porções. Após agitação durante 5 minutos, adiciona-se água (100 mL) e as camadas são separadas. A camada orgânica é então concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (éter dietílico/PE = 1/2) para dar 22 como um sólido branco (20,4 g, 75% de rendimento em duas etapas). (MS:  $[M + Na]^+$  451,2)

**Etapa 3: éter metílico 23**

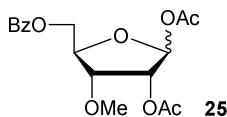
[00234] A uma solução de 22 (4,0 g, 9,33 mmol) em DMF (45 mL) adiciona-se hidreto de sódio (484 mg, 12,1 mmol) a 0°C e agita-se durante 30 minutos antes do iodeto de metila (0,64 mL, 10,3 mmol) ser adicionado lentamente. Após agitação durante 3 horas, é adicionada água (3 mL) e os voláteis são removidos e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/10) para dar 23 como um sólido branco (3,8 g, 92% de rendimento). (MS:  $[M + Na]^+$  465,2)

#### Etapa 4: benzoato 24



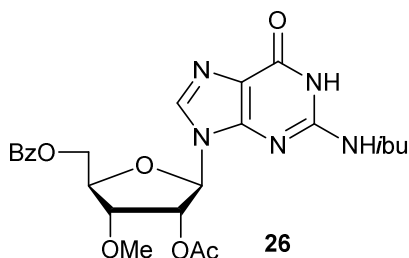
[00235] A uma solução de 23 (3,1 g, 7,0 mmol) em THF (50 mL) adiciona-se TBAF (8,4 mL, 8,4 mmol) a 0°C. Após agitação durante 4 h à temperatura ambiente, são adicionados água (5 mL) e EA. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com água e salmoura, concentrada e o resíduo resultante é dissolvido em DCM seguido pela adição de TEA (4,9 mL, 35 mmol) e cloreto de benzoíla (0,98 mL, 8,4 mmol). Após agitação durante 1 hora, adiciona-se água (3 mL) e os voláteis são removidos. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/5) para dar 24 como um sólido branco (1,9 g, 88% de rendimento). (MS:  $[M + Na]^+$  331,0)

#### Etapa 5: acetato 25

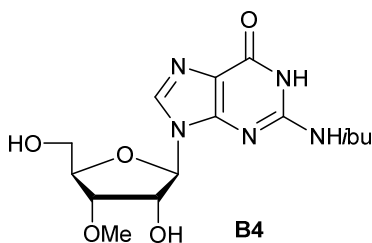


[00236] Uma solução de 24 (0,71 g, 2,3 mmol) em HOAc (14 mL) e água (6 mL) é aquecida sob refluxo durante 30 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura é co-evaporada com tolueno (10 mL  $\times$  4) e o resíduo resultante é dissolvido em Py/Ac<sub>2</sub>O (10/1 v/v, 10 mL) seguido pela adição de DMAP (50 mg, 0,46 mmol). Após agitação durante 4 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/3) para dar 25 como um sólido branco (0,75 g, 92% de rendimento). (MS:  $[M + Na]^+$

375,0)

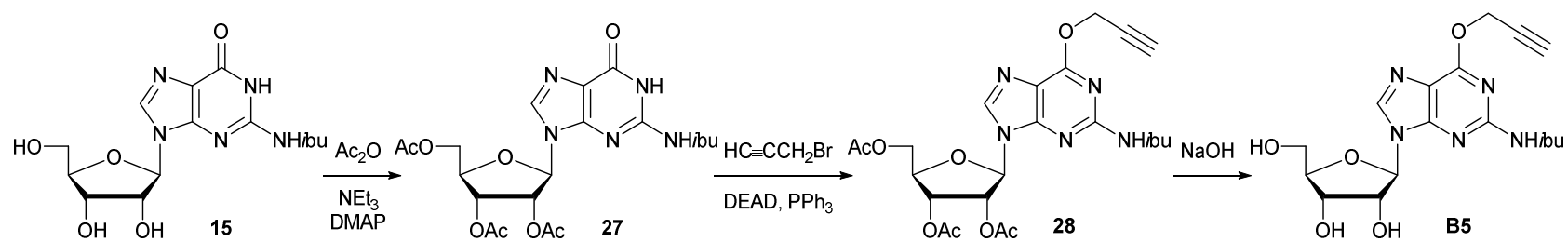
**Etapa 6: guanosina 27**

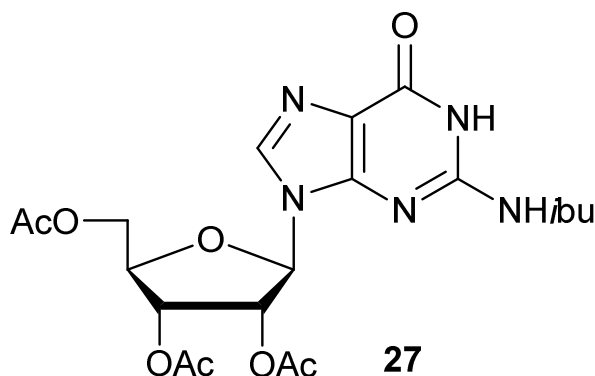
[00237] A uma suspensão de 27 (500 mg, 1,42 mmol) e N2-isobutirilguanina (500 mg, 2,13 mmol) em DCM (20 mL) a 80°C é adicionado BSA (1,8 mL, 7,4 mmol) e agitada por 1 hora antes da adição de TMSOTf (0,77 mL, 4,26 mmol). Após agitação a 80°C durante 3 horas, a mistura é arrefecida até à temperatura ambiente antes da solução aquosa de bicarbonato de sódio (50 mL) ser adicionada. A mistura é então extraída com DCM (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para dar 26 como um pó branco (624 mg, 85% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 514,2)

**Etapa 7: B4**

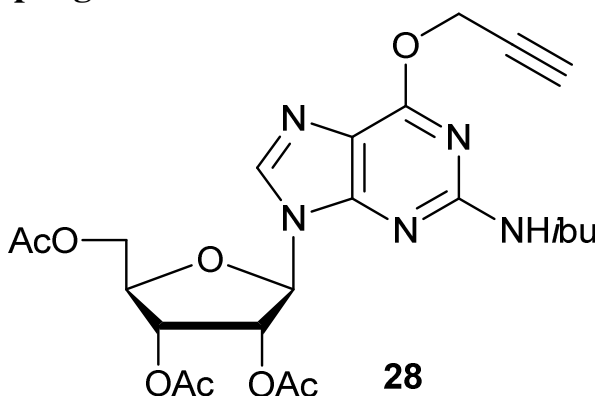
[00238] A uma solução de 27 (0,49 g, 0,96 mmol) em MeOH/THF/água (4/5/1 v/v/v, 20 mL) é adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio (10 M, 0,25 mL, 2,5 mmol) a 0°C. Após agitação durante 30 minutos, é adicionado HOAc e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/10 a 1/5) para dar B4 como um óleo (322 mg, 92% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 368,2)

## Preparação de B5:



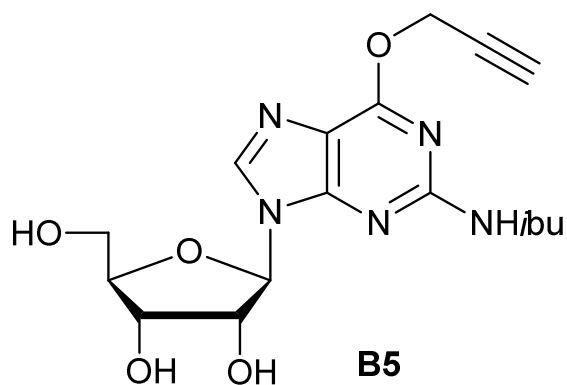
**Etapa 1: acetato 28**

[00239] A uma solução de 15 (7,0 g, 20 mmol) em MeCN (100 mL) adiciona-se DMAP (1,2 g, 10 mmol) e Ac<sub>2</sub>O (7,5 mL, 80 mmol) a 0°C. Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia flash em sílica gel (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para dar 27 como um sólido branco (8,77 g, 92% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 480,0)

**Etapa 2: éter propargílico 29**

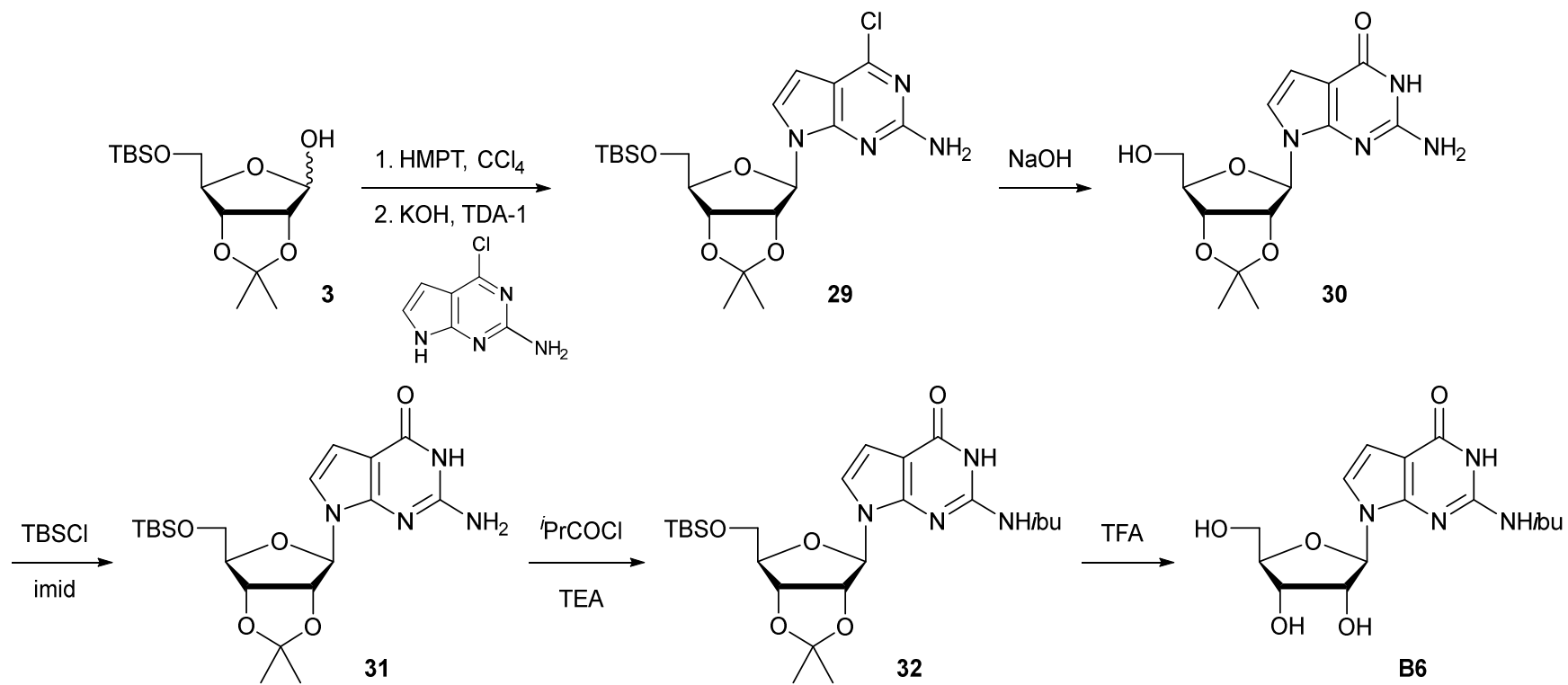
[00240] A uma solução de 27 (480 mg, 1,0 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) é adicionado PPh<sub>3</sub> (656 mg, 2,5 mmol), brometo de propargila (0,15 mL, 2 mmol) e uma solução de DEAD (0,49 mL, 2,5 mmol) em dioxano (1 mL) a 0°C. Após agitação durante 2 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/50 a 1/20) para dar 28 como um sólido branco (440 mg, 47% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 518.2)

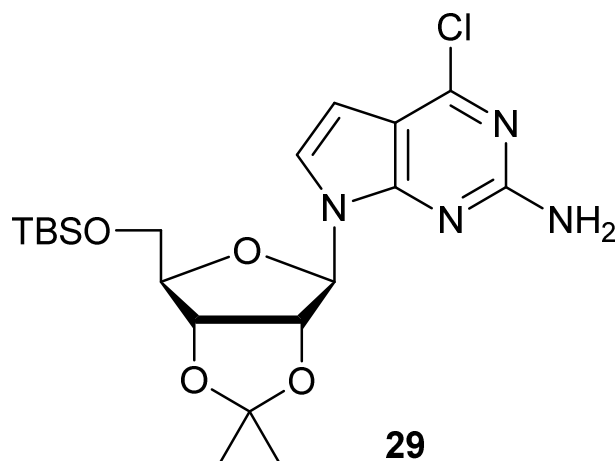
**Etapa 3: B5**



[00241] A uma solução de 28 (150 mg, 0,17 mmol) em THF (4,5 mL) e MeOH (0,5 mL) é adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M, 0,5 mL) a 0°C. Após agitação durante 1 hora, é adicionado HOAc (0,1 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para dar B5 como um sólido branco (40 mg, 64 % produção). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 392,0)

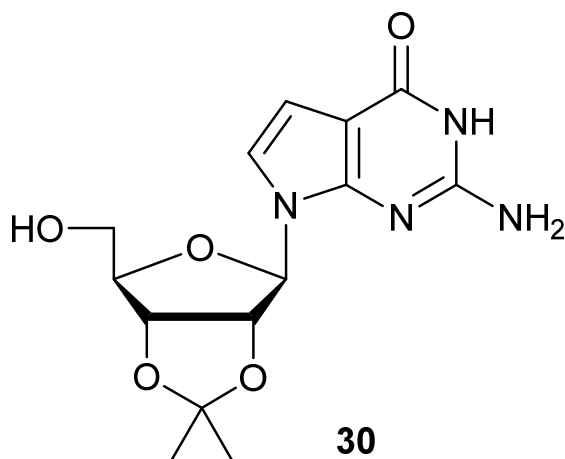
## Preparação de B6:



**Etapa 1: desazapurina 29**

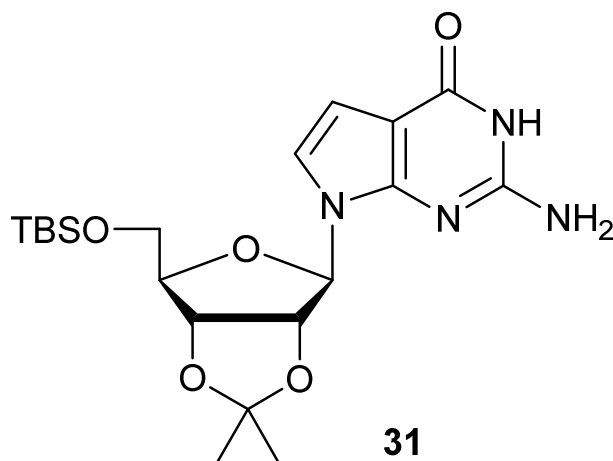
[00242] A uma solução de 3 (40,0 g, 131 mmol) e tetracloreto de carbono (33,6 g, 218 mmol, 21 mL) em THF (500 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  é adicionado HMPT (22,5 g, 138 mmol, 25 mL) durante 15 minutos. Após agitação durante 2 horas com breves períodos de ligeiro aquecimento para evitar a formação de gel, a mistura é concentrada para cerca de 70 mL. A uma suspensão de KOH (25,8 g, 460 mmol) em MeCN (600 mL) adiciona-se TDA-1 (4,25 g, 13,14 mmol, 4,2 mL). Após agitação a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos, adiciona-se 2-amino-6-cloro-7-desazapurina (22,2 g, 131 mmol). A mistura é agitada durante mais 10 minutos antes da solução de THF obtida acima ser adicionada. Após agitação durante 2 horas, a mistura é filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (EA/PE = 3/17) para dar 29 (9,20 g, 15% de rendimento). (MS:  $[\text{M} + \text{H}]^{+}$  455,3)

**Etapa 2: álcool 30**



[00243] Adiciona-se a uma mistura de 29 (13,7 g, 30,1 mmol) em dioxano (10 mL) uma solução de hidróxido de sódio (11,7 g, 291 mmol) em água (100 mL) a 25°C. Após agitação a 80°C durante 64 horas, a mistura é arrefecida a 0°C, neutralizada com AcOH a pH ~7 e extração com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para dar 30 bruto. (MS:  $[M + 1]^+$  323,1).

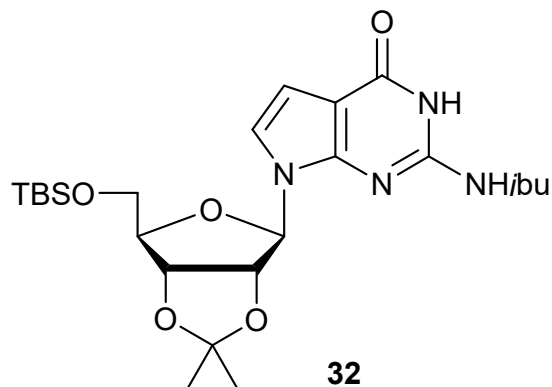
### Etapa 3: éter silílico 31



[00244] A uma solução de 30 bruto (9,7 g, 30,1 mmol) e Imid (4,1 g, 60,3 mmol) em DCM (10 mL) é adicionado TBSCl (9,08 g, 60,3 mmol) a 25°C. Após agitação durante 16 horas, a mistura é diluída com DCM (100 mL), lavada com salmoura (80 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/4 para 1/1 depois MeOH/DCM = 1/50) para dar 31 (9,0 g, 68%

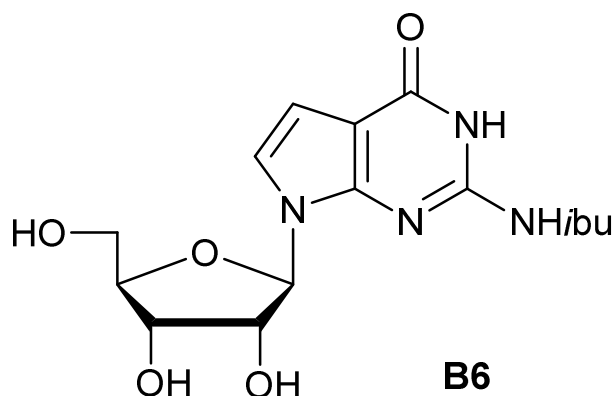
de rendimento) como um sólido. (MS:  $[M + H]^+$  437,2)

#### Etapa 4: isobutirato 32



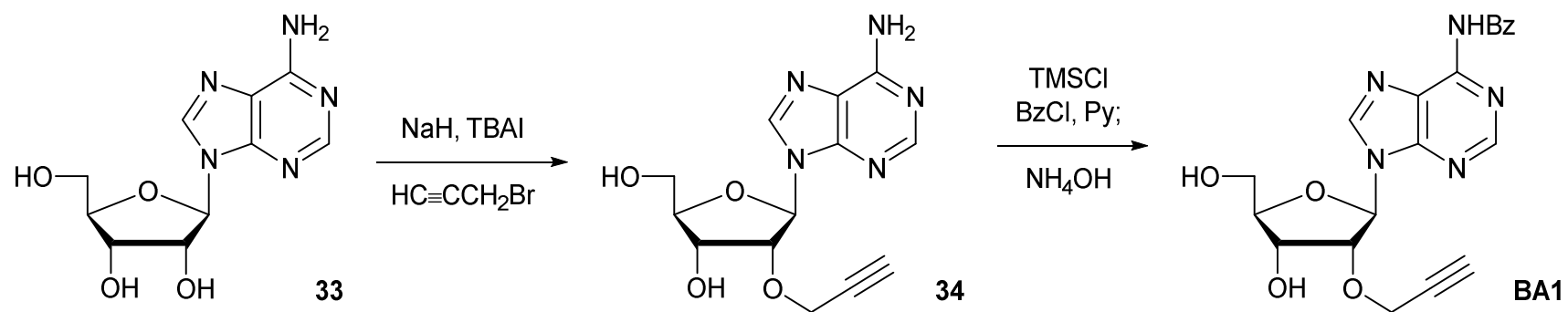
[00245] A uma solução de 31 (9,0 g, 20,6 mmol) e TEA (4,2 g, 41,2 mmol) em DCM (80 mL) é adicionado cloreto de isobutirilo (3,29 g, 30,9 mmol) a 0°C. Após agitação a 25°C durante 16 horas, a mistura é diluída com DCM (100 mL), lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 mL × 2) e salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (EA/PE = 1/5 a 1/2) para dar 32 como um sólido branco (4,2 g, 40% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  507,2)

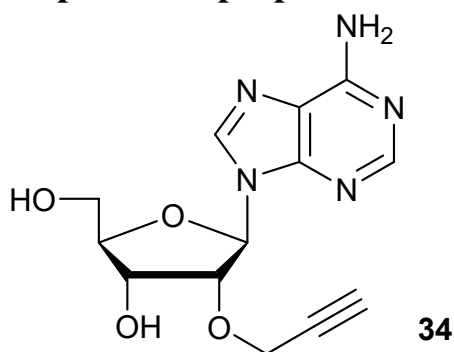
#### Etapa 5: B6



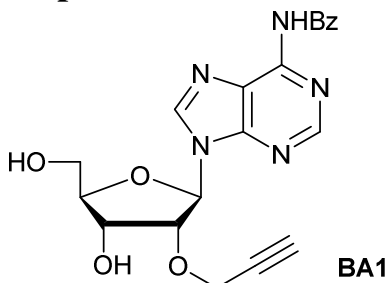
[00246] Uma solução de 32 (4,2 g, 8,29 mmol) em DCM (6 mL) e TFA (24 mL) é agitada a 25°C durante 1 hora antes de ser concentrada. O resíduo então tratado com cloreto de hidrogênio (4 M em MeOH, 10 mL) a 0°C. Após agitação a 25°C durante 10 minutos, a mistura é concentrada para dar B6 bruto como um sólido branco (2,92 g, 99% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  353,0)

## Preparação do BA1:



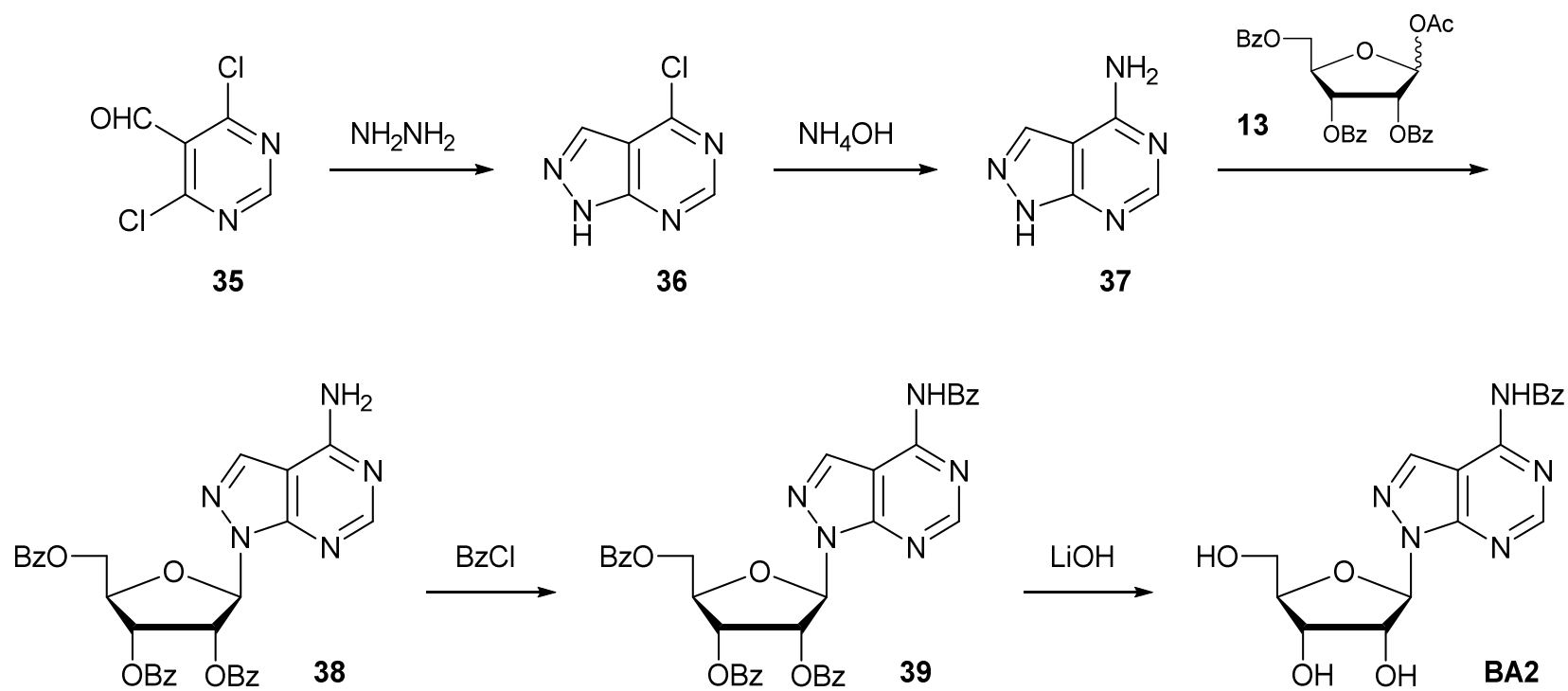
**Etapa 1: éter proparila 34**

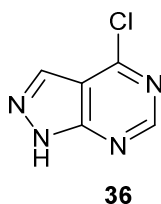
[00247] A uma solução de adenosina (33) (5,0 g, 18,7 mmol) em DMF (200 mL) a 0°C é adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 1,0 g, 25 mmol) seguido por TBAI (1,5 g, 4,06 mmol) e brometo de propargila (2,12 mL, 20,9 mmol). Após agitação a 55°C durante 2 dias, a mistura é purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 7/93) seguida por recristalização a partir de etanol para dar 34 como um sólido amarelo pálido (2,56 g, 45%).

**Etapa 2: BA1**

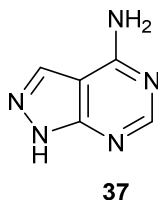
[00248] A uma solução de 34 (1,4 g, 4,59 mmol, co-evaporada duas vezes com Py) em Py (20 mL) é adicionado TMSCl (2,4 mL, 18,9 mmol). Após agitação durante 30 minutos, é adicionado cloreto de benzoíla (0,7 mL, 6,0 mmol) e a mistura é agitada durante 3 horas antes da adição de água (10 mL) e solução aquosa de hidróxido de amônio (15 mL) a 0°C. Após agitação durante 20 minutos à temperatura ambiente, a mistura é extraída com DCM (25 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 5:95) para dar BA1 como uma espuma branca (1,73 g, 92%). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 410,2)

## Preparação do BA2:

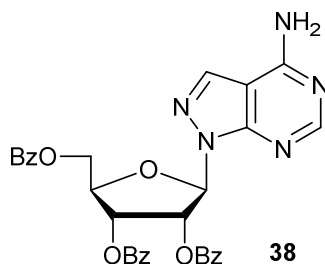


**Etapa 1: pirazolopirimidina 36**

[00249] A uma solução de 35 (10,0 g, 56,5 mmol) em THF (80 mL) adiciona-se DIPEA (7,3 g, 56,5 mmol, 9,9 mL). Após agitação a 0°C durante 10 minutos, adiciona-se uma solução de hidrazina (1,81 g, 56,5 mmol, 2,0 mL) em THF (20 mL). A mistura é então agitada a 20°C durante 2 horas antes de ser concentrada. Após adição de DCM (100 mL) e H<sub>2</sub>O (100 mL) ao resíduo, as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com DCM (100 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (100 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/15 a 1/8) para dar 36 como um sólido amarelo (3,10 g, 35% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 155,1)

**Etapa 2: pirazolopirimidina 37**

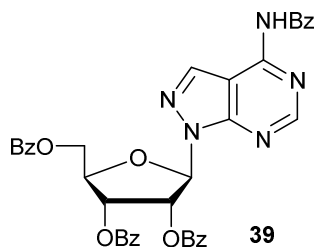
[00250] A uma solução de 36 (200 mg, 1,29 mmol) em THF (2,0 mL) é adicionado hidróxido de amônio (2,0 mL). Após agitação a 20 a 30°C durante 2 horas, a mistura é concentrada, triturada com MeCN (0,5 mL) e recolhida por filtração para dar 37 como um sólido vermelho (100 mg, 57% de rendimento).

**Etapa 3: tribenzoato 38**

[00251] A uma suspensão de 37 (20,0 g, 148 mmol) e 13 (101 g, 200

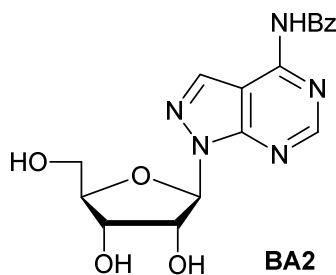
mmol) em MeCN (1,2 L) é adicionado dietil eterato de trifluoreto de boro (30,5 g, 215 mmol, 26,5 mL). Após agitação a 75 a 85°C durante 2 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/5 a 2/1) para dar 38 como um sólido amarelo (35,0 g, 40% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  580,3)

#### Etapa 4: benzamida 39



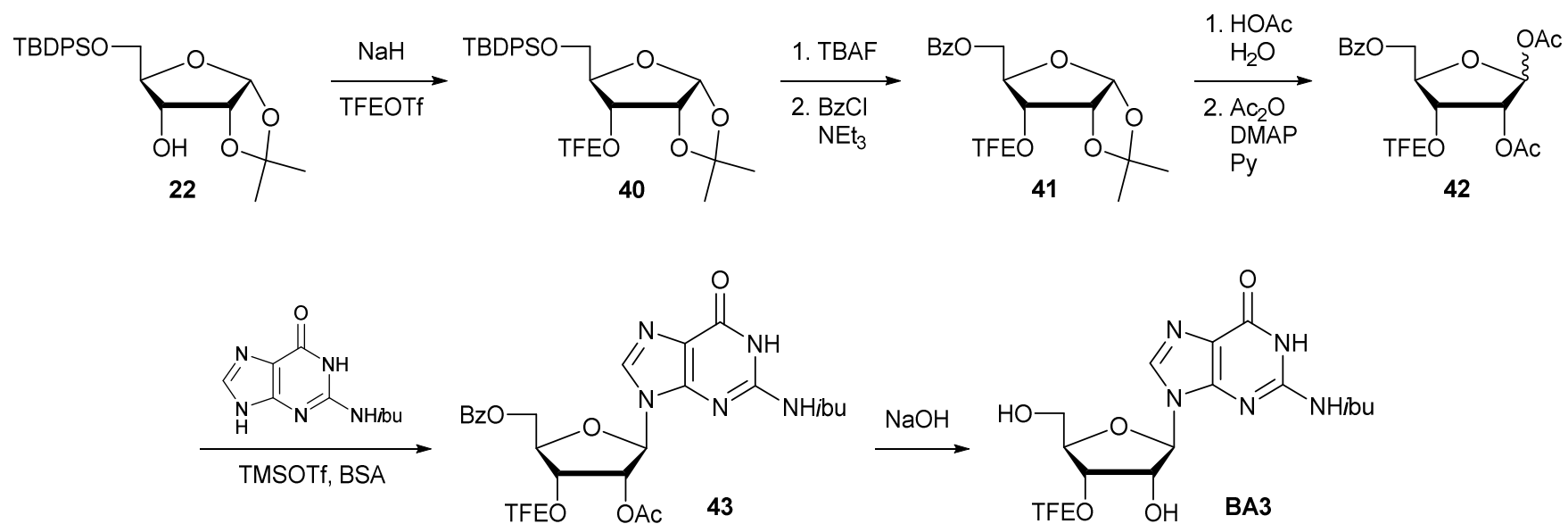
[00252] A uma solução de 38 (10,0 g, 17,3 mmol) em DCM (100 mL) é adicionado DMAP (421 mg, 3,45 mmol) e TEA (5,24 g, 51,8 mmol, 7,2 mL) seguido por cloreto de benzoíla (2,91 g, 20,7 mmol, 2,4 mL) gota a gota. Após agitação a 20 a 25°C durante 8 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/5 a 11 /) para dar 39 como um sólido branco (9,0 g, 76% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  684,1)

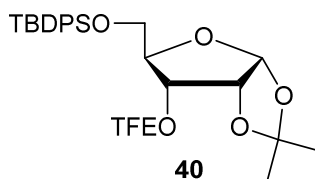
#### Etapa 5: BA2



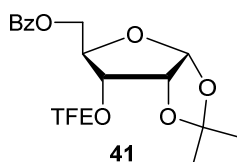
[00253] A uma solução de 39 (1,0 g, 1,46 mmol) em THF (1,5 mL), MeOH (1,2 mL) e H<sub>2</sub>O (0,3 mL) é adicionada solução aquosa de hidróxido de lítio (5 M, 0,53 mL). Após agitação a 0 a 25°C durante 2 horas, a mistura é neutralizada com ácido cítrico (1 M) até pH ~7 antes da remoção dos voláteis. O sólido na solução aquosa é então recolhido por filtração para dar BA2 como um sólido esbranquiçado (300 mg, 54% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  372,2)

## Preparação do BA3:

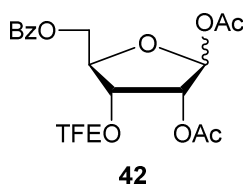


**Etapa 1: éter trifluoroetílico 40**

[00254] A uma solução de 22 (0,4 g, 0,93 mmol) em DMF (8 mL) é adicionado hidreto de sódio (48 mg, 1,12 mmol) a 0°C e a mistura é agitada durante 30 minutos antes de 2,2,2-trifluorometanossulfonato de trifluoroetila (0,165 mL, 1,12 mmol) é adicionado lentamente. Após agitação a 0°C durante 3 horas, é adicionada água (3 mL) a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (EA/hexanos = 1/10) para dar 40 como um sólido branco (218 mg, 46% produção).

**Etapa 2: bezoato 41**

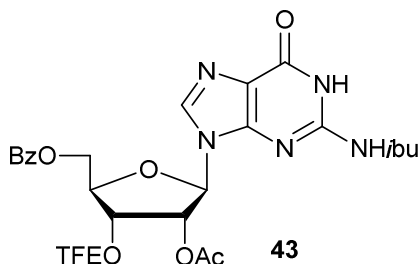
[00255] A uma solução de 40 (1,4 g, 2,74 mmol) em THF (25 mL) é adicionado TBAF (3,3 mL, 3,3 mmol) a 0°C. Após agitação à temperatura ambiente durante 4 horas, adiciona-se água (2 mL) e a mistura é extraída com EA. A camada orgânica é lavada com água e salmoura e concentrada. O resíduo é então dissolvido em DCM seguido por adição de TEA (1,92 mL, 13,8 mmol) de cloreto de benzoíla (0,42 mL, 3,6 mmol). Após agitação durante 1 hora, é adicionada água (1 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/5) para dar 41 como um sólido branco (0,795 g, 77% de rendimento).

**Etapa 3: acetato 42**

[00256] Uma solução de 41 (0,79 g, 2,1 mmol) em HOAc (17,5 mL) e água (7,5 mL) é agitada a refluxo durante 30 minutos antes de ser arrefecida até à

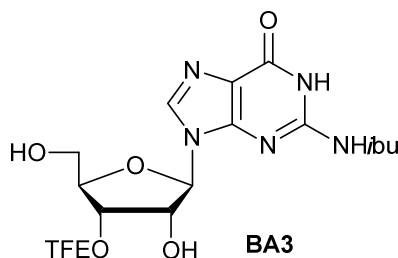
temperatura ambiente e co-evaporada com tolueno (10 mL × 4). O resíduo é então dissolvido em Py (12 mL) seguido pela adição de Ac<sub>2</sub>O (0,8 mL, 8,4 mmol). Após agitação durante 6 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/4) para dar 42 como um sólido branco (0,82 g, 91% de rendimento).

#### Etapa 4: guanosina 43



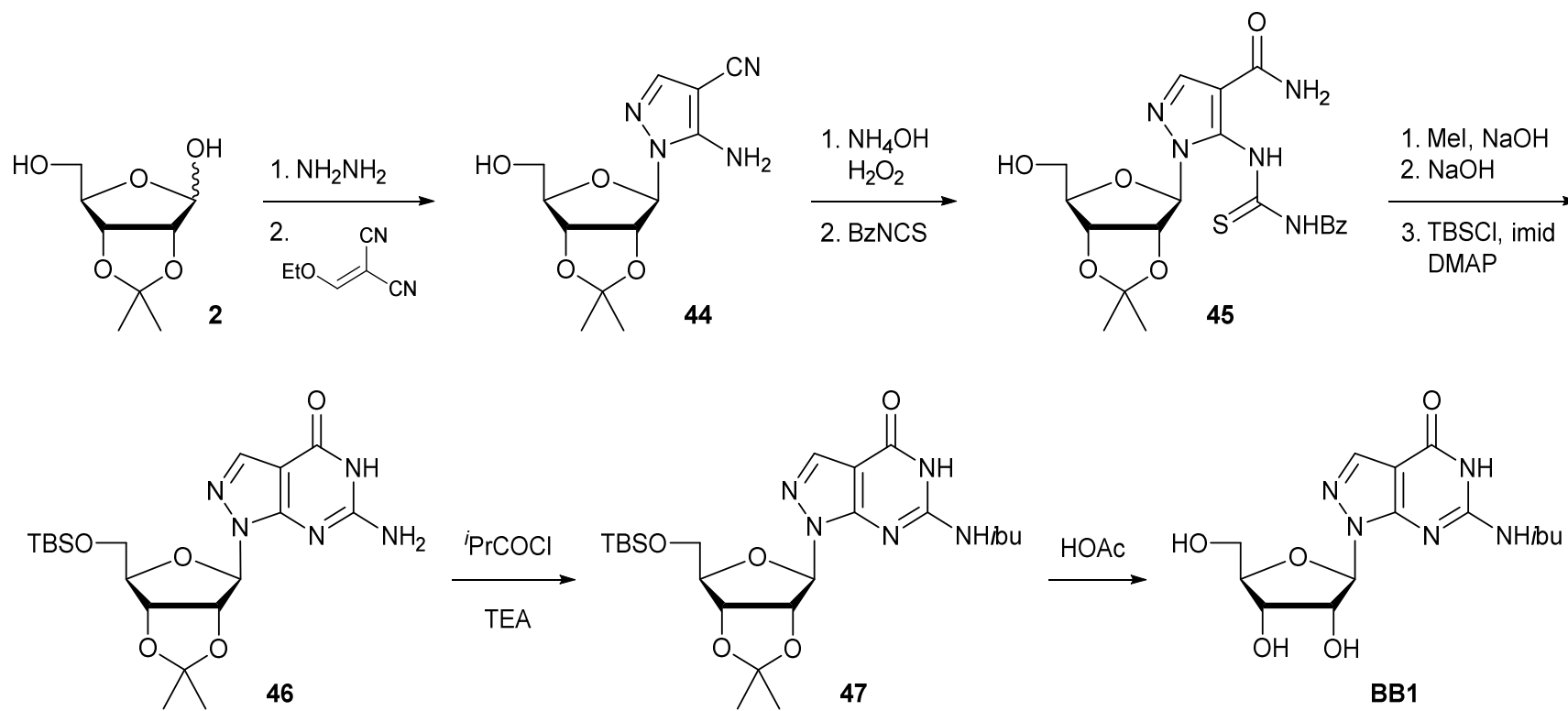
[00257] A uma suspensão de 42 (800 mg, 1,9 mmol) e N<sub>2</sub>-isobutirilguanina (633 mg, 2,86 mmol) em dicloroetano (25 mL) a 80°C é adicionado BSA (2,74 mL, 10,1 mmol) e agitada durante 1 hora antes da adição de TMSOTf (1,03 mL, 5,7 mmol). Após agitação durante 3 horas a 100°C, a mistura é vertida em solução aquosa de bicarbonato de sódio (60 mL) e extraída com DCM (60 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para dar 43 como um sólido branco (938 mg, 85% de rendimento).

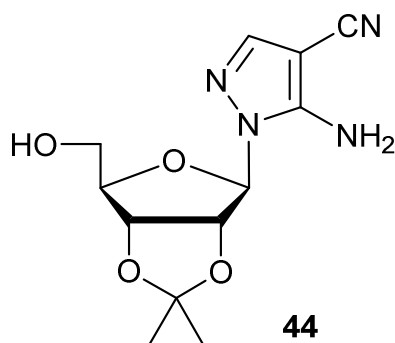
#### Etapa 5: BA3



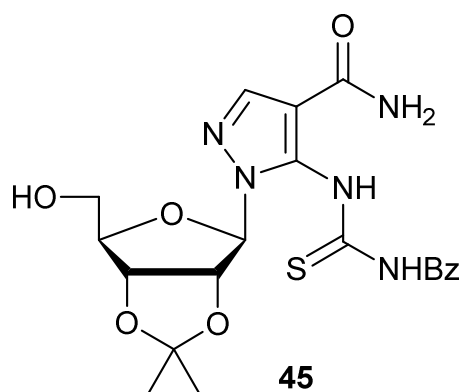
[00258] A uma solução de 43 (0,5 g, 0,86 mmol) em MeOH (8 mL), THF (10 mL) e água (2 mL) é adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio (10 M, 0,34 mL) a 0°C. Após agitação durante 30 minutos, adiciona-se HOAc e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/10 a 1/5) para fornecer BA3 como um óleo (348 mg, 93% de rendimento).

## Preparação do BB1

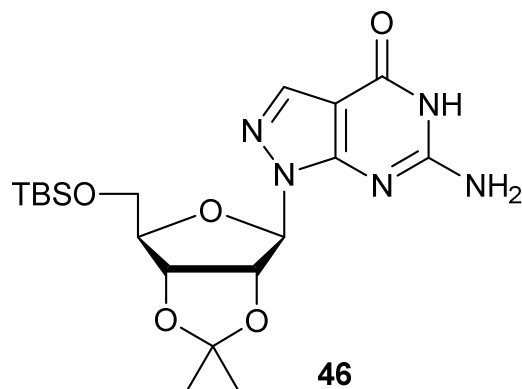


**Etapa 1: pirazol 44**

[00259] A uma solução de 2 (75 g, 395 mmol) em MeOH (600 mL) é adicionado hidrato de hidrazina (120 mL) a 25°C. Após agitação durante 2 horas, a mistura é concentrada e o resíduo é dissolvido em EtOH (600 mL) antes da adição de (etoximetileno)malononitrila (110 g, 901 mmol). Após agitação a 78°C durante 30 minutos, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/20 a 1/15) para dar 44 como um sólido amarelo pálido (42 g, 38% de rendimento).

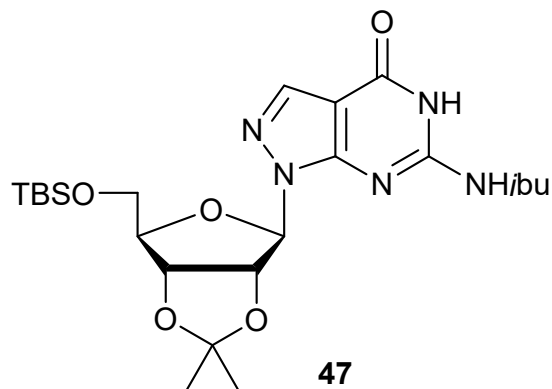
**Etapa 2: tioureia 45**

[00260] A uma solução de 44 (16,0 g, 57 mmol) em MeOH (75 mL) e água (25 mL) adiciona-se hidróxido de amônio (280 mL) e peróxido de hidrogênio (150 mL). Após agitação a 25°C durante 16 horas, a mistura é vertida em solução aquosa de sulfito de sódio (2 L) e depois extraída com EA (700 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo é então dissolvido em acetona (90 mL) antes de ser adicionado isotiocianato de benzoíla (6,96 g, 42,7 mmol, 5,75 mL) a 25°C. Após agitação a 60°C durante 4 horas, a mistura é concentrada para dar 45 bruto como um sólido amarelo.

**Etapa 3: pirazolopirimidinona 46**

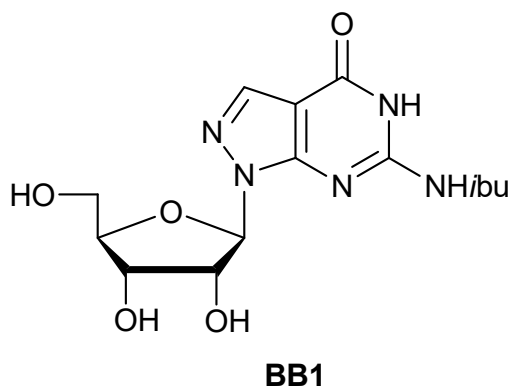
[00261] Adicionou-se a uma solução do produto bruto 45 obtido acima em MeOH (150 mL) uma solução aquosa de hidróxido de sódio (0,7 M, 80 mL) seguida de iodeto de metila (6,8 g, 47,9 mmol, 3,0 mL). Após agitação a 20°C durante 2 horas, a mistura é neutralizada com HOAc para pH ~6 seguido de adição de água (80 mL) e extraída com EA (100 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo é então dissolvido em MeOH (30 mL) e é adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio (1,4 M, 250 mL). Após agitação a 100°C durante 2 horas, a mistura é concentrada e o resíduo é co-evaporado com tolueno (200 mL × 3) e dissolvido em DCM (500 mL). Imid (18,5 g, 271 mmol), DMAP (1,66 g, 13,6 mmol) e TBSCl (40,9 g, 271 mmol) são então adicionados. Após agitação a 25°C durante 18 horas, é adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 L) e a mistura é extraída com EA (500 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/60 a 1/30) para dar 46 como um sólido branco (8,50 g, 34% de rendimento cinco etapas).

**Etapa 4: isobutirato 47**



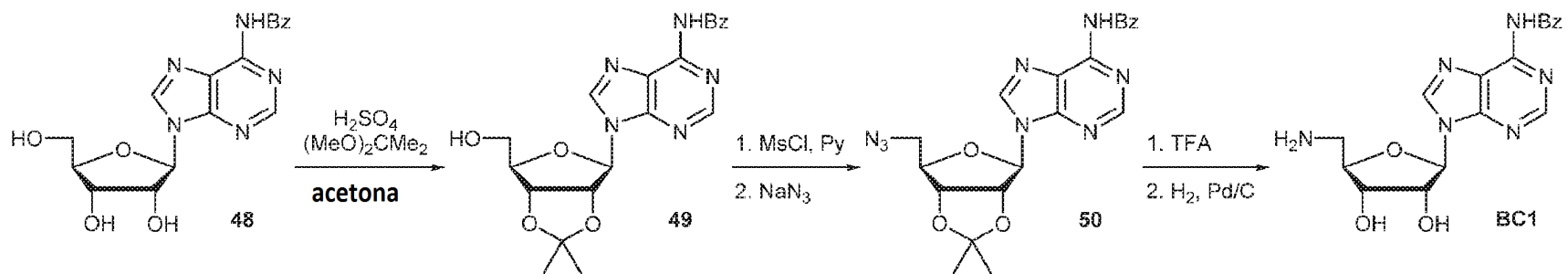
[00262] A uma solução de 46 (23,4 g, 53,5 mmol) em Py (120 mL) é adicionado cloreto de isobutirila (11,4 g, 107 mmol, 11,2 mL) a 25°C. Após agitação a 25°C durante 16 horas, adiciona-se hidróxido de amônio (0,5 mL) e a mistura é agitada durante 30 minutos antes de ser concentrada. O resíduo é então dissolvido em EtOAc (1,5 L), lavado com solução aquosa saturada de hidróxido de amônio (500 mL x 3) e salmoura (500 mL), seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/10 a 1/3) para dar 47 como um sólido amarelo claro (24,0 g, 88% de rendimento). (MS:  $[M + Na]^+$  530,1)

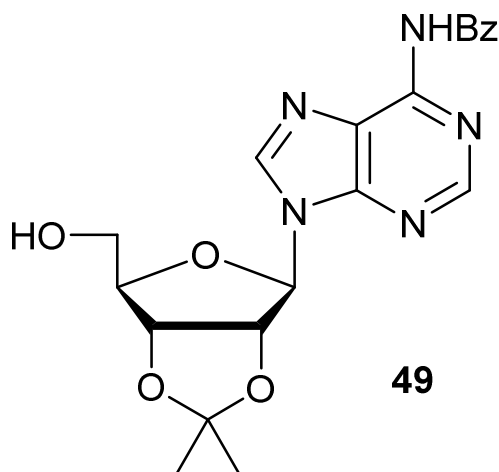
### Etapa 5: BB1



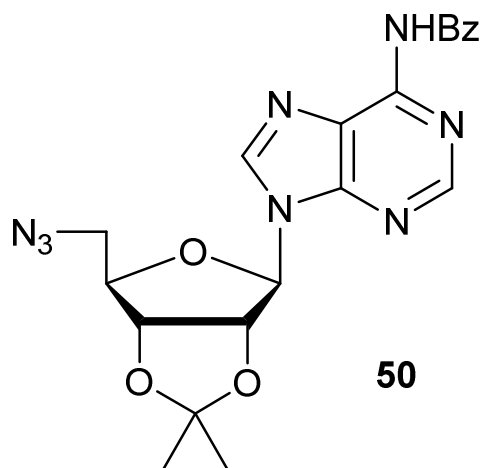
[00263] Uma solução de 47 (10,0 g, 19,7 mmol) em HOAc (6 mL) e água (3 mL) é agitada a 65°C durante 5 horas. A mistura reacional é então concentrada e triturada com DCM (15 mL). O sólido é recolhido por filtração para dar BB1 como um sólido branco (4,0 g). (MS:  $[M + H]^+$  354,0)

## Preparação do BC1:



**Etapa 1: acetonida 49**

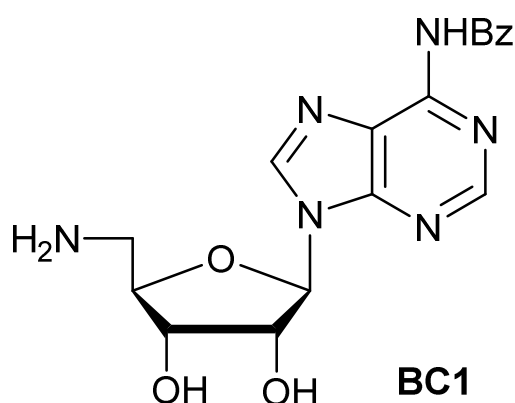
[00264] A uma solução de 48 (50 g, 135 mmol) em acetona (500 mL) é adicionado 2,2-dimetoxipropano (85 g, 816 mmol, 100 mL) e ácido sulfúrico concentrado (1,32 g, 13,5 mmol, 0,72 mL). Após agitação a 25°C durante 30 minutos, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 mL) é adicionada. A solução é filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/200 a 1/50) para dar 49 como um sólido branco (35 g, 63% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  412,1)

**Etapa 2: azida 50**

[00265] A uma solução de 49 (5,0 g, 12,2 mmol) em Py (50 mL) é adicionado cloreto de metanossulfonila (2,1 g, 18 mmol, 1,4 mL) a 0°C. Após agitação a 25°C durante 1 hora, adiciona-se DCM (200 mL), e a solução é lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio

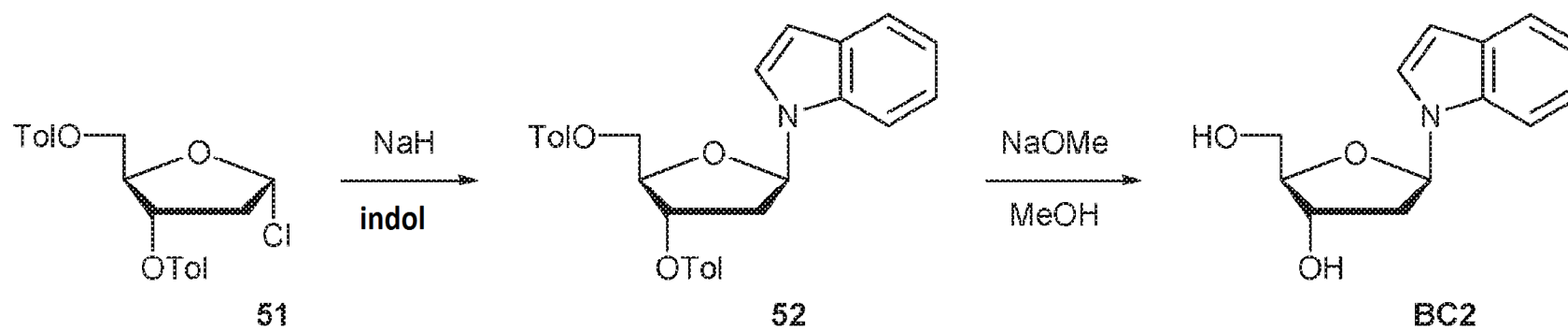
seguida de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo é então dissolvido em DMF (50 mL) seguido pela adição de azida de sódio (3,4 g, 52,3 mmol). Após agitação a 50°C durante 16 horas, adiciona-se DCM (400 mL). A mistura é lavada com água (300 mL), salmoura, seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/1) para dar 50 como um sólido amarelo claro (4,0 g). (MS:  $[M + H]^+$  437,1)

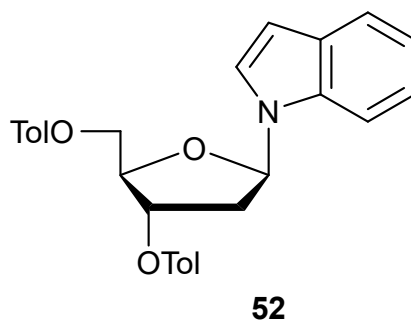
### Etapa 3: BC1



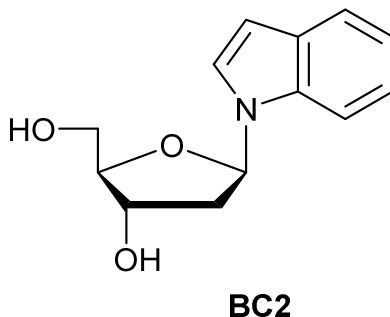
[00266] Uma solução de 50 (50 g, 115 mmol) em TFA (125 mL) e água (125 mL) é agitada a 25°C durante 5 horas antes de ser concentrada, co-evaporada duas vezes com tolueno e dissolvida em MeOH (50 mL). A mistura é então neutralizada por solução aquosa de bicarbonato de sódio (1%) e triturada com MTBE. O sólido é recolhido, lavado com MTBE, seco e dissolvido em DMF (400 mL). Pd/C (10% p/p, 10 g) é então adicionado e a mistura é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (15 psi) a 25°C durante 6 horas antes de filtrada e concentrada para dar BC1 bruto como um óleo amarelo (39 g). (MS:  $[M + H]^+$  371,1)

## Preparação de BC2:



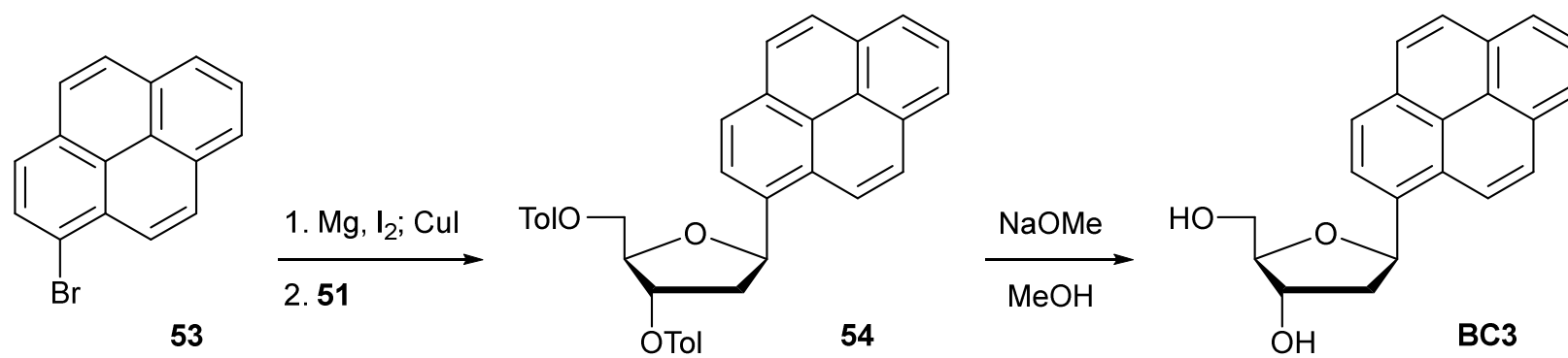
**Etapa 1: indole 52**

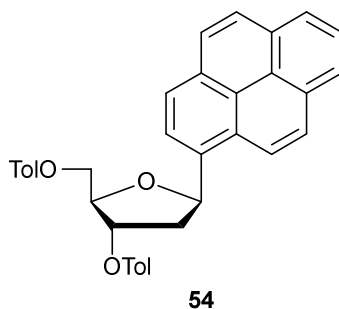
[00267] A uma solução de indol (305 mg, 2,6 mmol) em MeCN (10 mL) é adicionado hidreto de sódio (160 mg, 4,0 mmol) a 0°C e agitado por 30 minutos antes de 51 (1,0 g, 2,6 mmol) ser adicionado. Após agitação durante 1 hora, é adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (5 mL) e a mistura é extraída com EA (20 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/hexanos = 1/4) para dar 52 como um óleo amarelo (886 mg, 71% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  470,2)

**Etapa 2: BC2**

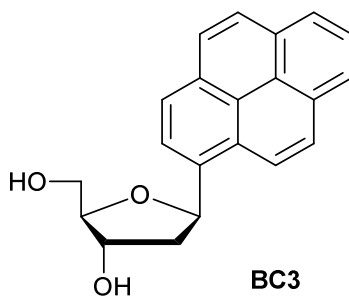
[00268] A uma solução de 52 (610 mg, 1,3 mmol) em MeOH (9 mL) adiciona-se metóxido de sódio (5,4 M em metanol, 0,54 mL). Após agitação durante 1 hora, adiciona-se ácido clorídrico (5 M, 0,5 mL) a 0°C e a solução é agitada durante 10 minutos antes de ser concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/9) para dar o produto desejado como um sólido branco (197 mg, 92% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  234,1)

## Preparação de BC3:



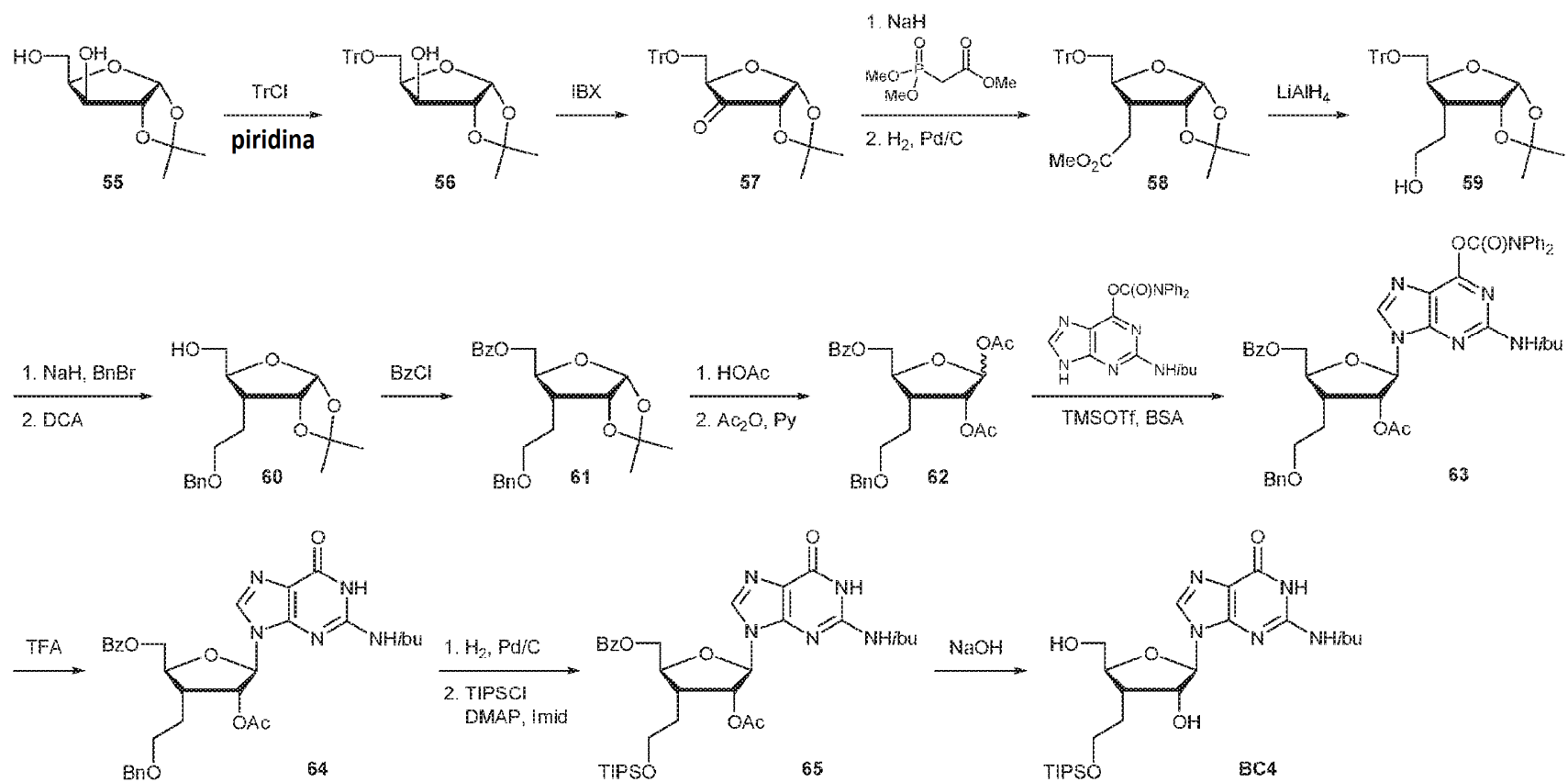
**Etapa 1: pireno 54**

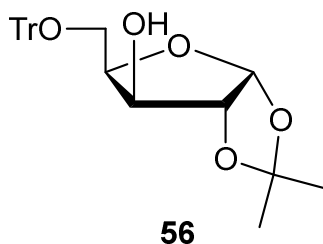
[00269] A uma solução de 53 (560 mg, 2 mmol) em THF é adicionado magnésio (54 mg, 2,3 mmol), seguido por uma pequena quantidade de iodo. Após agitação a 55°C durante 3 horas, é adicionado iodeto de cobre (I) (213 mg, 1,1 mmol) a 0°C. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos antes de se adicionar 51 (367 mg, 0,98 mmol) a 40°C. Após agitação durante 2 horas, são adicionados solução aquosa saturada de cloreto de amônio (2 mL) e DCM (20 mL). As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, anidrido seco sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/hexanos = 1/10 a 1/5) para dar 54 como um sólido branco (52 mg, 10%).

**Etapa 2: BC3**

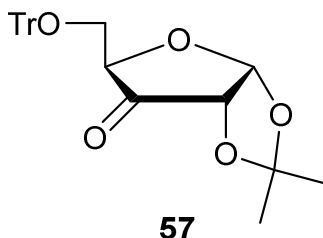
[00270] A uma solução de 54 (230 mg, 0,4 mmol) em MeOH (5 mL) adiciona-se metóxido de sódio (30% em MeOH, 0,23 mL, 1,2 mmol) à temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora, é adicionado cloreto de amônio saturado (5 mL) e a mistura é extraída com EA (10 mL x 3). As camadas orgânicas são lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas para dar BC3 bruto como um sólido branco (150 mg).

## Preparação do BC4:

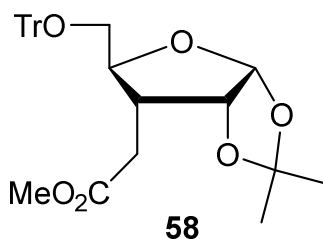


**Etapa 1: álcool 56**

[00271] A uma solução de 55 (91,4 g, 481 mmol) em Py (600 mL) é adicionado cloreto de tritila (160,7 g, 577 mmol). Após agitação a 60°C durante 16 horas, a mistura é concentrada e co-evaporada com tolueno durante três vezes. O resíduo é partilhado entre DCM (400 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (750 mL). As camadas são separadas e a fase aquosa é extraída com DCM (400 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/10 a 1/5) para fornecer 56 como um sólido branco (180,5 g, 87% de rendimento). (MS: [M + Na]<sup>+</sup> 455,0)

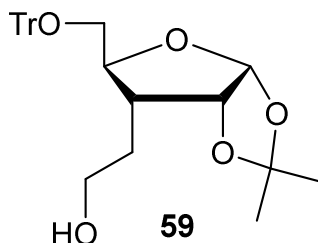
**Etapa 2: cetona 57**

[00272] A uma solução de 56 (176 g, 407 mmol) em MeCN (1,0 L) é adicionado IBX (228 g, 814 mmol). Após agitação a 90°C durante 6 horas, a mistura é filtrada e concentrada para dar 57 bruto como um óleo amarelo claro (175 g). (MS: [M + Na]<sup>+</sup> 453,0)

**Etapa 3: éster 58**

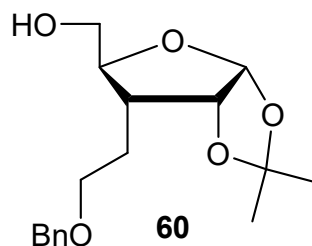
[00273] A uma solução de hidreto de sódio (20,1 g, 502 mmol) em THF (1,0 L) adiciona-se 2-dimetoxifosforilacetato de metila (96,3 g, 529 mmol, 76,5 mL) a 0°C gota a gota durante 15 minutos. Após agitação durante 60 minutos, adiciona-se, gota a gota, a 0°C, 57 (175 g) obtido acima em THF (500 mL). Após agitação a 25°C durante 16 horas, é adicionada água (50 mL) a 0°C e os voláteis são removidos e salmoura (500 mL) é adicionada. A mistura é então extraída com DCM (500 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo (198 g de 216 g obtido acima) é então dissolvido em EA (500 mL) e adiciona-se Pd/C (10% p/p, 10 g). Após agitação sob uma atmosfera de hidrogênio (20 psi) a 25°C durante 16 horas, a mistura é filtrada e o filtrado é concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/15 a 1/10) para dar 58 como um sólido branco (120 g, rendimento de 66%) (MS:  $[M + Na]^+$  511,1)

#### Etapa 4: álcool 59



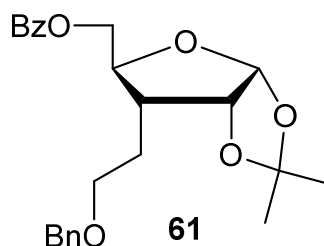
[00274] Adiciona-se a uma solução de hidreto de alumínio e lítio (6,21 g, 164 mmol) em THF (200 mL), 58 (20,0 g, 40,9 mmol) em THF (50 mL) lentamente a 0°C. Após agitação a 25°C durante 16 horas, a reação é extinta por adição sequencial de água (6,2 mL), solução aquosa de hidróxido de sódio (15%, 6,2 mL) e água (18,6 mL). A mistura é então seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/10 a 1/4) para dar 59 como um sólido branco. (MS:  $[M + Na]^+$  483,2)

#### Etapa 5: álcool 60

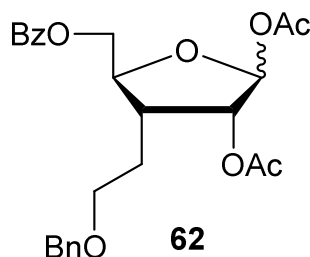


[00275] A uma solução de hidreto de sódio (60% p/p, 6,95 g, 174 mmol) em THF (200 mL) adiciona-se 59 (20,0 g, 43,4 mmol) em THF (80 mL) a  $-20^{\circ}\text{C}$  gota a gota durante 5 minutos. Após agitação a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, brometo de benzila (22,3 g, 130 mmol, 15,5 mL) é adicionado gota a gota e a mistura é agitada a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas antes da adição de água (2 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$ . A mistura é diluída com água (200 mL) e extraída com DCM (200 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo é então dissolvido em DCM (200 mL) e é adicionado DCA (5,48 g, 42,5 mmol, 12,0 mL). Após agitação a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas, é adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio a  $0^{\circ}\text{C}$ . A mistura é então extraída com DCM (150 mL x 3). O solvente orgânico combinado é seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/5 a 1/2) para dar 60 como um óleo amarelo (12,1 g, 90% de rendimento).

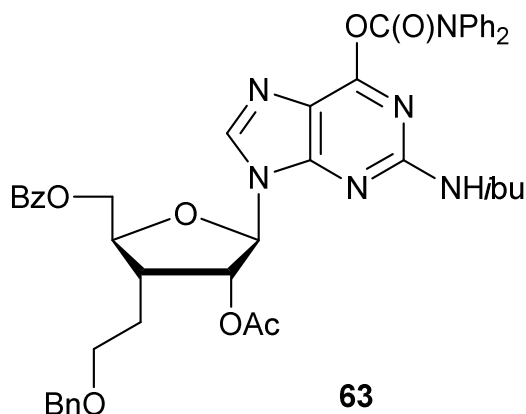
### Etapa 6: Benzoato 61



[00276] A uma solução de 60 (24,0 g, 78 mmol) em DCM (500 mL) é adicionado cloreto de benzoíla (16,4 g, 116,7 mmol, 13,6 mL) e TEA (23,6 g, 233,5 mmol, 32,4 mL). Após agitação a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/15 a 1/10) para dar 61 como um óleo amarelo claro (30,0 g, 93% de rendimento). (MS:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  435,1)

**Etapa 7: acetato 62**

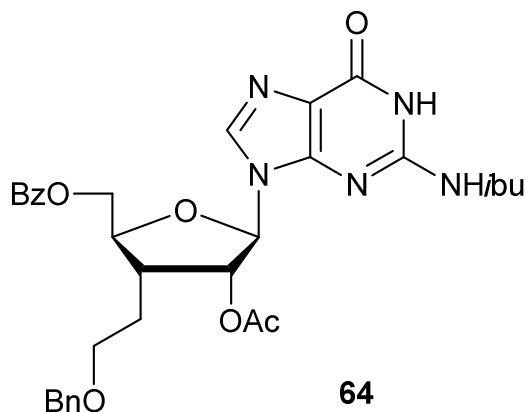
[00277] Uma mistura de 61 (29,0 g, 70,3 mmol) e água (3,0 mL) em HOAc (220 mL) é agitada a 70°C durante 16 horas antes de ser adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura é então extraída com DCM (400 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são concentradas e o resíduo é dissolvido em Py (30 mL) seguido por adição de Ac<sub>2</sub>O (28,5 g, 280 mmol, 26 mL). Após agitação a 20°C durante 16 horas, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio é adicionada e a mistura é então extraída com DCM (500 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/10 a 1/5) para dar 62 como um sólido branco (31,1 g, 97% de rendimento). (MS: [M + Na]<sup>+</sup> 479,1)

**Etapa 8: purina 63**

[00278] A uma suspensão de O<sub>6</sub>-difenilcarbamoil-N<sub>2</sub>-isobutirilguanina (5,47 g, 13,1 mmol) em MeCN (150 mL) adiciona-se BSA (11,6 g, 57,0 mmol, 14,1 mL) a 20°C. Após agitação a 63 durante 30 minutos, os voláteis são removidos e o resíduo é dissolvido em MeCN (200 mL) antes de 62 (5,00 g, 11,0 mmol) em MeCN (50 mL) e TMSOTf (3,65 g, 16,4 mmol, 3,0 mL) serem adicionados a -15°C. Após agitação a 63°C durante 50 minutos, a

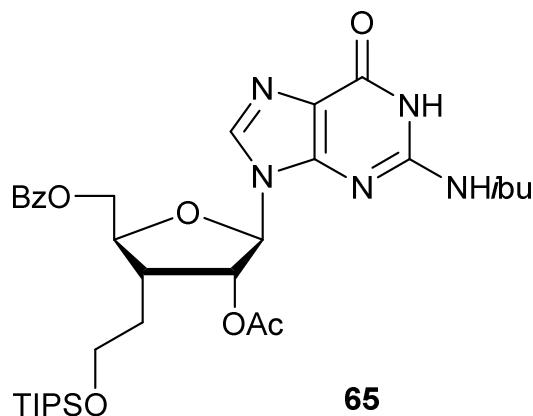
mistura é arrefecida a 0°C, vertida em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com EA (150 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas e purificadas por cromatografia flash em sílica gel (EA/PE = 1/3 a 1/1) para dar 63 como um sólido branco. (MS: [M + H]<sup>+</sup> 813,1)

### Etapa 9: guanosina 64



[00279] Uma solução de 63 (16,2 g, 19,9 mmol) em solução aquosa a 90% TFA (60 mL) é agitada a 20°C durante 30 minutos antes vertida em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio a 0°C e extraída com EA (100 mL x 4). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, concentradas e purificadas por cromatografia flash em sílica gel (EA/PE = 1/1 a 1/0) para dar 64 como um sólido branco (11,4 g, 93% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 618,1)

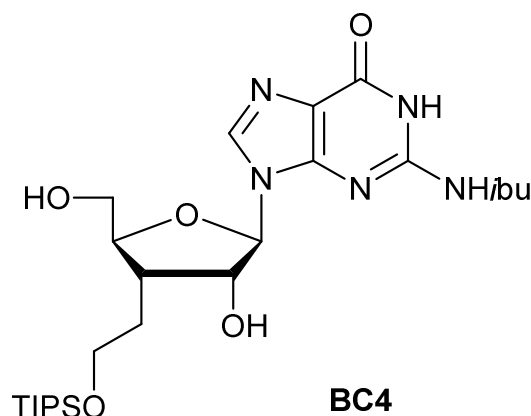
### Etapa 10: éter silílico 65



[00280] A uma solução de 64 (15,0 g, 24,3 mmol) em EtOH (500 mL) adiciona-se Pd/C (10% p/p, 2,0 g) e ácido clorídrico concentrado (10 gotas).

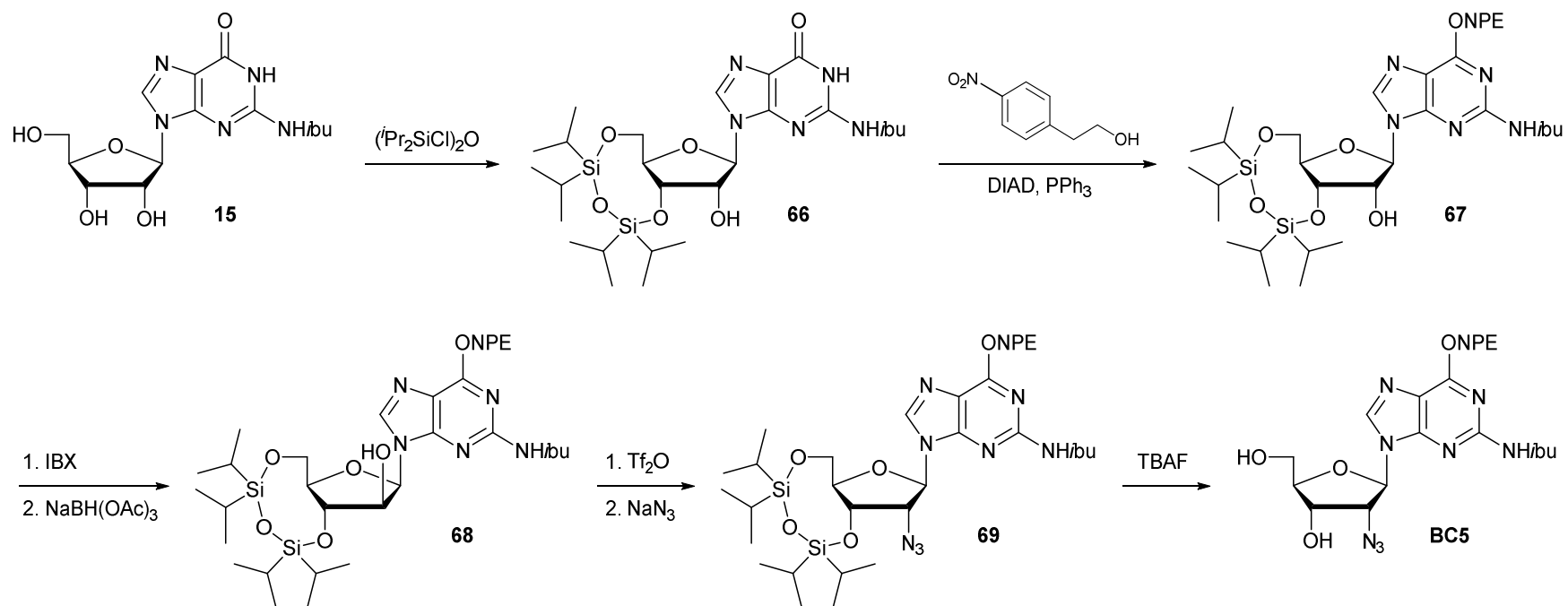
Após agitação a 50°C sob uma atmosfera de hidrogênio (45 psi) durante 15 horas, a mistura é filtrada e o sólido é lavado com EtOH (100 mL × 3). O filtrado é concentrado e um terço do resíduo é dissolvido em DMF (60 mL) seguido pela adição de Imid (1,57 g, 23,0 mmol), DMAP (46,9 mg, 0,38 mmol) e cloreto de tri-isopropilsilila (2,22 g, 11,5 mmol, 2,5 mL). Após agitação a 20°C durante 16 horas, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e água (100 mL) são adicionados. A mistura é então extraída com EA (100 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/5 a 2/1) para dar 65 como um sólido branco (4,52 g, 86% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 684,4)

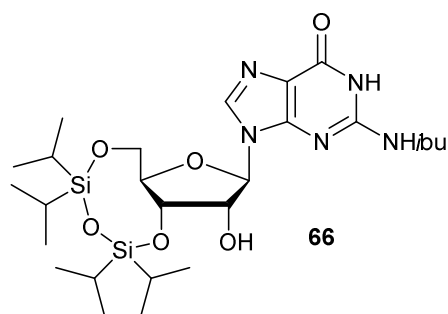
#### Etapa 11: BC4



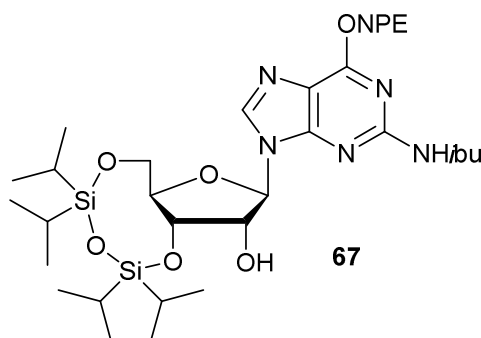
[00281] Uma solução de 65 (3,0 g, 4,4 mmol) em EtOH (30 mL) é adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio (2 M, 31 mL) a 0°C. Após agitação a 0°C durante 30 minutos, a mistura é neutralizada por adição de solução de ácido clorídrico (1 N) e HOAc a 0°C. Tolueno (30 mL) é então adicionado e a mistura é concentrada para dar BC4 bruto como um sólido branco (3,0 g). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 538,2)

## Preparação do BC5:



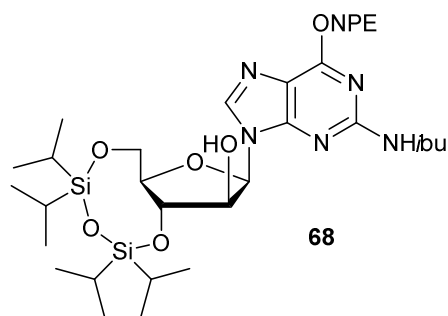
**Etapa 1: álcool 66**

[00282] A uma solução de 15 (2,0 g, 5,66 mmol) em Py (56 mL) a 0°C é adicionado 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropilisiloxano (1,79 g, 5,66 mmol, 1,8 mL) lentamente. Após agitação a 0°C durante 30 minutos e 25°C durante 12 horas, a solução é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20) para dar 66 (1,6 g, 47% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 596,3)

**Etapa 2: purina 67**

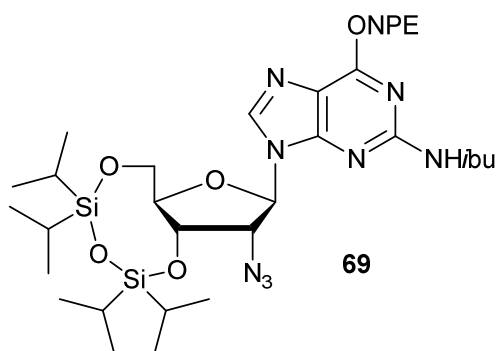
[00283] A uma solução de 66 (8,0 g, 13,5 mmol) e 2-(4-nitrofenil)etanol (3,37 g, 20,2 mmol) em THF (100 mL) é adicionado DIAD (6,81 g, 33,7 mmol, 6,6 mL) e PPh<sub>3</sub> (8,83 g, 33,7 mmol) a 25 °C lentamente. Após agitação a 25°C durante 12 horas, água (5 mL) é adicionada e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20) para dar 67 como um sólido amarelo pálido (4,5 g, rendimento de 44%). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 745,3)

**Etapa 3: álcool 68**



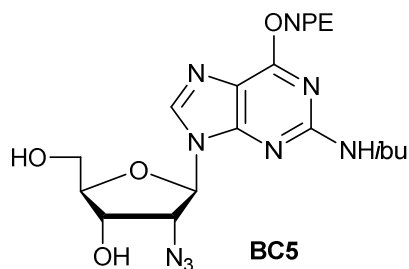
[00284] A uma solução de 67 (4,20 g, 5,64 mmol) em MeCN (40 mL) a 25°C é adicionado IBX (3,16 g, 11,3 mmol). Após agitação a 80°C durante 12 horas, a mistura é filtrada e concentrada e dissolvida em THF (50 mL). Triacetoxiboro-hidreto de sódio (5,7 g, 27,0 mmol) é então adicionado a 0°C lentamente. Após agitação a 25°C durante 6 horas, é adicionada água (5 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20) para dar 68 como um óleo amarelo pálido (1,0 g, 33% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 745,3)

#### Etapa 4: azida 69



[00285] A uma solução de 68 (2,2 g, 2,95 mmol) e DMAP (1,44 g, 11,8 mmol) em DCM (140 mL) e Py (10 mL) é adicionado anidrido trifluorometanossulfônico (1,33 g, 4,72 mmol, 0,78 mL) a 0°C lentamente. Após agitação a 0°C durante 1,5 horas, a mistura é concentrada. O resíduo é então dissolvido em DMF (10 mL) e adiciona-se azida de sódio (0,49 g, 7,53 mmol). Após agitação a 60°C durante 6 horas, a solução é concentrada e purificada por HPLC preparativa (MeOH/água com 0,1% de HCOOH: 40 a 100%) para dar 69 como um sólido amarelo pálido (1,50 g, 79% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 770,4)

#### Etapa 5: BC5



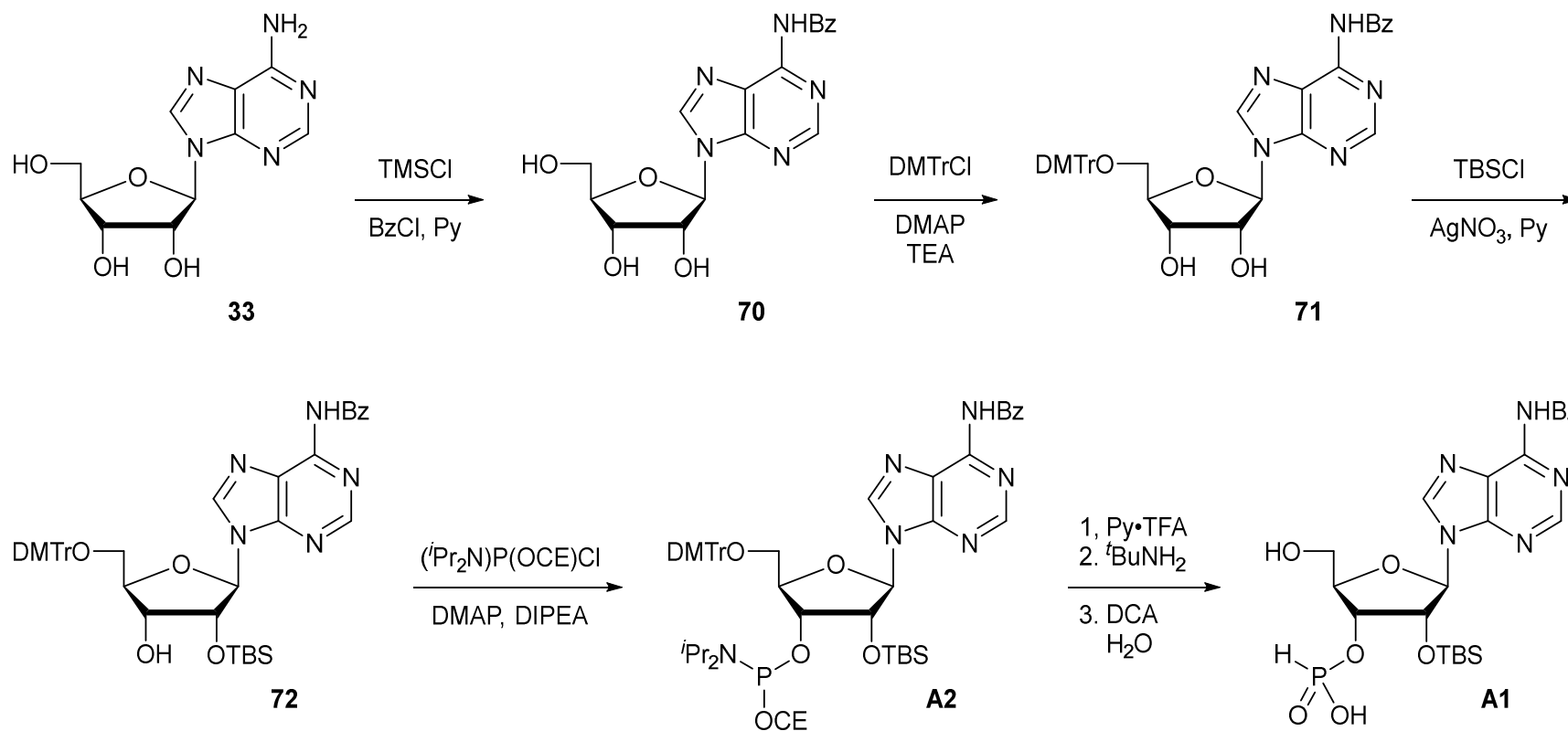
[00286] A uma solução de 69 (2,50 g, 3,25 mmol) em THF (12 mL) adiciona-se lentamente TBAF (13,1 g, 50,1 mmol) e HOAc (1,50 g, 25,0 mmol, 1,43 mL) a 15 °C. Após agitação a 15°C durante 12 horas, a mistura é concentrada. O resíduo é então dissolvido em DCM (20 mL), lavado com água (5 mL × 2), seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/20) para dar BC5 como um sólido amarelo pálido (900 mg, 53% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 528,2)

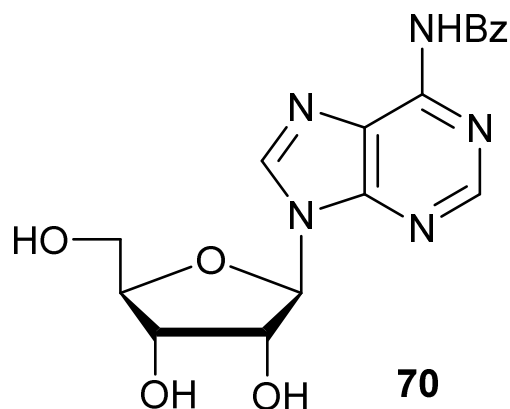
[00287] Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelo método dos Intermediários BC3 e BC4 acima.

**Tabela 1. Intermediários BC6 e BC7**

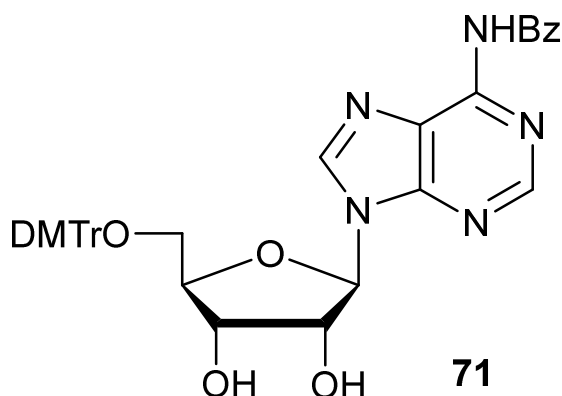
Material de partida	Produto	Referência da preparação
<p style="text-align: center;"><b>51</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>BC6</b></p>	BC3
<p style="text-align: center;"><b>55</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>BC7</b></p>	BC4

## Preparação de A1 e A2:



**Etapa 1: benzoato 70**

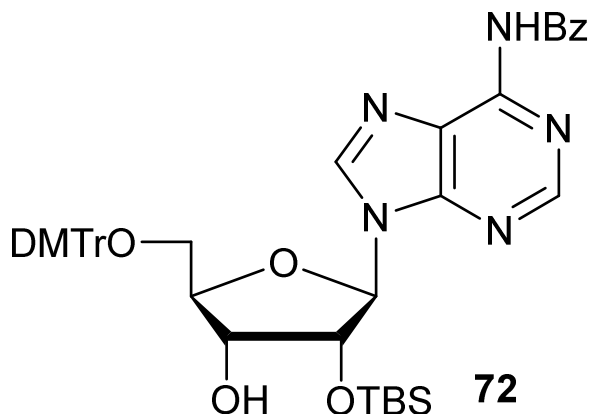
[00288] A uma solução de 33 (120 g, 449 mmol) em Py (1,0 L) é adicionado TMSCl (390 g, 3,59 mol, 454 mL). Após agitação a 0°C durante 2 horas, é adicionado gota a gota cloreto de benzoíla (316 g, 2,25 mol, 261 mL) e a mistura é agitada a 25°C durante 14 horas antes de ser arrefecida a 0°C. Em seguida adiciona-se água (240 mL) e a mistura é agitada a 25°C durante 30 minutos antes de se adicionar hidróxido de amônio (460 mL) a 0°C. Após agitação durante 2 horas, a mistura é concentrada para dar 70 como um sólido branco (150 g, 90% de rendimento).

**Etapa 2: diol 71**

[00289] A uma solução de 70 (150 g, 404 mmol) em Py (500 mL) é adicionado DMTrCl (274 g, 808 mmol), TEA (81,8 g, 808 mmol, 112 mL) e DMAP (4,93 g, 40,4 mmol) a 0°C. Após agitação a 25°C durante 16 horas, é adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 L) e a mistura é extraída com EtOAc (600 mL × 3). As camadas

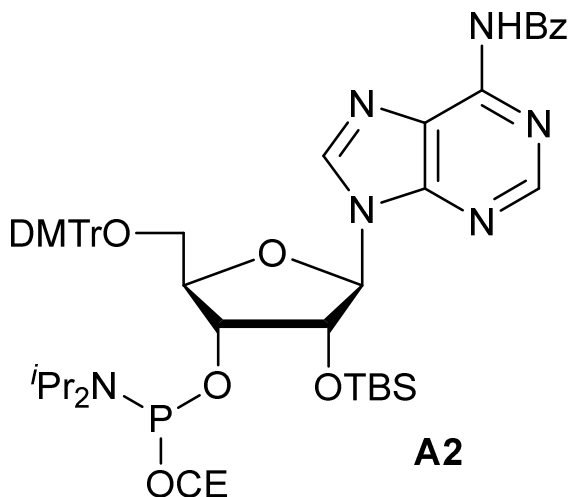
orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE 1/4 a 1/2 depois MeOH/DCM 1/100 a 1/20) para dar 71 como um sólido branco (65,0 g, 24% de rendimento).

### Etapa 3: éter silílico 72



[00290] A uma solução de 71 (65,0 g, 96,5 mmol) em Py (500 mL) adiciona-se nitrato de prata (32,8 g, 193 mmol) e TBSCl (29,1 g, 193 mmol) a 25°C. Após agitação a 25°C durante 1 hora, é adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 L) e a mistura é extraída com EtOAc (600 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/4 a 1/1) para dar 72 como um sólido branco (20,0 g, 26% de rendimento).

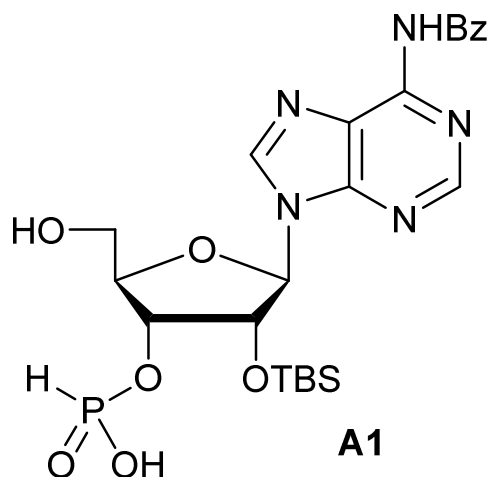
### Etapa 4: A2



[00291] A uma solução de 72 (12,0 g, 15,2 mmol) em DIPEA (15

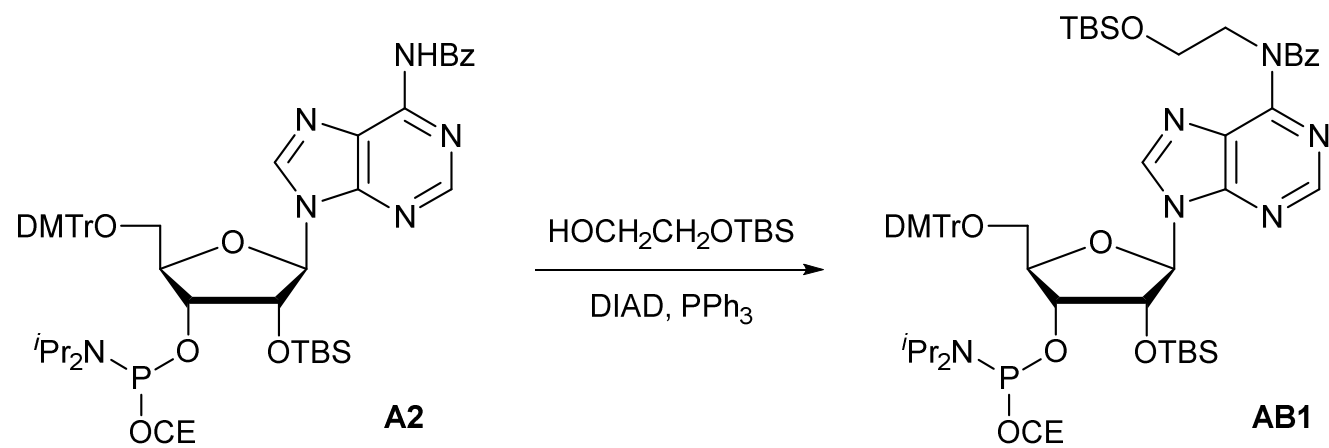
mL) e DCM (30 mL) é adicionado DMAP (744 mg, 6,09 mmol) e 2-cianoetil N,N-di-isopropilclorofosforamida (5,41 g, 22,9 mmol) a 25°C. Após agitação durante 2 horas, a mistura é purificada diretamente por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (EA/PE = 1/4 para 1/1) para dar A2 como um sólido branco (13,0 g, 86% de rendimento).

### Etapa 5: A1



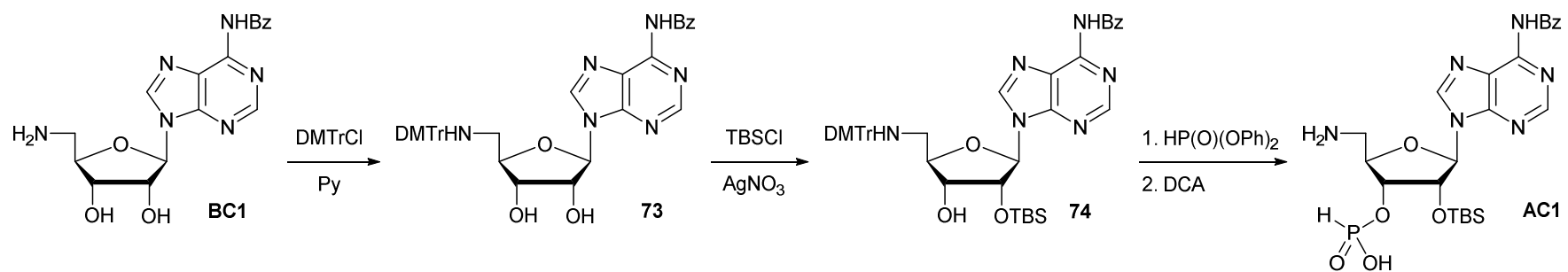
[00292] A uma solução de A2 (3,8 g, 3,9 mmol) em MeCN (20 mL) adiciona-se água (0,1 mL) e trifluoroacetato de piridínio (1,1 g, 5,8 mmol) a 25°C e agita-se durante 5 minutos antes de se adicionar tert-butilamina (14,0 g, 0,19 mmol). Depois de agitar durante 15 minutos, os voláteis são removidos e o resíduo é dissolvido em DCM (20 mL). Uma solução de DCA (1,9 g, 14,6 mmol) em DCM (20 mL) é então adicionada. Após agitação durante 30 minutos, é adicionado TEA (3 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase inversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 100%) para dar o sal de A1 • TEA como um sólido branco (1,5 g, 71% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  549,2)

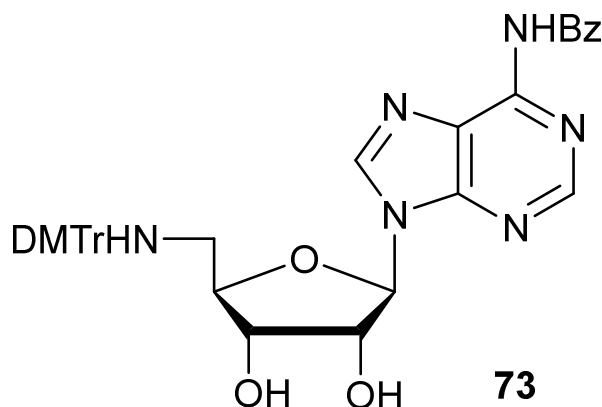
## Preparação de AB1:



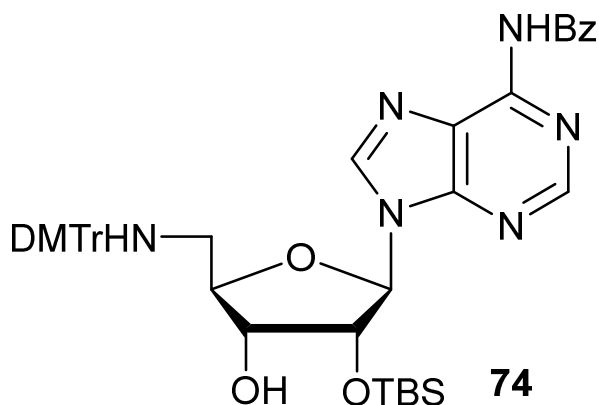
[00293] A uma solução de A2 (494 mg, 0,5 mmol) e trifenilfosfina (197 mg, 0,75 mmol), e 2-(terc-butildimetilsililoxi)etanol (132 mg, 0,75 mmol) em THF (5 mL) é adicionado DIAD (0,15 mL, 0,75 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 5 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/hexanos = 1/9 a 1/4) para dar AB1 como um sólido branco (230 mg, 40% de rendimento).

## Preparação de AC1:



**Etapa 1: diol 73**

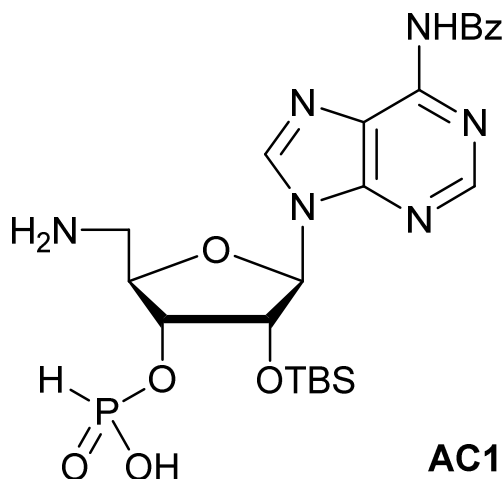
[00294] A uma solução de BC1 bruto (39 g) em Py (40 mL) é adicionado DMTrCl (35,9 g, 106 mmol) a 0°C. Após agitação a 25°C durante 16 horas, adiciona-se MeOH (50 mL) e a mistura é concentrada. O resíduo é então dissolvido em DCM (600 mL), lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, concentrado e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (MeOH/DCM = 1/100 a 1/50) para dar 73 como um sólido amarelo pálido (34,0 g, 48% de rendimento ao longo de duas etapas). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 673,2)

**Etapa 2: éter silílico 74**

[00295] A uma solução de 73 (1,0 g, 1,49 mmol) em Py (10 mL) adiciona-se nitrato de prata (380 mg, 2,24 mmol, 0,38 mL) a 0°C. Após agitação durante 15 minutos, é adicionado TBSCl (270 mg, 1,79 mmol) e a mistura é agitada a 25°C durante 2 horas antes de ser adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura é então extraída com

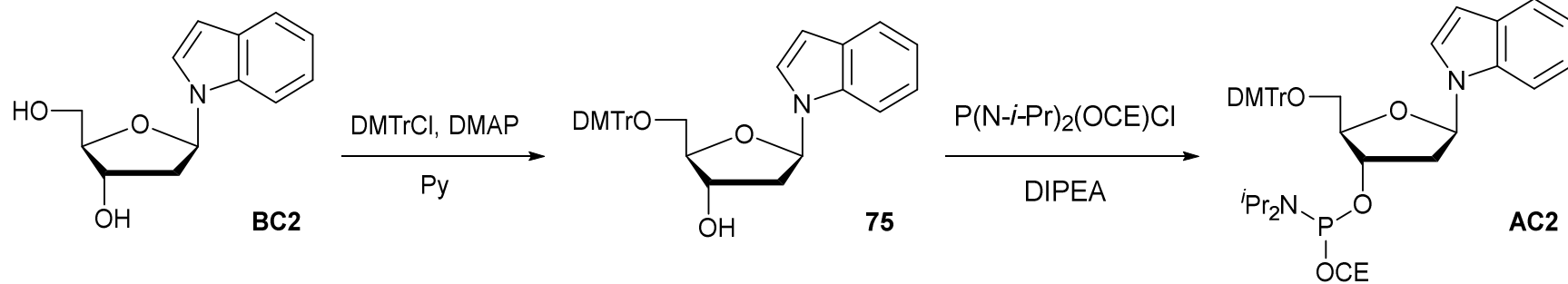
EA (10 mL) e a camada orgânica é lavada com salmoura, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/5) para dar 74 como um sólido amarelo pálido (400 mg, 34% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  787,3)

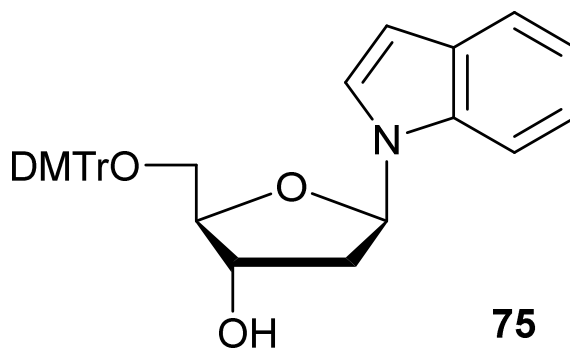
### Etapa 3: AC1



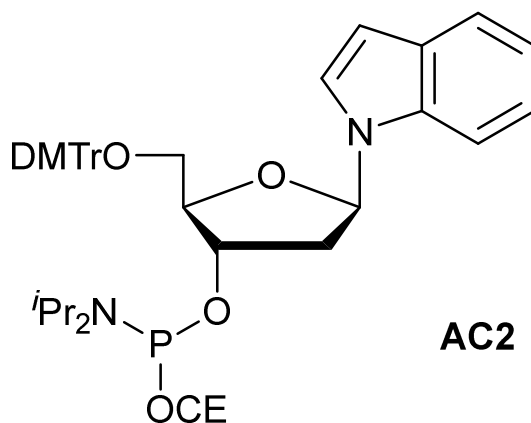
[00296] A uma solução de 74 (1,0 g, 1,27 mmol) em Py (10 mL) é adicionado difenil fosfito (80%, 744 mg, 2,54 mmol, 0,61 mL). Após agitação a 20°C durante 1 hora, são adicionados EA (2 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 mL) e a mistura é agitada durante 1 hora. As camadas são separadas e a camada orgânica é concentrada. O resíduo é então dissolvido em DCM (1,0 mL) e é adicionado DCA (164 mg, 1,27 mmol, 0,1 mL). Após agitação a 25°C durante 30 minutos, é adicionado TEA (1 mL) e a solução é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase inversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 100%) para dar AC1 como um sólido branco (500 mg, 72% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  549,2)

## Preparação de AC2



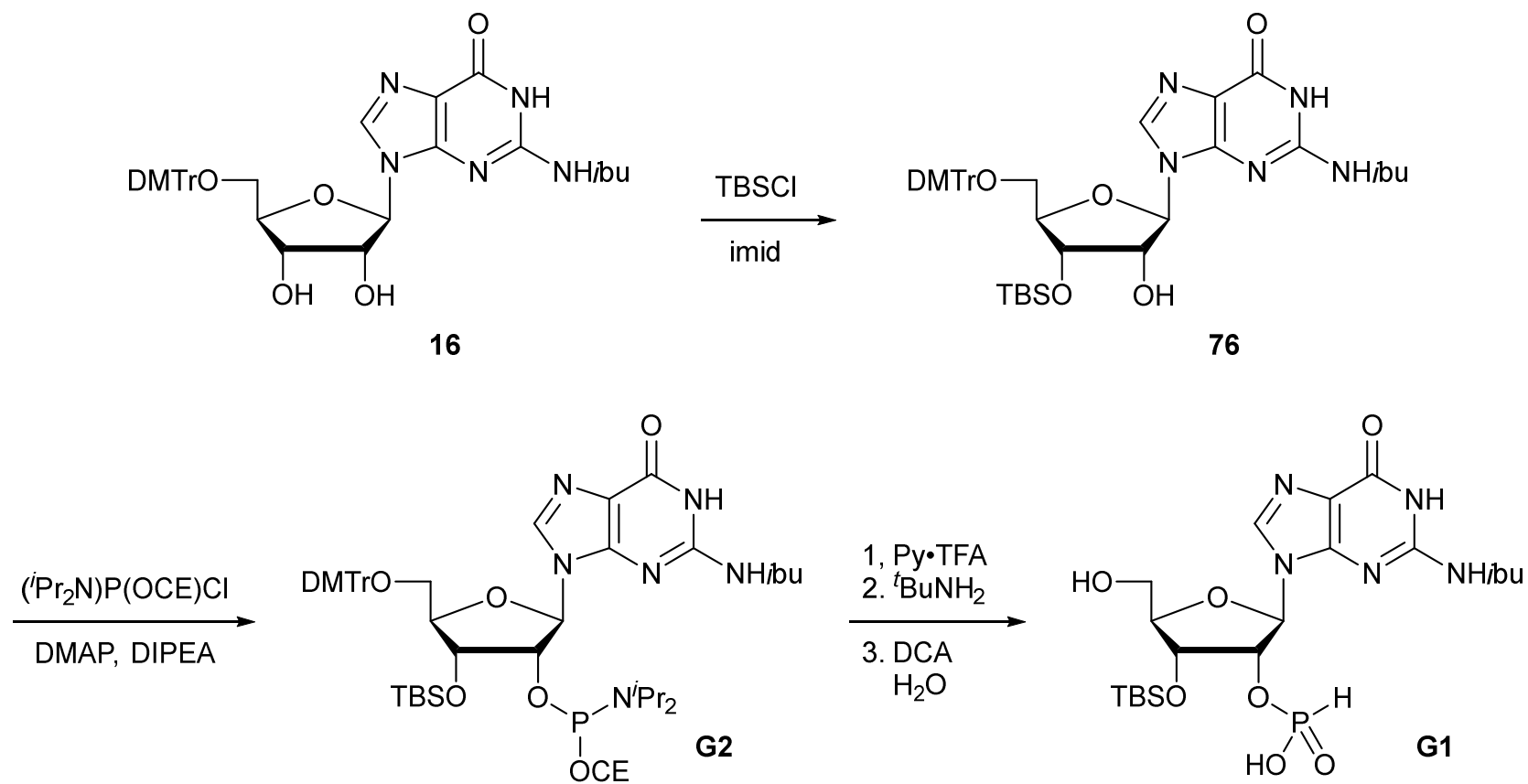
**Etapa 1: álcool 75**

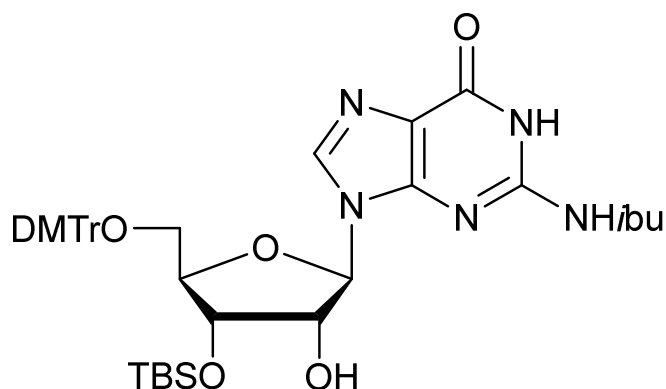
[00297] A uma solução de BC2 (348 mg, 1,49 mmol) em Py (15 mL) é adicionado DMAP (18 mg, 0,15 mmol) e DMTrCl (0,66 g, 1,94 mmol). Após agitação durante a noite, adiciona-se MeOH (3 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel (EA/hexanos = 1/4) para dar 75 (662 mg, 83% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  536,2)

**Etapa 2: AC2**

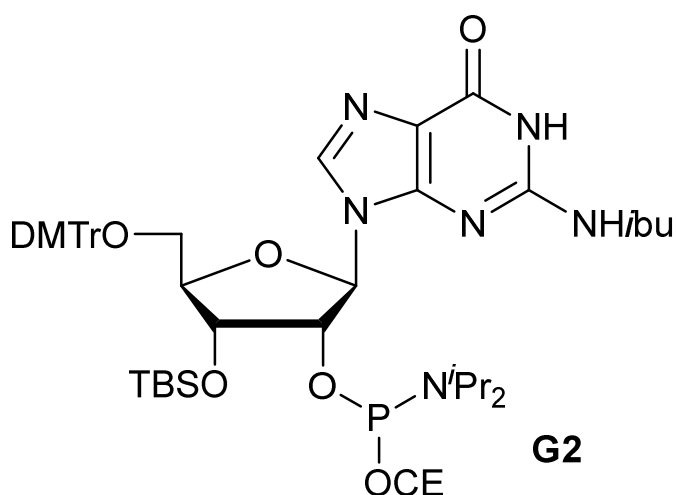
[00298] A uma solução de 75 (0,2 g, 0,37 mmol) em DCM (4 mL) é adicionado DIEPA (0,15 g, 1,2 mmol, 0,2 mL) e 2-cianoetil N,N-diisopropilclorofosforamidita (0,14 g, 0,56 mmol, 0,13 mL). Após agitação durante 4 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/hexanos com 1% de TEA = 1/4) para dar AC2 (232 mg, 85% de rendimento). (MS:  $[M-NiPr_2 + H_2O]^+$  653,2)

## Preparação de G1 e G2:



**Etapa 1: éter silílico 76****76**

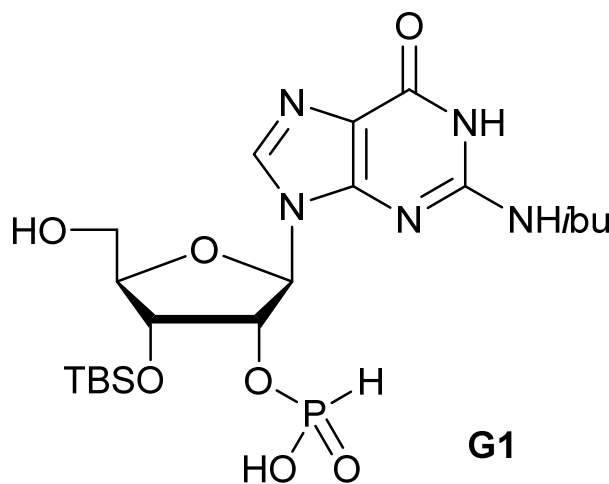
[00299] A uma solução de 16 (11,0 g, 16,8 mmol) em DCM (80 mL) adiciona-se TBSCl (7,59 g, 50,3 mmol) e Imid (3,43 g, 50,3 mmol). Após agitação a 25°C durante 16 horas, solução aquosa de bicarbonato de sódio (5%, 30 mL) é adicionada e a mistura é extraída com DCM (60 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (100 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (EA/PE = 1/5 a 1/1) a 76 como um sólido branco (2,1 g, 16% de rendimento).

**Etapa 2: G2****G2**

[00300] A uma solução de 76 (900 mg, 1,17 mmol) em THF (4,0 mL) e DIEPA (4,0 mL) é adicionado DMAP (14,3 mg, 0,12 mmol), seguido por 2-cianoetil N,N-di-isopropilclorofosforamidita (415 mg, 1,76 mmol) gota a gota a 0°C. Após agitação a 20 a 25°C durante 2 horas, adiciona-se solução

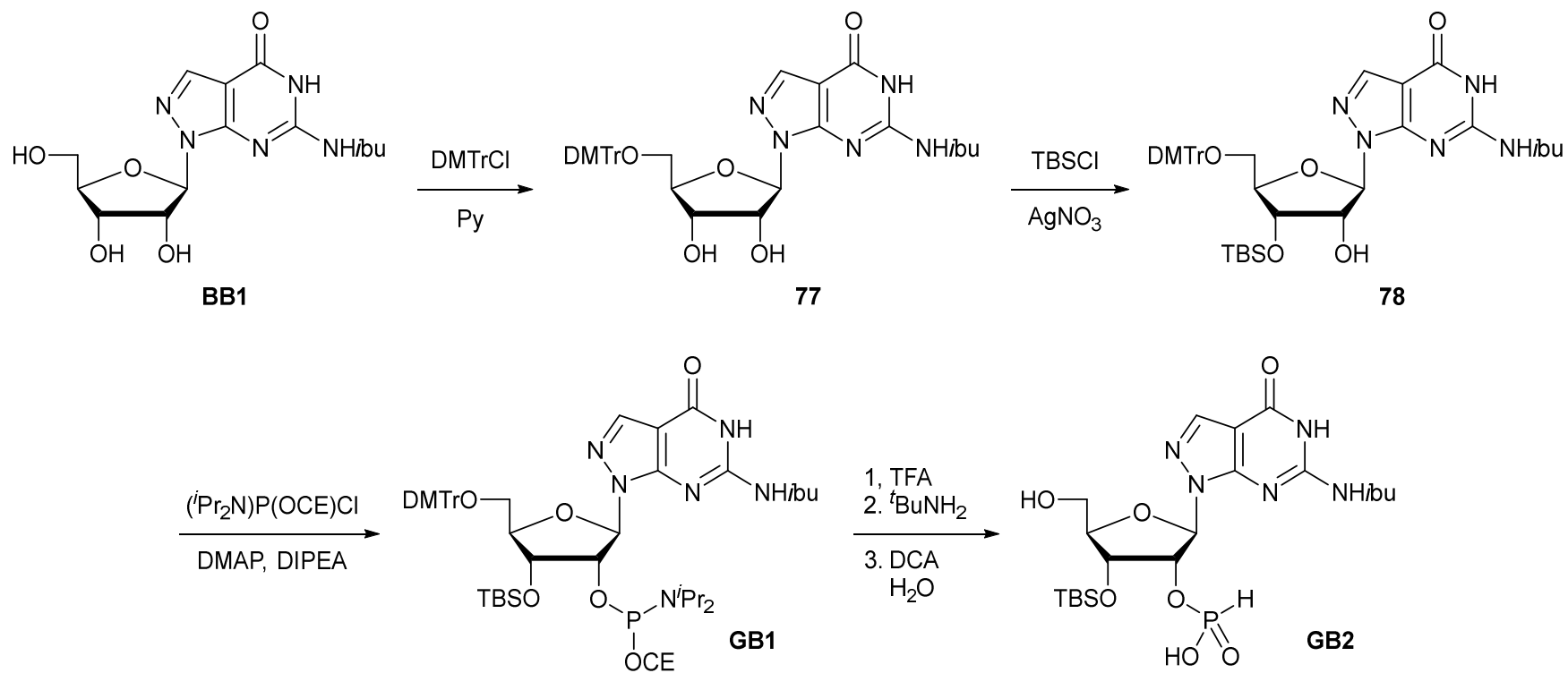
aquosa de bicarbonato de sódio (5%, 15 mL) a 0°C. A mistura é então diluída com água (15 mL) e extraída com EA (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (10 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (acetona/PE = 1/10 a 1/3) para dar G2 como um sólido branco (600 mg, 53% de rendimento).

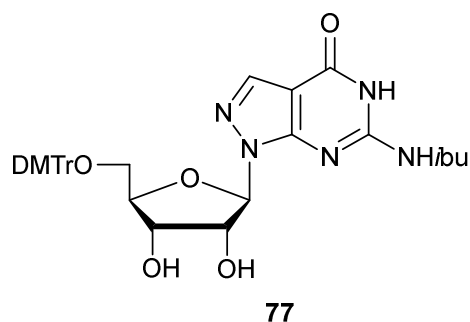
### Etapa 3: G1



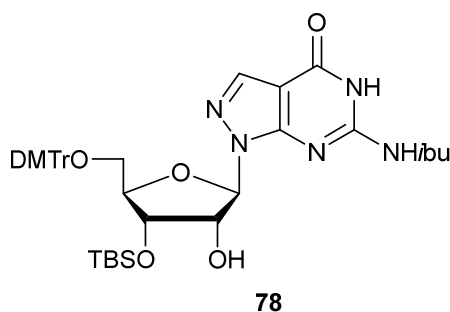
[00301] A uma solução de G1 (7,0 g, 7,22 mmol) em MeCN (30 mL) é adicionada água (0,11 mL) e trifluoroacetato de piridínio (4,18 g, 21,7 mmol) a 25°C. Após agitação a 25°C durante 15 minutos, terc-butilamina (37 mL) é adicionada e a mistura é agitada a 25°C durante 45 minutos antes de ser concentrada. O resíduo é então dissolvido em DCM (30 mL) e uma solução de DCA em DCM (6% v/v, 30 mL) é adicionada gota a gota. Após agitação a 20 a 25°C durante 30 minutos, adicionam-se DCM (30 mL) e TEA (4 mL). A mistura é então concentrada, dissolvida em uma mistura de MeCN (5 mL) e água (5 mL), e purificada por cromatografia líquida de pressão média de fase reversa C18 (MeCN com 0,1% TEA/água = 0% a 60%) até dar G1 • sal de TEA como um sólido amarelo (2,30 g, 56% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 532,3)

## Preparação de GB1 e GB2:



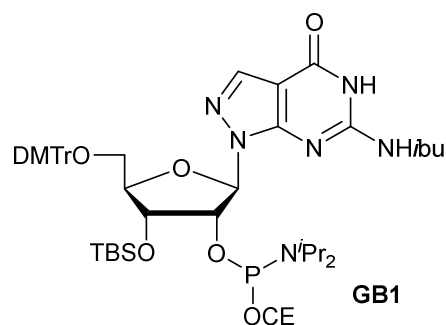
**Etapa 1: diol 77**

[00302] A uma solução de dois lotes do BB1 bruto (8,0 g) obtido acima em Py (50 mL) é adicionado DMTrCl (9,2 g, 27,2 mmol). Após agitação a 20 a 30°C durante 1 hora, adiciona-se MeOH (10 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/5 até MeOH/DCM = 1/20) para dar 77 como um sólido amarelo (11,0 g, 30% de rendimento em duas etapas). (MS:  $[M + Na]^+$  678,2)

**Etapa 2: éter silílico 78**

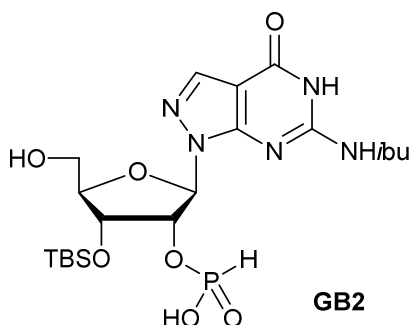
[00303] A uma solução de 77 (9,0 g, 14,0 mmol) em Py (50 mL) é adicionado TBSCl (2,48 g, 16,5 mmol) e nitrato de prata (5,83 g, 34,3 mmol). Após agitação a 25 a 30°C durante 30 minutos, é adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura é então extraída com DCM (200 mL x 2) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (50 mL), salmoura (50 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/10 a 1/5 a 1/3) para dar 78 como uma espuma branca (1,50 g, 14% de rendimento). (MS:  $[M + Na]^+$  792,2)

**Etapa 3: GB1**



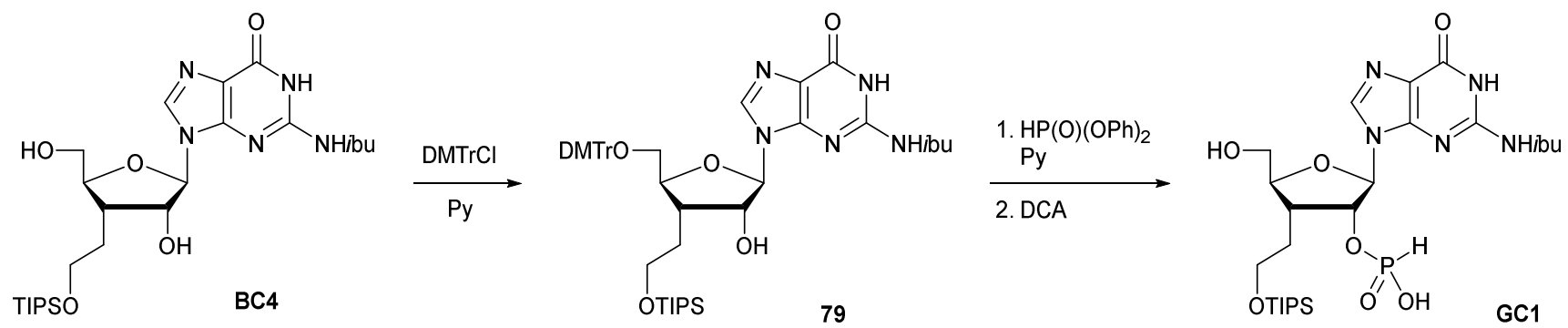
[00304] A uma solução de 78 (2,50 g, 3,3 mmol) em DIEPA (5 mL) e DCM (5 mL) é adicionado DMAP (200 mg, 1,62 mmol) e 2-cianoetil N,N-diisopropilclorofosforamidita (1,0 g, 4,22 mmol). Após agitação a 20 a 25°C durante 2 horas, a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/10 a 1/4) para dar GB1 como uma espuma branca (2,30 g, 73% de rendimento).

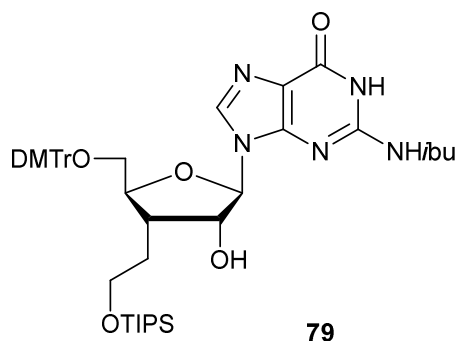
#### Etapa 4: GB2



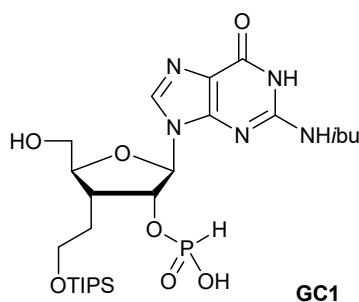
[00305] A uma solução de GB1 (2,30 g, 2,4 mmol) em MeCN (2,0 mL) adiciona-se água (0,11 mL, 6,1 mmol) e trifluoroacetato de piridínio (687 mg, 3,56 mmol) a 25°C. Após agitação a 25 a 30°C durante 30 minutos, a mistura concentrada e o resíduo dissolvido em MeCN (20 mL) antes de ser adicionada terbutilamina (10,5 g, 144 mmol, 15,0 mL). Após agitação a 25 a 30°C durante 30 minutos, a mistura é concentrada e DCM (20 mL) seguido da adição de uma solução de DCA em DCM (6% v/v, 18,2 mL). A mistura é agitada a 25 a 30°C durante 30 minutos antes de ser neutralizada por TEA até pH 7, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase inversa C18 (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 40%) para dar GB2 como um sólido branco (800 mg, 63% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 532,0)

## Preparação do GC1



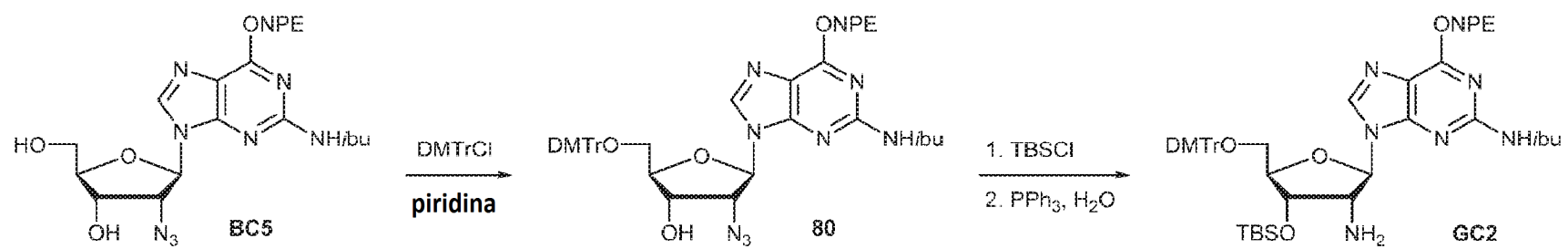
**Etapa 1: álcool 79**

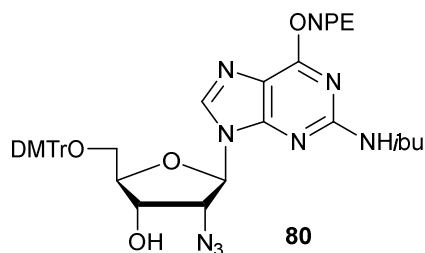
[00306] A uma solução de BC4 (1,97 g, 2,4 mmol) em Py (20 mL) é adicionado DMTrCl (984 mg, 2,90 mmol) a 25°C. Após agitação durante 3 horas, é adicionado MeOH (30 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia flash em sílica gel básica (EA/PE = 1/5 a 4/1) para dar 79 como um pó amarelo claro (1,65 g, 82% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  840,2)

**Etapa 2: GC1**

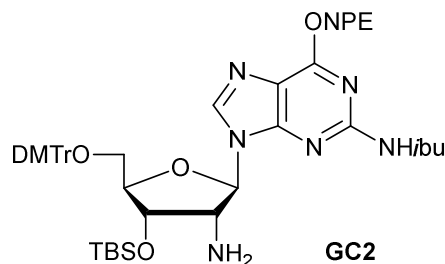
[00307] A uma solução de 79 (2,0 g, 2,38 mmol) em Py (15 mL) é adicionado difenil fosfito (1,7 g, 7,1 mmol, 1,4 mL). Após agitação a 20°C durante 30 minutos, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 mL) é adicionada e a mistura é agitada durante 1 hora. A mistura é então extraída com EA (30 mL  $\times$  3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e salmoura (20 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O resíduo é então dissolvido em DCM (40 mL) seguido por adição de água (0,4 mL) e DCA (6% v/v em DCM, 40 mL). Após agitação a 20°C durante 15 minutos, a mistura é neutralizada até pH 7 por TEA, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase inversa (MeCN/água = 25% a 90%) para dar GC1 como um sólido branco (1,3 g, 90% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  602,1)

## Preparação de GC2:



**Etapa 1: álcool 80**

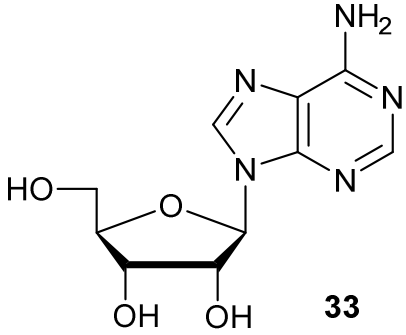
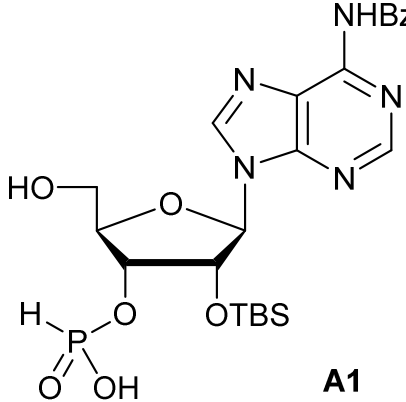
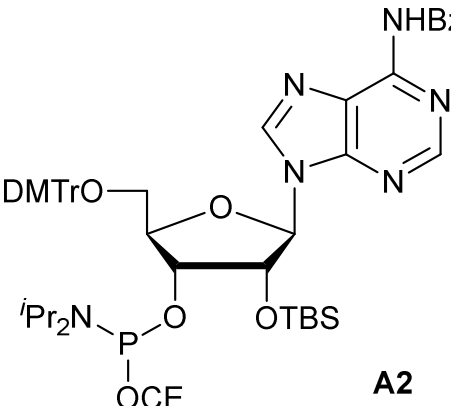
[00308] A uma solução de BC5 (900 mg, 1,71 mmol) em Py (10 mL) é adicionado DMTrCl (809 mg, 2,39 mmol) a 15°C. Após agitação a 15°C durante 12 horas, é adicionado MeOH (0,5 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/50) para dar 80 como um óleo amarelo (1,0 g, 71 % produção). (MS:  $[M + H]^+$  528,2)

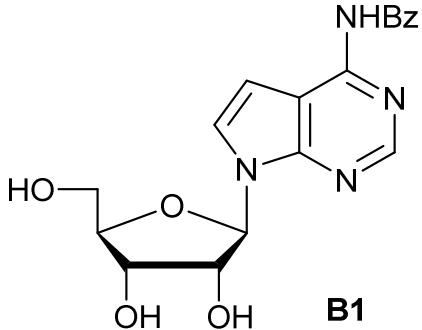
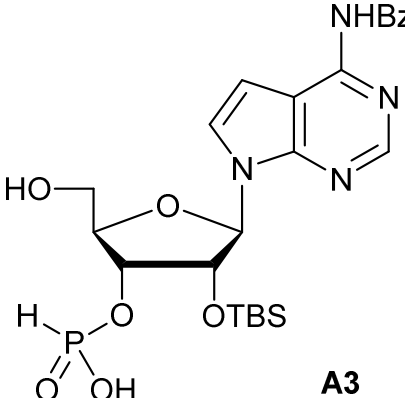
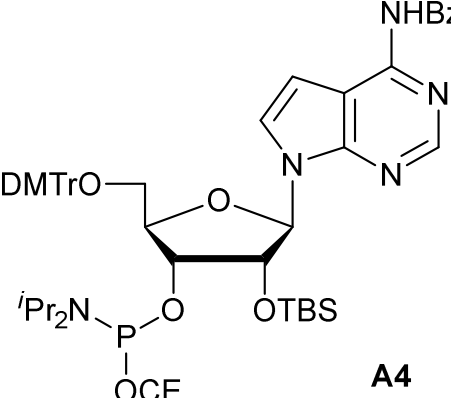
**Etapa 2: GC2**

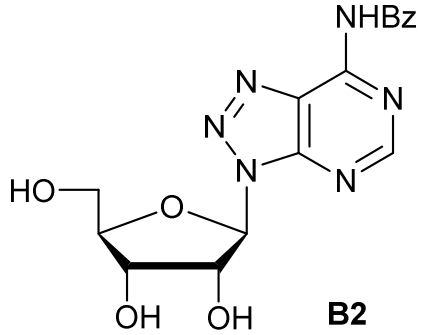
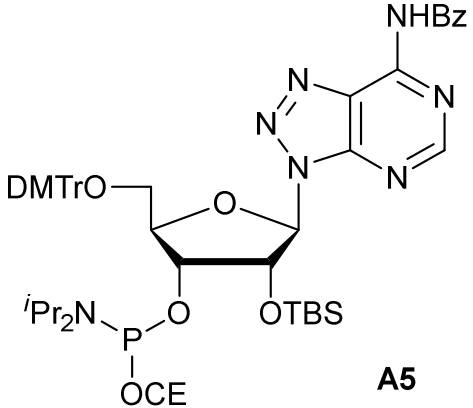
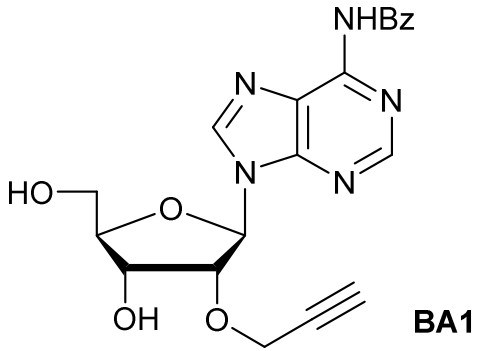
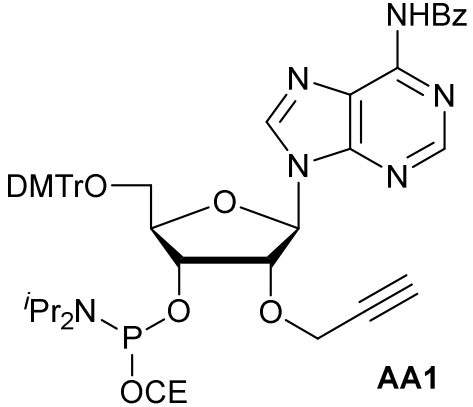
[00309] A uma solução de 80 (2,05 g, 2,47 mmol) em DMF (5,0 mL) é adicionado Imid (673 mg, 9,88 mmol) e TBSCl (745 mg, 4,94 mmol, 0,61 mL) a 15°C. Após agitação a 15°C durante 12 horas, a mistura é concentrada e o resíduo é triturado com água (10 mL). O sólido é então recolhido e lavado com água (10 mL x 2), PE (10 mL x 2), seco e dissolvido em THF (18 mL) antes de se adicionar PPh<sub>3</sub> (1,11 g, 4,24 mmol) a 15 °. Após agitação a 15°C durante 2,5 horas, adiciona-se água (0,16 mL) e a mistura é agitada a 50°C durante 12 horas. A solução é então concentrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa (MeOH com 0,1% de TEA/água = 20% a 80%), para dar GC2 como um sólido branco (900 mg, 58% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  918,1)

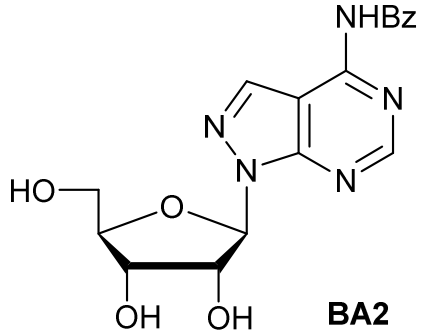
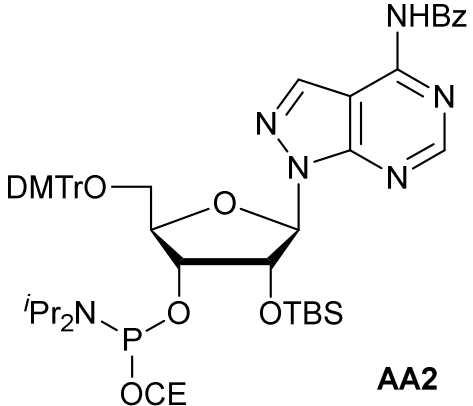
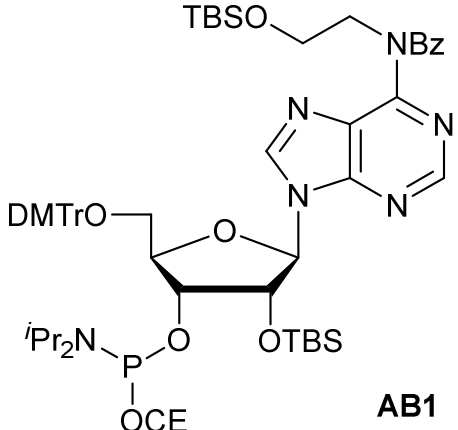
[00310] Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelo método para os Intermediários A1, A2, AC1, AC2, G1, G2, GC1 e GC2 acima.

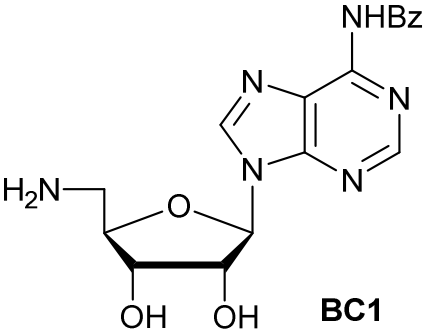
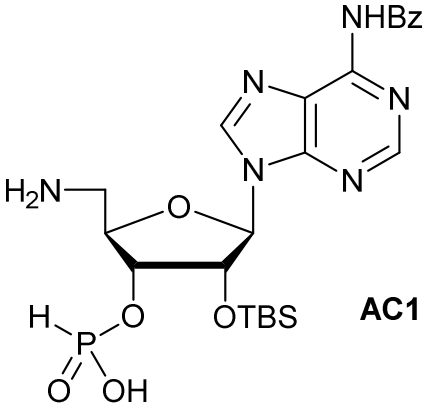
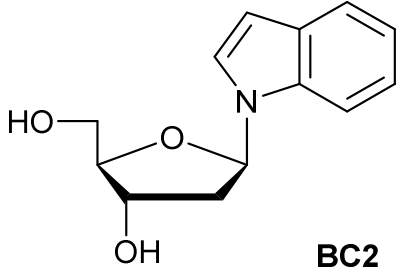
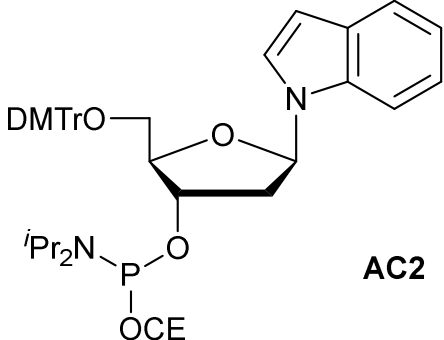
**Tabela 2. Intermediários A1 a A5, AA1, AA2, AB1, AC1 a AC6, G1 a G7, GA1, GB1 a GB3 e GC1 a GC5**

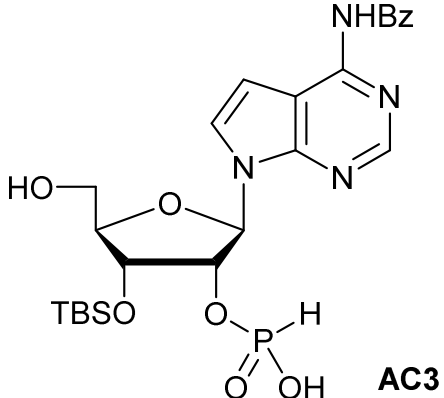
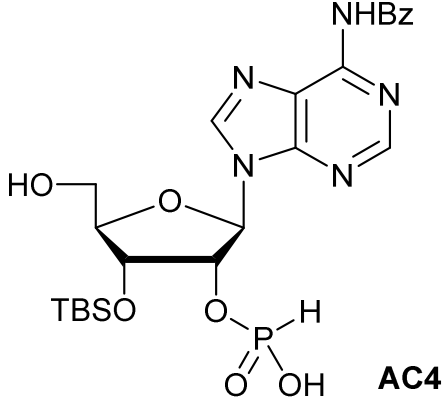
Material de partida	Produto	Referência da preparação
 <p style="text-align: right;"><b>33</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>A1</b></p>	A1
33	 <p style="text-align: right;"><b>A2</b></p>	A2

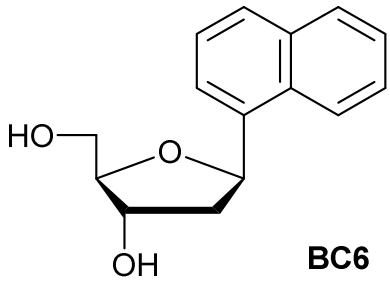
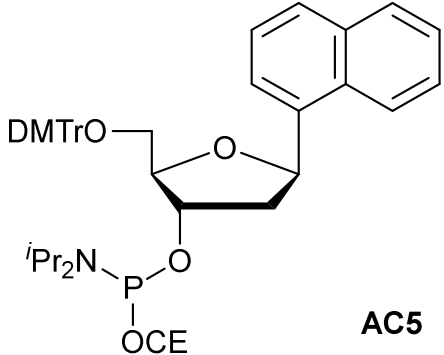
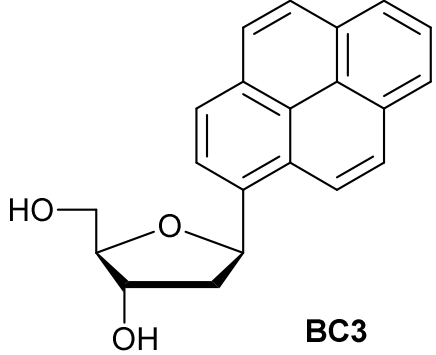
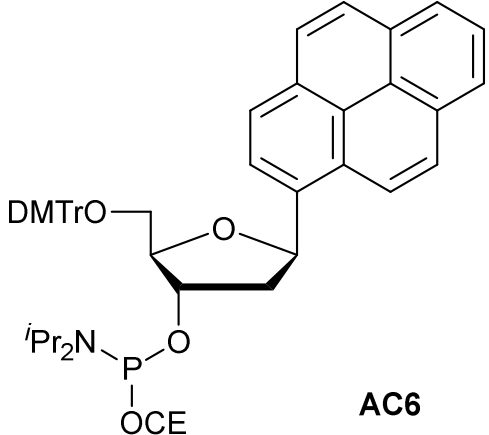
 <p><b>B1</b></p>	 <p><b>A3</b></p>	<p>A1</p>
<p>B1</p>	 <p><b>A4</b></p>	<p>A2</p>

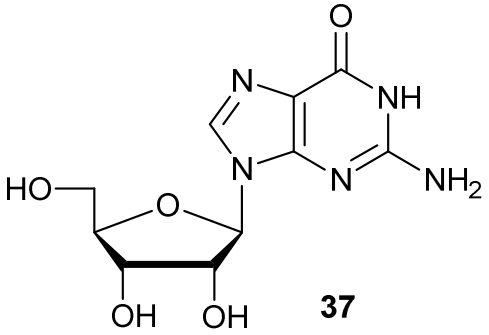
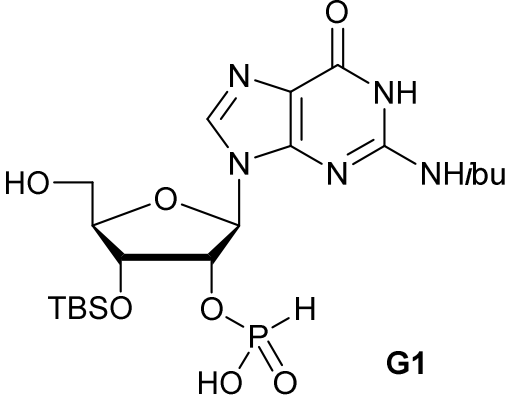
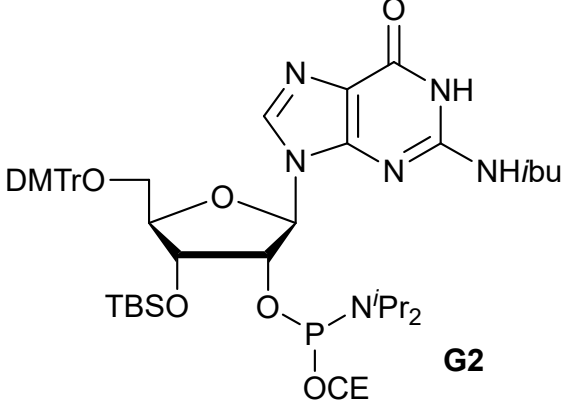
 <p><b>B2</b></p>	 <p><b>A5</b></p>	<p>A2</p>
 <p><b>BA1</b></p>	 <p><b>AA1</b></p>	<p>A2</p>

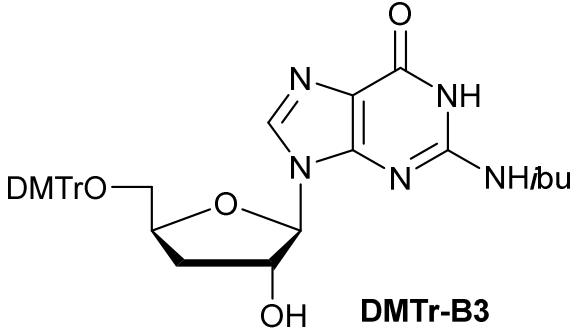
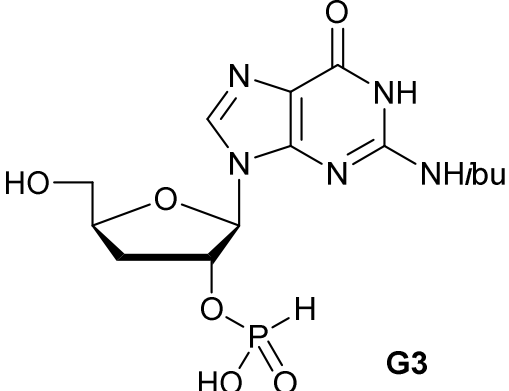
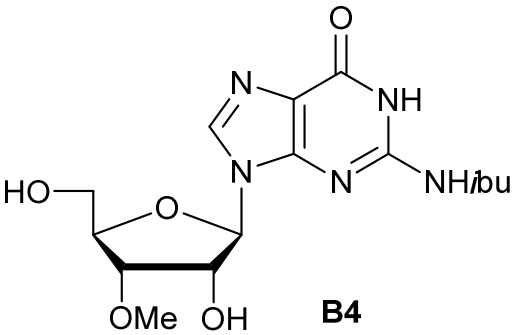
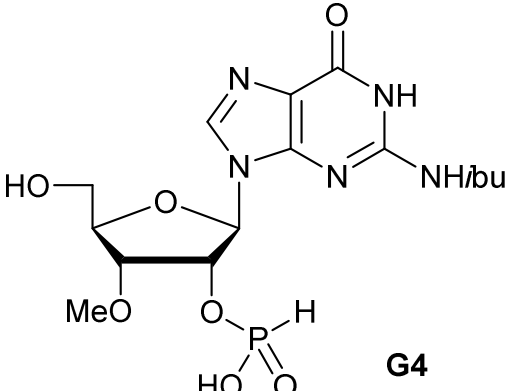
 <p style="text-align: right;"><b>BA2</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>AA2</b></p>	A2
A2	 <p style="text-align: right;"><b>AB1</b></p>	AB1

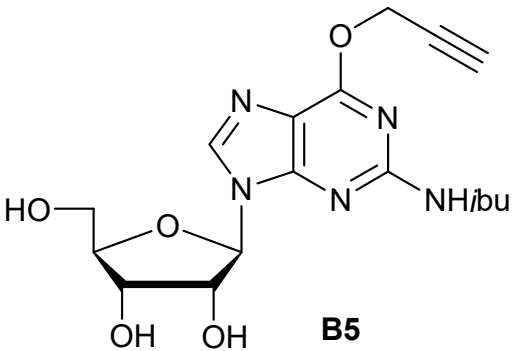
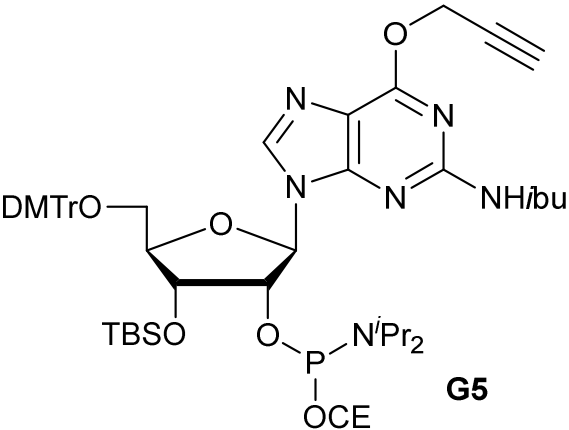
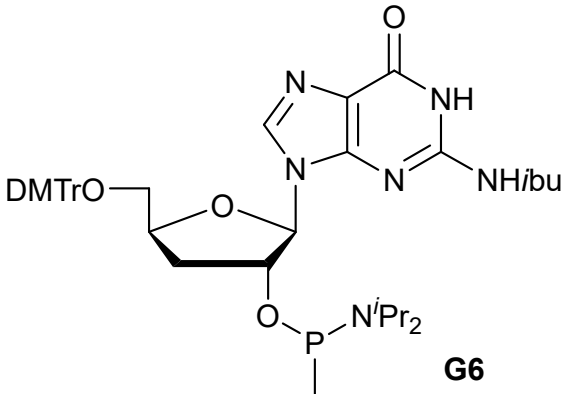
 <p><b>BC1</b></p>	 <p><b>AC1</b></p>	<p>AC1</p>
 <p><b>BC2</b></p>	 <p><b>AC2</b></p>	<p>AC2</p>

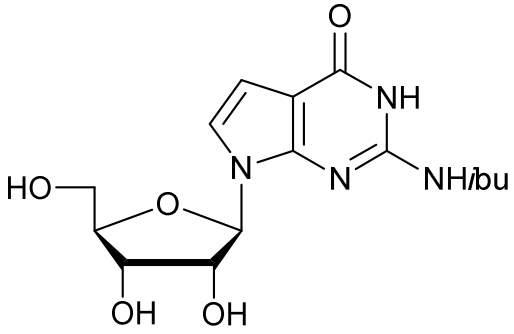
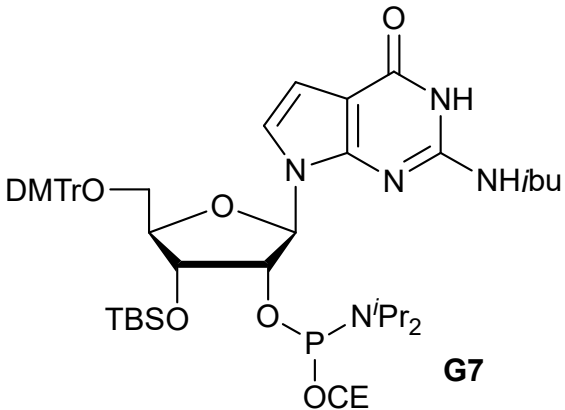
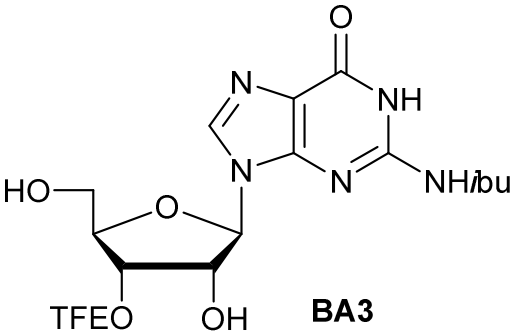
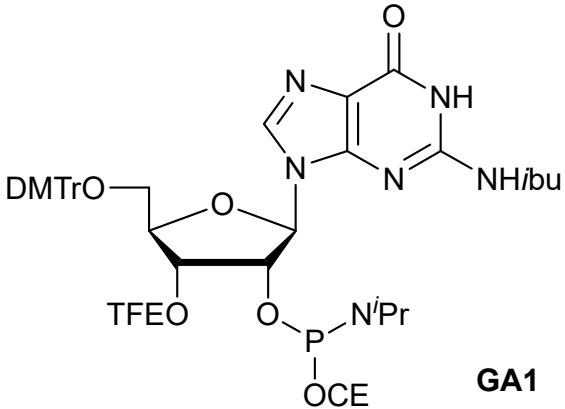
<p>B1</p>	 <p><b>AC3</b></p>	<p>G1</p>
<p>33</p>	 <p><b>AC4</b></p>	<p>G1</p>

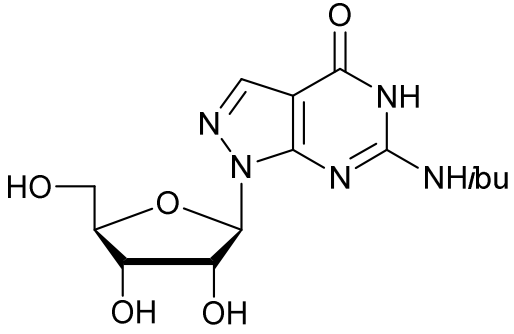
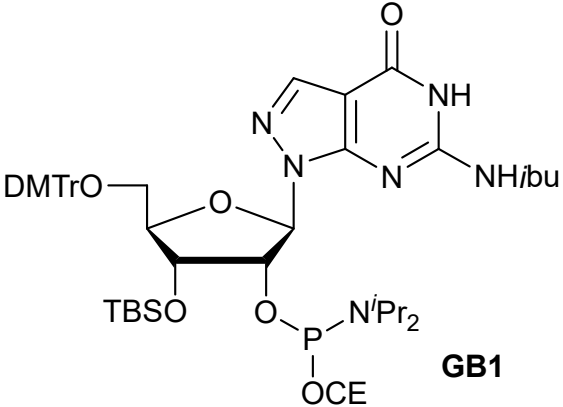
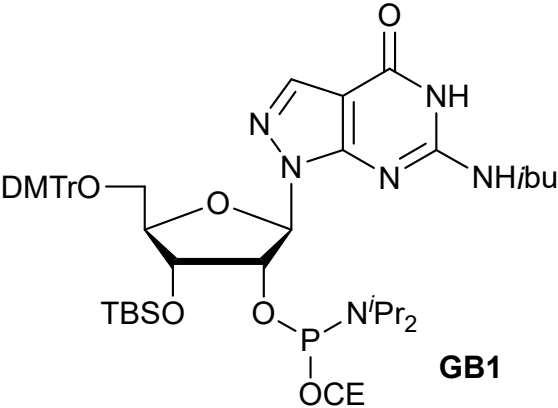
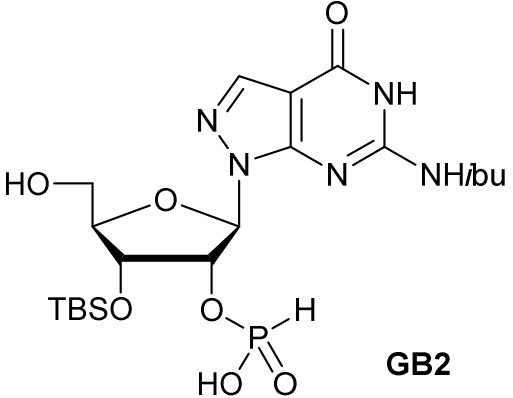
 <p><b>BC6</b></p>	 <p><b>AC5</b></p>	<p>AC2</p>
 <p><b>BC3</b></p>	 <p><b>AC6</b></p>	<p>AC2</p>

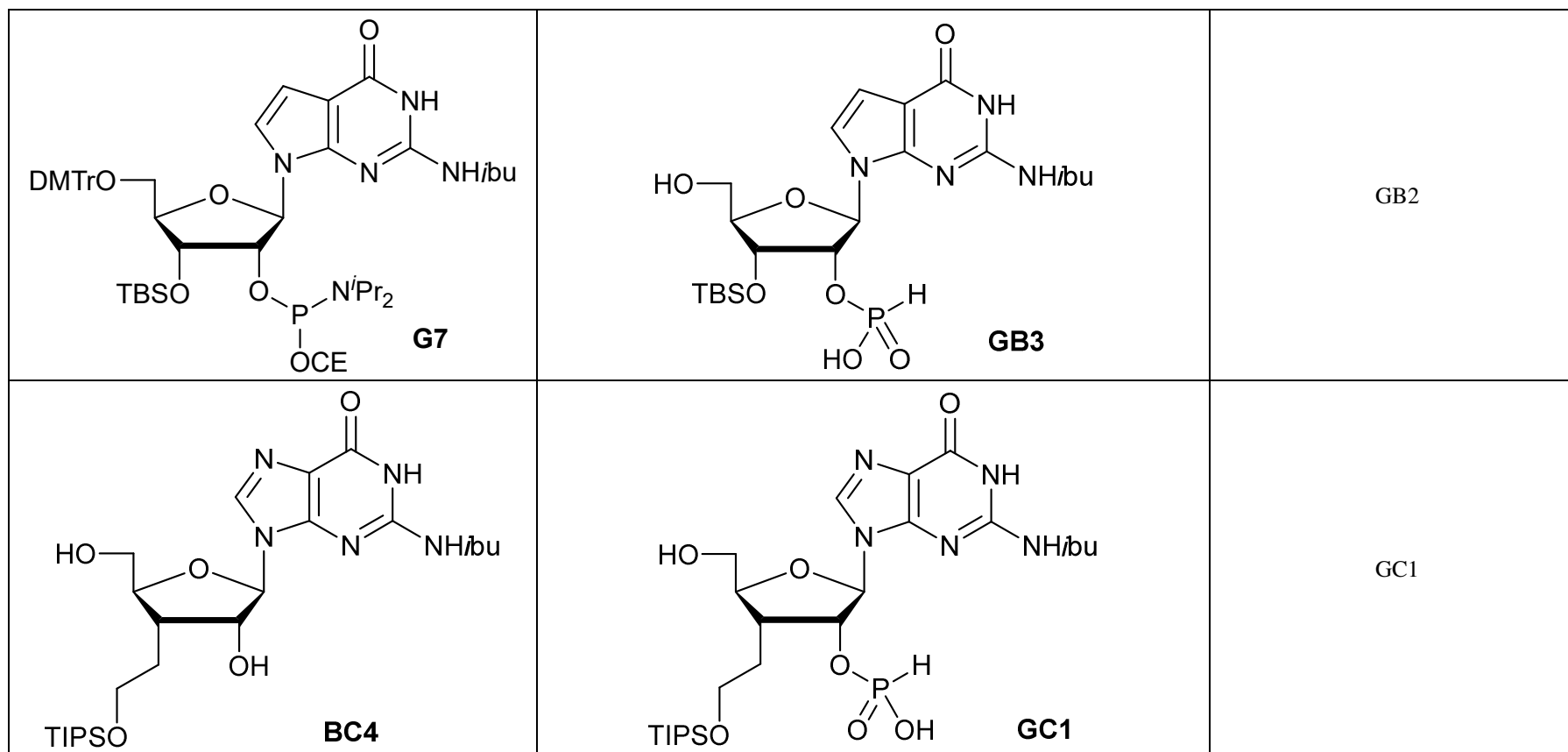
 <p><b>37</b></p>	 <p><b>G1</b></p>	<p>G1</p>
<p>37</p>	 <p><b>G2</b></p>	<p>G2</p>

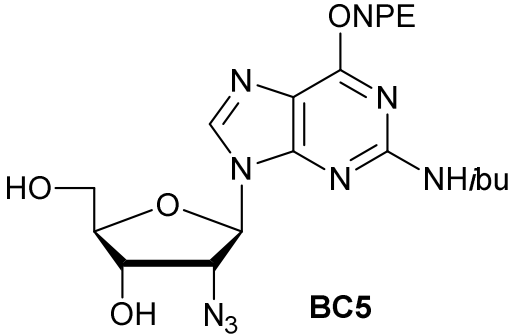
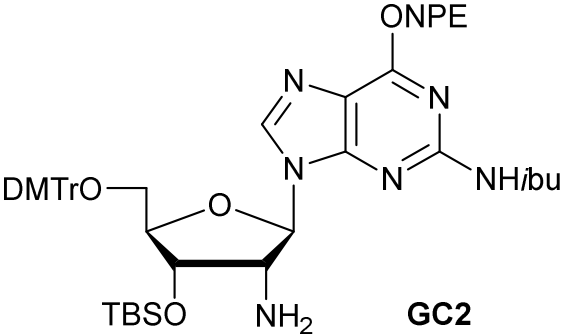
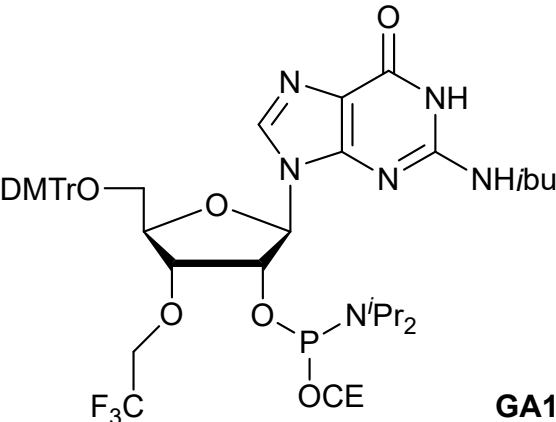
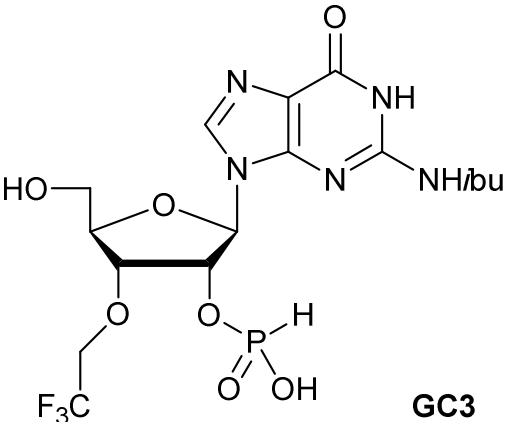
 <p><b>DMTr-B3</b></p>	 <p><b>G3</b></p>	G1
 <p><b>B4</b></p>	 <p><b>G4</b></p>	G1

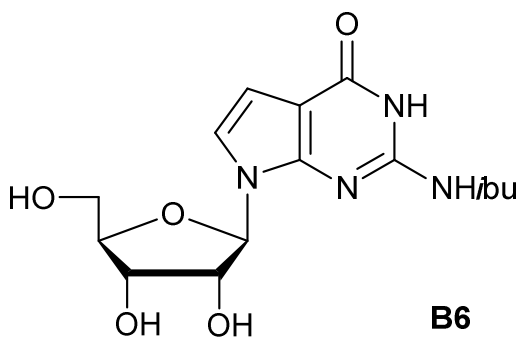
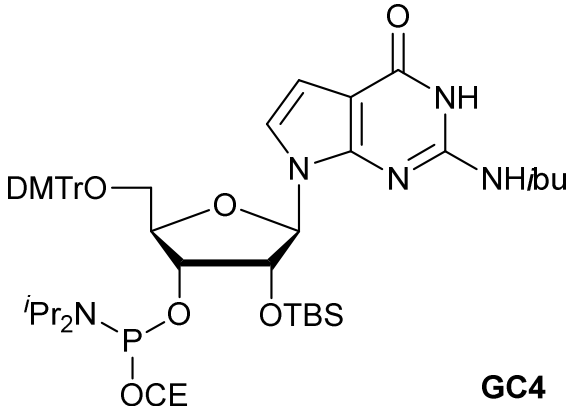
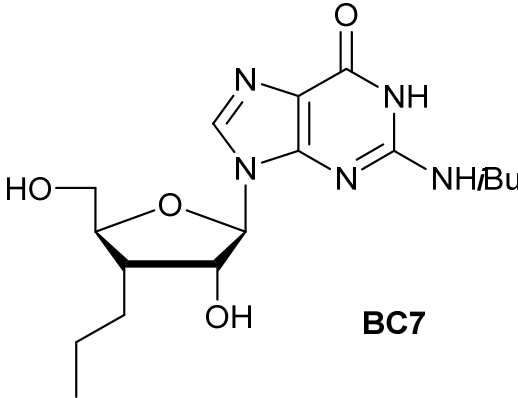
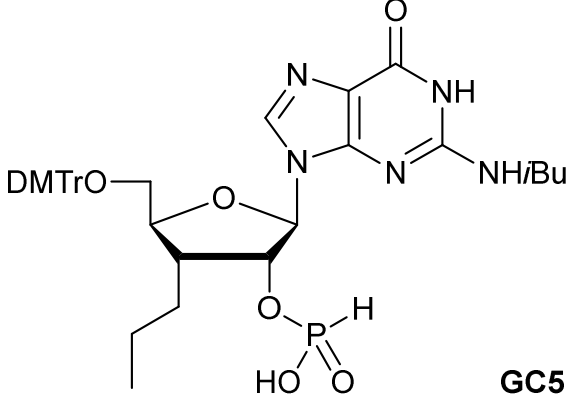
 <p><b>B5</b></p>	 <p><b>G5</b></p>	<p>G2</p>
<p>DMTr-B3</p>	 <p><b>G6</b></p>	<p>G2</p>

 <p style="text-align: center;"><b>B6</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>G7</b></p>	G2
 <p style="text-align: center;"><b>BA3</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>GA1</b></p>	G2

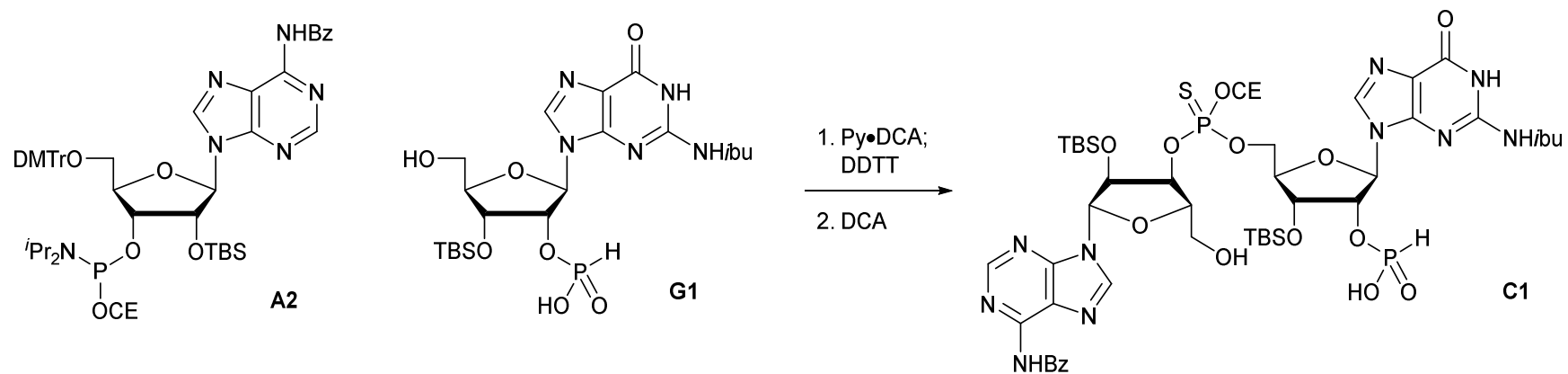
 <p style="text-align: center;"><b>BB1</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>GB1</b></p>	GB1
 <p style="text-align: center;"><b>GB1</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>GB2</b></p>	GB2



 <p><b>BC5</b></p>	 <p><b>GC2</b></p>	GC2
 <p><b>GA1</b></p>	 <p><b>GC3</b></p>	G1

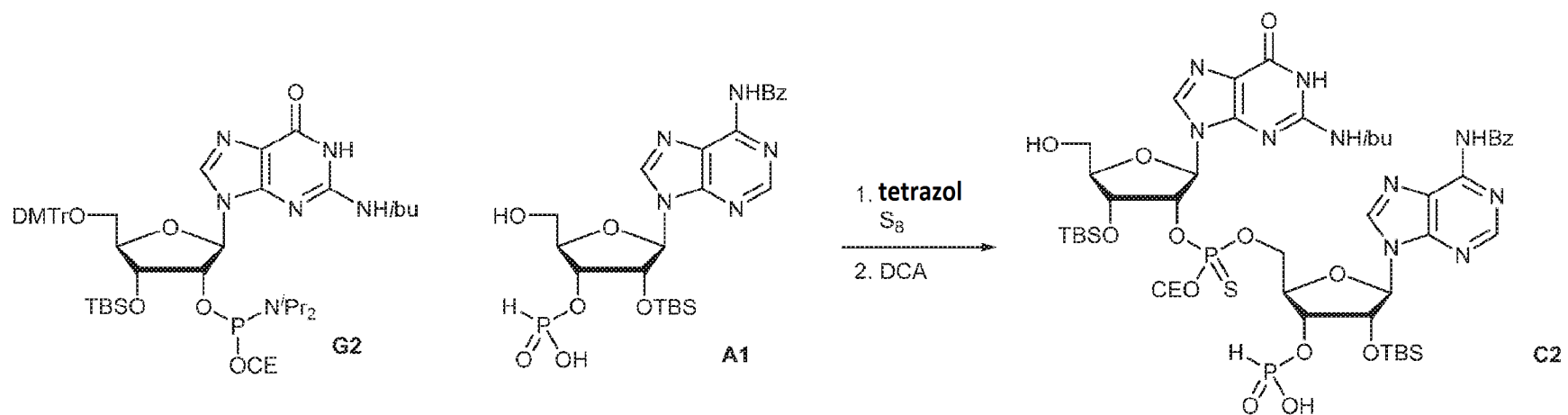
 <p style="text-align: right;"><b>B6</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>GC4</b></p>	A2
 <p style="text-align: right;"><b>BC7</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>GC5</b></p>	GC1

## Preparação de C1



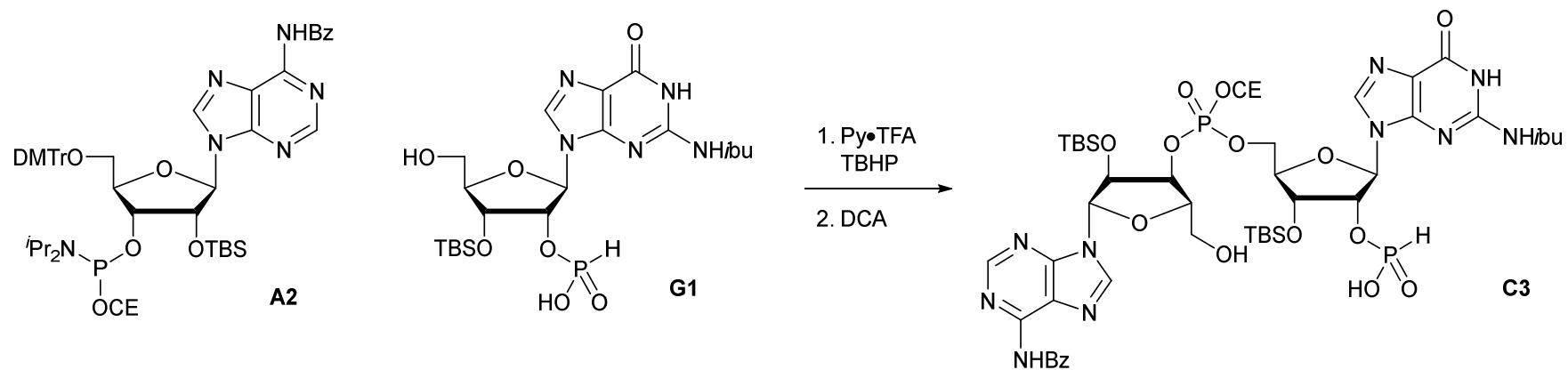
[00311] A uma solução de G1 bruto (obtido de 187 mg de G2 • sal de TEA, 0,2 mmol, contendo sal de Py • DCA) em MeCN (0,5 mL) é adicionada uma solução de A2 (0,26 g, 0,26 mmol) em MeCN (0,2 mL). Após agitação durante 30 minutos, adiciona-se DDTT (46 mg, 0,22 mmol) e a mistura é agitada durante 1 hora antes de ser concentrada. O resíduo dissolvido em DCM (4,8 mL) e são adicionados água (0,036 mL) e DCA (6% em DCM, 4,8 mL). Depois de agitar durante 10 minutos, adiciona-se Py (1 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/10 a 1/5) para dar o sal C1 • Py como um sólido branco (86 mg, 35% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1148,0)

## Preparação de C2



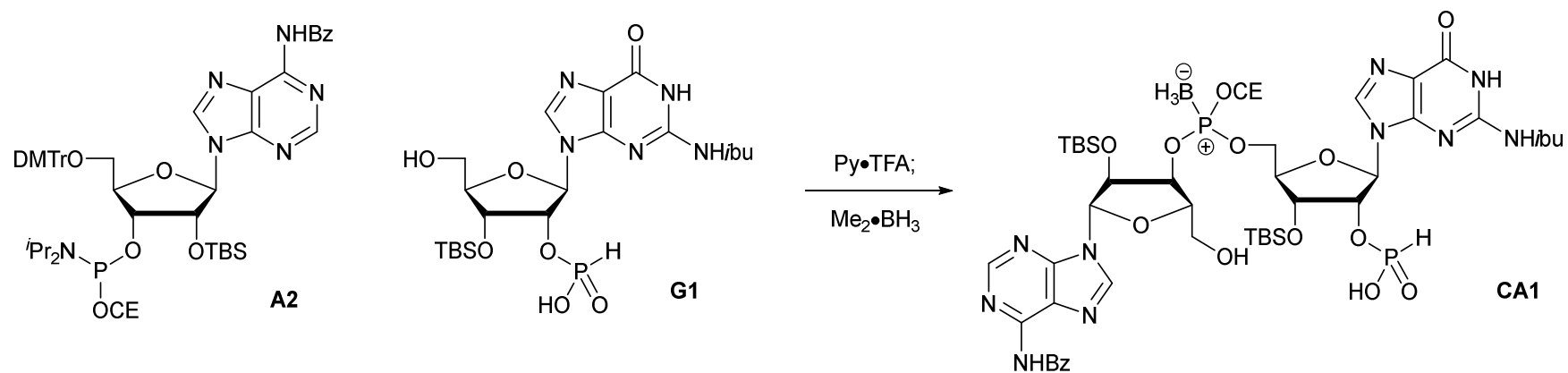
[0312] A uma mistura de A1 (1,0 g, 1,82 mmol, co-evaporado com MeCN 20 mL × 3) e G2 (2,3 g, 2,37 mmol, co-evaporado com MeCN 20 mL × 3) é adicionado tetrazol (0,45 M em MeCN, 10 ml) a 25°C e agitou-se durante 1 hora antes de se adicionar enxofre elementar (1,75 g, 6,84 mmol). Após agitação durante 1 hora, é adicionado MeCN (20 mL) e a mistura é filtrada e concentrada. O resíduo dissolvido em DCM (100 mL) e adiciona-se DCA (1,96 g, 15,2 mmol, 1,25 mL). Após agitação a 25°C durante 2 horas, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 mL) é adicionada. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com EA (100 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 100%) para dar sal C2 • TEA como um sólido branco (100 mg, 5% de rendimento). (MS: {[M + 2H]<sup>2+</sup>}/2 574,6)

## Preparação de C3:



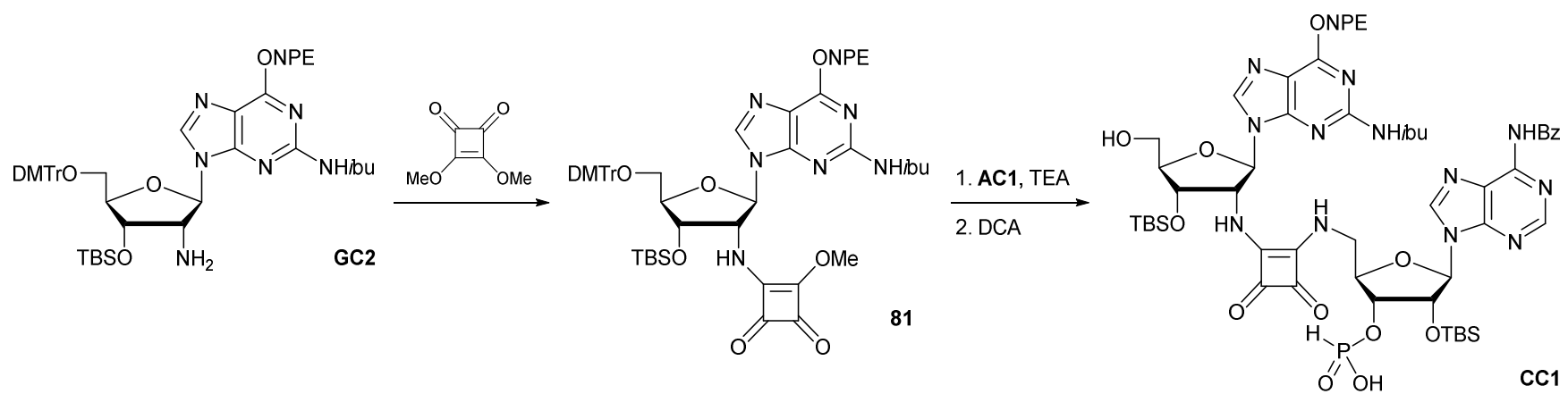
[0313] A uma solução de A2 (510 mg, 0,52 mmol, co-evaporada com MeCN 5 mL × 3) em MeCN (1 mL) tratada com 3 Å MS (100 mg) durante 30 minutos é adicionada uma mistura de G1 (250 mg, 0,47 mmol, co-evaporado com MeCN 5 mL x 3) e trifluoroacetato de piridínio (109 mg, 0,56 mmol, co-evaporado com MeCN 5 mL x 3) em MeCN (1,5 mL) tratado com 3 Å MS (50 mg) por 30 minutos. Após agitação durante 4 horas, adiciona-se TBHP (5,5 M em decano, 0,26 mL) e agita-se a mistura durante 30 minutos antes de se adicionar uma solução aquosa de bissulfito de sódio (33%, 0,24 mL) a 0°C. A mistura é então agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos antes de ser filtrada e concentrada. O resíduo é dissolvido em DCM (6,2 mL) seguido por adição de água (0,09 mL) e DCA (0,37 mL) em DCM (6,2 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, Py (0,73 mL, 9,05 mmol) e DCM (35 mL) são adicionados. A mistura é lavada com água (10 mL × 2) e as camadas aquosas combinadas são extraídas com diclorometano (10 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Py = 10:89,5:0,5 a 25:74,5:0,5) para dar C3 como um sólido branco (250 mg, 47%). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1132,2)

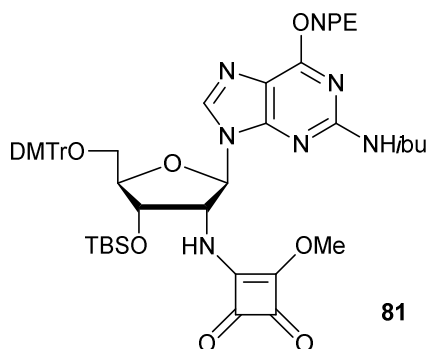
## Preparação de CA1:



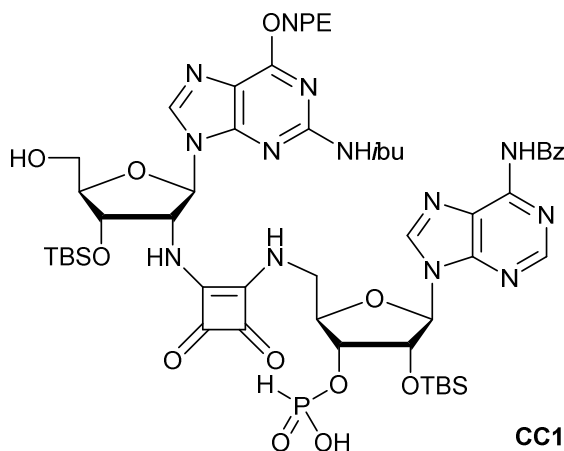
[0314] A uma solução de G1 (500 mg, 0,94 mmol, co-evaporado com MeCN 10 mL × 3) e trifluoroacetato de piridínio (218 mg, 1,13 mmol, co-evaporado com MeCN 10 mL × 3) em MeCN (3 mL) tratado com 3 Å MS (100 mg) por 30 minutos é adicionada uma solução de A2 (976 mg, 0,99 mmol, co-evaporada com MeCN 10 mL × 3) em MeCN (2 mL) tratada com 3 Å MS (200 mg) por 30 minutos. Após agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas, a mistura é concentrada e co-evaporada com MeCN (10 mL × 2). O resíduo é então dissolvido em DCM (20 mL) seguido por adição de complexo de sulfeto de borano e dimetila (2 M em THF, 0,94 mL, 1,88 mmol) gota a gota. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, é adicionado MeOH (0,17 mL) a 0°C e agitado durante 20 minutos antes de ser concentrado para dar CA1 bruto.

## Preparação do CC1



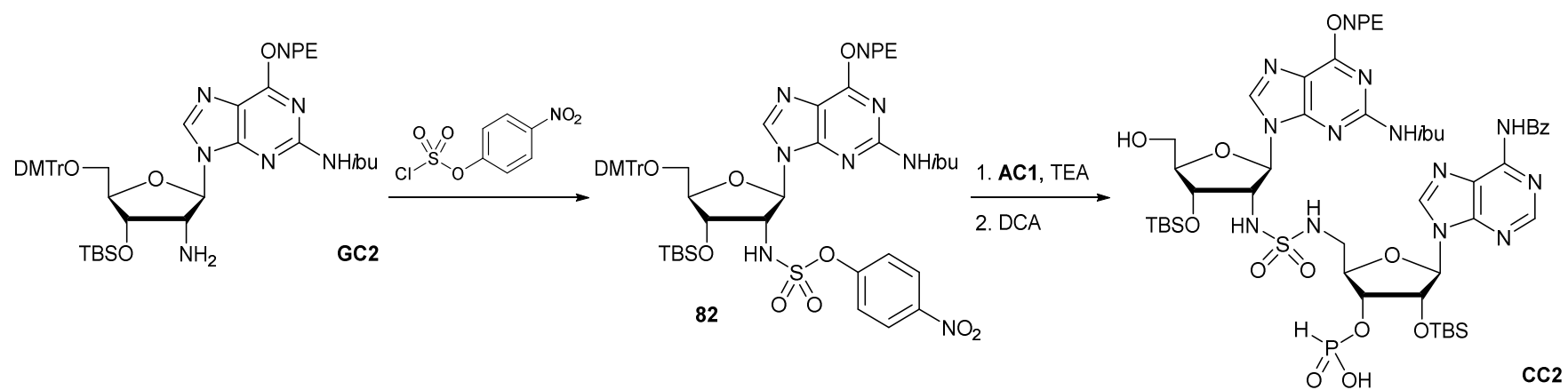
**Etapa 1: squaramide 81**

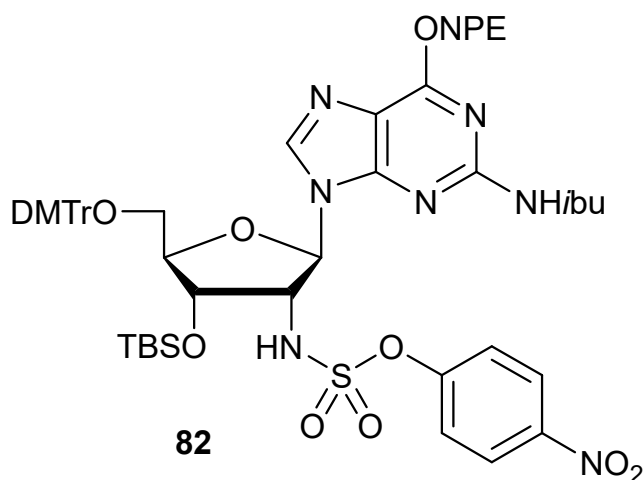
[00315] A uma solução de GC2 (802 mg, 0,87 mmol) em DMF (5 mL) adiciona-se lentamente 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (186 mg, 1,31 mmol) a 15°C. Após agitação a 15°C durante 2 horas, a mistura é concentrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 100%) para dar uma mistura do produto desejado e um subproduto não identificado (0,7 g, 84% de pureza). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1028,4)

**Etapa 2: CC1**

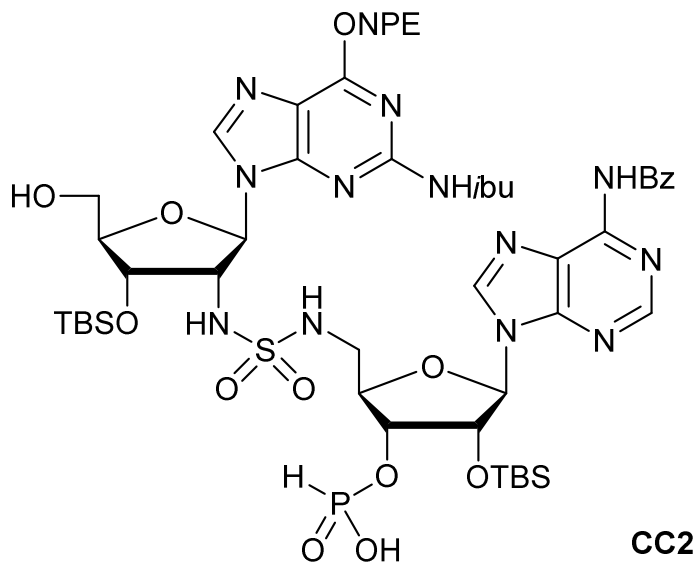
[00316] A uma solução de 81 (cerca 84% pura, 0,6 g) obtida acima e AC1 (0,64 g, 1,17 mmol) em DMF (5,0 mL) é adicionado TEA (177 mg, 1,75 mmol, 0,24 mL) a 15°C. Após agitação a 15°C durante 12 horas, a mistura é concentrada e o resíduo dissolvido em DCM (5,0 mL) antes de adicionar DCA (470 mg, 3,65 mmol, 0,3 mL). A mistura é então agitada a 15°C durante 15 minutos antes de ser concentrada. O resíduo é purificado por HPLC preparativa de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 100%) para dar CC1 como um sólido branco (0,54 g, 40% de rendimento em duas etapas). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1242,3)

## Preparação de CC2



**Etapa 1: sulfamato 82**

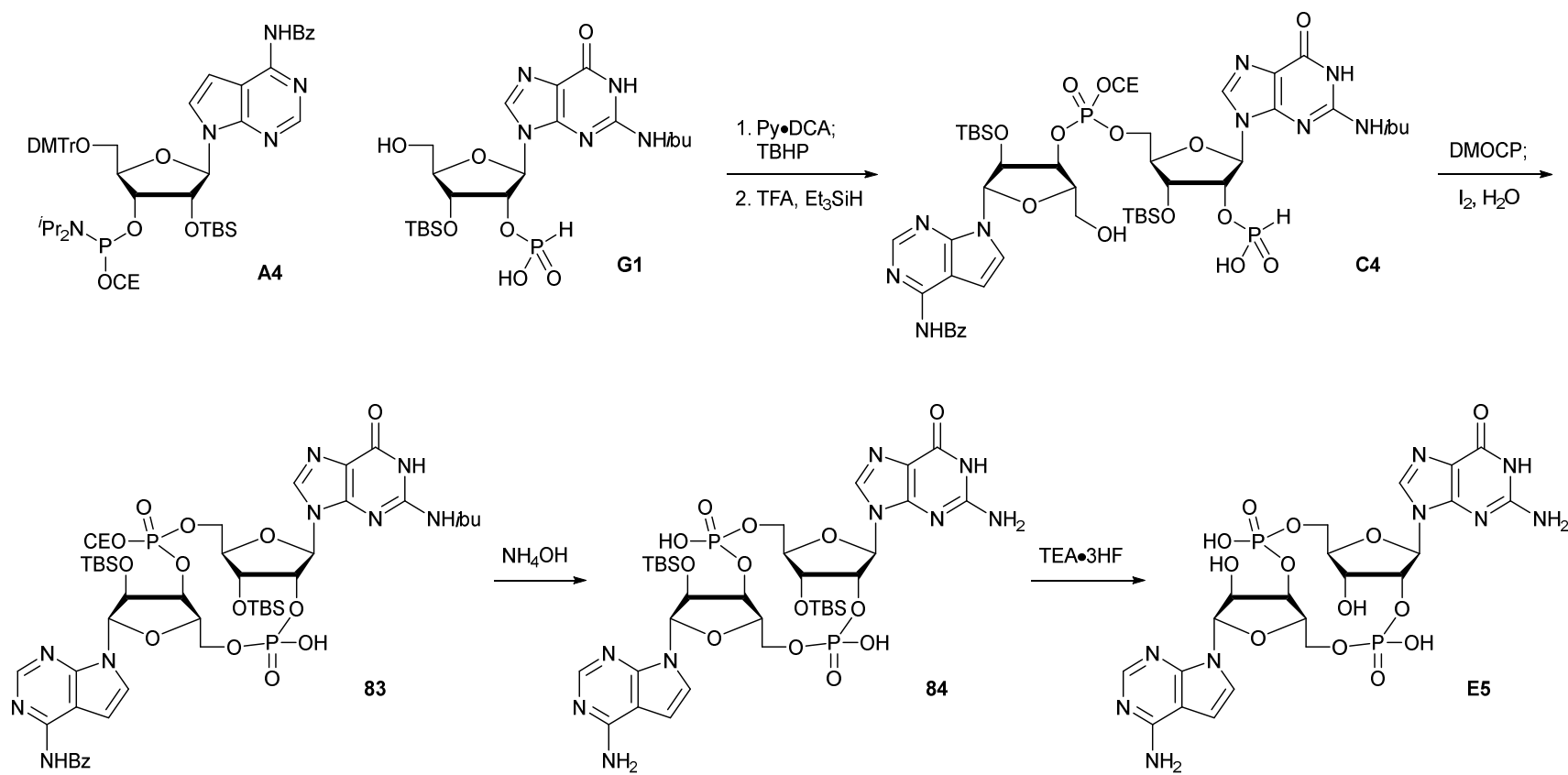
[00317] A uma solução de clorossulfato de 4-nitrofenila (0,31 g, 1,31 mmol) em DCM (1,0 mL) é adicionada uma solução de GC2 (0,40 g, 0,44 mmol), 4-nitrofenol (0,61 g, 4,4 mmol) e TEA (0,73 mL, 5,23 mmol) em DCM (5 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Após agitação durante 30 minutos, a mistura é aquecida até à temperatura ambiente, diluída com DCM (20 mL) e lavada com água (20 mL  $\times$  3). As camadas aquosas combinadas são extraídas com DCM (20 mL  $\times$  2) e as camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE com 1% de TEA = 1/5 a 1/2) para dar 82 (0,30 g, 59% de rendimento) como um sólido branco. (MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  1118,9)

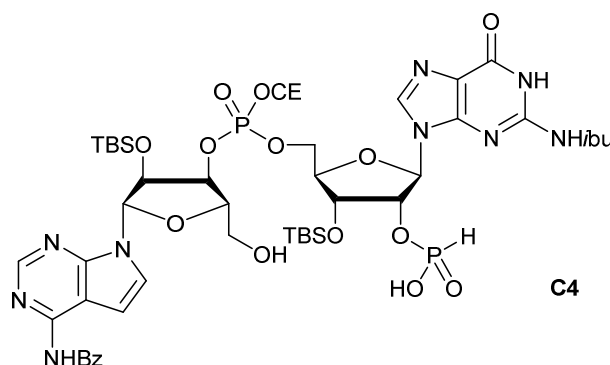
**Etapa 2: CC2**

[00318] A uma solução de 82 (0,2 g, 0,18 mmol) em THF (1,0 mL), 4Å MS (0,05 g) e TEA (0,12 mL, 0,89 mmol) é adicionado AC1 (0,12 g, 0,21 mmol). Após agitação durante 12 horas, a mistura é diluída com THF (2 mL), filtrada e concentrada. O resíduo é então dissolvido em DCM (5,0 mL) antes da adição de água (0,1 mL) e uma solução de DCA (0,46 mL) em DCM (5,0 mL). Após agitação durante 15 minutos, a mistura é neutralizada com TEA até pH 7 antes de ser concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel C18 de fase reversa (MeCN com 0,5% de TEA/água = 0% a 40%) para dar CC2 (0,11 g, 44% de rendimento) como um sólido branco. (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1226,0)

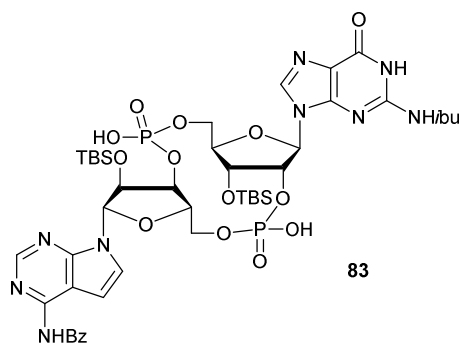
## **EXEMPLOS**

## Exemplo A: Síntese de E5



**Etapa 1: C4**

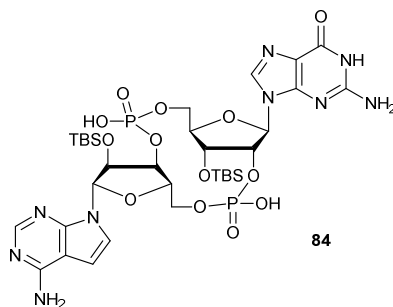
[00319] A uma solução de A4 (1,0 g, 1,01 mmol) e G1 (1,07 g, 2,02 mmol) em MeCN (10 mL) adiciona-se Py • DCA (420 mg, 2,02 mmol). Após agitação a 20°C durante 2 horas, TBHP (70% em água, 0,65 mL, 5,05 mmol) é adicionado e a mistura é agitada durante 1 hora antes de ser adicionada solução aquosa de bicarbonato de sódio (50 mL). A mistura é extraída com acetato de etila (100 mL) e a camada orgânica lavada com salmoura (30 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo é então dissolvido em uma mistura de DCM (20 mL), TFA (1,0 mL) e trietilsilano (5,0 mL). Após agitação durante 2 horas, a mistura é neutralizada com bicarbonato de sódio sólido até pH 7. A mistura é então filtrada e o sólido é lavado com EA (50 mL x 3). O filtrado é concentrado e purificado por HPLC preparativa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 30%) para dar C4 \* TEA como um sólido branco (620 mg, 49% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1131,1)

**Etapa 2: fosfodiéster 83**

[00320] A uma solução de C4 (583 mg, 0,515 mmol) em Py (10 mL) adiciona-se DMOCP (583 mg, 3,16 mmol) a 20°C. Após agitação durante 2 horas, adiciona-se iodo (654 mg, 2,58 mmol) e a mistura é agitada durante 1 hora antes de se adicionar uma solução aquosa saturada de sulfato de sódio (30 mL) e uma solução

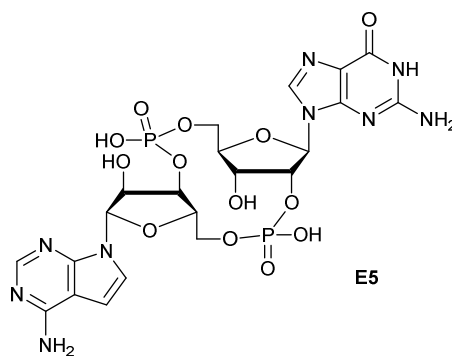
aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). A mistura é então extraída com EA (100 mL), lavada com salmoura (60 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 20 % a 40%) para dar 83 • TEA como um sólido branco (172,0 mg, 31% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  1076,1)

### Etapa 3: bisfosfodiéster 84



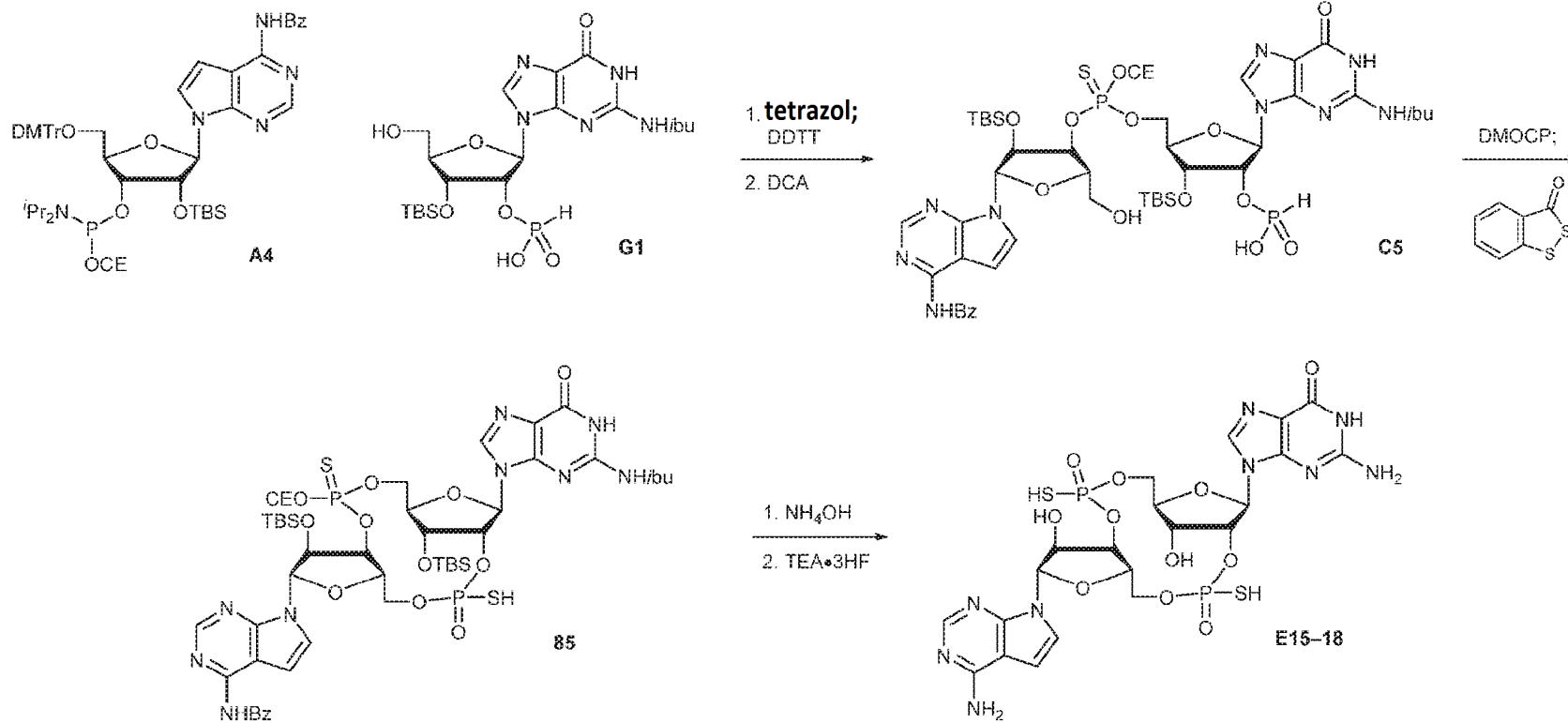
[00321] Uma solução de 83 (100 mg, 0,093 mmol) em MeOH (1,0 mL) e hidróxido de amônio (1,0 mL) é agitada a 50°C durante 12 horas. A mistura é então concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 20% a 40%) para dar 84 como um sólido amarelo (27,0 mg, 32% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  902,5)

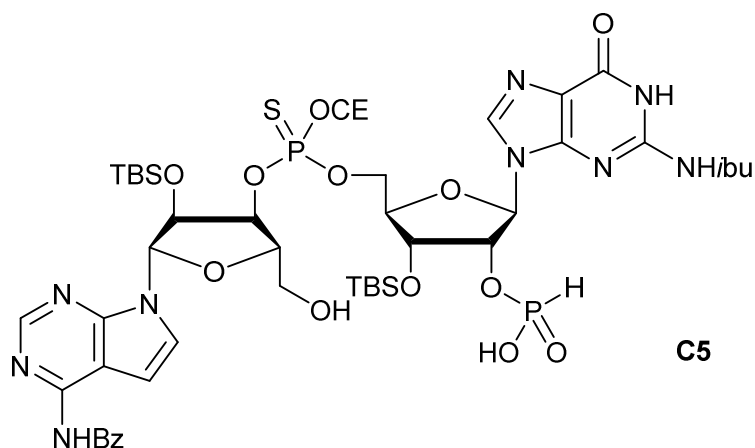
### Etapa 4: E5



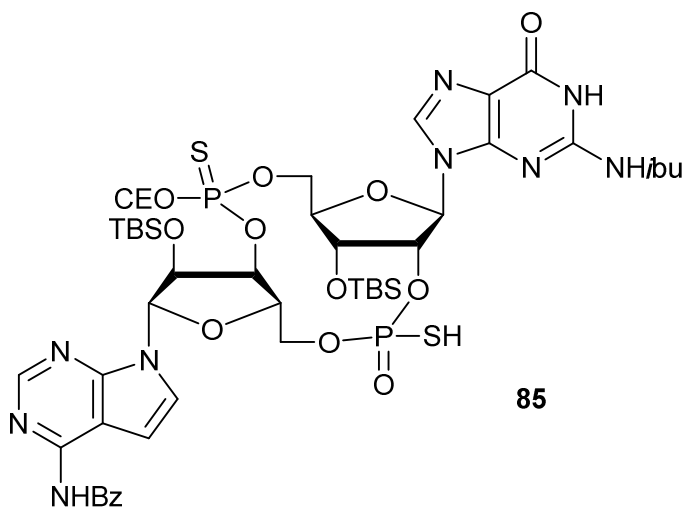
[00322] Uma solução de 84 (27 mg, 0,030 mmol) em TEA • 3HF (10 mL) é agitada a 50°C durante 3 horas. A mistura é então neutralizada com bicarbonato de trietilamônio frio a pH 7, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase reversa C18 (MeCN com 0,1% TEA/água = 0% a 20%) para dar E5 • TEA como sólido branco (5,2 mg, 26% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  673,7)

## Exemplo B: Síntese de E15 – E18



**Etapa 1: C5**

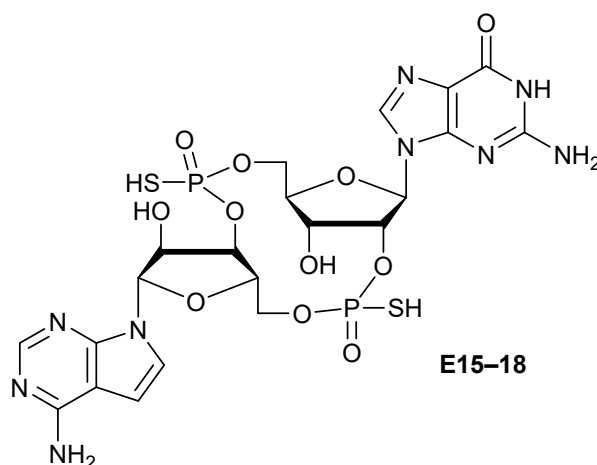
[00323] A uma mistura de A4 (500 mg, 0,50 mmol, co-evaporado com MeCN 5 mL × 1 e tolueno 10 mL × 2) e G1 (322 mg, 0,61 mmol, co-evaporado com MeCN 5 mL × 1 e tolueno 10 mL × 2) adiciona-se tetrazol (0,45 M em MeCN, 4,0 mL). Após agitação a 25°C durante 2 horas, adiciona-se DDTT (240 mg, 1,2 mmol) e a mistura é agitada durante 16 horas antes de filtrada e concentrada. O resíduo é então dissolvido em DCM (10 mL) seguido pela adição de água (0,1 mL) e DCA (0,21 mL). Após agitação durante 10 minutos, é adicionado TEA (1 mL) e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 100%) para dar C5 • TEA como um sólido branco (250 mg, 35% de rendimento). (MS: {[M + 2H]<sup>2+</sup>}/2 574,6)

**Etapa 2: fosforotioato 85**

[00324] A uma solução de C5 (600 mg, 0,423 mmol, co-evaporada

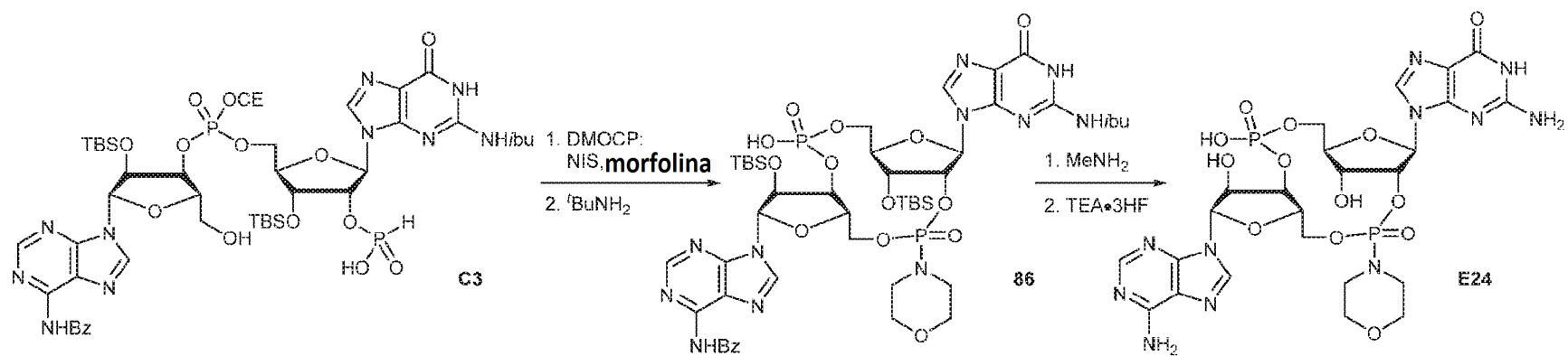
com Py 3 mL × 2) em Py (5,0 mL) é adicionada DMOCP (313 mg, 1,69 mmol) a 25°C. Após agitação durante 2 horas, adiciona-se 3H-1,2-benzoditiol-3-ona (142 mg, 0,85 mmol) e a mistura é agitada durante 2 horas antes de se adicionar uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (5%, 10 mL). A mistura é então extraída com EA (10 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio anidro, filtradas, concentradas e purificadas por HPLC de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0 a 100%) para dar quatro diastereômeros de 85 • TEA como sólidos brancos. Isômero 1 (28 mg) (EM: [M + H]<sup>+</sup> 1160,9); isômero 2 (25 mg) (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1160,9); isômero 3 (50 mg) (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1160,9); isômero 4 (52 mg) (MS: [M + 1]<sup>+</sup> 1160,9)

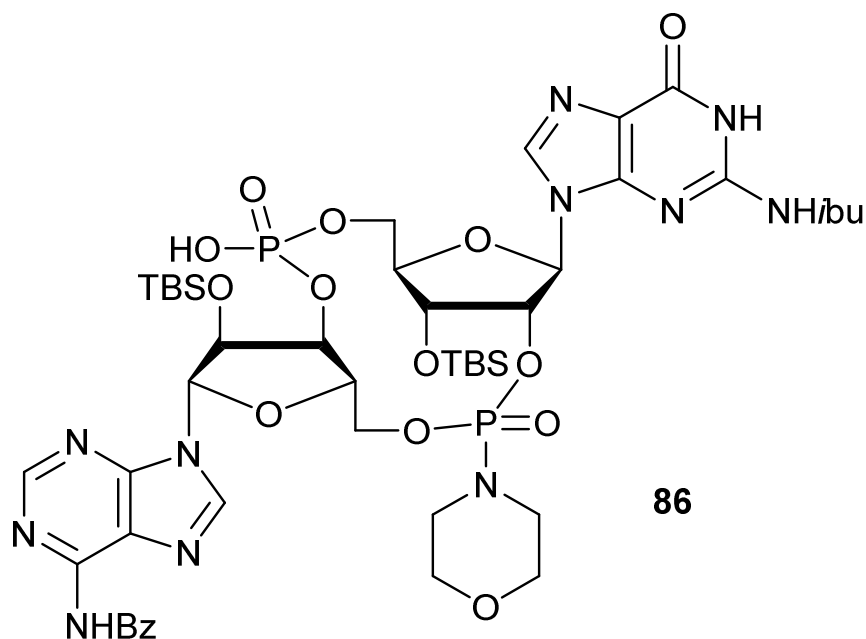
### Etapa 3: E15 – E18



[00325] Cada um dos isômeros de 85 • TEA (25 mg, 0,022 mmol) em hidróxido de amônio (5,6 mL) e MeOH (4,0 mL) é agitado a 50°C durante 16 horas. A mistura é então purgada com nitrogênio à temperatura ambiente durante 5 minutos antes de ser concentrada. O resíduo é dissolvido em TEA (0,5 mL) e Py (0,2 mL), e é adicionado TEA • 3HF (0,7 mL). Após agitação a 50°C durante 24 horas, é adicionada solução aquosa de bicarbonato de trietilamônio (1M, 5 mL) e a mistura é purificada por cromatografia em coluna de sílica gel de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 0% a 30%) para dar E15 – E18 como sólidos brancos.

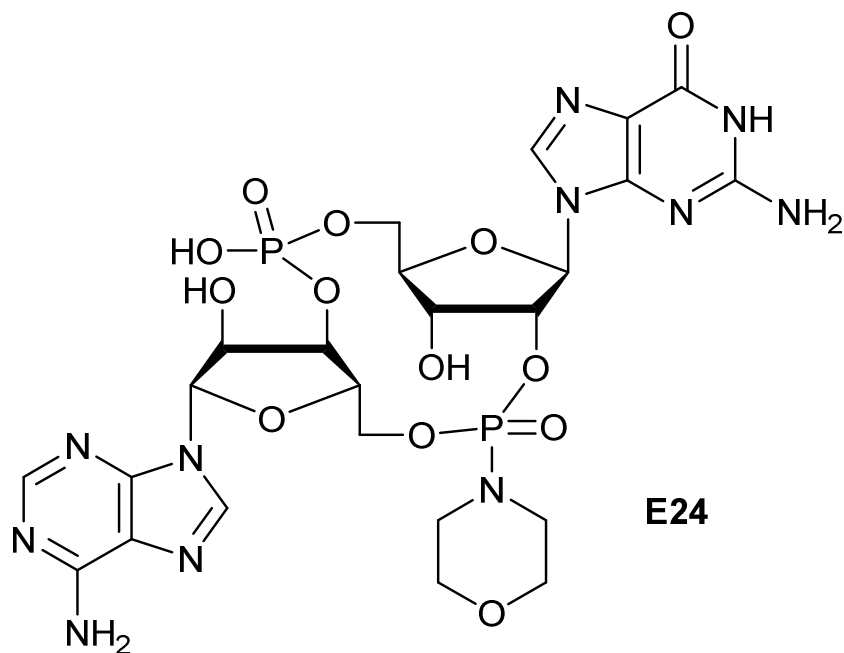
## Exemplo C: Síntese de E24



**Etapa 1: fosforamidato 44**

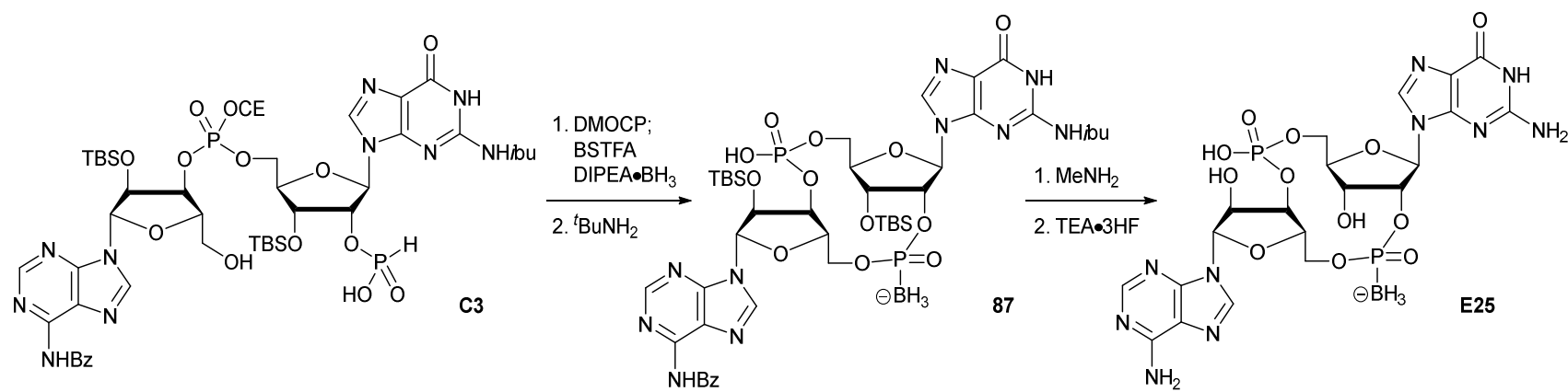
[00326] A uma solução de C3 (16 mg, 0,014 mmol, co-evaporação com Py 1 mL × 3) em Py (0,5 mL) é adicionado DMOCP (10,4 mg, 0,056 mmol). Após agitação durante 15 minutos, NIS (4,1 mg, 0,0183 mmol) e morfolina (0,012 mL, 0,141 mmol) são adicionados e a mistura é agitada durante 1 hora antes da solução aquosa de bissulfito de sódio (0,14%, 1 mL) e bicarbonato de sódio (80 mg) serem adicionados. A mistura é então extraída com DCM (5 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo é então agitado em MeCN (0,5 mL) e t-butilamina (0,5 mL) à temperatura ambiente durante 15 minutos antes de ser concentrado. O resíduo resultante é então co-evaporado com MeCN (1 mL × 3) e purificado por HPLC para dar 86 como um sólido branco (2,4 mg, 15%). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 1046,2)

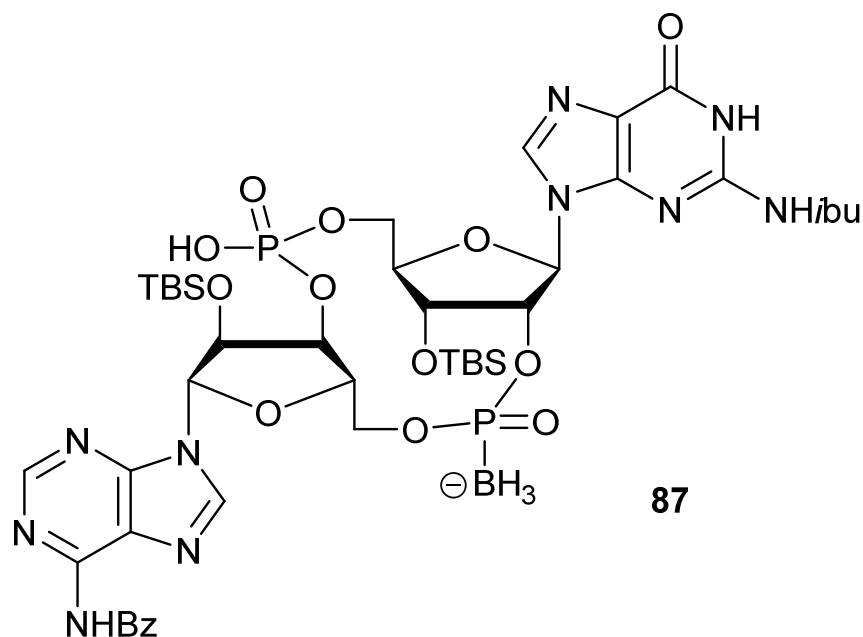
**Etapa 2: E24**



[00327] A 86 (2,4 mg, 0,0021 mmol) adiciona-se metilamina (33% em EtOH, 0,3 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 16 horas, a mistura é concentrada e o resíduo é agitado em uma mistura de TEA e TEA • 3HF em THF (0,036 ml/0,018 ml/0,3 ml) a 35°C durante 18 horas. MeCN (1,0 mL) é então adicionado e o sólido é recolhido por centrifugação, lavado com MeCN (1 mL × 2) para dar E24 como um sólido branco (0,6 mg, 38% de rendimento). (MS: [M + H]<sup>+</sup> 744,0)

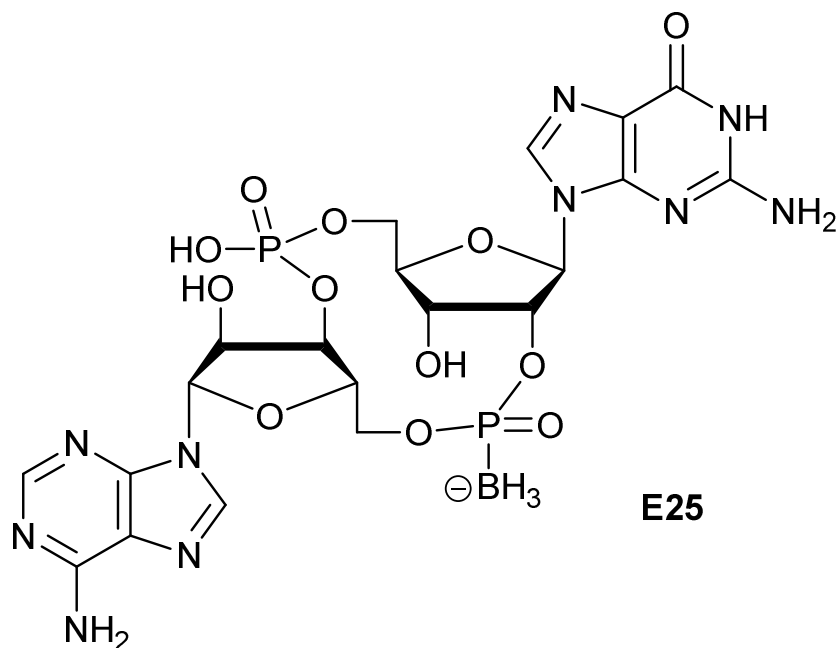
## Exemplo D: Síntese do E25



**Etapa 1: boranofosfato 87**

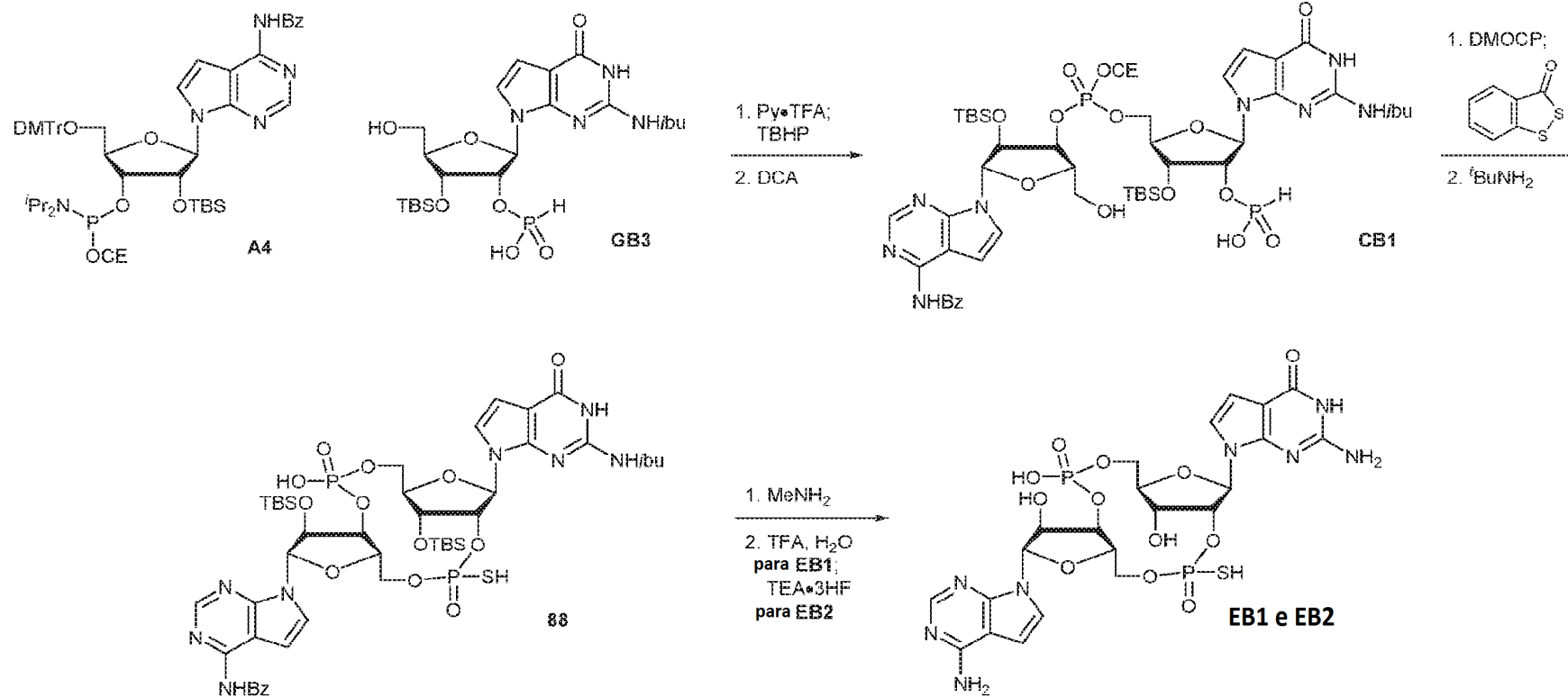
[00328] A uma solução de C3 (100 mg, 0,088 mmol, co-evaporada com Py 4 mL × 3) em Py (3 mL) é adicionado DMOCP (57 mg, 0,337 mmol). Após agitação durante 15 minutos, adiciona-se BSTFA (0,10 mL, 0,371 mmol) gota a gota e a mistura é agitada durante 20 minutos antes de ser adicionado o complexo de N,N-diisopropiletilamina de borano (0,092 mL, 0,530 mmol). A mistura é então agitada durante 3 horas antes de ser concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/19 a 1/9) para dar 87 protegida por CE semi-pura como um sólido amarelo. O 87 protegido semi-puro obtido acima é agitado em uma mistura de MeCN (1 mL) e t-butilamina (0,5 mL) durante 10 minutos antes de ser concentrado. O resíduo é então co-evaporado com MeCN (4 mL × 3) e purificado por HPLC de fase reversa (MeCN com 0,1% de TEA/água = 40% a 90%) para dar 87 como um sólido branco (11 mg, 12% durante duas etapas). (MS: [M]<sup>-</sup> 1073,2)

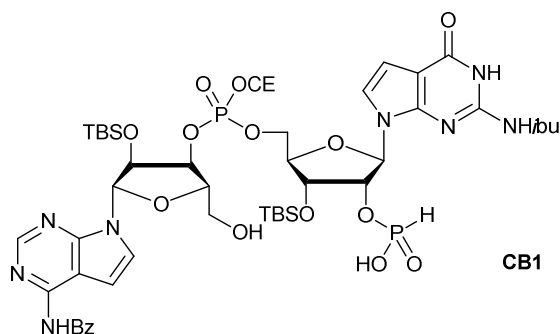
**Etapa 2: E25**



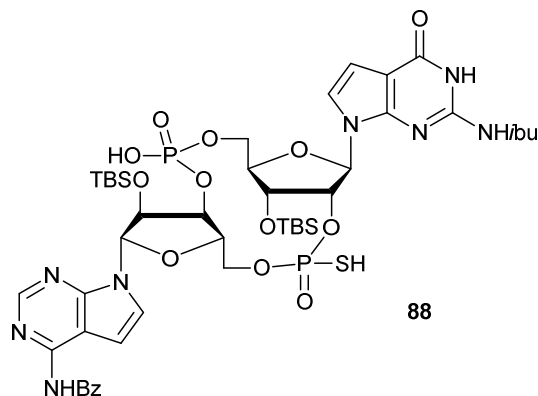
[00329] Para 87 (5,7 mg, 0,0053 mmol) adiciona-se metilamina (33% em EtOH, 1 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 18 horas, a mistura é concentrada e o resíduo é agitado em uma mistura de TEA (0,08 mL) e TEA • 3HF (0,04 mL) em THF (0,5 mL) a 35°C durante 18 horas. Adiciona-se então MeCN (1,2 mL) e o sólido é recolhido por centrifugação, purificado por HPLC de fase reversa (MeCN com 0,1% de TFA/água = 0% a 20%) para dar E25 como um sólido branco (2,5 mg, 61% rendimento) (MS: [M]<sup>-</sup> 671,2)

## Exemplo E: Síntese de EB1 e EB2



**Etapa 1: CB1**

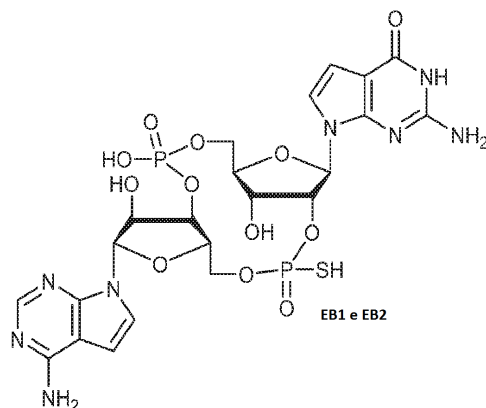
[00330] A uma solução de GB3 (160 mg, 0,25 mmol, co-evaporada com MeCN 1 mL  $\times$  3) e trifluoroacetato de piridínio (35 mg, 0,39 mmol, co-evaporado com MeCN 1 mL  $\times$  3) em MeCN (1 mL) tratado com 3 Å MS (500 mg) por 30 minutos é adicionada uma solução de A4 (355 mg, 0,36 mmol, co-evaporada com MeCN 1 mL  $\times$  3) em MeCN (1 mL) tratada com 3 Å MS (700 mg) por 30 minutos. Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, adiciona-se TBHP (5,5 M em decano, 0,164 mL, 0,9 mmol) e agita-se a mistura durante 30 minutos antes de se adicionar uma solução aquosa de bissulfito de sódio (33%, 0,15 mL) a 0°C. A mistura é então concentrada e o resíduo é dissolvido em DCM (4,8 mL) seguido pela adição de água (0,054 mL) e ácido dicloroacético (6% em cloreto de metileno, 4,8 mL). Após agitação durante 10 min, o Py (1,5 mL) é adicionado e a mistura é concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH/DCM = 1/10 a 1/4 com 1% de Py) para dar CB1 • Py como um sólido branco (213 mg, rendimento de 66%).

**Etapa 2: fosforotioato 88**

[00331] A uma solução de CB1 (60 mg, 53  $\mu$ mol) em Py (1 mL) é

adicionado DMOCP (30 mg, 162,5  $\mu$ mol). Após agitação durante 10 minutos, são adicionados água (0,027 mL) e 3H-1,2-benzoditiol-3-ona (13 mg, 0,077 mmol). A mistura é agitada durante 5 minutos antes de ser vertida em uma solução de bicarbonato de sódio (210 mg) em água (7,5 mL). Após agitação durante 5 minutos, a mistura é extraída por EA/éter dietílico (1:1, 10 mL  $\times$  3). As camadas orgânicas combinadas são concentradas para dar um sólido amarelo (100 mg). A uma solução do sólido amarelo obtido acima em MeCN (0,5 mL) adiciona-se tert-butilamina (0,5 mL). Após agitação durante 10 minutos, a mistura é concentrada e purificada por HPLC (MeCN/água com 0,1% de TFA: 50% a 100%) para dar dois diastereômeros de 88. Isômero 1 (7 mg) ( $[M + H]^+$  977,0); isômero 2 (16 mg) (MS:  $[M + H]^+$  977,0)

### Etapa 3: EB1 e EB2

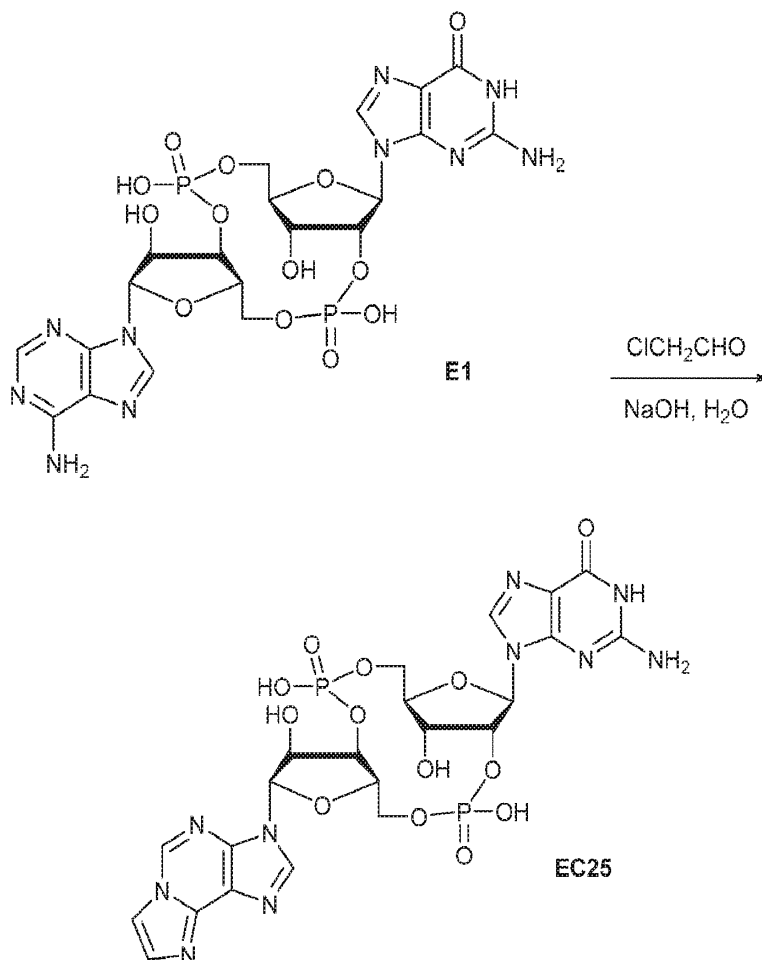


[00332] Ao isômero 1 de 88 (7 mg) adiciona-se metilamina (33% em etanol, 1 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 12 horas, a mistura é concentrada e o resíduo é dissolvido em solução aquosa de TFA (3% v/v, 1 mL). Após agitação durante 2 horas, a mistura é concentrada e purificada por HPLC (MeCN/água com 0,1% de TFA, 0% a 45%) para dar EB1 como um sólido branco (2,5 mg, 57% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  689,0)

[00333] Ao isômero 2 de 63 (16 mg) adiciona-se metilamina (33% em etanol, 2 mL) a 0°C. Após agitação à temperatura ambiente durante 12 horas, a mistura é concentrada e o resíduo é co-evaporado com uma mistura de Py/TEA (5 mL/2 mL  $\times$  3) antes de ser dissolvido em Py (0,04 mL). TEA (0,25

mL) e TEA • 3HF (0,15 mL) são depois adicionados. Após agitação a 55°C durante 3 horas, acetona (2 mL) é adicionada. O sólido é recolhido (10 mg) por filtração e purificado por HPLC (MeCN/água com 0,1% de TFA, 0% a 30%) para dar EB2 como um sólido branco (5 mg, 45% de rendimento). (MS:  $[M + H]^+$  689,0,  $[M-H]^-$  687,0)

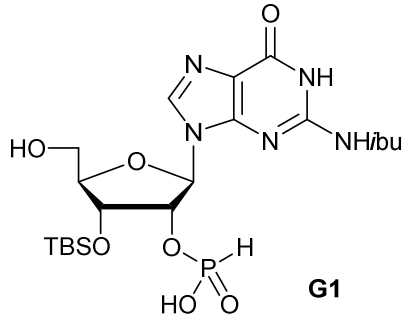
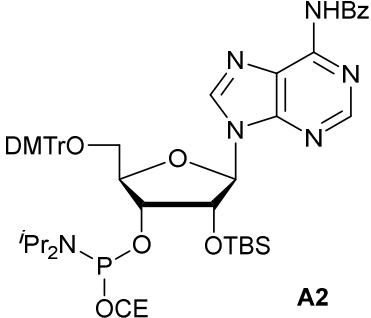
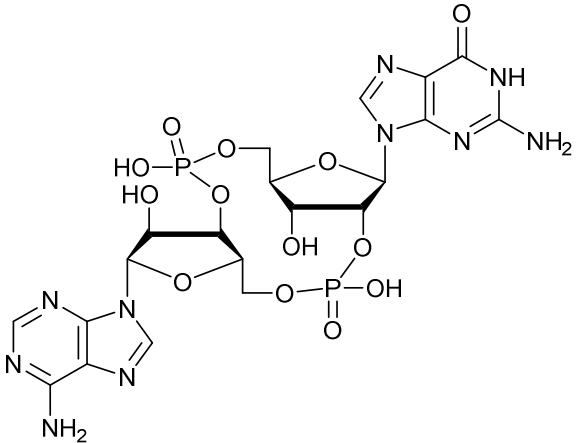
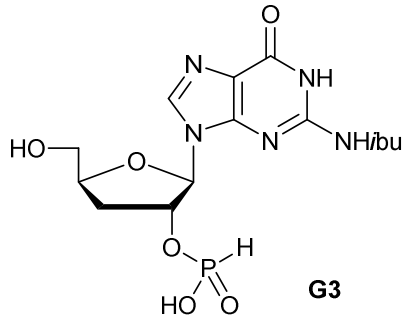
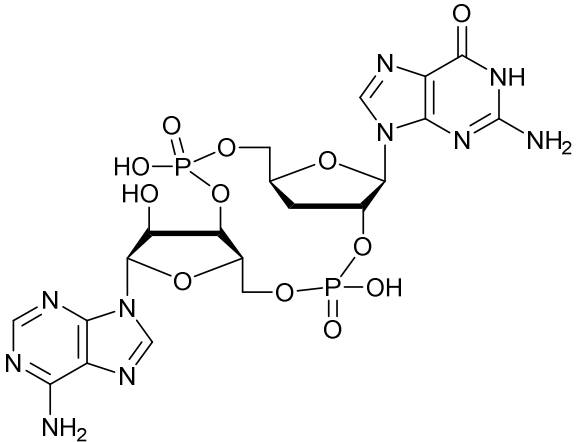
### Exemplo F: Síntese da EC25

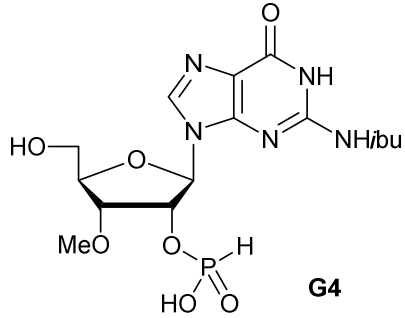
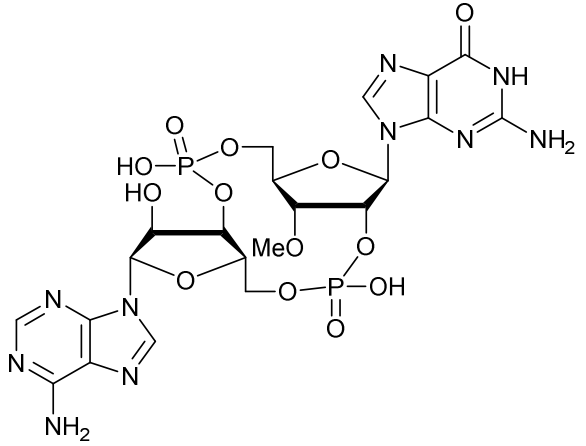
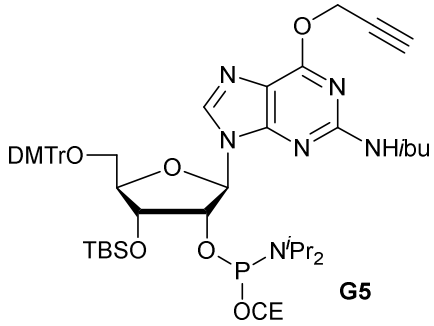
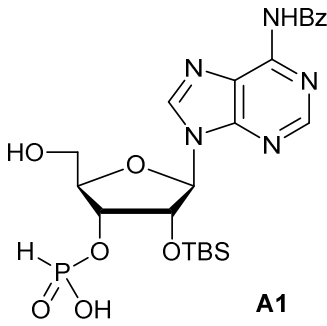
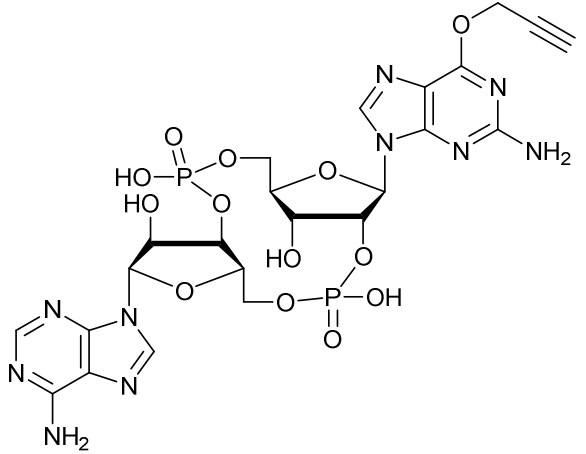


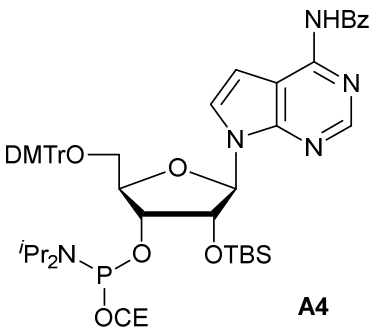
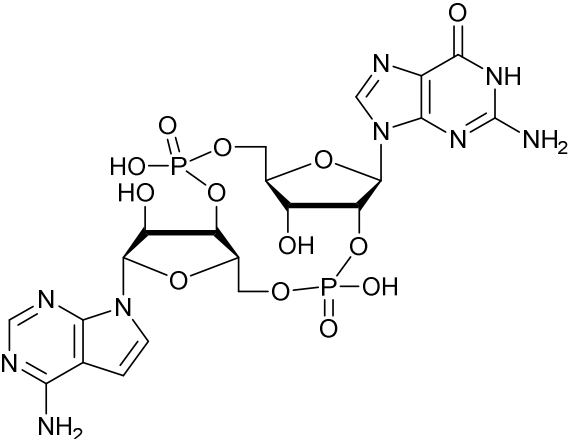
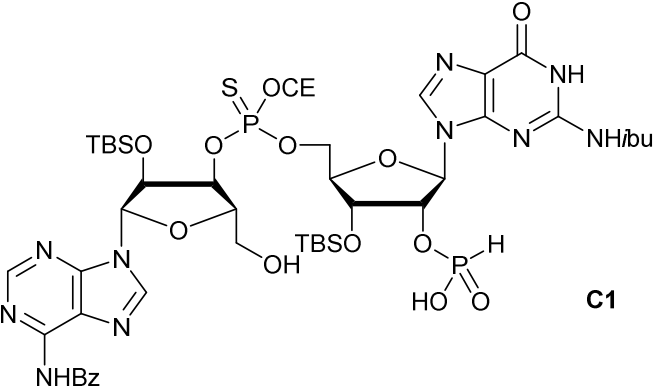
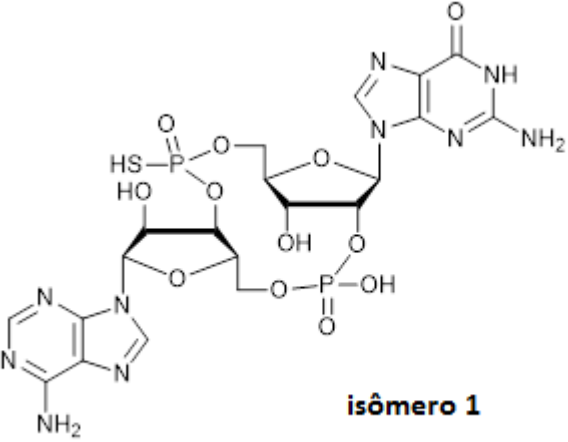
[00334] A uma solução de E1 • sal TEA (10 mg, 0,0114 mmol) em água (0,3 mL) é adicionado 2-cloroacetaldeído (0,015 mL, 0,118 mmol) e solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M, 0,012 mL, 0,012 mmol). Após agitação a 37°C durante 18 horas, a mistura é concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (MeCN/água com 0,1% de TFA = 0% a 30%) para dar EC26 como um sólido branco. (MS:  $[M]^-$  697,1)

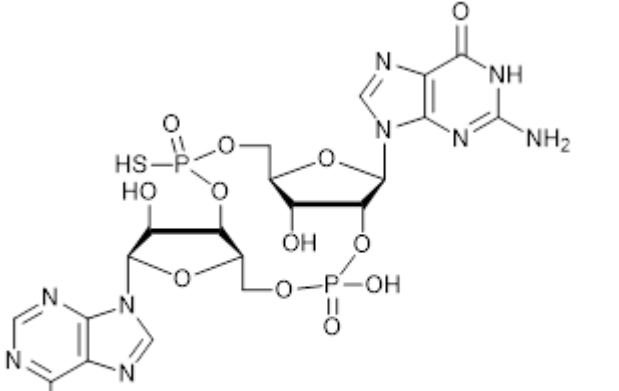
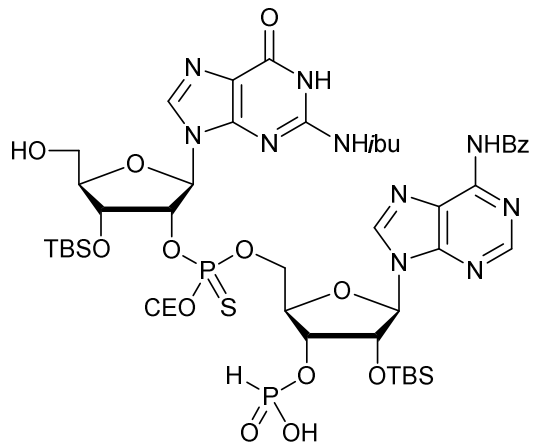
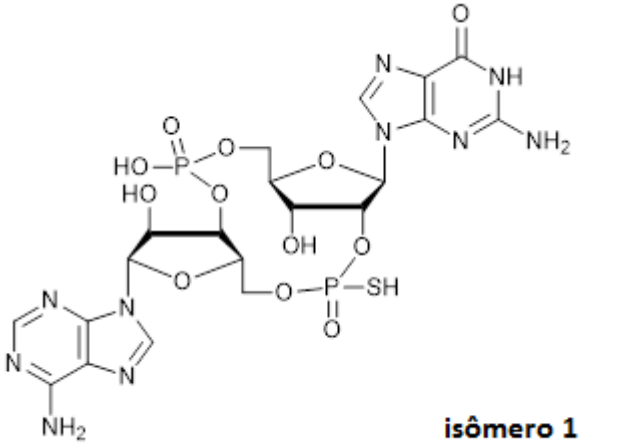
[00335] Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelos métodos acima.

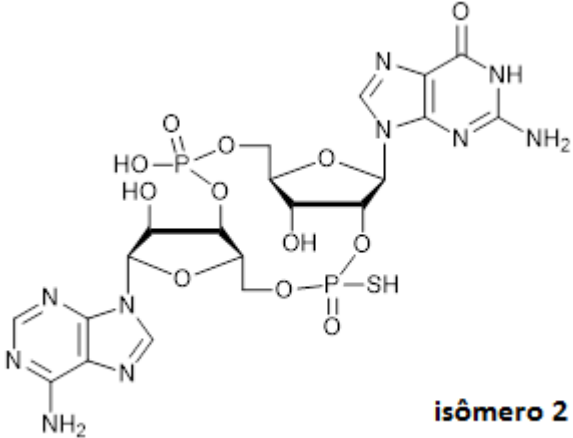
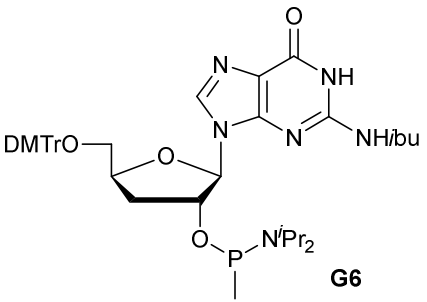
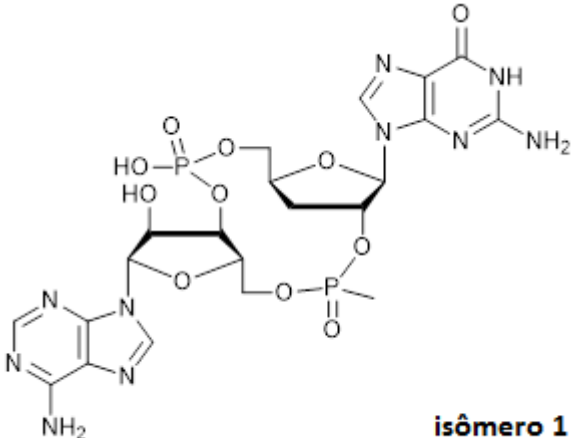
**Tabela 3. Exemplos E1 a E25, EA1 a EA11, EB1 a EB7 e EC1 a EC24**

Exemplo	Intermediário 1	Intermediário 2	Estrutura	Referência da preparação
E1	 <p><b>G1</b></p>	 <p><b>A2</b></p>		Exemplo A
E2	 <p><b>G3</b></p>	A2		Exemplo A

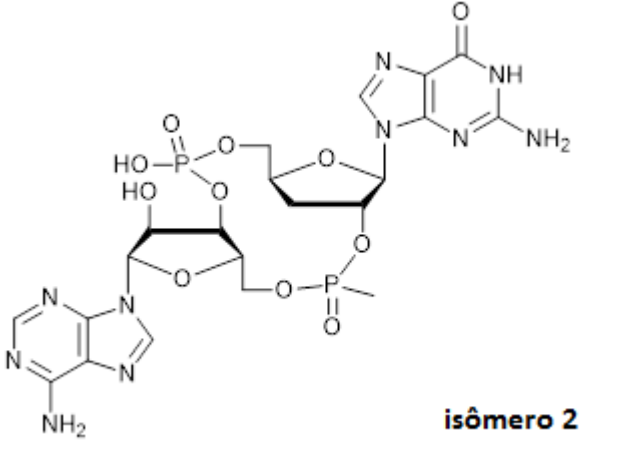
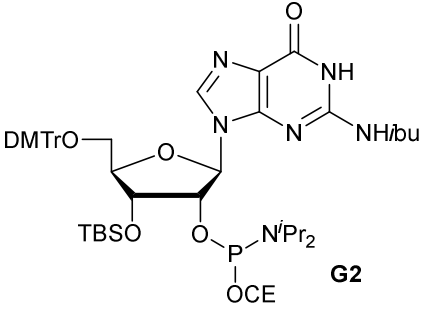
E3	 <p style="text-align: right;"><b>G4</b></p>	A2		Exemplo A
E4	 <p style="text-align: right;"><b>G5</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>A1</b></p>		Exemplo A

E5	G1	 <p style="text-align: right;"><b>A4</b></p>		Exemplo A
E6	 <p style="text-align: right;"><b>C1</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo A	

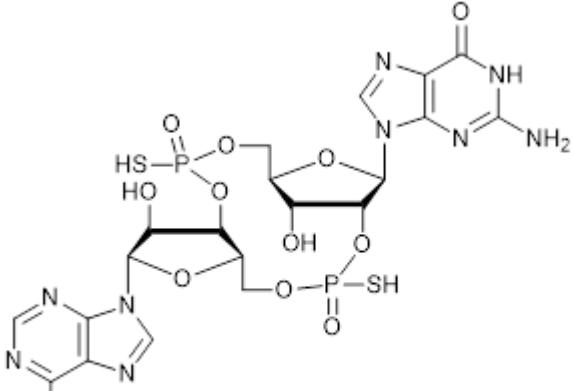
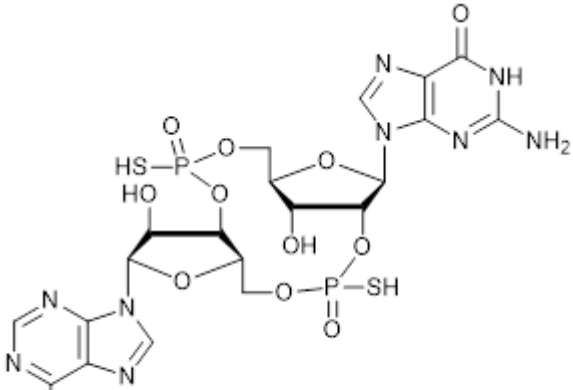
E7	C1	 <p><b>isômero 2</b></p>	Exemplo A
E8	 <p><b>C2</b></p>	 <p><b>isômero 1</b></p>	Exemplo A

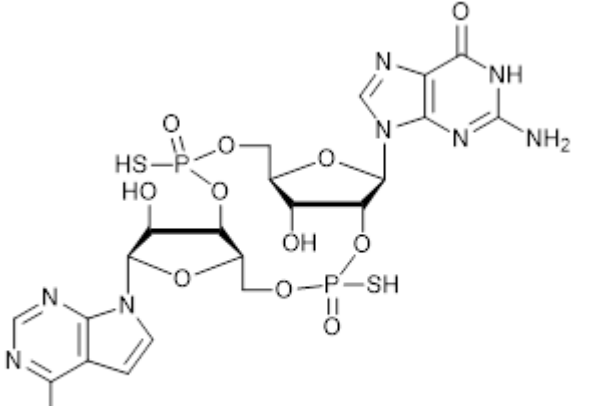
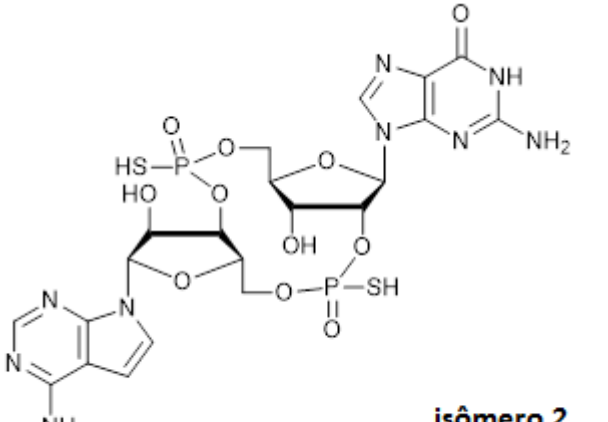
E9	C2		 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo A
E10	 <p style="text-align: center;"><b>G6</b></p>	A2	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo A

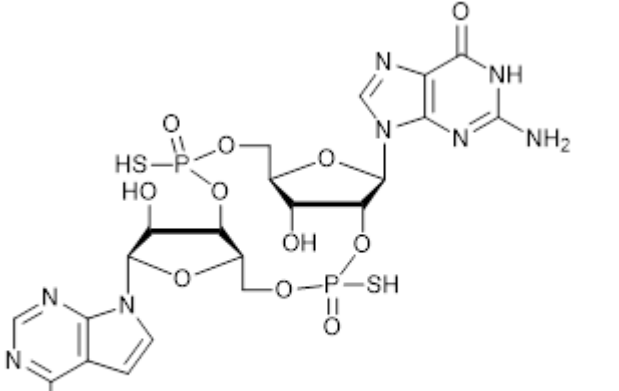
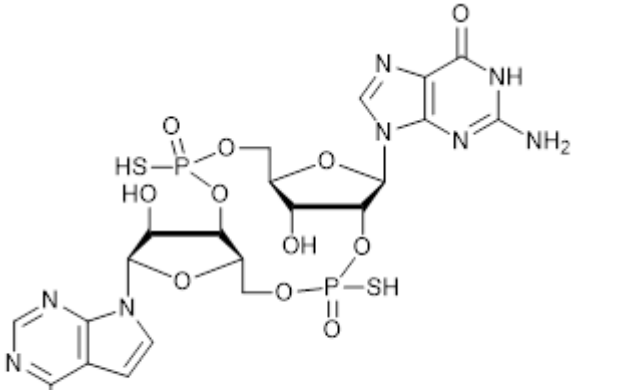
196 / 270

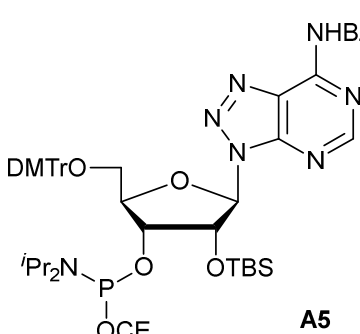
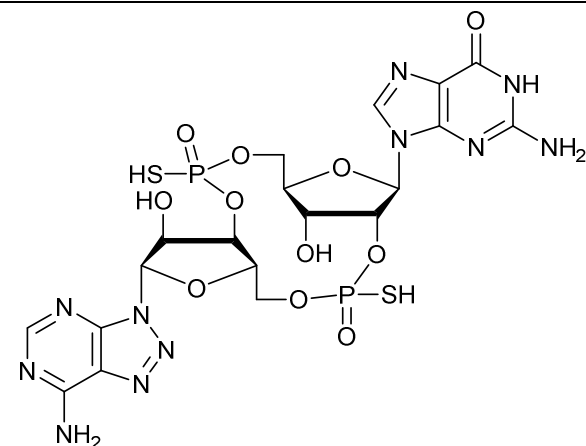
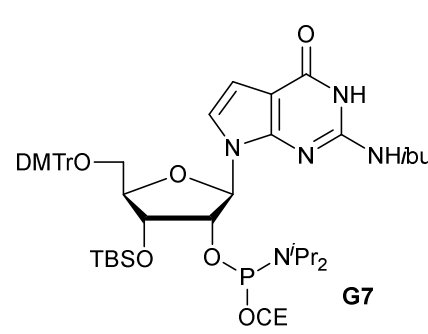
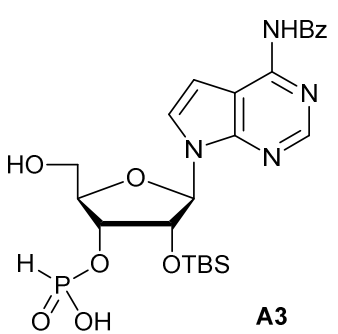
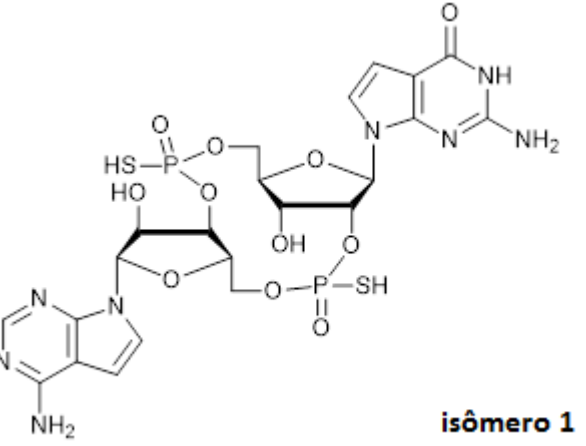
E11	G6	A2	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo A
E12	 <p style="text-align: right;"><b>G2</b></p>	A1	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo B

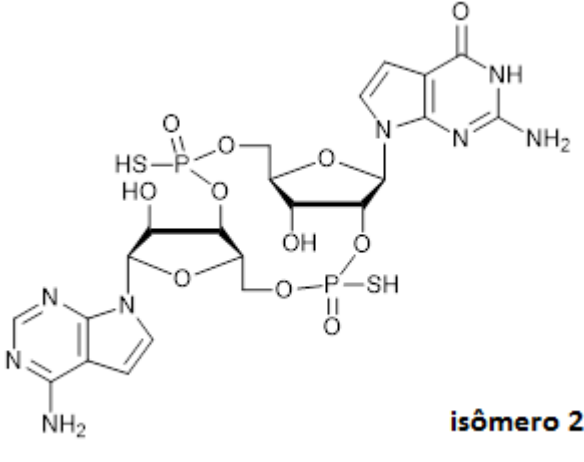
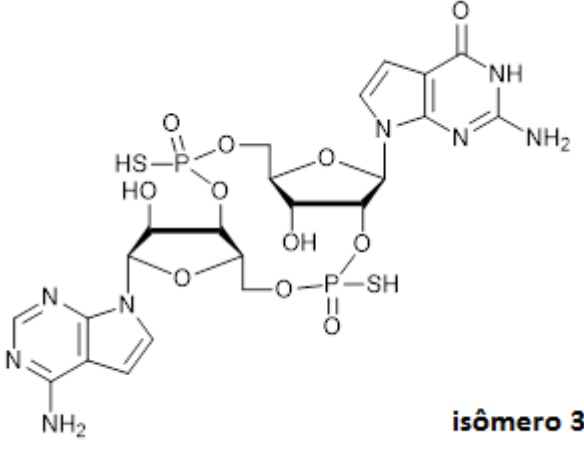
197 / 270

E13	G2	A1	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo B
E14	G2	A1	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 3</b></p>	Exemplo B

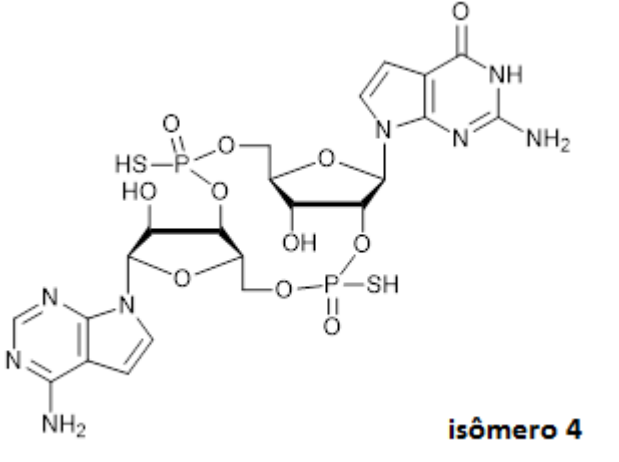
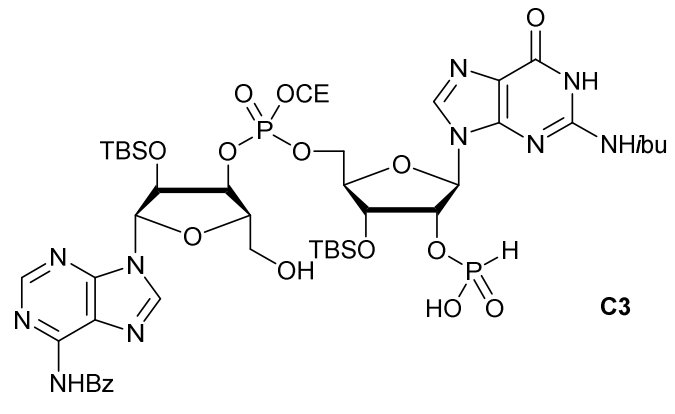
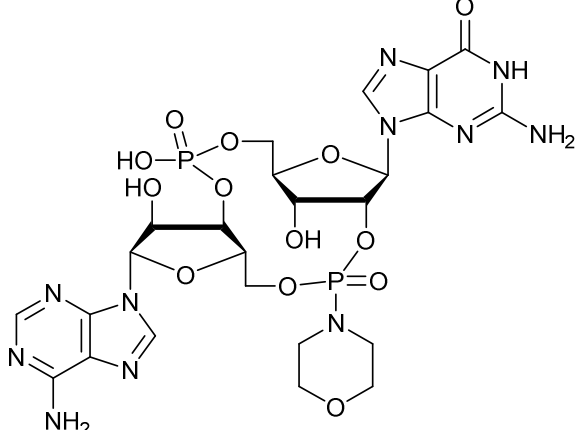
E15	G1	A4	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo B
E16	G1	A4	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo B

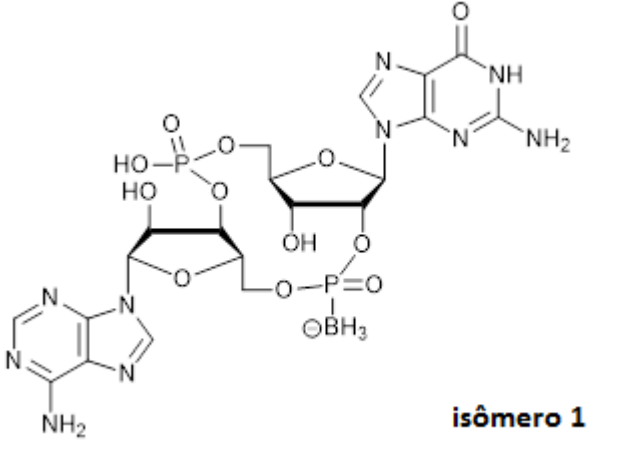
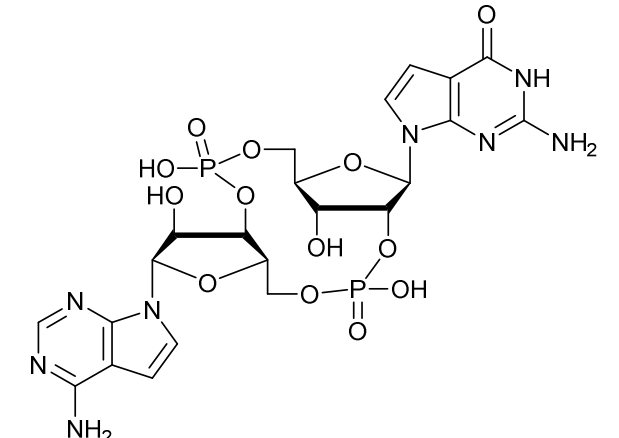
E17	G1	A4	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 3</b></p>	Exemplo B
E18	G1	A4	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 4</b></p>	Exemplo B

E19	G1	 <p><b>A5</b></p>	 <p><b>Exemplo B</b></p>
E20	 <p><b>G7</b></p>	 <p><b>A3</b></p>	 <p><b>isômero 1</b></p> <p><b>Exemplo B</b></p>

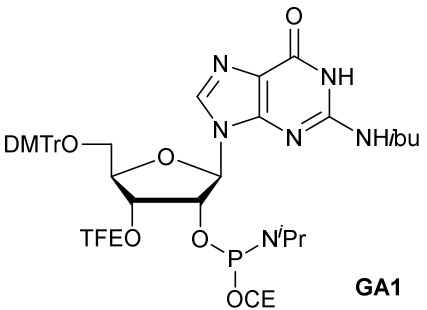
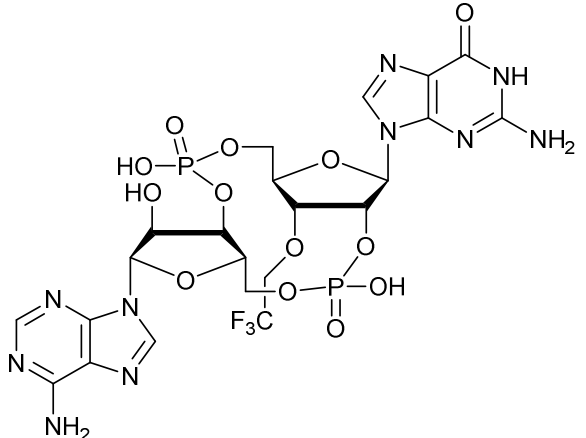
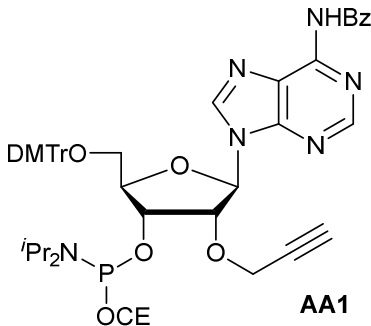
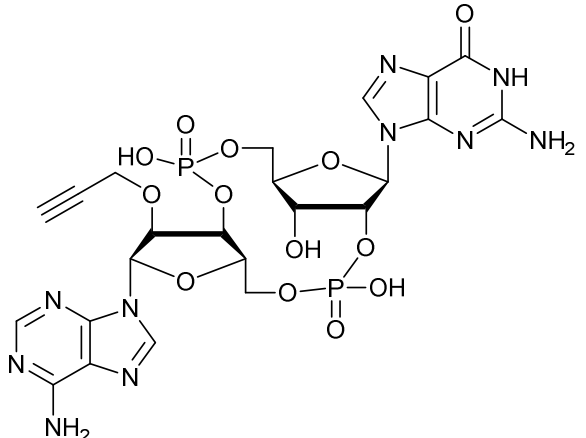
E21	G7	A3	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo B
E22	G7	A3	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 3</b></p>	Exemplo B

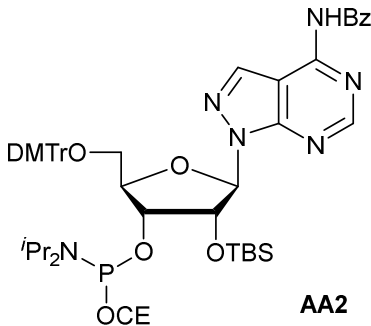
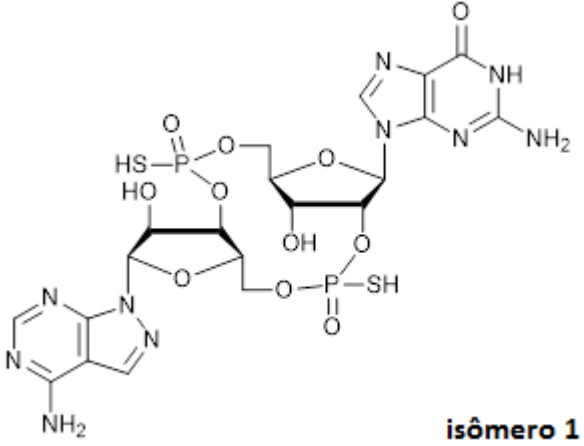
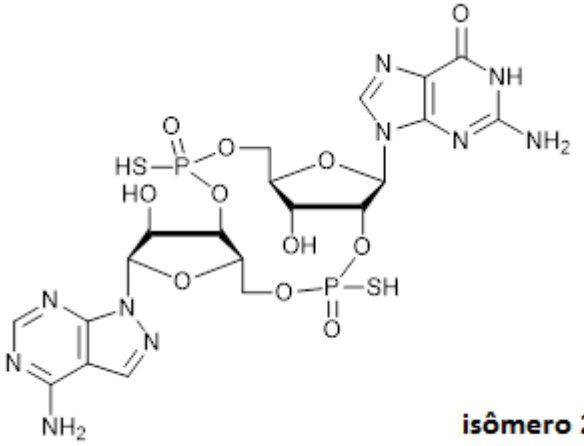
202 / 270

E23	G7	A3	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 4</b></p>	Exemplo B
E24	 <p style="text-align: center;"><b>C3</b></p>			Exemplo C

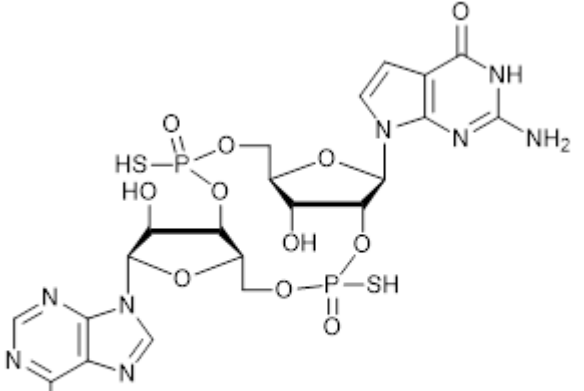
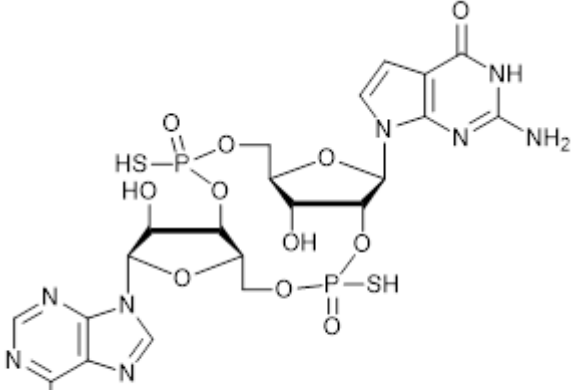
E25	C3		 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo D
EA1	G7	A3		Exemplo A

204 / 270

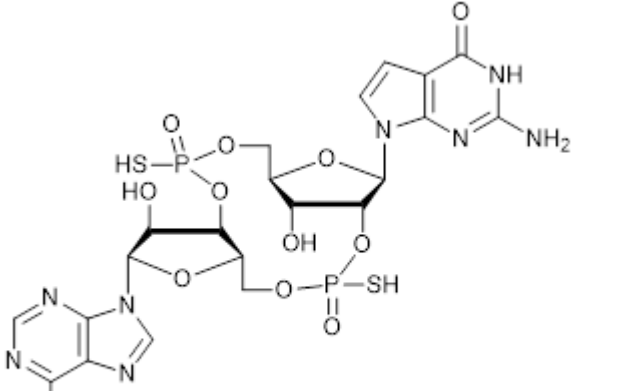
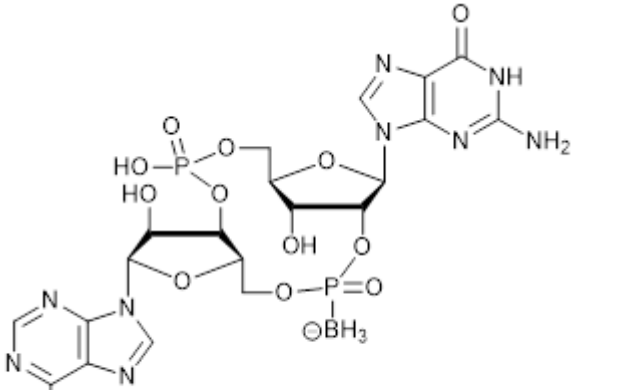
EA2	 <p style="text-align: right;"><b>GA1</b></p>	A1		Exemplo A
EA3	G1	 <p style="text-align: right;"><b>AA1</b></p>		Exemplo A

EA4	G1	 <p style="text-align: right;"><b>AA2</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo B
EA5	G1	AA2	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo B

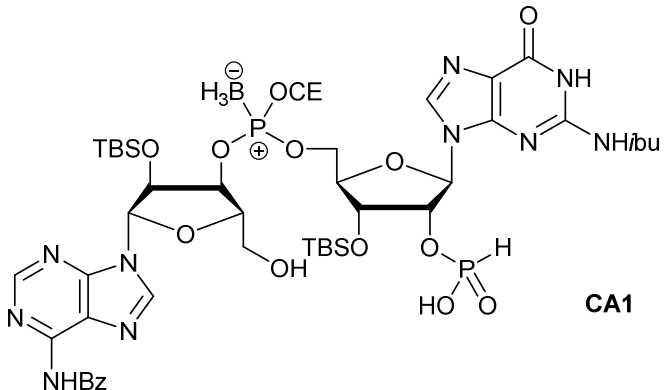
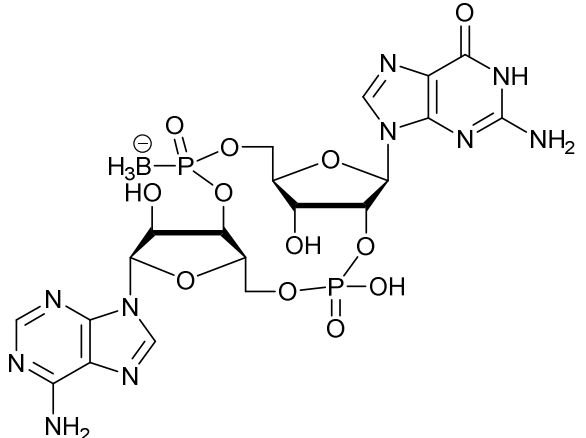
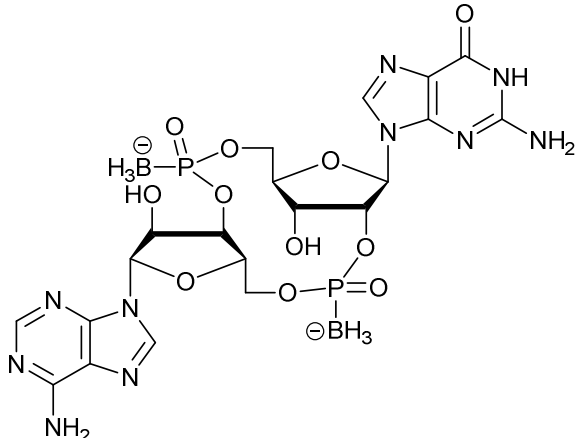
206 / 270

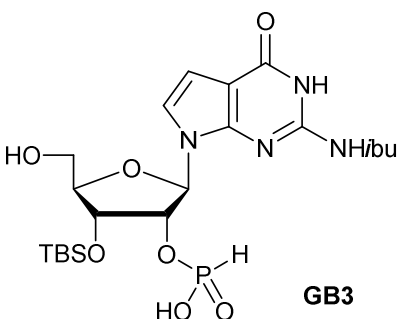
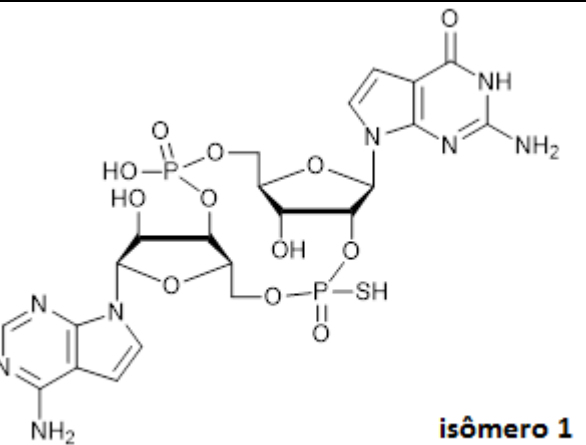
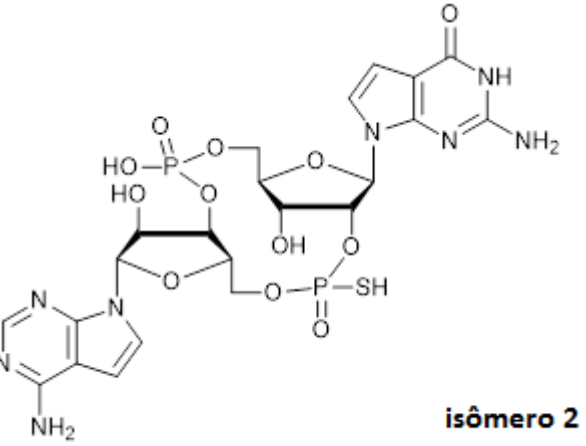
EA6	G7	A1	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo B
EA7	G7	A1	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo B

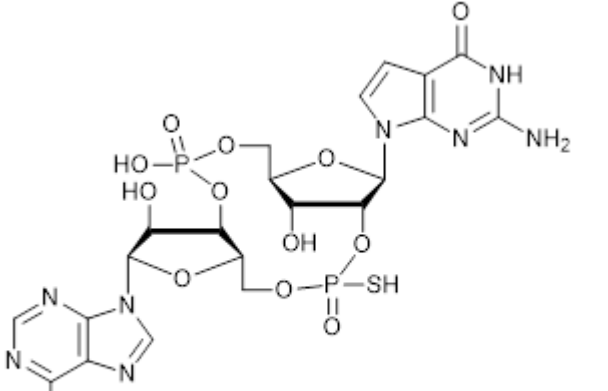
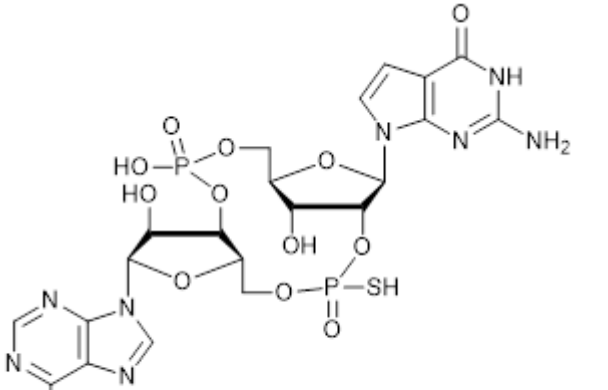
207 / 270

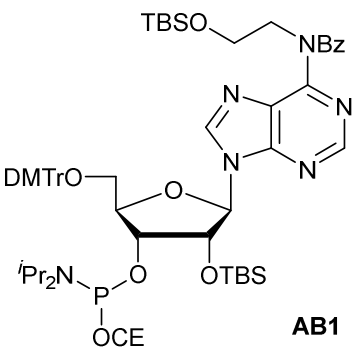
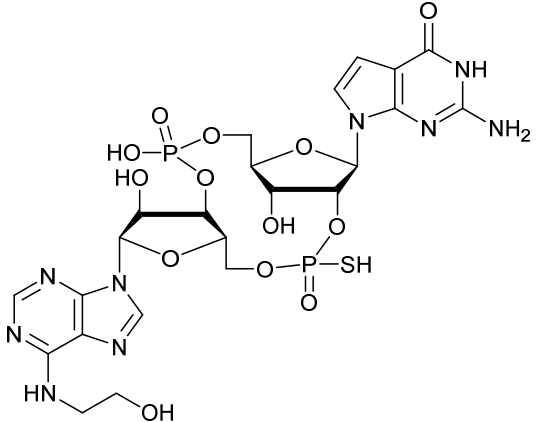
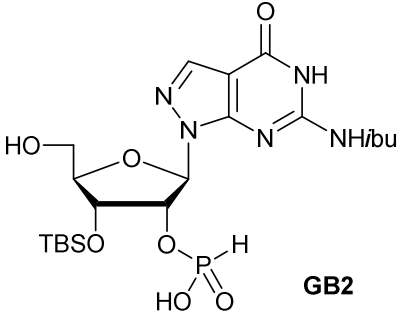
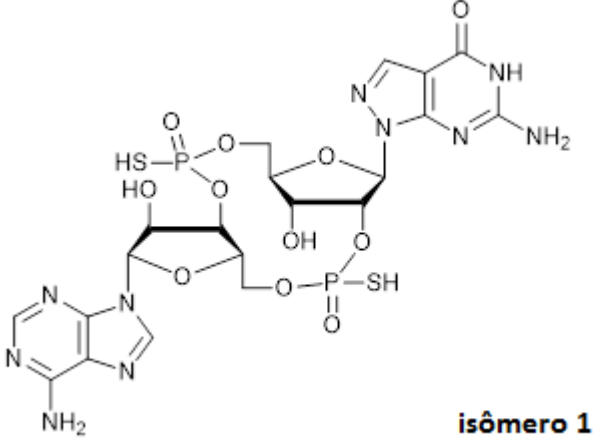
EA8	G7	A1	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 3</b></p>	Exemplo B
EA9	C3		 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo D

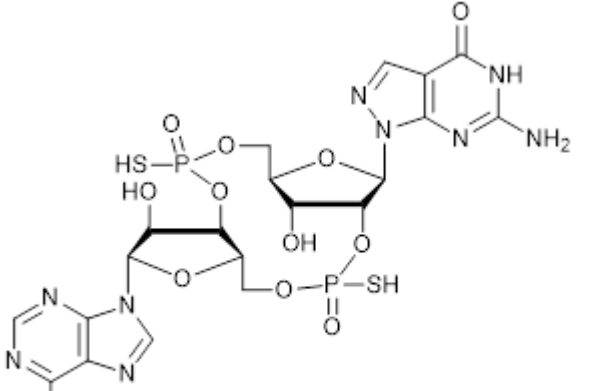
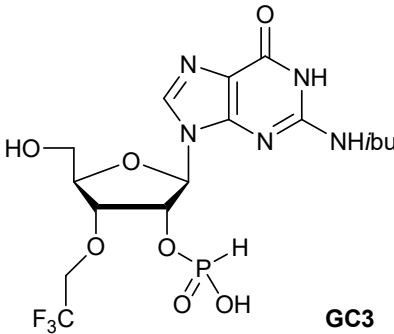
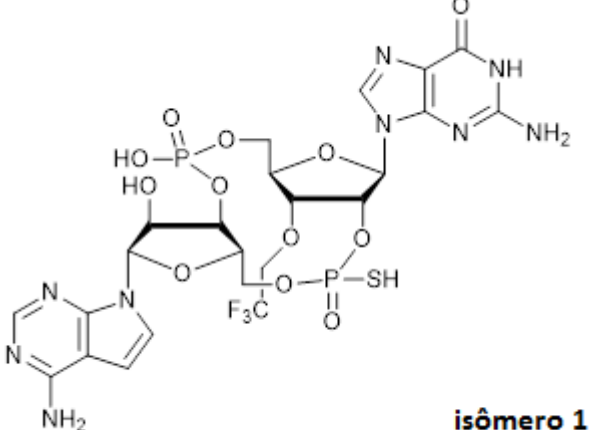
208 / 270

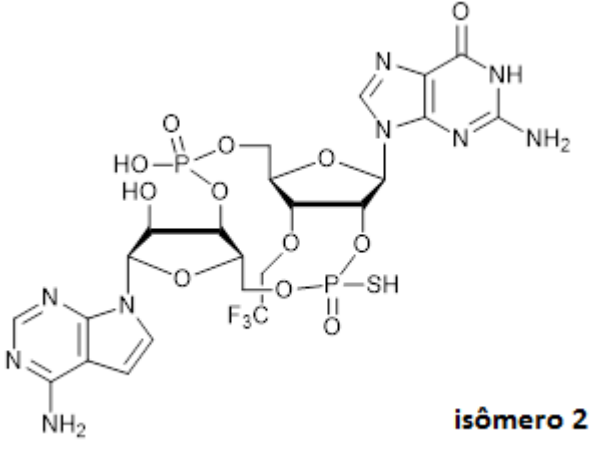
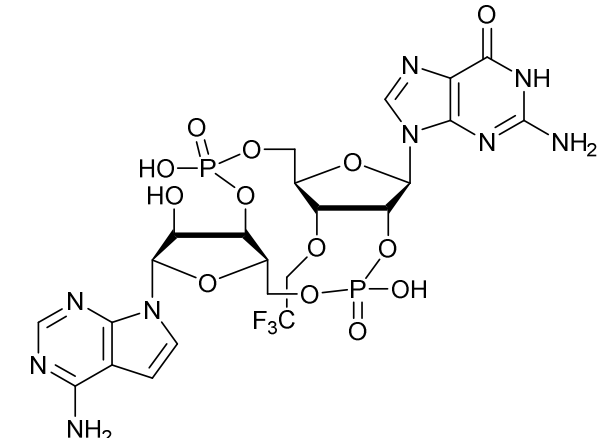
EA10	 <p>Chemical structure of CA1: A dinucleotide derivative. The left sugar is a ribose with a benzoyl-protected adenine base (NHBz) at the C1 position, a TBSO group at the C2 position, and a hydroxyl group at the C3 position. The C5' carbon of this sugar is linked via a pyrophosphate bridge to the C5' carbon of the right sugar. The right sugar is a ribose with a hydroxyl group at the C2 position and a phosphate group at the C3 position. The C1' carbon of the right sugar is linked to a guanine base with an N<sup>H</sup>bu group at the C2 position.</p>	 <p>Chemical structure of Exemplo A: A dinucleotide derivative. The left sugar is a ribose with an adenine base (NH<sub>2</sub>) at the C1 position, a hydroxyl group at the C2 position, and a phosphate group at the C3 position. The C5' carbon of this sugar is linked via a pyrophosphate bridge to the C5' carbon of the right sugar. The right sugar is a ribose with a hydroxyl group at the C2 position and a phosphate group at the C3 position. The C1' carbon of the right sugar is linked to a guanine base with an amino group (NH<sub>2</sub>) at the C2 position.</p>	Exemplo A
EA11	CA1	 <p>Chemical structure of Exemplo D: A dinucleotide derivative. The left sugar is a ribose with an adenine base (NH<sub>2</sub>) at the C1 position, a hydroxyl group at the C2 position, and a phosphate group at the C3 position. The C5' carbon of this sugar is linked via a pyrophosphate bridge to the C5' carbon of the right sugar. The right sugar is a ribose with a hydroxyl group at the C2 position and a phosphate group at the C3 position. The C1' carbon of the right sugar is linked to a guanine base with an amino group (NH<sub>2</sub>) at the C2 position.</p>	Exemplo D

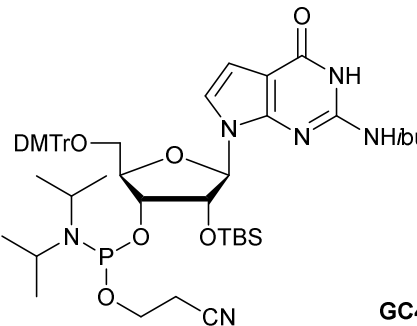
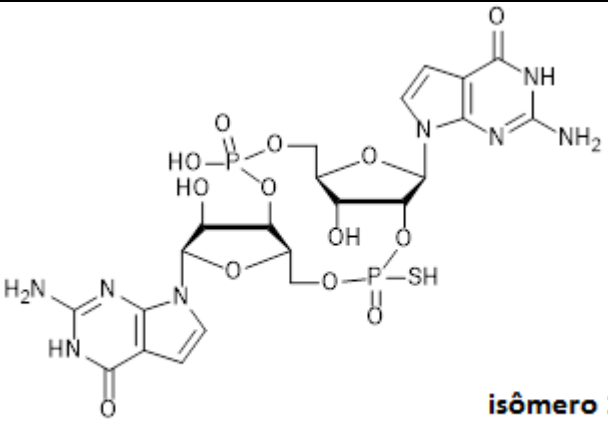
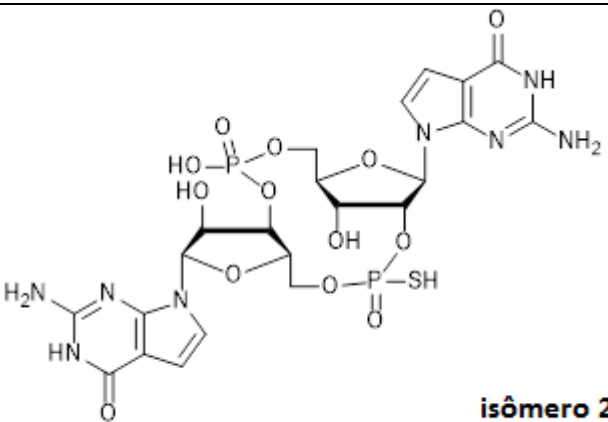
<p>EB1</p>	 <p><b>GB3</b></p>	<p>A4</p>	 <p><b>isômero 1</b></p>	<p>Exemplo E</p>
<p>EB2</p>	<p><b>GB3</b></p>	<p>A4</p>	 <p><b>isômero 2</b></p>	<p>Exemplo E</p>

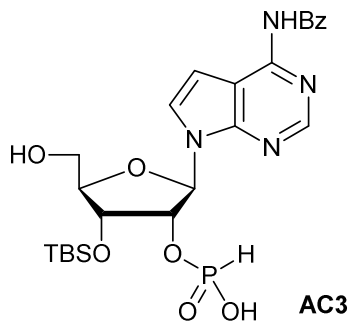
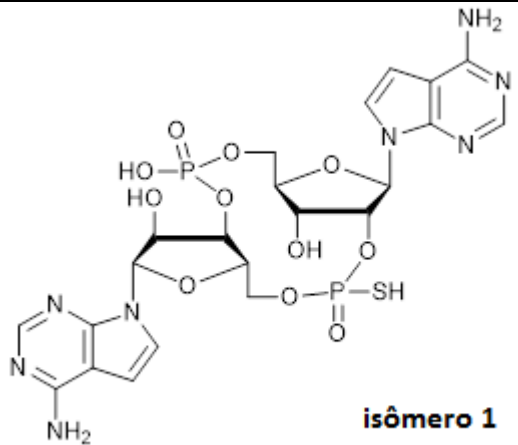
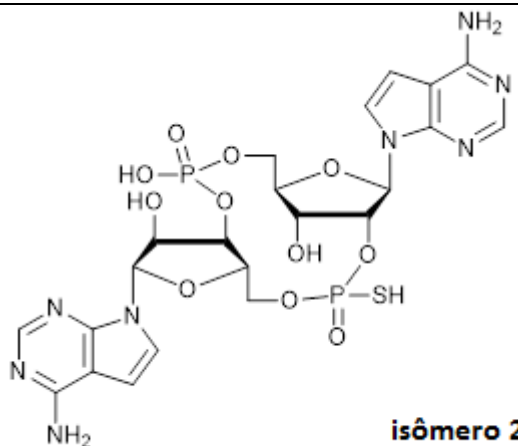
EB3	GB3	A2	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo E
EB4	GB3	A2	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo E

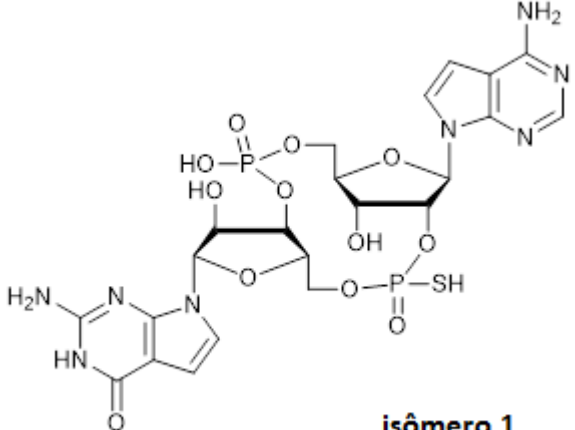
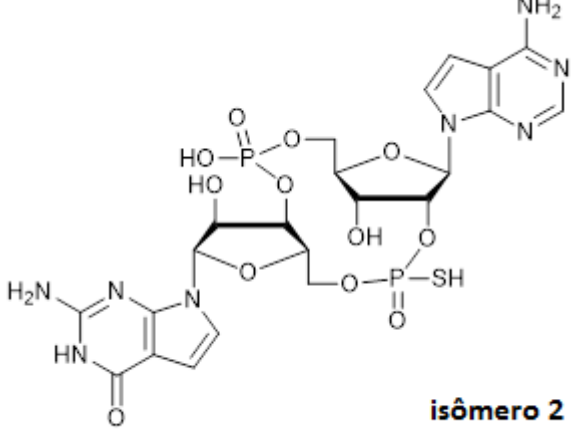
EB5	GB3	 <p style="text-align: right;"><b>AB1</b></p>		Exemplo A
EB6	 <p style="text-align: right;"><b>GB2</b></p>	A2	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo E

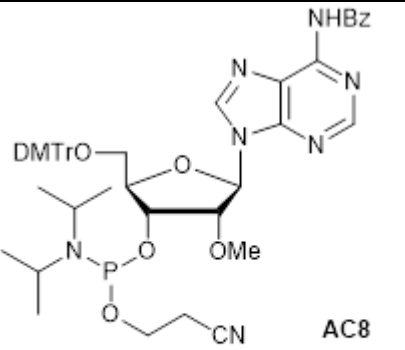
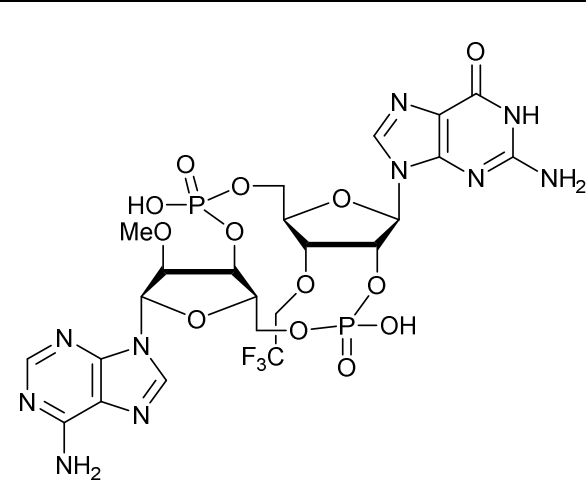
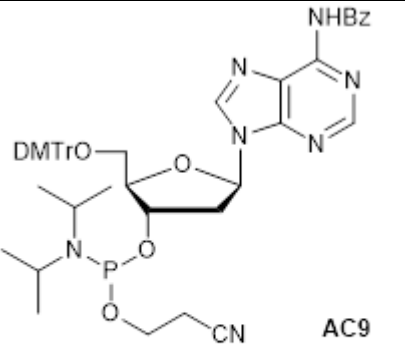
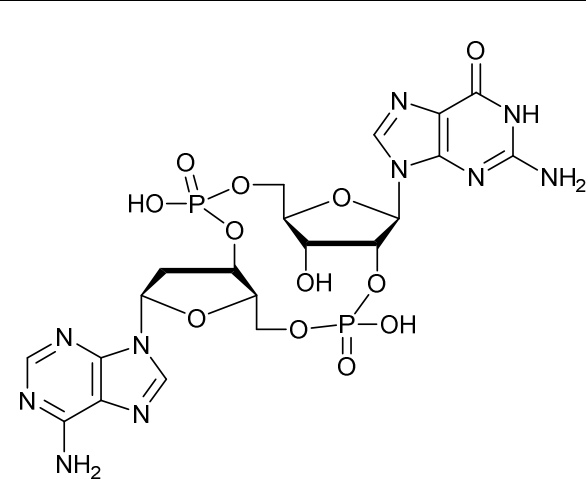
EB7	GB2	A2	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo E
EC1	 <p style="text-align: right;"><b>GC3</b></p>	A4	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo E

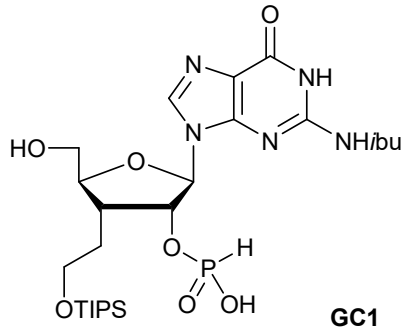
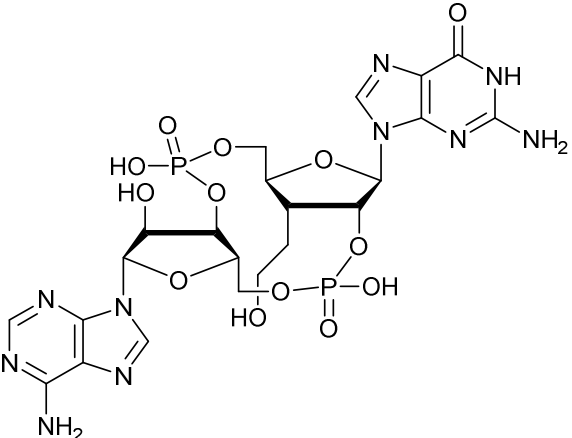
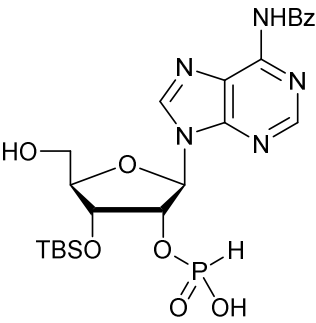
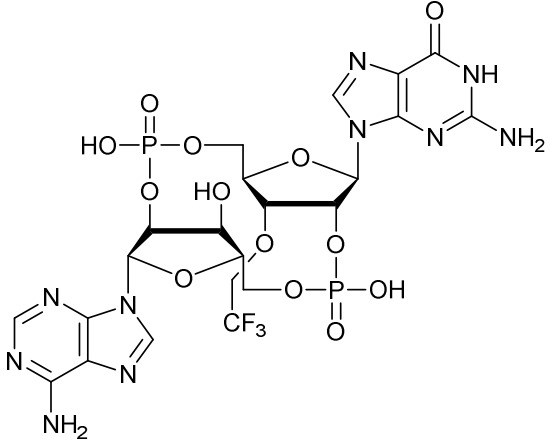
EC2	GC3	A4	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo E
EC3	GC3	A4		Exemplo A

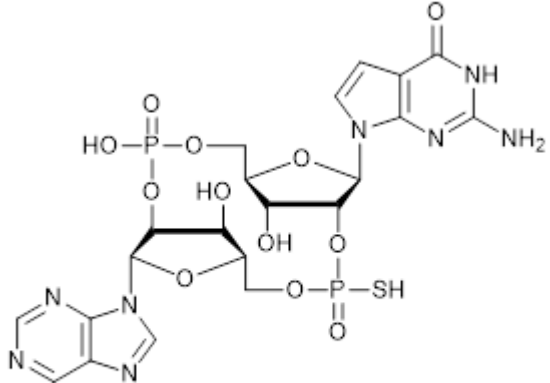
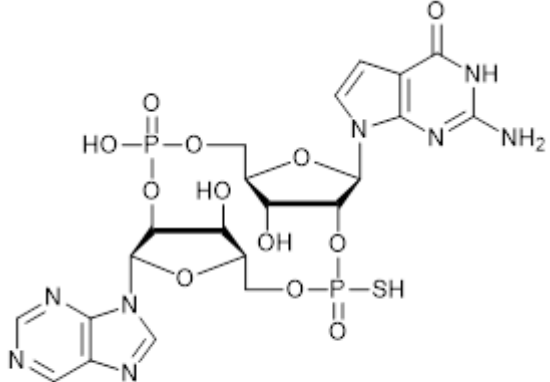
<p>EC4</p>	<p>GB3</p>	 <p>GC4</p>	 <p>isômero 1</p>	<p>Exemplo E</p>
<p>EC5</p>	<p>GB3</p>	<p>GC4</p>	 <p>isômero 2</p>	<p>Exemplo E</p>

<p>EC6</p>	 <p>AC3</p>	<p>A4</p>	 <p>isômero 1</p>	<p>Exemplo E</p>
<p>EC7</p>	<p>AC3</p>	<p>A4</p>	 <p>isômero 2</p>	<p>Exemplo E</p>

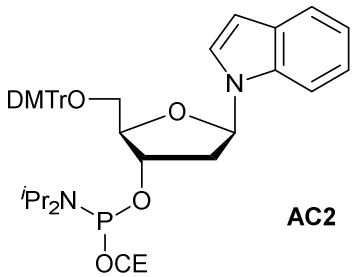
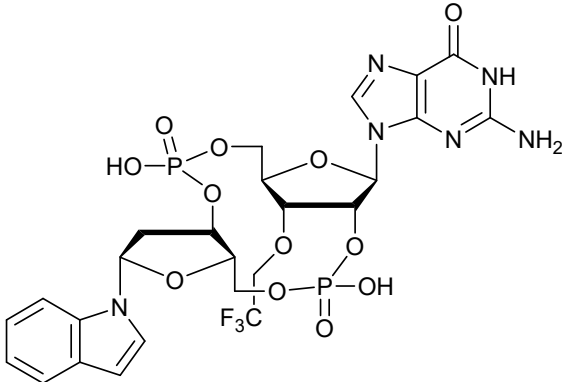
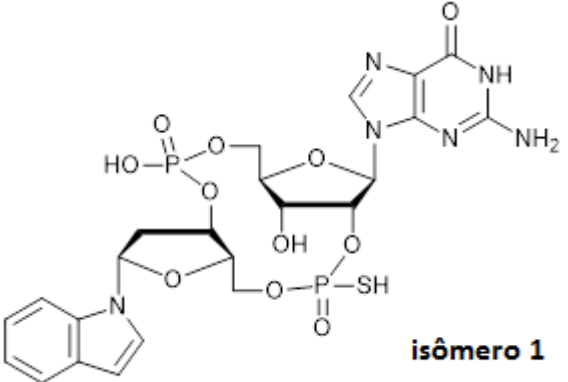
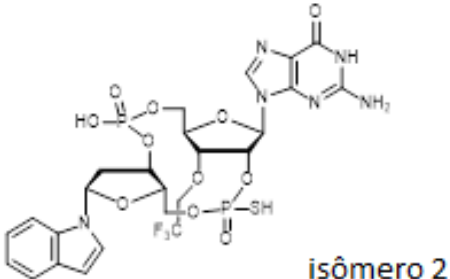
EC8	AC3	GC4	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo E
EC9	AC3	GC4	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo E

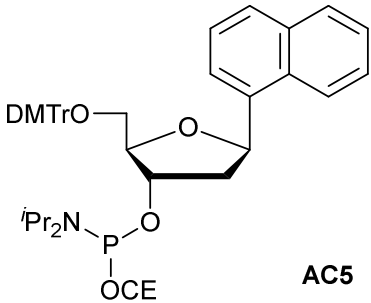
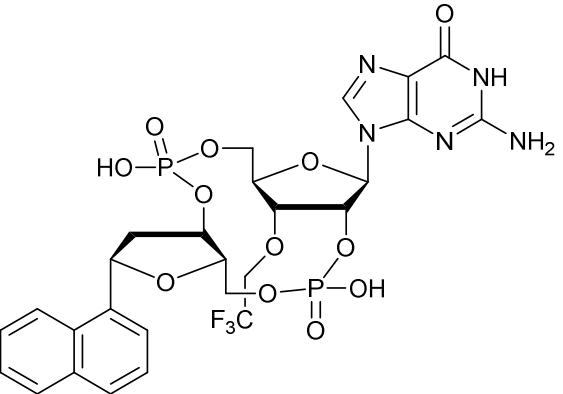
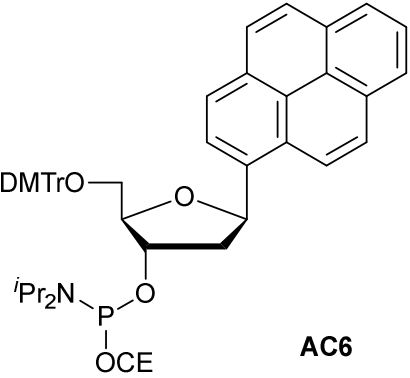
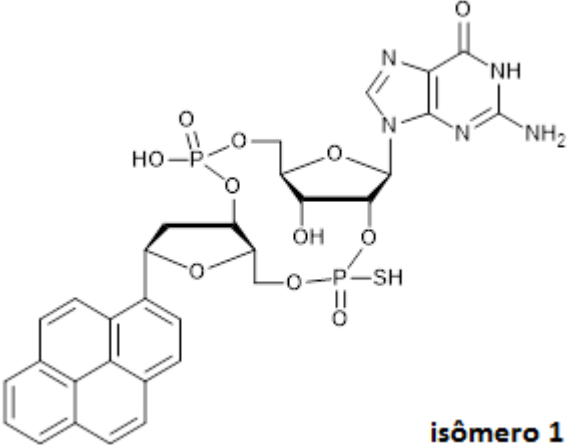
EC10	GC3	 <p><b>(comercialmente disponível)</b></p> <p>AC8</p>	 <p>Exemplo A</p>
EC11	G1	 <p><b>(comercialmente disponível)</b></p> <p>AC9</p>	 <p>Exemplo A</p>

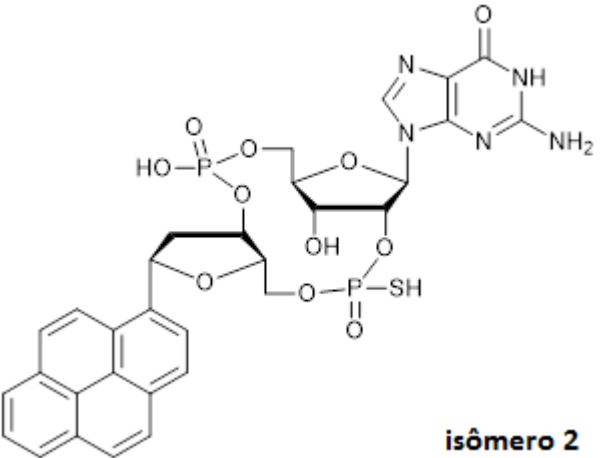
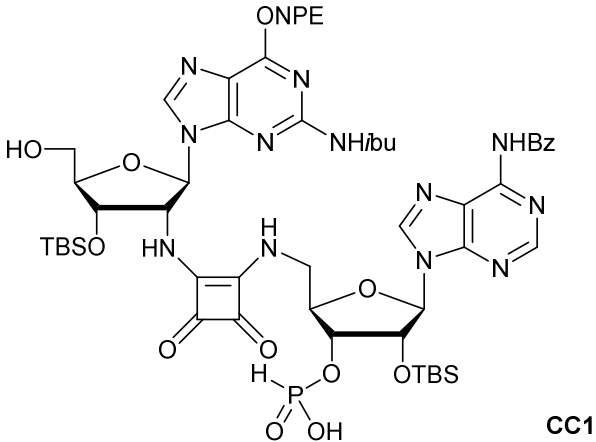
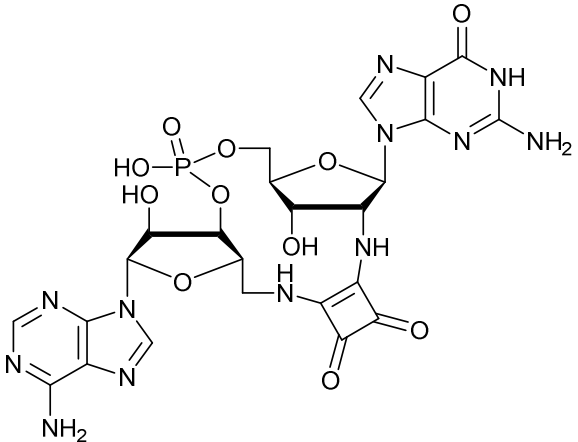
EC12	 <p style="text-align: right;"><b>GC1</b></p>	A2		Exemplo A
EC13	<p style="text-align: center;">GA1</p>	 <p style="text-align: right;"><b>AC4</b></p>		Exemplo A

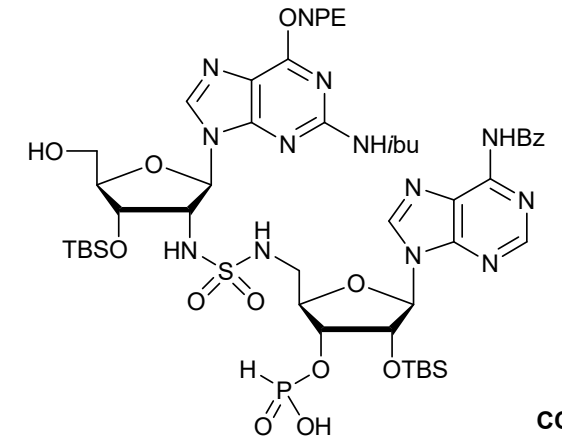
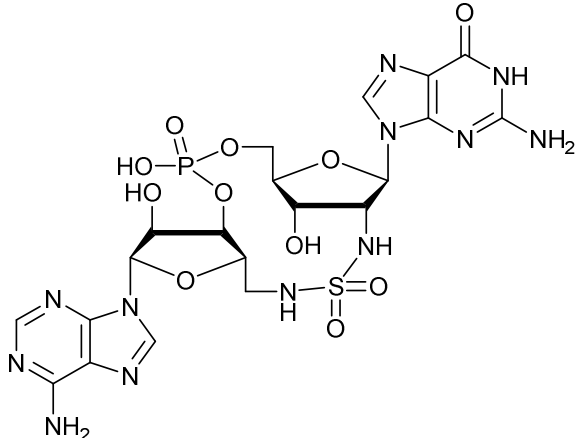
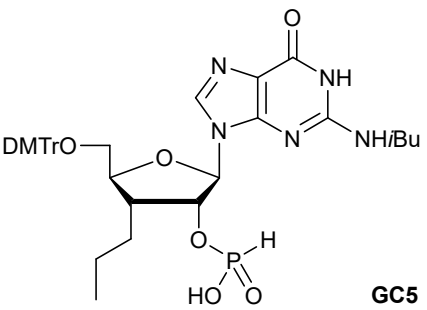
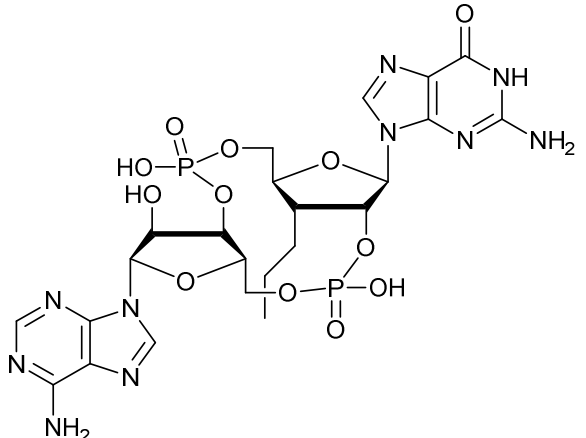
EC14	G7	AC4	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo E
EC15	G7	AC4	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo E

220 / 270

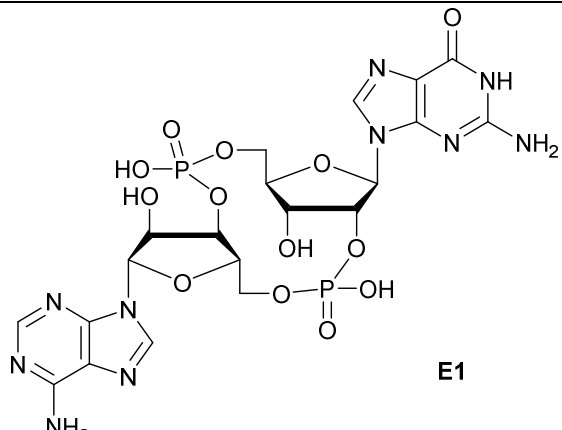
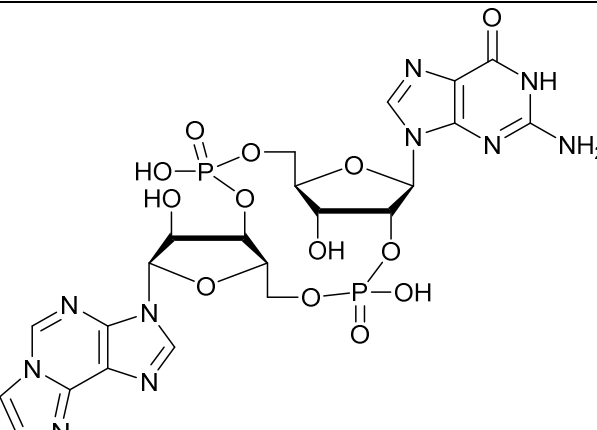
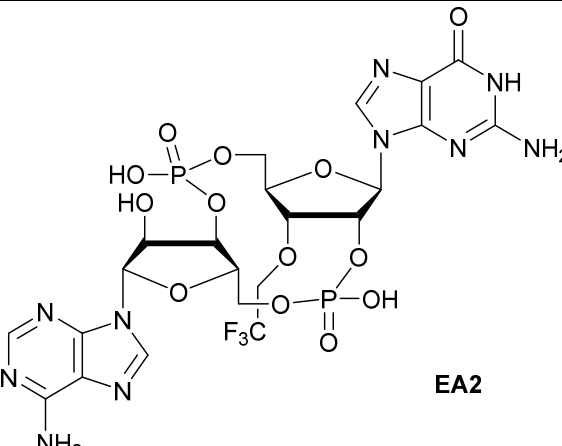
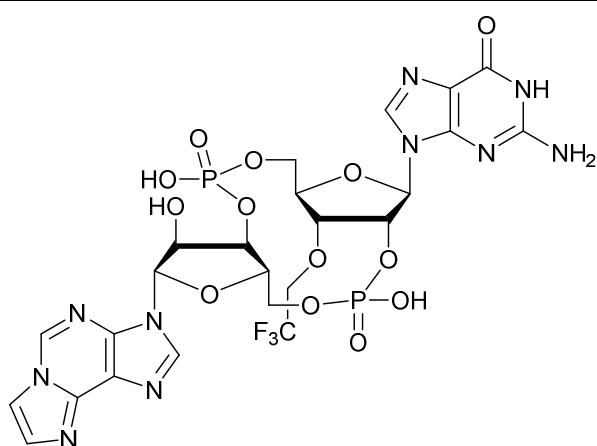
EC16	GA1	 <p style="text-align: center;"><b>AC2</b></p>		Exemplo A
EC17	GC3	AC2	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo E
EC18	GC3	AC2	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo E

EC19	G1	 <p style="text-align: right;"><b>AC5</b></p>		Exemplo A
EC20	G1	 <p style="text-align: right;"><b>AC6</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 1</b></p>	Exemplo E

EC21	GC3	AC6	 <p style="text-align: right;"><b>isômero 2</b></p>	Exemplo E
EC22	 <p style="text-align: right;"><b>CC1</b></p>			Exemplo A

<p>EC23</p>	 <p><b>CC2</b></p>		<p>Exemplo A</p>	
<p>EC24</p>	 <p><b>GC5</b></p>	<p>A2</p>		<p>Exemplo A</p>

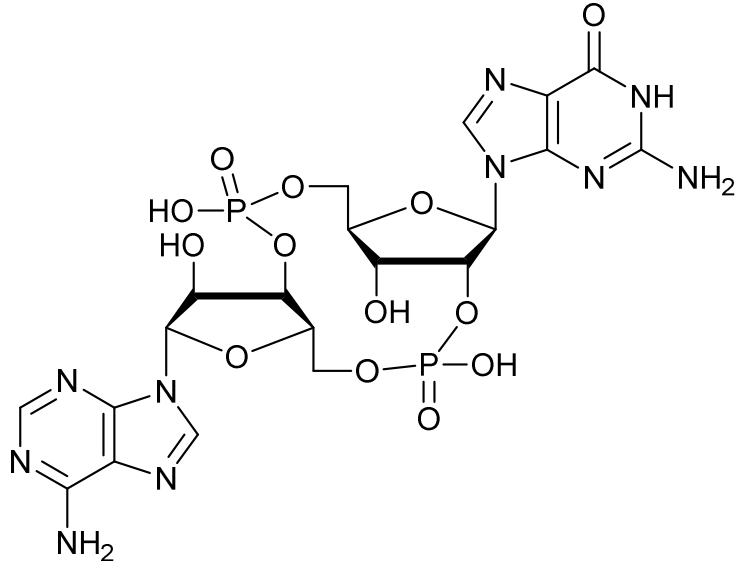
224 / 270

EC25	 <p style="text-align: center;"><b>E1</b></p>		Exemplo F
EC26	 <p style="text-align: center;"><b>EA2</b></p>		Exemplo F

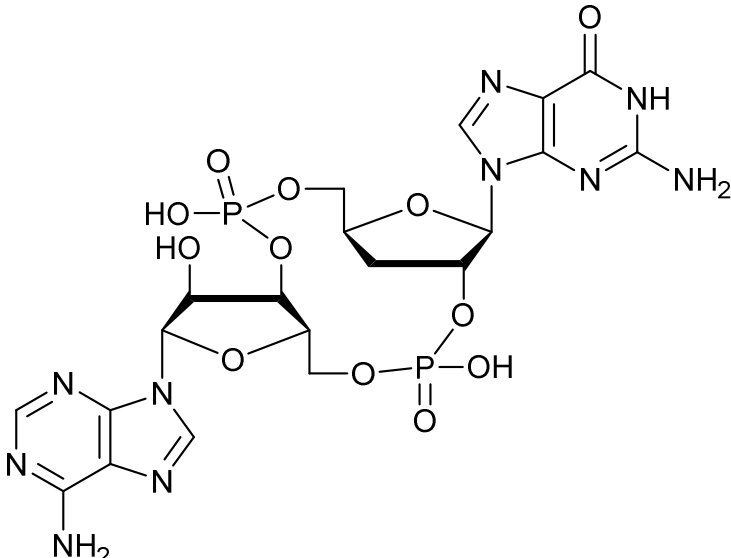
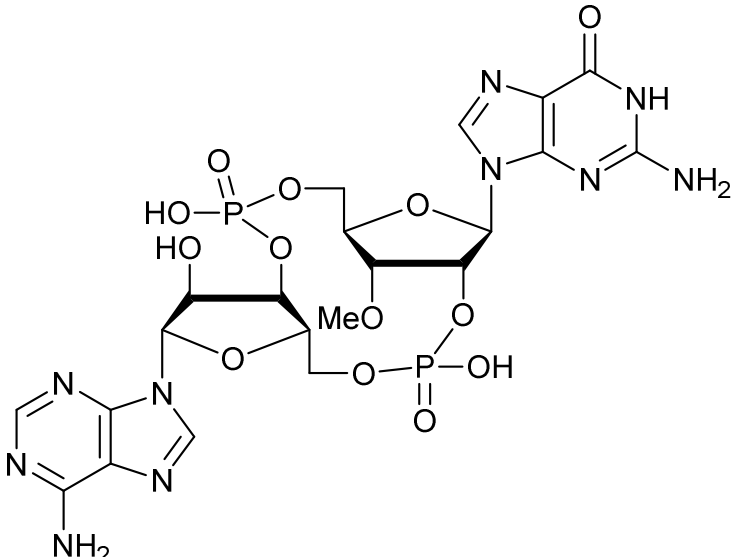
225 / 270

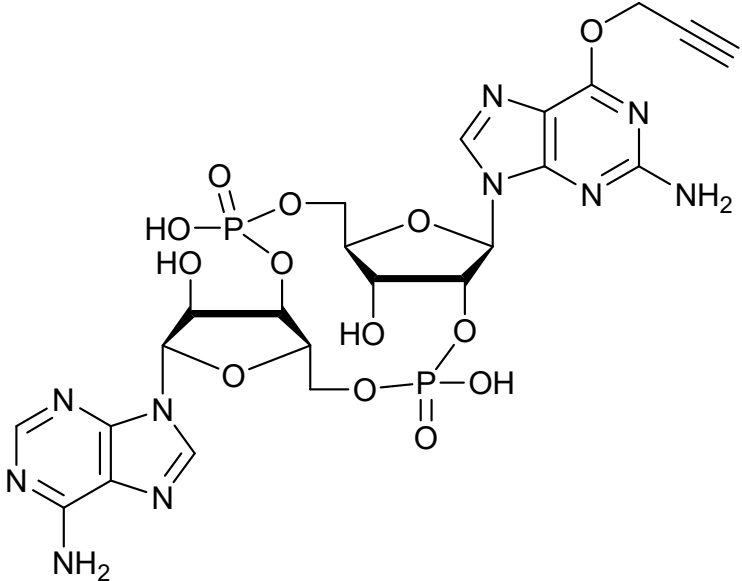
[00336] Os dados físicos selecionados dos exemplos de compostos são resumidos abaixo.

**Tabela 4. Dados físicos do dinucleotídeo cíclico e análogos**

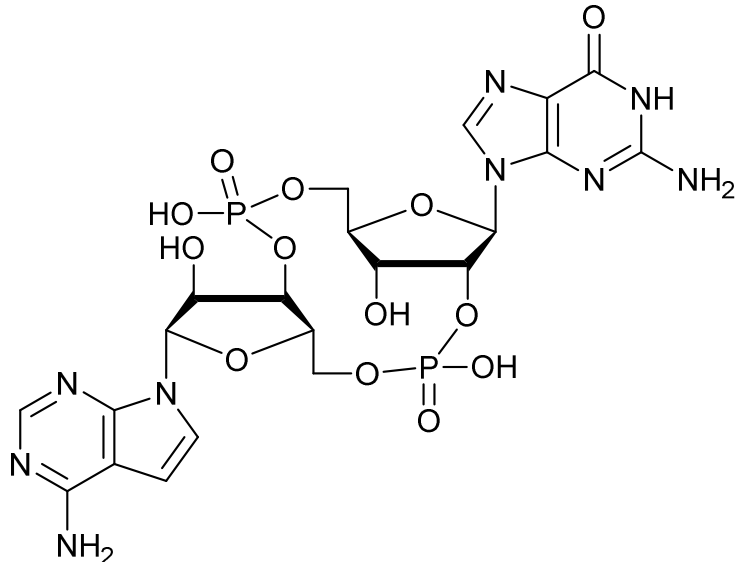
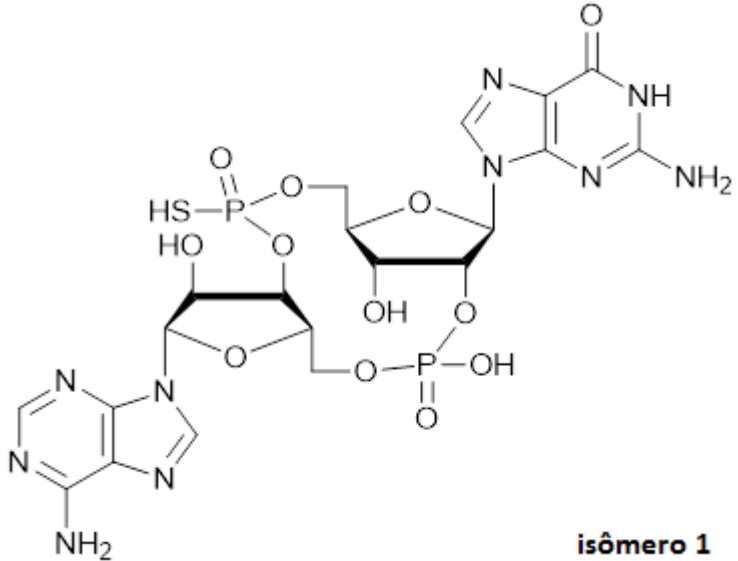
Exemplo	Estrutura	Dados de <sup>1</sup> H NMR característico □ (ppm)*	Dados de <sup>31</sup> P NMR □ (ppm)*	Dados de MS <i>m/z</i>
E1		<p>8,58 (s, 1H)              8,56 (s, 1H)              8,16 (s, 1H)              6,45 (s, 1H)              6,22 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H)              5,89 (m, 1H)              5,31 (m, 1H)</p> <p>50°C</p>	<p>0,1              -0,9</p> <p>50°C</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup></p> <p>675,1</p>

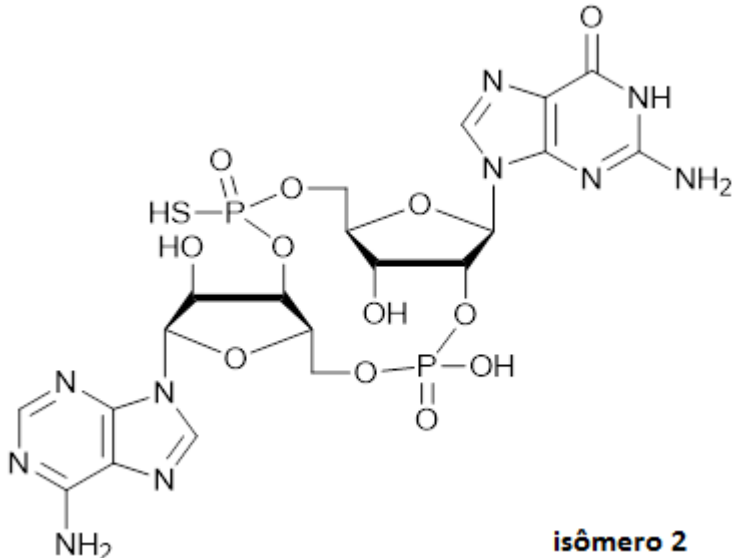
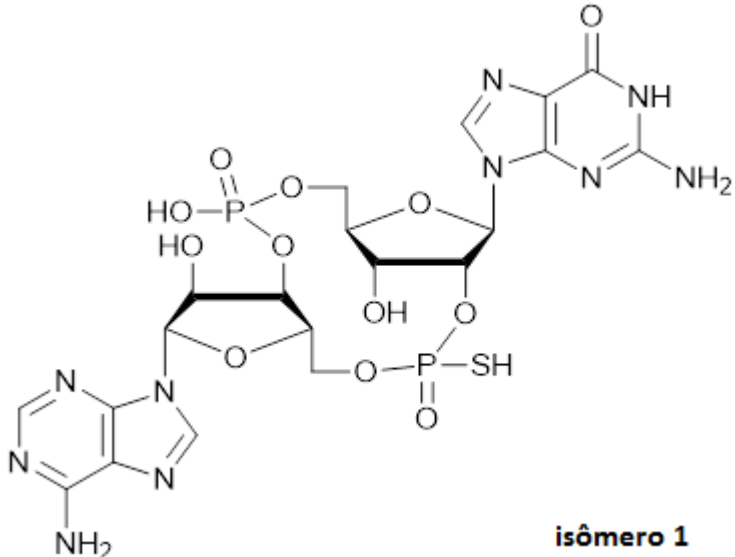
227 / 270

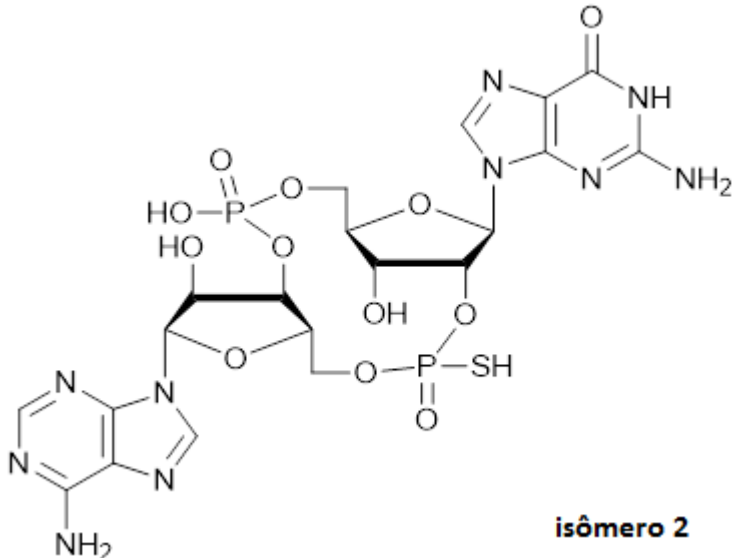
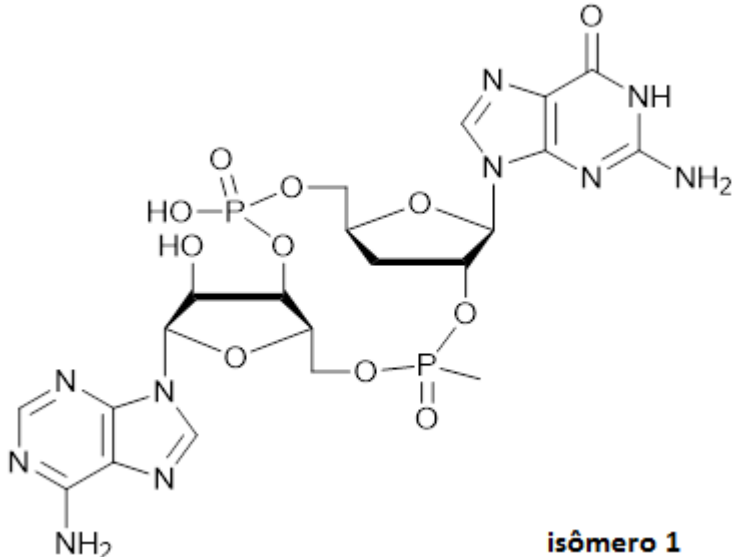
E2				<p>[M+H]<sup>+</sup> 659,0</p>
E3		<p>8,31 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 6,19 (s, 1H) 5,92 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H) 5,71 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 8,3, 4,3 Hz, 1H) 5,09 (ddd, <i>J</i> = 9,8, 6,9, 4,2 Hz, 1H)</p> <p>Sal de Na<sup>+</sup> em D<sub>2</sub>O</p>	<p>-1,2 -2,5</p> <p>Sal de Na<sup>+</sup> em D<sub>2</sub>O</p>	<p>[M-H]<sup>-</sup> 687,2</p>

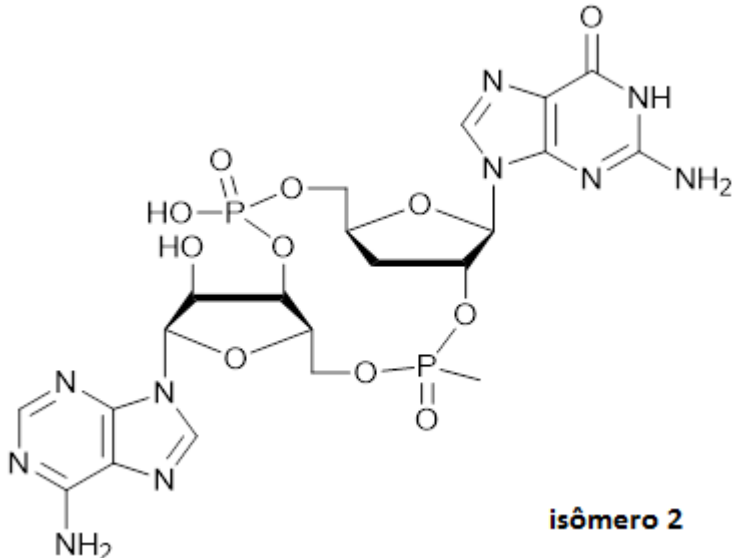
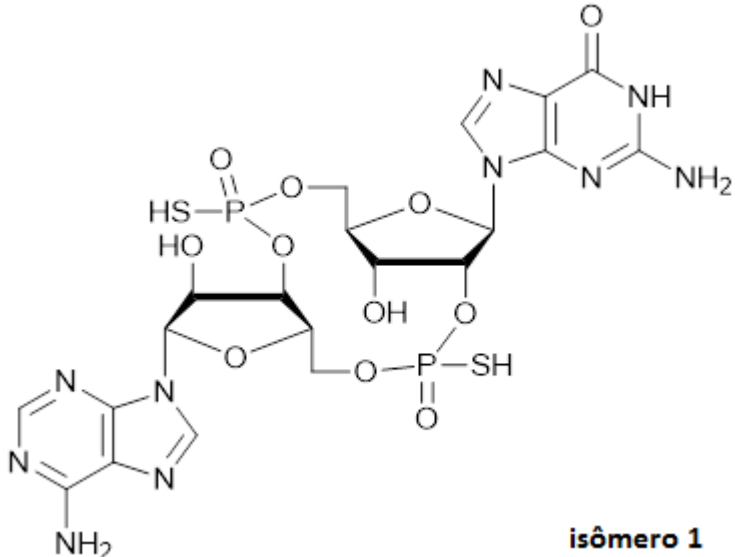
E4		<p>8,24 (s, 1H)        8,18 (s, 1H)        7,97 (s, 1H)        6,10 (d, <math>J = 1,4</math> Hz, 1H)        5,97 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)        5,63 (ddd, <math>J = 8,1, 7,9, 4,2</math> Hz, 1H)        5,09 (m, 1H)</p>	<p>-1,5        -2,4</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>        673,7</p>
----	--	--	-----------------------------	---

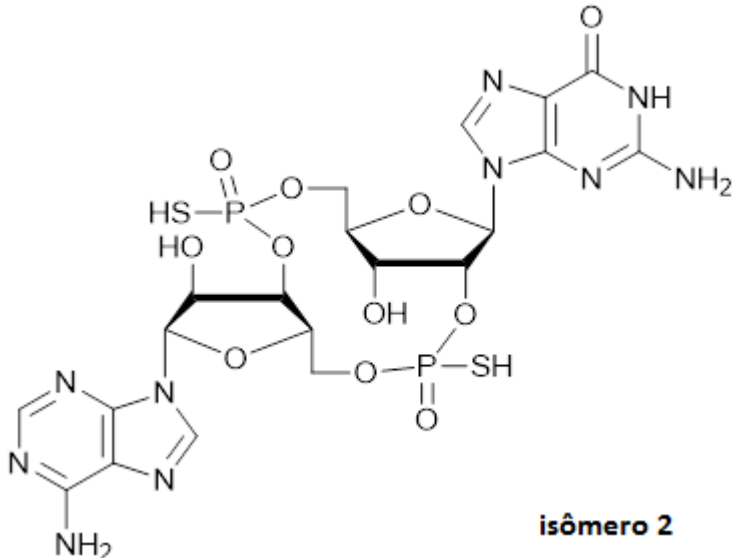
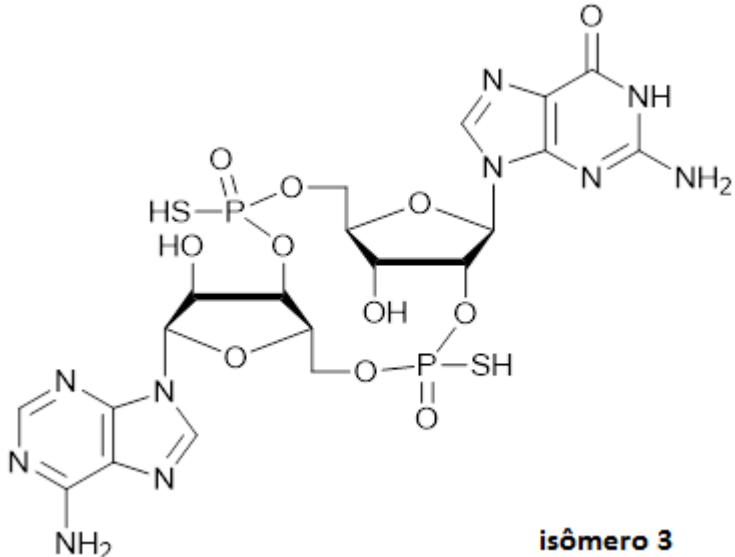
229 / 270

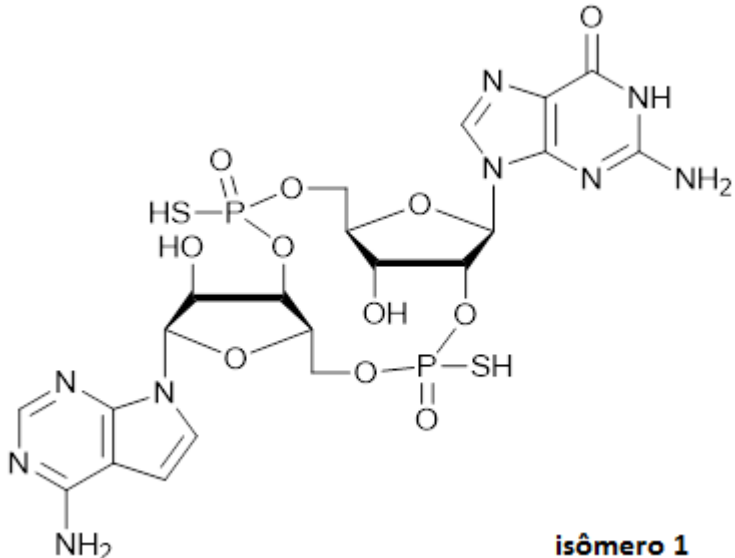
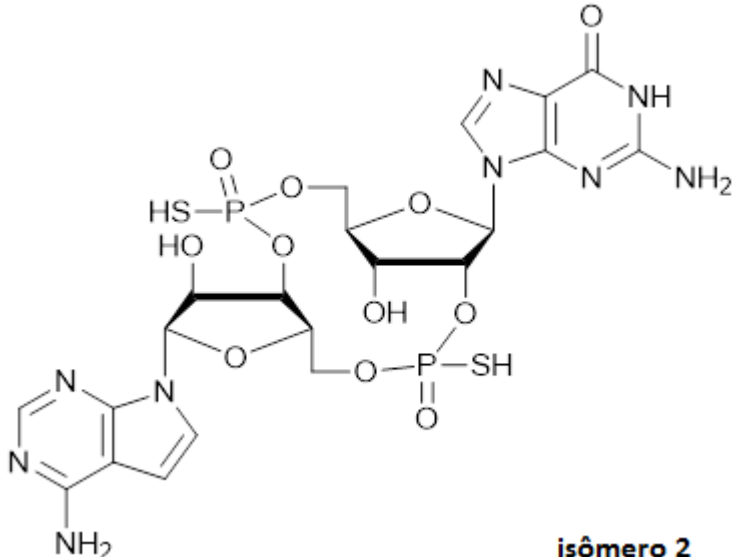
E5		<p>8,20 (s, 1H)  7,95 (s, 1H)  7,47 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,77 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,08 (d, <math>J = 4,7</math> Hz, 1H)  5,80 (d, <math>J = 4,9</math> Hz, 1H)</p> <p>em D<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN</p>		<p>[M+H]<sup>+</sup>  673,7</p>
E6	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,25 (s, 1H)  8,23 (s, 1H)  8,02 (s, 1H)  6,18 (s, 1H)  5,96 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,43 (td, <math>J = 8,1, 3,9</math> Hz, 1H)</p>	<p>52,4  -2,4</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  691,0</p>

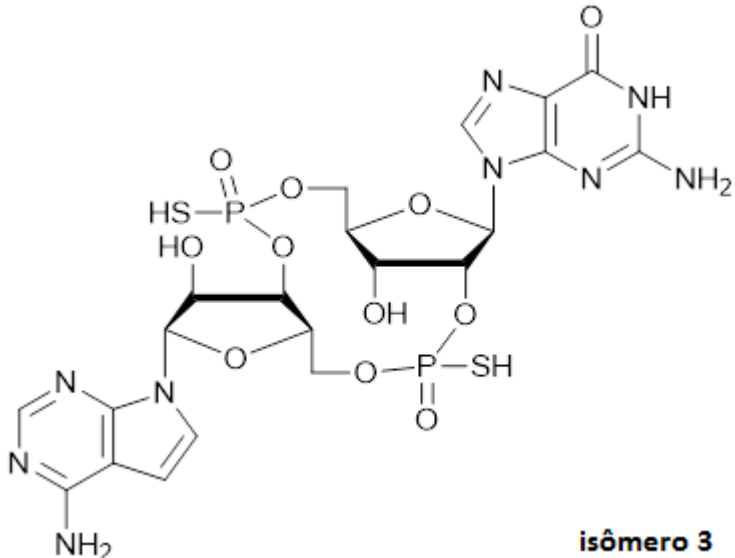
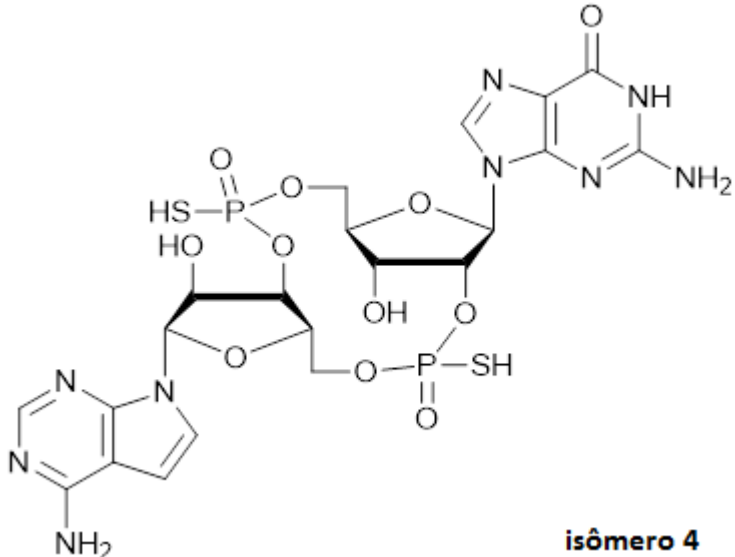
E7	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p style="text-align: center;">8,29 (s, 1H)  8,26 (s, 1H)  7,85 (s, 1H)  6,17 (s, 1H)  5,92 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,61 (ddd, <math>J = 7,9, 7,9, 4,0</math> Hz, 1H)  5,20 (ddd, <math>J = 8,8, 8,8, 4,1</math> Hz, 1H)</p>	55,1 -2,5	[M+H] <sup>+</sup> 691,0
E8	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p style="text-align: center;">8,59 (s, 1H)  8,18 (s, 1H)  8,01 (s, 1H)  6,18 (s, 1H)  5,98 (s, 1H)</p>	55,1 -1,5	[M+H] <sup>+</sup> 691,0

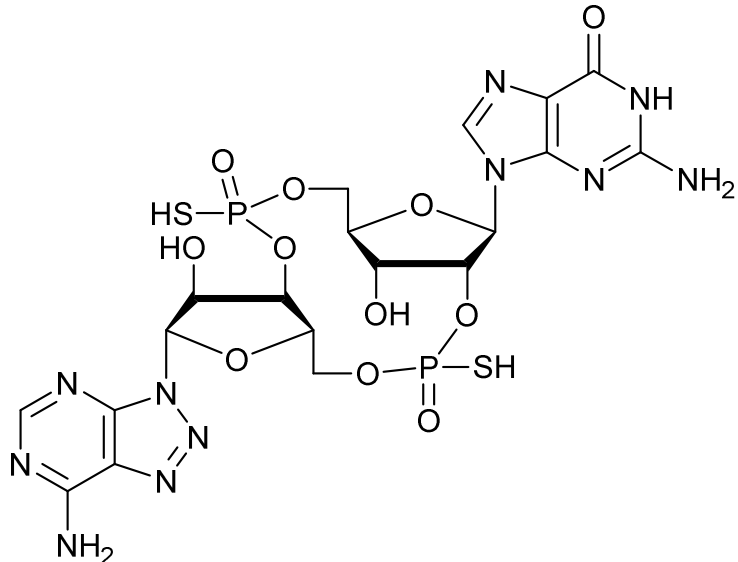
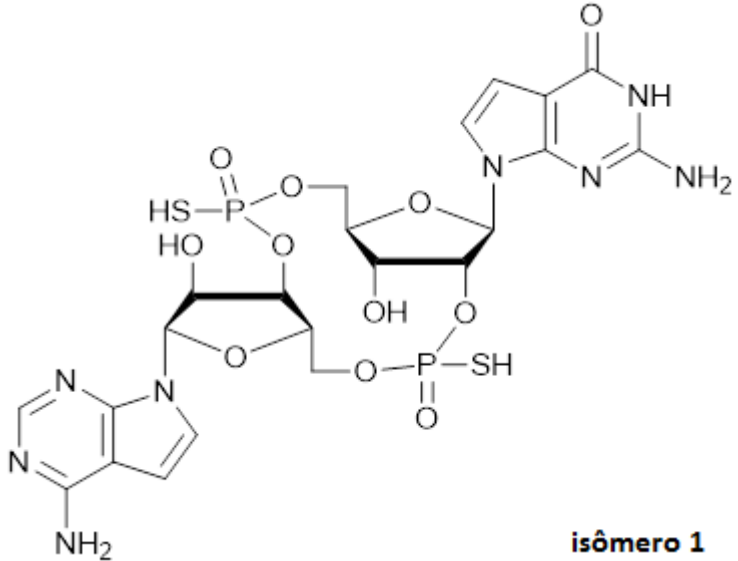
E9	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p style="text-align: center;">8,35 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 6,12 (s, 1H) 5,92 (s, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">54,4 -1,6</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup> 691,0</p>
E10	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p style="text-align: center;">8,19 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,83 (s, 1H) 6,00 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H) 5,84 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">33,8 -0,4</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup> 657,2</p>

E11	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p style="text-align: center;">8,08 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,85 (s, 1H) 6,00 (1H) 5,76 (1H)</p>	<p style="text-align: center;">32,1 -0,3</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup> 657,2</p>
E12	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>			<p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup> 707,0</p>

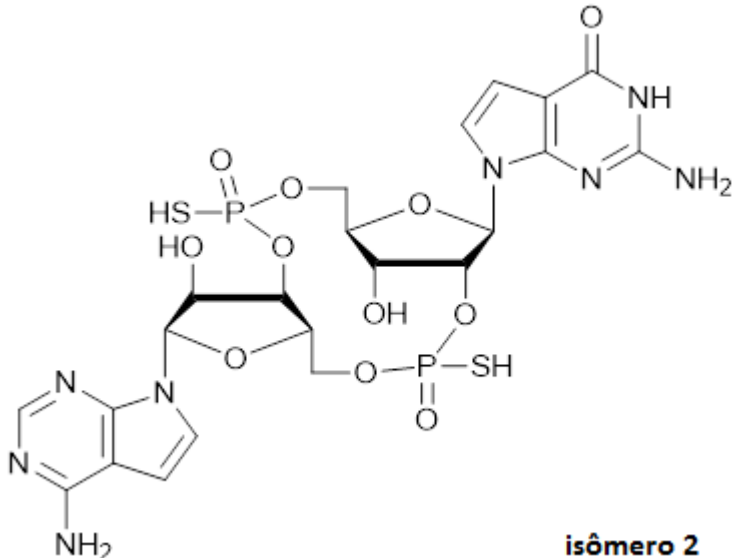
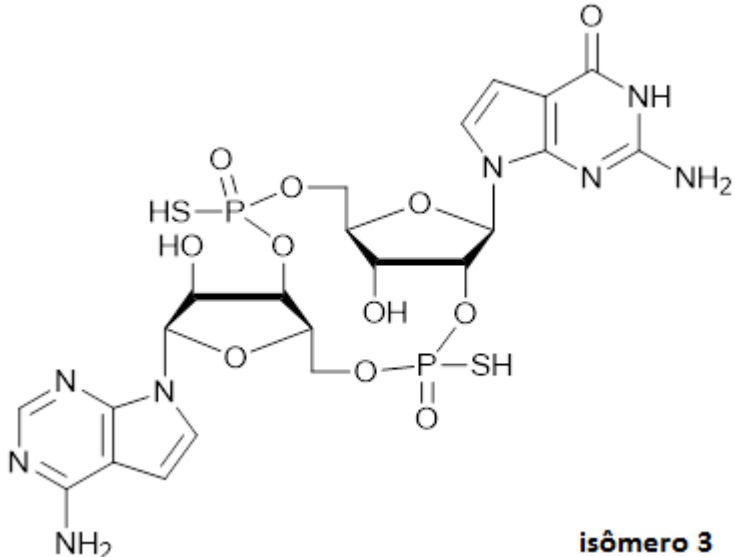
E13	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>			<p>[M+H]<sup>+</sup> 707,0</p>
E14	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 3</b></p>			<p>[M+H]<sup>+</sup> 707,0</p>

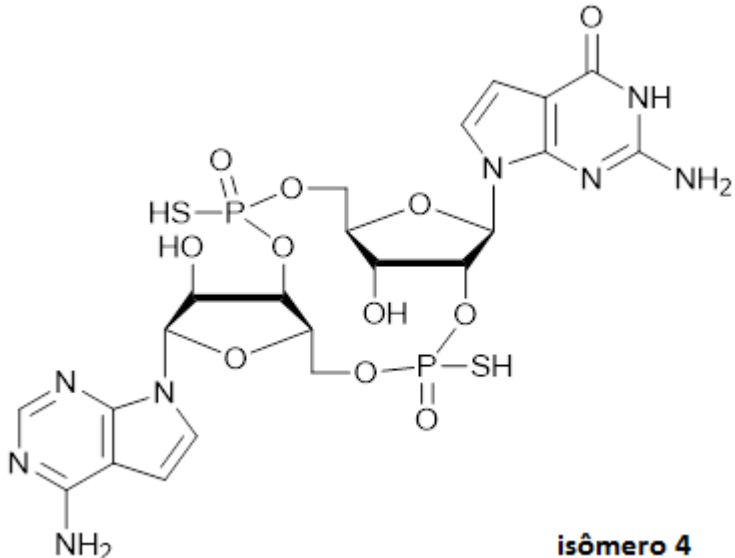
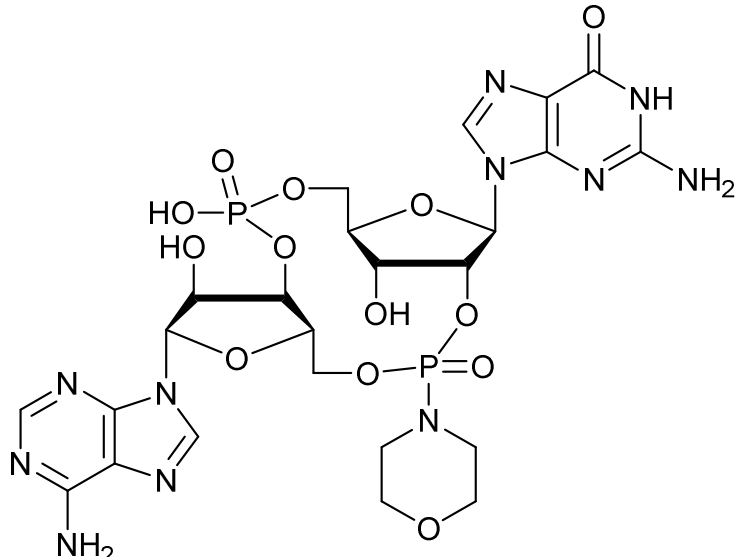
E15	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>			<p style="text-align: center;">[M+2H]<sup>2+</sup> 2 354,0</p>
E16	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p style="text-align: center;">8,06 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 7,23 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H) 6,59 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H) 6,10 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H) 5,87 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H) 5,26 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 6,8, 4,2 Hz, 1H) 5,06 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 4,7, 2,8 Hz, 1H)</p> <p style="text-align: center;">em DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></p>	<p style="text-align: center;">57,9 51,7</p> <p style="text-align: center;">em DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></p>	<p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup> 706,1</p>

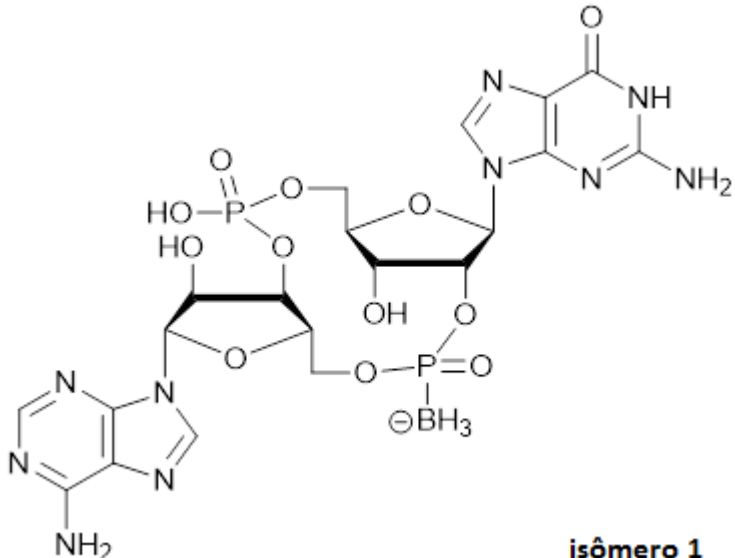
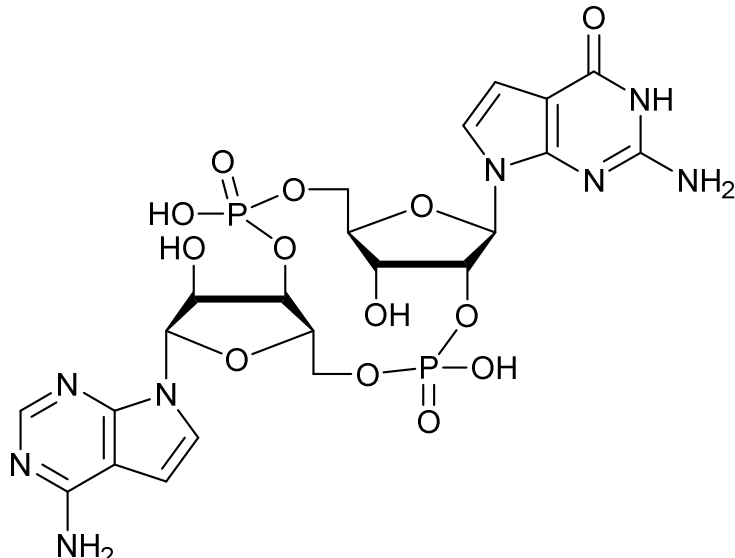
E17	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 3</b></p>			<p>[M+H]<sup>+</sup> 706,1</p>
E18	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 4</b></p>	<p>8,23 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 7,43 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H) 6,52 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H) 6,19 (s, 1H) 5,89 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H) 5,23 (m, 1H) 4,95 (m, 1H)</p> <p>em CD<sub>3</sub>CN</p>	<p>51,3 49,1 em CD<sub>3</sub>CN</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup> 706,1</p>

E19		<p>8,84 (s, 1H)  8,58 (s, 1H)  6,58 (d, <math>J = 4,6</math> Hz, 1H)  6,24 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,79 (m, 1H)  5,60 (m, 1H)</p> <p>em D<sub>2</sub>O</p>	<p>59,9  56,7</p> <p>em D<sub>2</sub>O</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  708,2</p>
E20	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,57 (s, 1H)  7,83 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  7,62 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  7,06 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,84 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,61 (d, <math>J = 6,2</math> Hz, 1H)  6,48 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)  5,69 (ddd, <math>J = 8,0, 4,6, 3,1</math> Hz, 1H)  5,63 (ddd, <math>J = 12,1, 8,4, 4,3</math> Hz, 1H)</p> <p>em D<sub>2</sub>O</p>	<p>59,3  57,8</p> <p>em D<sub>2</sub>O</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  705,3</p>

237 / 270

E21	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p>8,34 (s, 1H)  7,62 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  7,33 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,94 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,28 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,13 (d, <math>J = 5,4</math> Hz, 1H)  6,10 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>54,9  50,1</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>[M+H]<sup>+</sup></p> <p>705,1</p>
E22	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 3</b></p>	<p>8,35 (s, 1H)  7,65 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  7,09 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,97 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,28 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,11 (d, <math>J = 7,9</math> Hz, 1H)  6,07 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,28 (dd, <math>J = 8,6, 4,4</math> Hz, 1H)  5,01 (m, 1H)</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>59,7  58,9</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>[M+H]<sup>+</sup></p> <p>705,1</p>

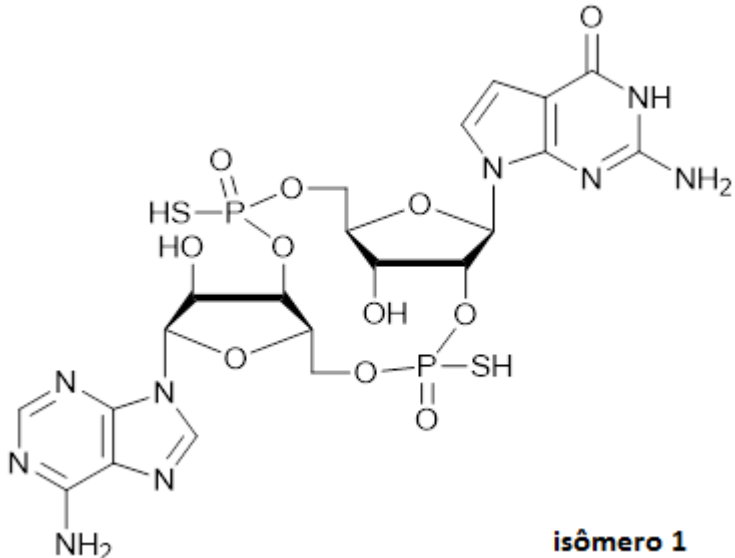
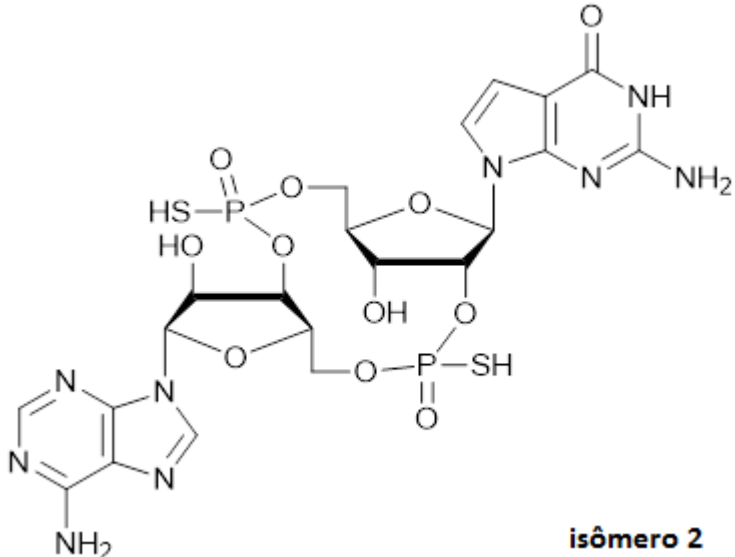
E23	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 4</b></p>	<p>8,35 (s, 1H)  7,69 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  7,07 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,95 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,31 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,13 (d, <math>J = 7,2</math> Hz, 1H)  6,06 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,05 (m, 1H)  4,99 (m, 1H)</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>58,5  50,9</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  705,1</p>
E24		<p>8,32 (s, 1H)  8,02 (s, 1H)  7,98 (s, 1H)  6,18 (s, 1H)  6,07 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H)  5,63 (ddd, <math>J = 9,1, 5,0, 5,0</math>, 1H)</p>	<p>5,6  -1,4</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  744,0</p>

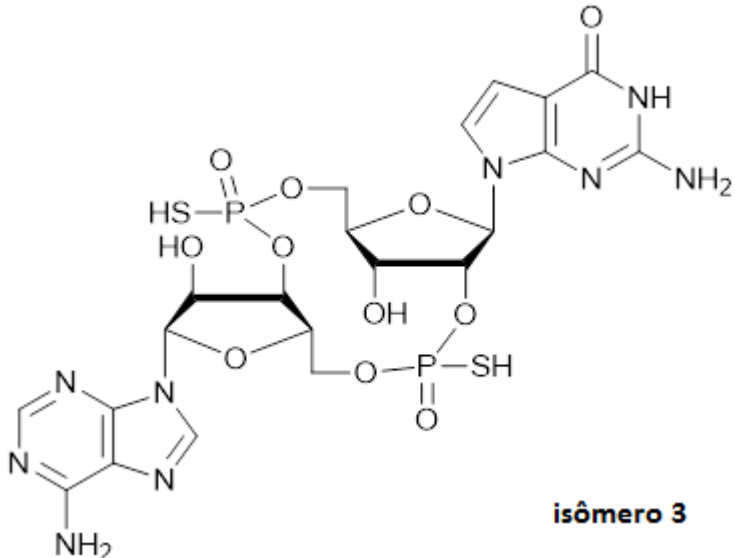
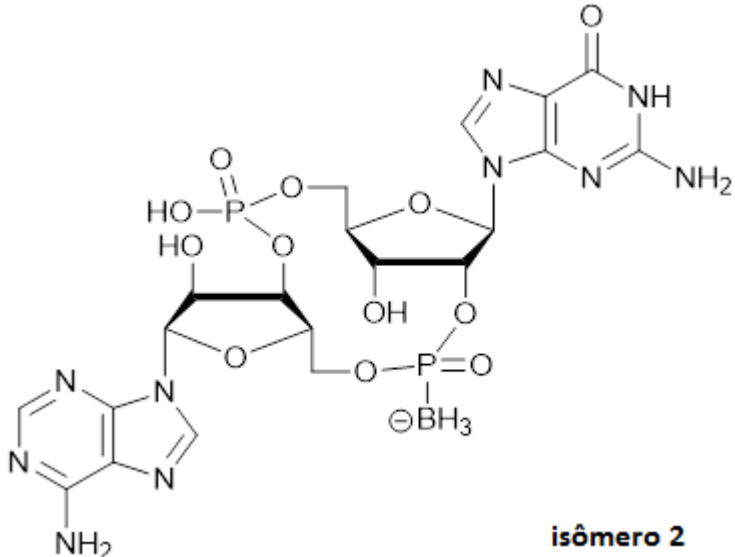
E25	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,55 (s, 1H)  8,45 (s, 1H)  8,29 (s, 1H)  6,27 (s, 1H)  5,96 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 1H)  5,56 (m, 1H)  5,03 (ddd, <math>J = 9,4, 6,5, 4,2</math> Hz, 1H)</p>	-1,3	<p>[M]<sup>-</sup>  671,2</p>
EA1		<p>8,07 (s, 1H)  7,37 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  7,09 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,65 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,35 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,08 (d, <math>J = 7,4</math> Hz, 1H)  6,04 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)  4,85 (m, 1H)  4,81 (m, 1H)</p> <p>em DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></p>	<p>0,98  0,96  em DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  673,1</p>

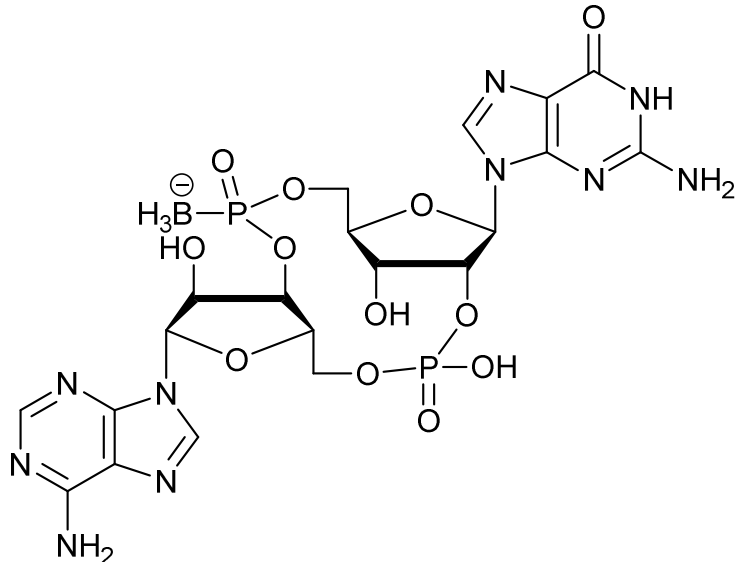
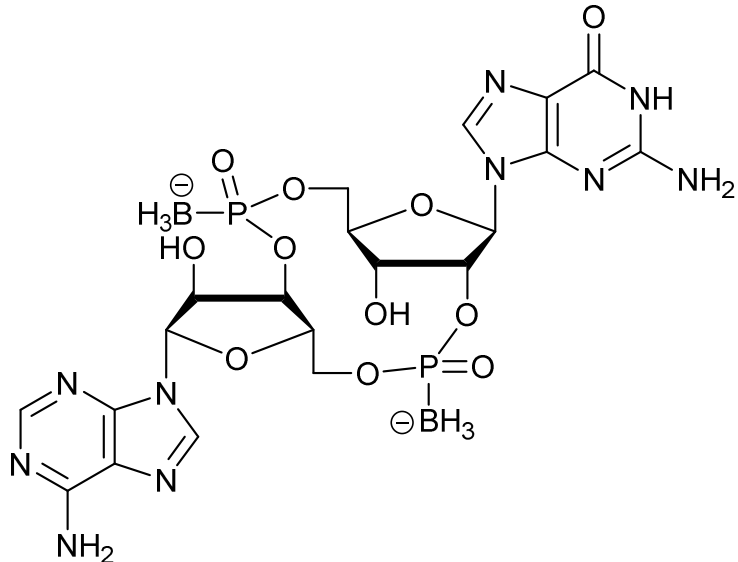
240 / 270

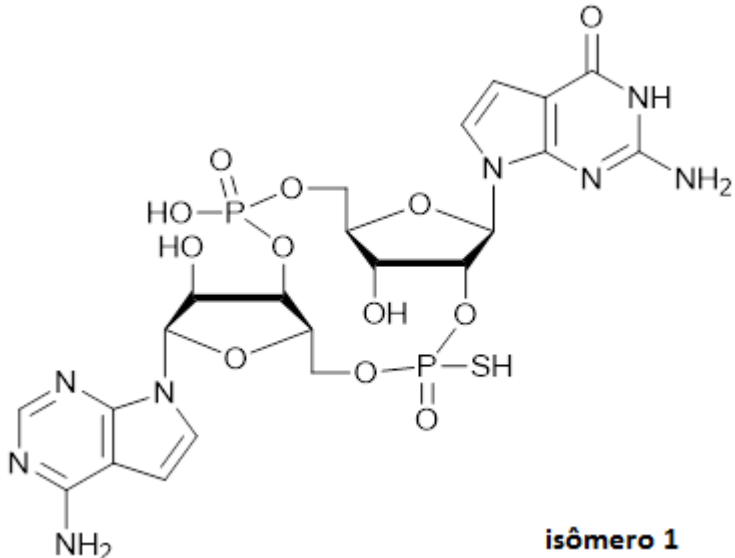
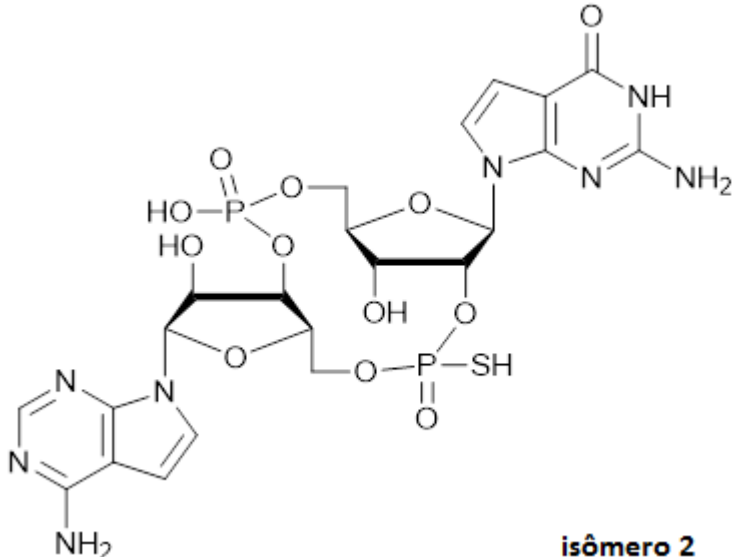
EA2		<p>8,29 (s, 1H)  8,25 (s, 1H)  7,89 (s, 1H)  6,17 (s, 1H)  6,01 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,69 (ddd, <math>J = 8,7, 8,7, 4,0</math> Hz, 1H)  5,09 (m, 1H)</p> <p>Sal de Na<sup>+</sup> em D<sub>2</sub>O</p>	<p>-1,1  -2,3</p> <p>Sal de Na<sup>+</sup>  em D<sub>2</sub>O</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  757,0</p> <p>[M-H]<sup>-</sup>  755,0</p>
EA3		<p>8,26 (s, 1H)  8,23 (s, 1H)  7,85 (s, 1H)  6,27 (s, 1H)  5,92 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,63 (m, 1H)  5,10 (m, 1H)</p>	<p>-1,6  -2,3</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  713,0</p> <p>[M-H]<sup>-</sup>  711,0</p>

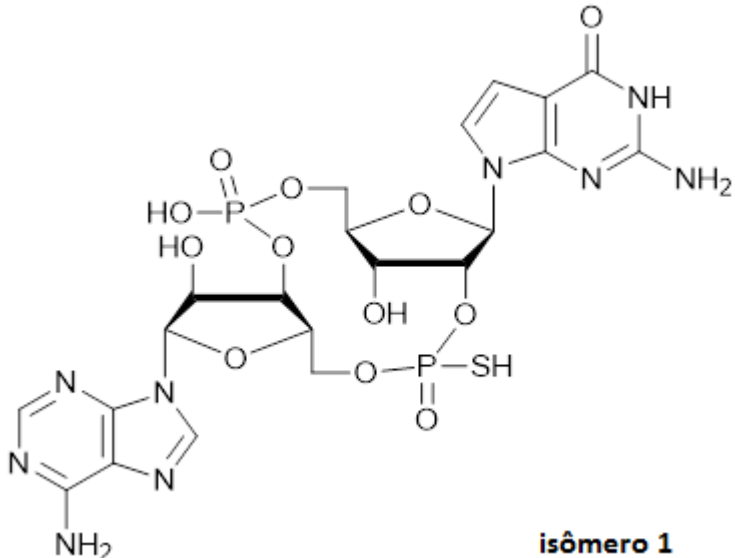
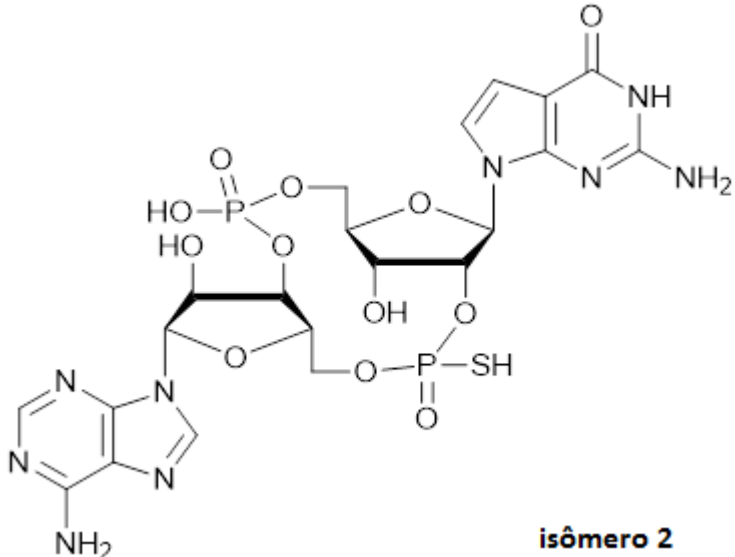
EA4	<p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,19 (s, 1H)  8,18 (s, 1H)  8,15 (brs, 1H)  6,25 (d, <math>J = 3,3</math> Hz, 1H)  5,92 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,24 (m, 2H)</p> <p style="text-align: center;">em CD<sub>3</sub>CN</p>	<p>55,4  53,5</p> <p style="text-align: center;">em CD<sub>3</sub>CN</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  707,1</p>
EA5	<p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>		<p>59,6  58,1</p> <p style="text-align: center;">em CD<sub>3</sub>CN</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  707,1</p>

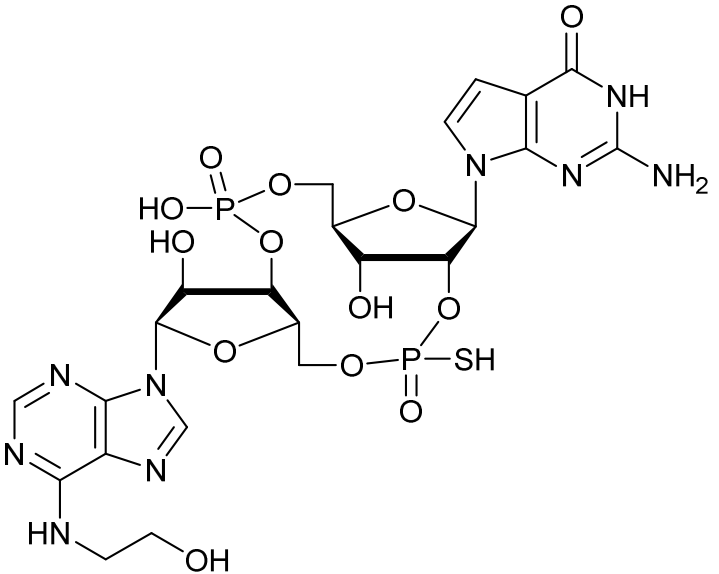
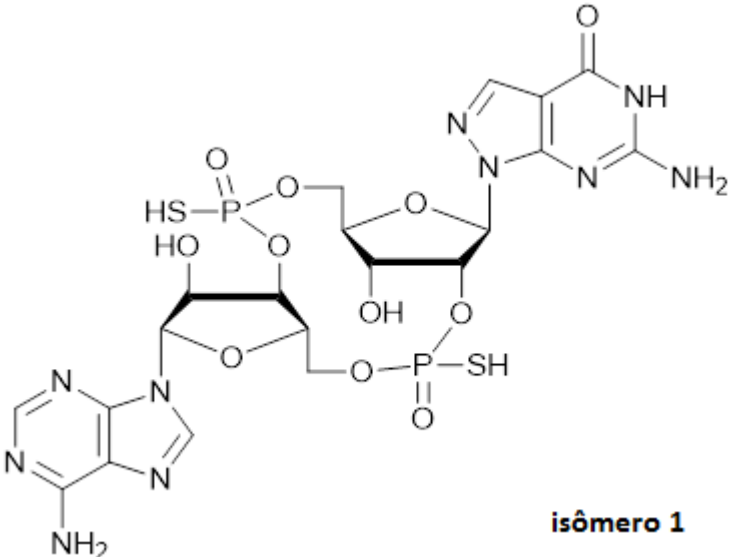
EA6	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,62 (s, 1H)  8,55 (s, 1H)  7,69 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,59 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,41 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)  6,37 (d, <math>J = 4,6</math> Hz, 1H)  5,59 (m, 1H)  5,51 (m, 1H)</p> <p style="text-align: center;">em D<sub>2</sub>O</p>	<p>58,1  56,0</p> <p style="text-align: center;">em D<sub>2</sub>O</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  706,0</p>
EA7	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>		<p>56,7  55,6</p> <p style="text-align: center;">em CD<sub>3</sub>CN</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  706,0</p>

EA8	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 3</b></p>		53,4 48,7 em CD <sub>3</sub> CN	[M+H] <sup>+</sup>  705,9
EA9	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p style="text-align: center;">8,41 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,85 (s, 1H) 6,17 (s, 1H) 5,90 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H) 5,76 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,6, 4,1 Hz, 1H) 5,08 (m, 1H)</p>		[M] <sup>-</sup>  671,2

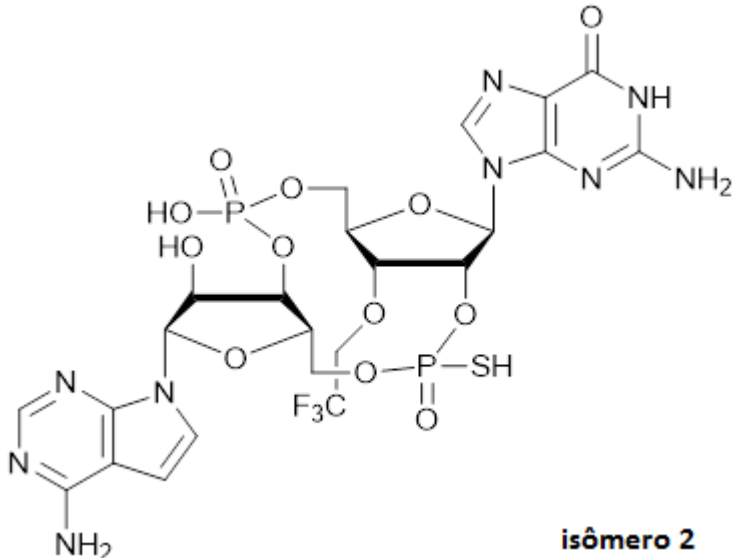
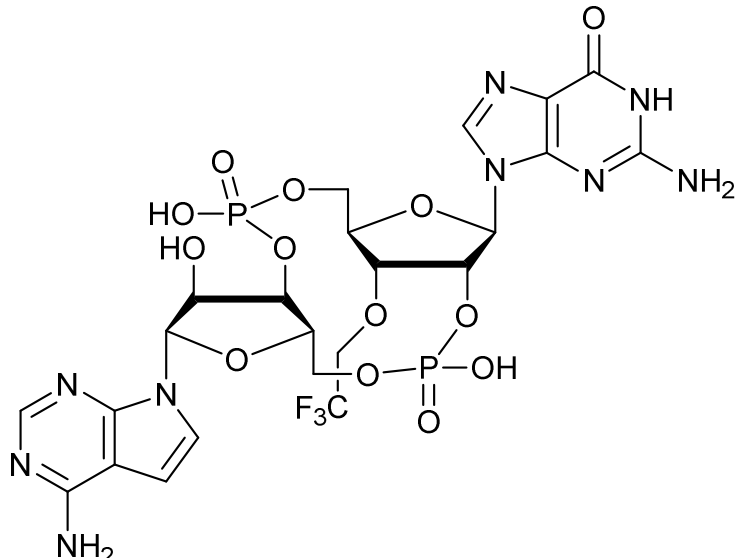
EA10		<p>8,32 (s, 1H)  8,26 (s, 1H)  7,86 (s, 1H)  6,16 (s, 1H)  5,92 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,67 (m, 1H)  5,21 (m, 1H)</p>		<p>[M]<sup>-</sup>  671,2</p>
EA11		<p>8,43 (s, 1H)  8,41 (s, 1H)  6,19 (s, 1H)  6,07 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1H)</p>		<p>[M+H]<sup>-</sup>  669,2</p>

EB1	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p style="text-align: center;">8,16 (s, 1H)  7,48 (d, <math>J = 3,3</math> Hz, 1H)  7,18 (d, <math>J = 3,3</math> Hz, 1H)  6,50 (d, <math>J = 3,5</math> Hz, 1H)  6,49 (d, <math>J = 3,5</math> Hz, 1H)  6,29 (d, <math>J = 5,1</math> Hz, 1H)  6,09 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H)  5,49 (m, 1H)  5,17 (m, 1H)</p>	57,7 -0,2	[M+H] <sup>+</sup> 689,0
EB2	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p style="text-align: center;">8,16 (s, 1H)  7,33 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  7,07 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,44 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,33 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,27 (d, <math>J = 2,5</math> Hz, 1H)  6,01 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,48 (dd, <math>J = 8,6, 8,5, 4,1</math> Hz, 1H)  5,00 (ddd, <math>J = 7,1, 7,1, 4,7</math> Hz, 1H)</p>	52,0 -1,1	[M+H] <sup>+</sup> 689,0

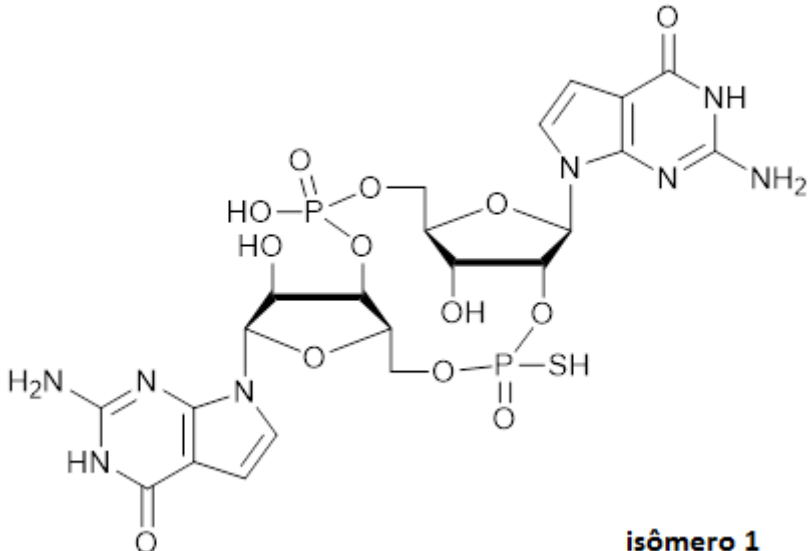
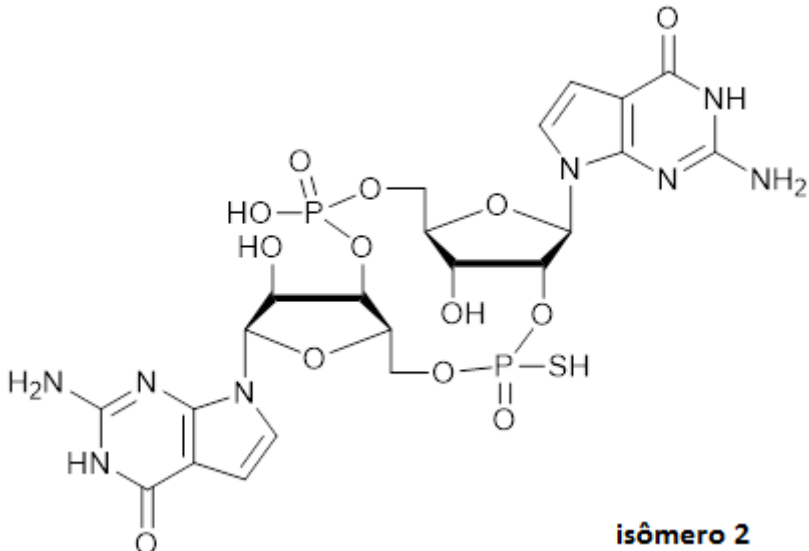
EB3	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,26 (s, 1H)  8,25 (s, 1H)  6,95 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,29 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,15 (s, 1H)  5,93 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H)  5,55 (m, 1H)  4,99 (m, 1H)</p>	<p>51,5  -1,3</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  690,0</p>
EB4	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p>8,46 (s, 1H)  8,26 (s, 1H)  7,03 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,38 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,17 (d, <math>J = 2,7</math> Hz, 1H)  5,99 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)  5,63 (m, 1H)  5,11 (ddd, <math>J = 6,7, 6,6, 4,5</math> Hz, 1H)</p>	<p>56,1  -0,7</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  690,0</p>

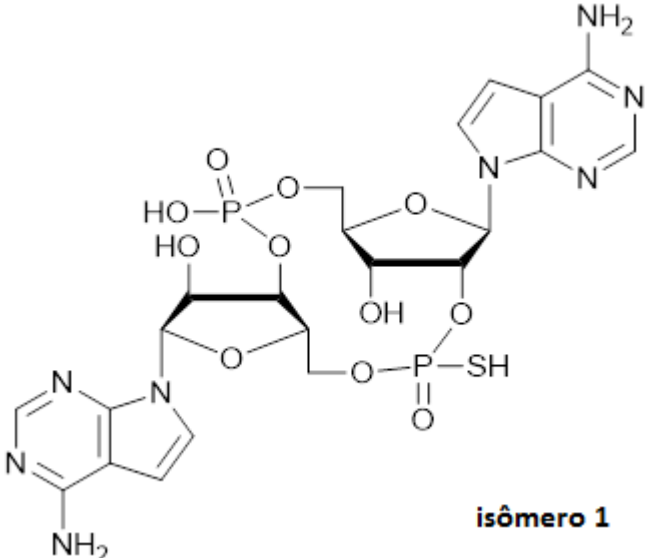
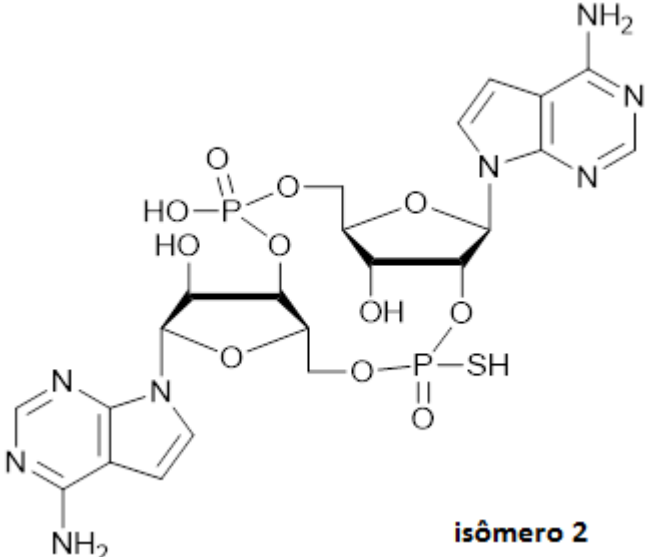
EB5		<p>8,26 (s, 1H)  8,23 (s, 1H)  6,94 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,26 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,14 (s, 1H)  5,92 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,55 (m, 1H)  5,00 (m, 1H)</p>	51,5 -1,3	<p>[M+H]<sup>+</sup>  734,0  [M-H]<sup>-</sup>  732,0</p>
EB6	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,55 (s, 1H)  8,26 (s, 1H)  7,55 (s, 1H)  6,22 (s, 1H)  6,08 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,81 (ddd, <math>J = 10,4, 8,6, 4,0</math> Hz, 1H)  5,32 (ddd, <math>J = 8,9, 8,8, 4,3</math> Hz, 1H)</p>	54,1 52,5	<p>[M-H]<sup>-</sup>  705,0</p>

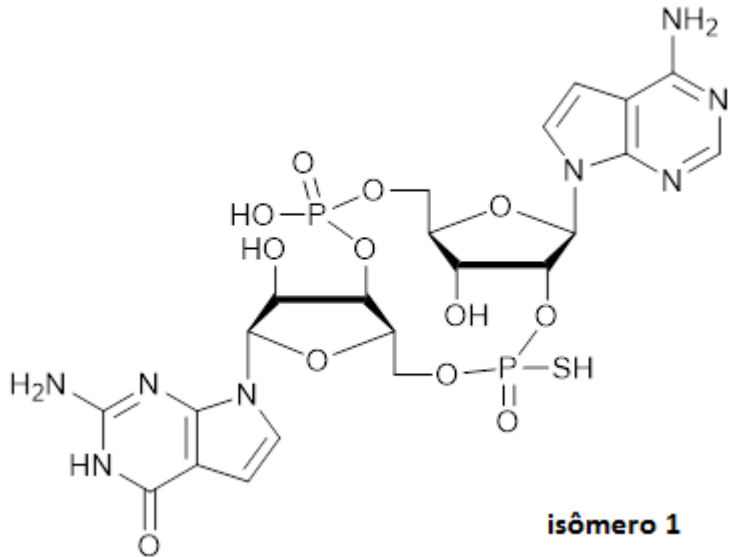
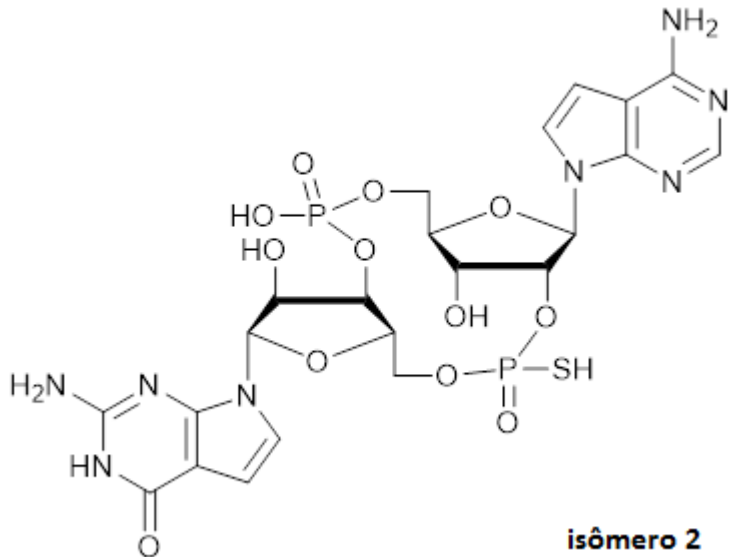
EB7	<p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p>8,59 (s, 1H)  8,26 (s, 1H)  7,79 (s, 1H)  6,21 (s, 1H)  6,05 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,88 (ddd, <math>J = 10,5, 8,6, 4,1</math> Hz, 1H)  5,31 (ddd, <math>J = 8,4, 8,4, 4,1</math> Hz, 1H)</p>	<p>55,4  54,2</p>	<p>[M-H]<sup>-</sup>  705,0</p>
EC1	<p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,15 (s, 1H)  7,89 (s, 1H)  7,35 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,27 (s, 1H)  6,26 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  5,98 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,75 (ddd, <math>J = 9,2, 9,1, 4,1</math> Hz, 1H)  5,07 (m, 1H)</p>	<p>52,0  -1,3</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  772,1</p>

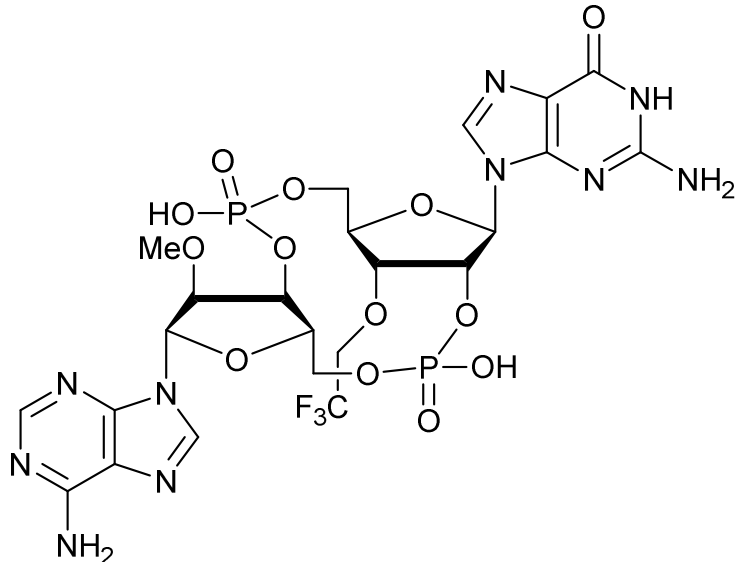
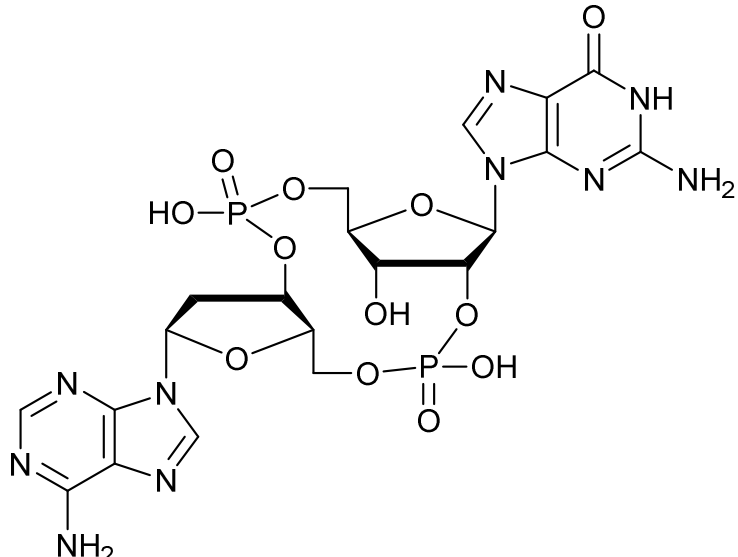
EC2	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p>8,15 (s, 1H)  7,97 (s, 1H)  7,56 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,37 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,30 (d, <math>J = 3,1</math> Hz, 1H)  6,02 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,78 (ddd, <math>J = 12,6, 8,5, 4,1</math> Hz, 1H)  5,16 (m, 1H)</p>	<p>56,3  -0,6</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  772,1</p>
EC3		<p>8,15 (s, 1H)  7,87 (s, 1H)  7,33 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,27 (s, 1H)  6,24 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  5,98 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,68 (ddd, <math>J = 8,5, 8,45, 4,0</math> Hz, 1H)  5,08 (ddd, <math>J = 7,7, 7,5, 4,5</math> Hz, 1H)</p>	<p>-1,4  -2,4</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  756,2</p>

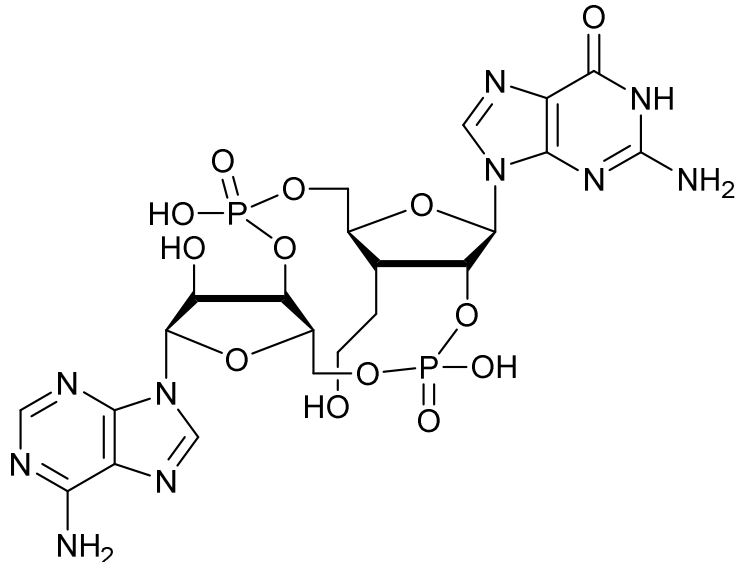
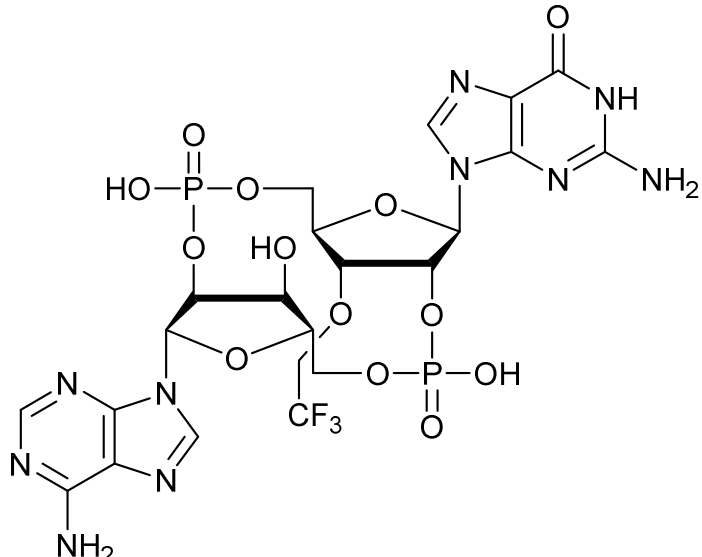
250 / 270

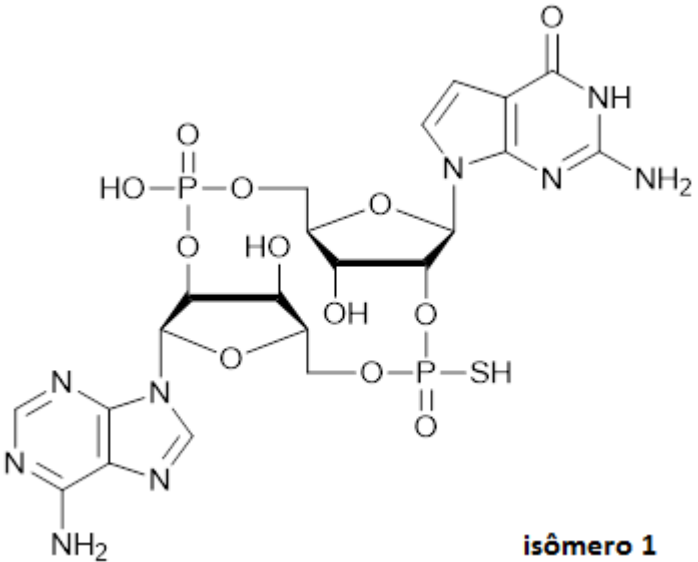
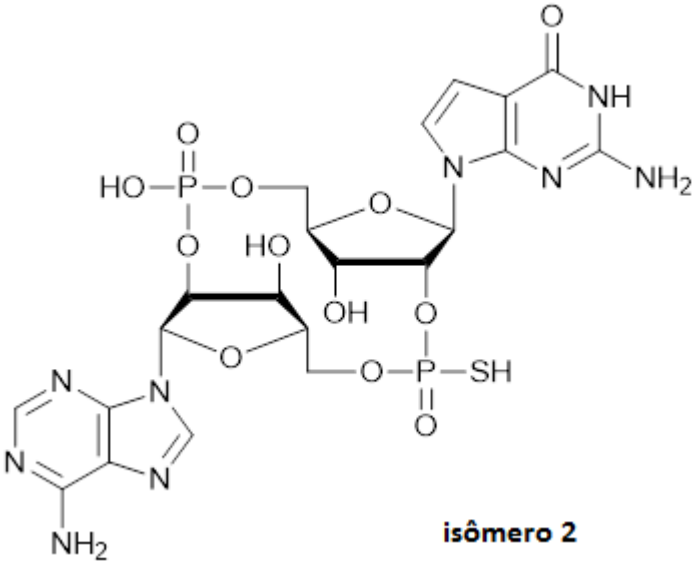
EC4	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>7,03 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,88 (m, 1H)  6,34 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,31 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,08 (m, 1H)  5,93 (m, 1H)  5,05 (m, 1H)  4,98 (m, 1H)</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math>/D<math>_2</math>O</p>	<p>61,1  -0,4</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  705,0</p>
EC5	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p>7,02 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,92 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,33 (m, 2H)  6,09 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H)  5,92 (d, <math>J = 7,9</math> Hz, 1H)  4,94 (m, 1H)  4,81 (m, 1H)  4,60 (m, 1H)  4,43 (m, 1H)</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math>/D<math>_2</math>O</p>	<p>53,1  -0,8</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  704,9</p>

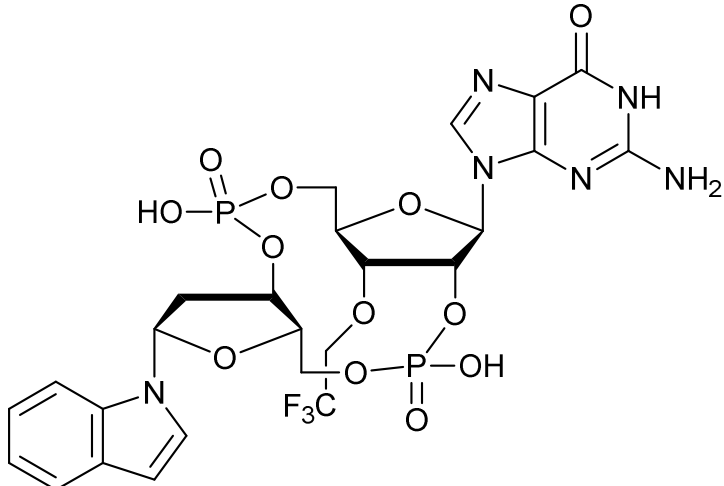
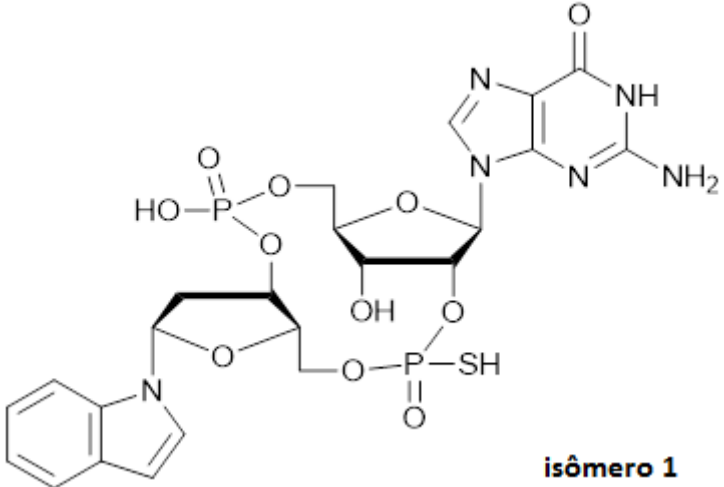
EC6	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p style="text-align: center;">8,11 (s, 1H)  8,11 (s, 1H)  7,59 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  7,20 (d, <math>J = 3,9</math> Hz, 1H)  6,40 (m, 2H)  6,22 (m, 2H)  5,23 (ddd, <math>J = 9,0, 8,8, 4,2</math> Hz, 1H)  4,94 (m, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">52,9 -1,0</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup> 673,0</p>
EC7	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p style="text-align: center;">8,103 (s, 1H)  8,102 (s, 1H)  7,67 (d, <math>J = 3,9</math> Hz, 1H)  7,34 (d, <math>J = 3,9</math> Hz, 1H)  6,58 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,51 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,42 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)  6,23 (d, <math>J = 6,5</math> Hz, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">59,1 0,1</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup> 673,0</p>

EC8	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,27 (s, 2H)  8,05 (s, 1H)  7,47 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,92 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,65 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,30 (m, 2H)  5,99 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1H)  5,01 (m, 1H)  4,85 (m, 1H)</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>49,5  0,9</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>[M+H]<sup>+</sup></p> <p>689,2</p>
EC9	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p>8,29 (s, 2H)  8,04 (s, 1H)  7,50 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,82 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,59 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,35 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 1H)  6,29 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,98 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,11 (m, 1H)  4,40 (m, 1H)</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>57,1  1,4</p> <p>em DMSO-<math>d_6</math></p>	<p>[M+H]<sup>+</sup></p> <p>689,1</p>

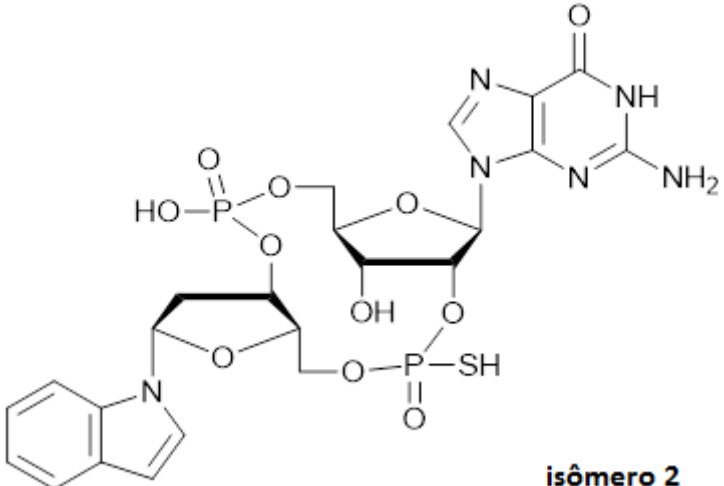
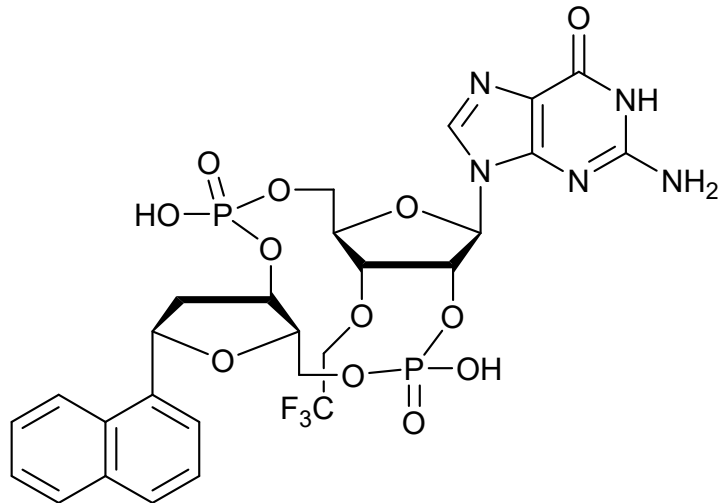
EC10		<p>8,28 (s, 1H)  8,26 (s, 1H)  7,83 (s, 1H)  6,26 (s, 1H)  5,96 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,76 (ddd, <math>J = 8,6, 8,6, 4,1</math> Hz, 1H)  5,09 (m, 1H)</p>	<p>-1,6  -2,7</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  771,2</p>
EC11		<p>8,32 (s, 1H)  8,27 (s, 1H)  7,93 (s, 1H)  6,47 (m, 1H)  5,97 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 1H)  5,58 (m, 1H)  5,19 (m, 1H)</p>		<p>[M+H]<sup>+</sup>  659,0  [M-H]<sup>-</sup>  656,8</p>

EC12		<p>8,30 (s, 1H)  8,25 (s, 1H)  7,84 (s, 1H)  6,16 (s, 1H)  5,88 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)  5,73 (ddd, <math>J = 8,0, 8,0, 8,0</math> Hz, 1H)  5,08 (m, 1H)</p>	<p>-1,0  -2,4</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  703,0</p>
EC13		<p>8,36 (s, 1H)  8,18 (s, 1H)  7,84 (s, 1H)  6,29 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H)  5,99 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)  5,38 (ddd, <math>J = 8,1, 7,9, 4,4</math> Hz, 1H)  5,09 (ddd, <math>J = 8,3, 4,2, 4,2</math> Hz, 1H)</p>	<p>-1,3  -1,8</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  757,0</p>

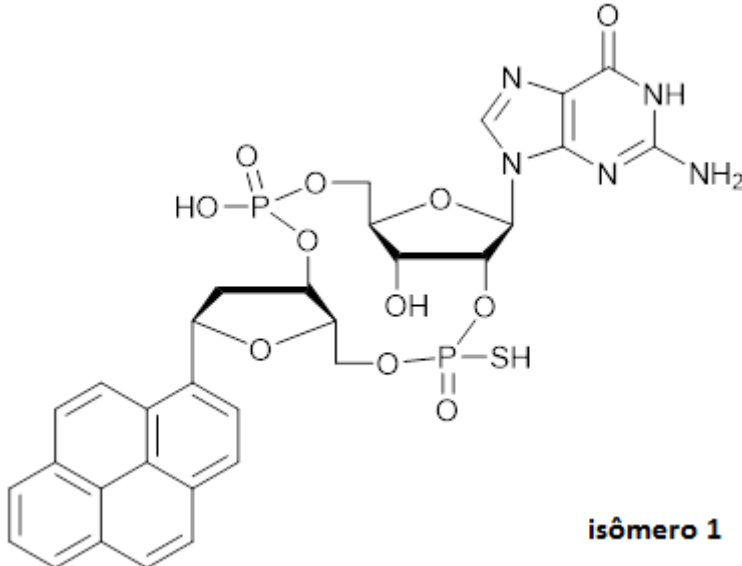
EC14	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,69 (s, 1H)  8,13 (s, 1H)  6,88 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,34 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,28 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H)  6,10 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H)  5,17 (m, 2H)</p>	<p>56,7  -1,5</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  689,9</p>
EC15	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p>8,35 (s, 1H)  7,93 (s, 1H)  6,77 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,25 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H)  6,17 (d, <math>J = 3,8</math> Hz, 1H)  6,10 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H)  5,19 (ddd, <math>J = 8,6, 4,6, 4,6</math> Hz, 1H)  5,14 (ddd, <math>J = 8,5, 4,4, 4,4</math> Hz, 1H)</p>	<p>52,1  -1,6</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  690,0</p>

EC16		<p>8,03 (s, 1H)  7,68 (m, 1H)  7,58 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 1H)  7,44 (d, <math>J = 3,4</math> Hz, 1H)  7,20 (m, 2H)  6,59 (t, <math>J = 6,5</math> Hz, 1H)  6,55 (d, <math>J = 3,4</math> Hz, 1H)  6,05 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,55 (m, 1H)  5,20 (m, 1H)</p>	<p>-1,0  -1,1</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  723,1</p>
EC17	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p>8,03 (s, 1H)  7,67 (m, 1H)  7,58 (m, 1H)  7,44 (d, <math>J = 3,4</math> Hz, 1H)  7,18 (m, 2H)  6,57 (t, <math>J = 6,4</math> Hz, 1H)  6,52 (m, 1H)  6,02 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,57 (m, 1H)  5,20 (m, 1H)</p>	<p>53,0  -1,0</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  657,0  [M-H]<sup>-</sup>  655,0</p>

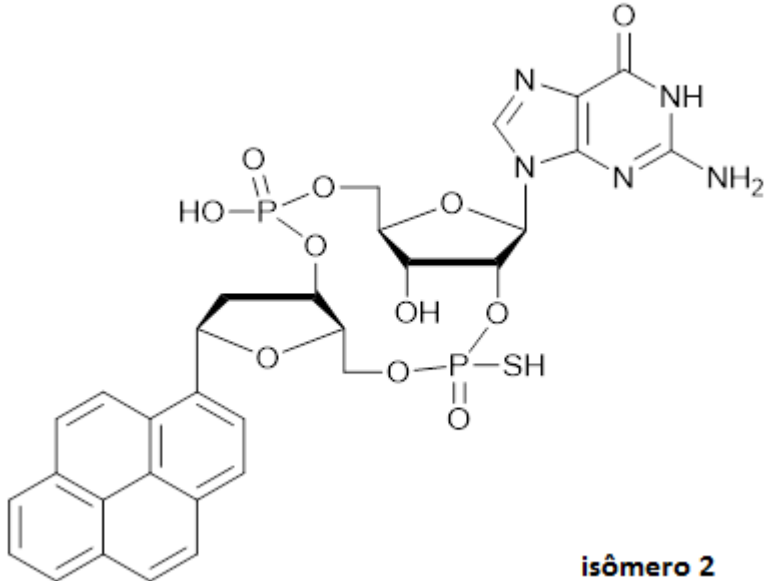
257 / 270

EC18	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p>8,16 (s, 1H)  7,68 (d, <math>J = 7,8</math> Hz, 1H)  7,62 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H)  7,52 (d, <math>J = 3,5</math> Hz, 1H)  7,26 (m, 1H)  7,19 (m, 1H)  6,61 (m, 2H)  6,05 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 1H)  5,50 (m, 1H)  5,31 (m, 1H)</p>	<p>59,5  -1,0</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  657,0  [M-H]<sup>-</sup>  655,0</p>
EC19		<p>8,06 (m, 1H)  7,99 (m, 1H)  7,97 (s, 1H)  7,84 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 1H)  7,69 (d, <math>J = 7,2</math> Hz, 1H)  7,59 (m, 2H)  7,32 (t, <math>J = 7,7</math> Hz, 1H)  6,02 (m, 2H)  5,52 (ddd, <math>J = 8,7, 8,7, 4,2</math> Hz, 1H)  5,08 (m, 1H)</p>	<p>-1,0  -1,2</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  734,0</p>

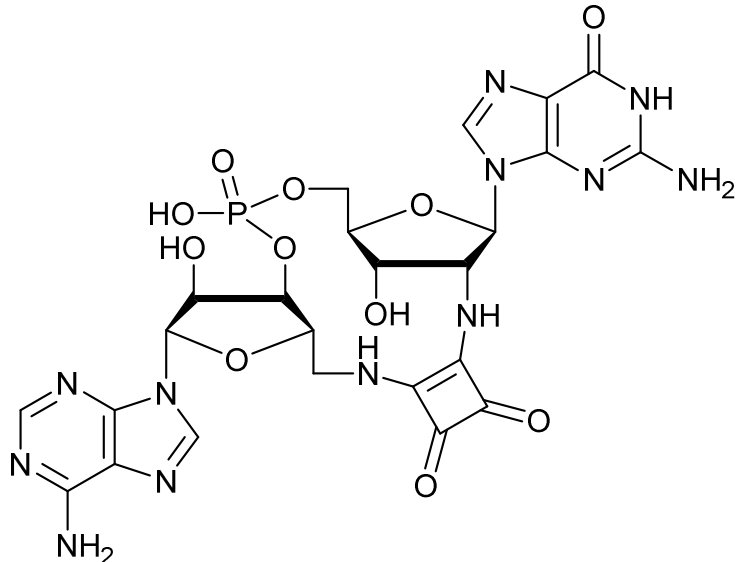
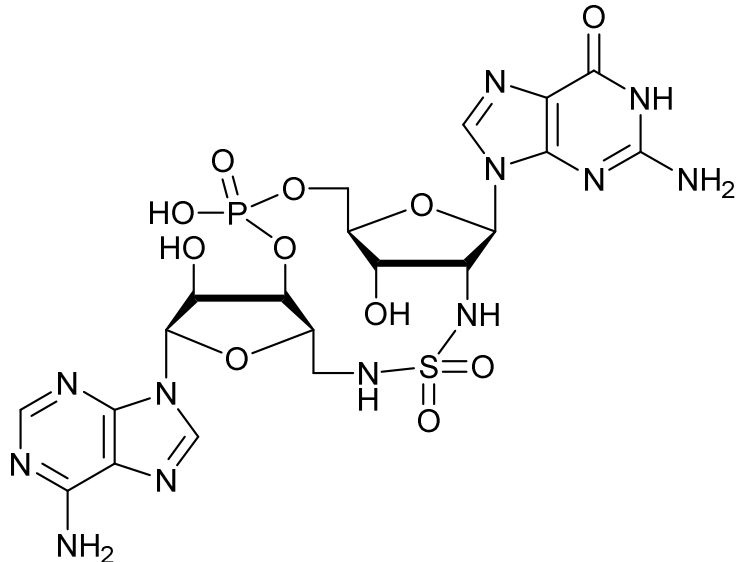
258 / 270

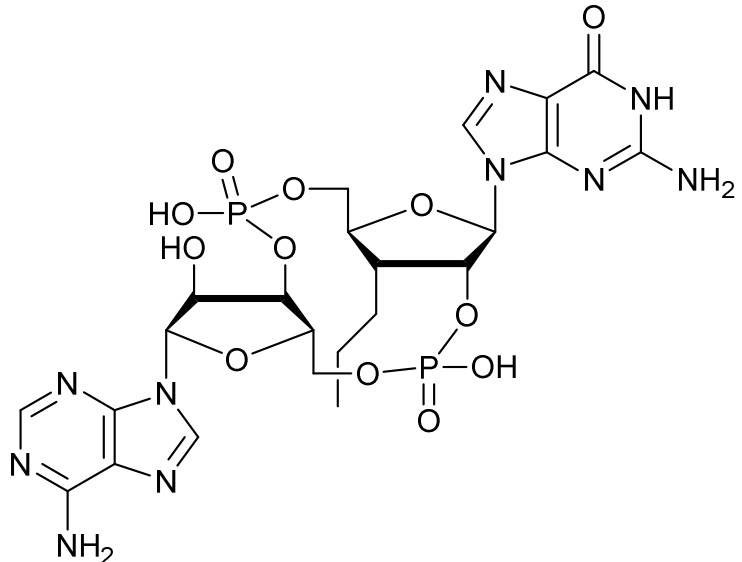
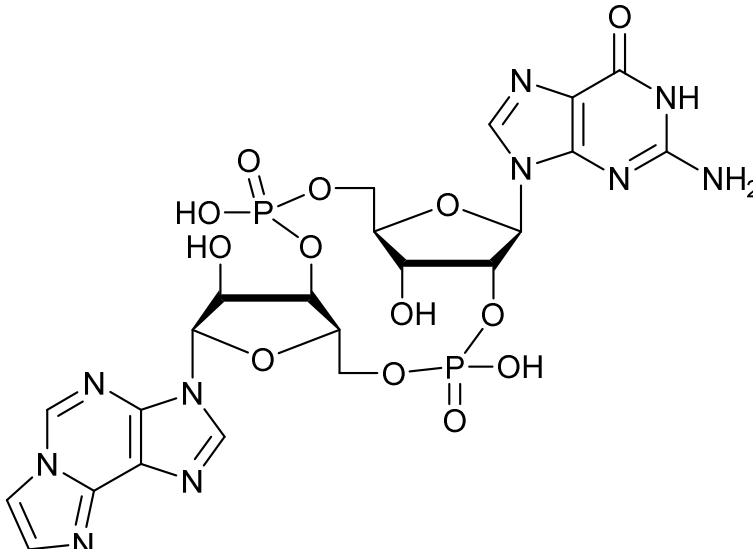
EC20	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 1</b></p>	<p style="text-align: center;"> 9,12 (s, 1H)  8,29 (d, <math>J = 9,3</math> Hz, 1H)  8,12 (m, 5H)  8,00 (s, 2H)  7,93 (t, <math>J = 7,6</math> Hz, 1H)  6,18 (m, 2H)  5,36 (m, 2H) </p>	<p style="text-align: center;"> 62,8  -0,7 </p>	<p style="text-align: center;"> [M+H]<sup>+</sup>  742,1 </p>
------	--	---	---	---

259 / 270

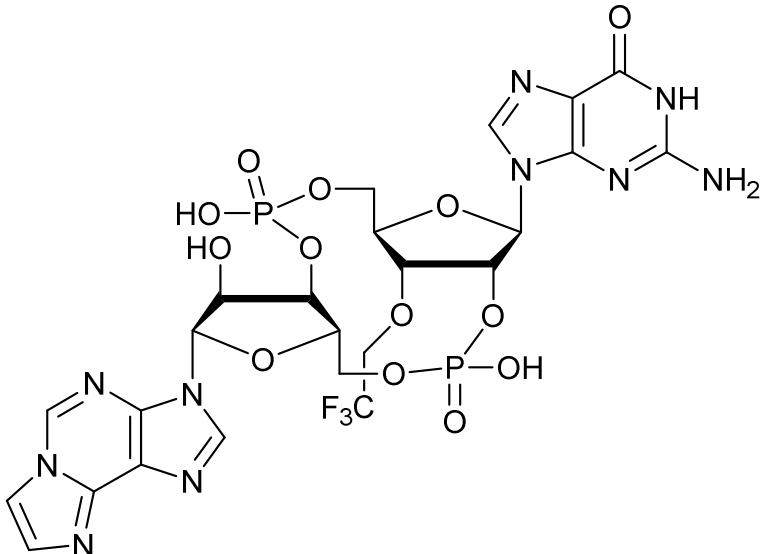
EC21	 <p style="text-align: center;"><b>isômero 2</b></p>	<p style="text-align: center;"> 9,09 (s, 1H)  8,28 (d, <math>J = 9,3</math> Hz, 1H)  8,11 (m, 5H)  7,98 (s, 2H)  7,93 (t, <math>J = 7,6</math> Hz, 1H)  6,17 (dd, <math>J = 10,5, 5,3</math> Hz, 1H)  6,13 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 1H)  5,46 (m, 1H)  5,13 (m, 1H) </p>	<p style="text-align: center;"> 56,5  -0,8 </p>	<p style="text-align: center;"> [M+H]<sup>+</sup>  742,0 </p>
------	--	--	---	---

260 / 270

EC22		<p>8,21 (s, 1H)  8,14 (s, 1H)  7,82 (s, 1H)  6,19 (d, <math>J = 7,7</math> Hz, 1H)  6,00 (d, <math>J = 3,1</math> Hz, 1H)</p>	-0,1	<p>[M+H]<sup>+</sup>  689,0</p>
EC23		<p>8,15 (s, 1H)  7,91 (s, 1H)  7,44 (s, 1H)  6,17 (s, 1H)  5,88 (d, <math>J = 9,0</math> Hz, 1H)  5,13 (m, 2H)</p>	-1,24	<p>[M+H]<sup>+</sup>  672,9</p>

EC24		<p>8,31 (s, 1H)  8,26 (s, 1H)  7,84 (s, 1H)  6,17 (s, 1H)  5,86 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H)  5,68 (m, 1H)  5,08 (m, 1H)</p>	<p>-1,0  -2,2</p>	<p>[M+H]<sup>+</sup>  701,2  [M-H]<sup>-</sup>  699,0</p>
EC25		<p>9,08 (s, 1H)  8,38 (s, 1H)  7,96 (s, 1H)  7,90 (s, 1H)  7,57 (s, 1H)  6,28 (s, 1H)  5,95 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H)  5,64 (ddd, <math>J = 8,3, 8,3, 4,2</math> Hz, 1H)  5,08 (ddd, <math>J = 8,8, 6,5, 4,3</math> Hz, 1H)</p>	<p>-1,3  -2,0</p>	<p>[M-H]<sup>-</sup>  697,1</p>

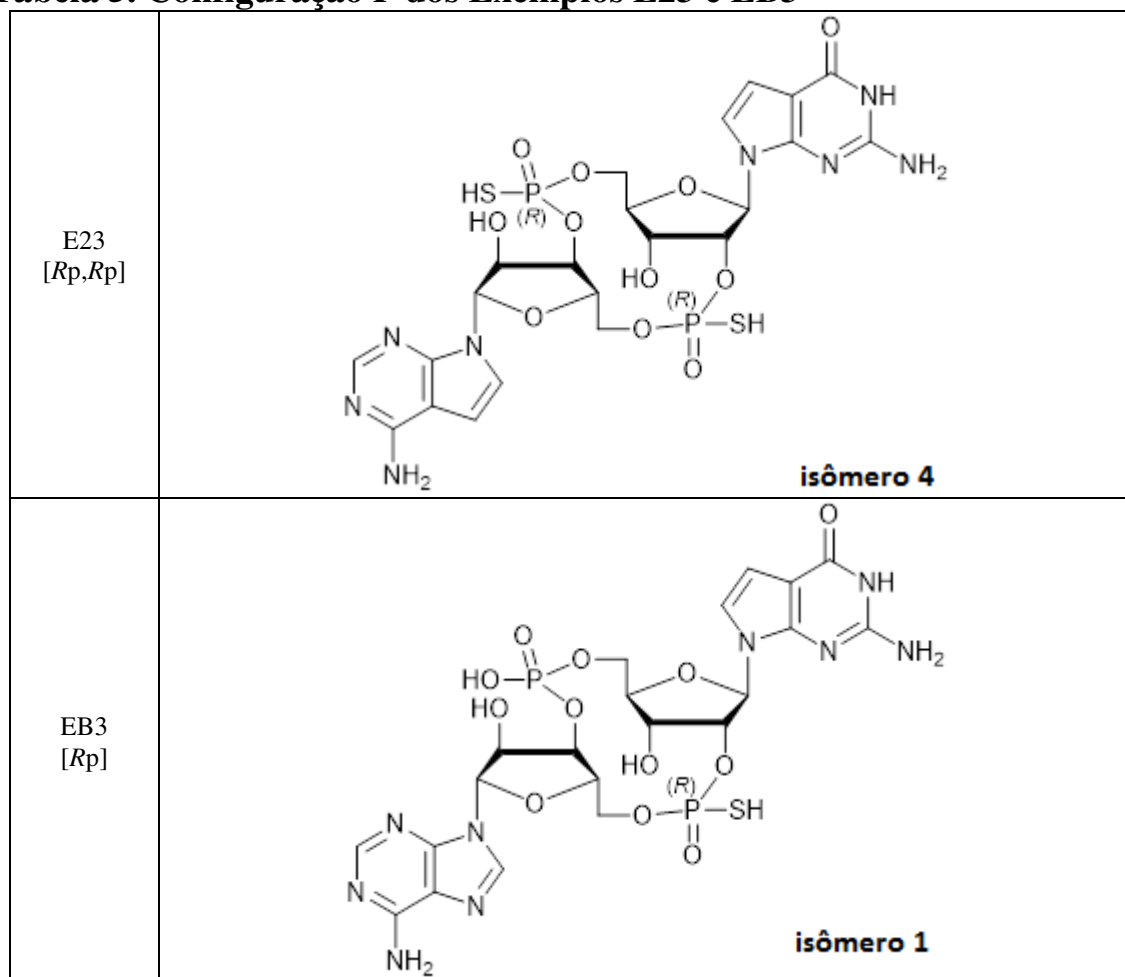
262 / 270

EC26		<p>9,15 (s, 1H)  8,40 (s, 1H)  8,02 (s, 1H)  7,90 (s, 1H)  7,63 (s, 1H)  6,32 (s, 1H)  5,98 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H)  5,72 (ddd, <math>J = 8,7, 8,7, 4,1</math> Hz, 1H)  5,11 (ddd, <math>J = 8,6, 6,8, 4,3</math> Hz, 1H)</p>	<p>-1,3  -2,3</p>	<p>[M-H]<sup>-</sup>  779,0</p>
------	--	--	-----------------------	-------------------------------------

\* Em NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/D<sub>2</sub>O, salvo menção em contrário.

[00337] A informação estereoquímica dos compostos representados é dada abaixo.

**Tabela 5. Configuração P dos Exemplos E23 e EB3**



### TESTE BIOLÓGICO

[00338] Diluições em série de compostos análogos de cGAMP em solução salina tamponada com fosfato (PBS) são misturadas com células repórter luciferase THP1 em uma placa de 96 poços a  $0,2 \times 10^6$ /poço, na presença ou ausência de 1 nM de Perfringolisina O (PFO), que pode facilitar a incorporação de compostos, formando canais abertos na membrana plasmática. 16 horas depois, 15  $\mu$ L da mídia de cada poço são transferidos para uma nova placa e a luminescência é medida. O aumento da dobra na luminescência, em comparação com as células estimuladas com PBS, é traçado contra o logaritmo das concentrações de cada composto e a  $EC_{50}$  é calculada utilizando Graphpad.

**Tabela 6. Atividade de dinucleotides cíclico e análogos**

Exemplo	THP1-ISG-Luc com PFO, EC <sub>50</sub> , nM	THP-ISG-Luc sem PFO, EC <sub>50</sub> , □M	Exemplo	THP1-ISG-Luc com PFO, EC <sub>50</sub> , nM	THP-ISG-Luc sem PFO, EC <sub>50</sub> , □M
E1	A	A	EA10	A	A
E2	A	A	EA11	A	A
E3	A	A	EB1	C	B
E4	A	A	EB2	A	A
E5	C	C	EB3	A	A
E6	A	A	EB4	C	B
E7	A	A	EB5	B	C
E8	B	C	EB6	C	C
E9	A	A	EB7	C	C
E10	C	C	EC1	A	A
E11	B	C	EC2	B	B
E12	A	A	EC3	B	A
E13	B	C	EC4	C	C
E14	B	C	EC5	B	B
E15	C	C	EC6	C	C
E16	A	A	EC7	C	C
E17	C	C	EC8	C	C
E18	A	A	EC9	C	C
E19	C	C	EC10	C	C
E20	B	A	EC11	A	C
E21	B	A	EC12	A	A
E22	B	A	EC13	B	A
E23	A	A	EC14	C	C
E24	B	A	EC15	B	A
E25	A	A	EC16	C	C
EA1	B	C	EC17	C	C
EA2	A	A	EC18	C	C
EA3	C	C	EC19	C	C
EA4	B	A	EC20	C	C
EA5	C	C	EC21	C	C
EA6	C	C	EC22	C	C
EA7	B	A	EC23	C	C
EA8	B	A	EC24	A	A
EA9	A	A	EC26	B	C

Código de atividade	A ≤ 100 nM	A ≤ 30 □M
	B 100 a 1000 nM	B 30 a 100 □M
	C > 1000 nM	C > 100 □M

Código de atividade	A ≤ 100 nM	A ≤ 30 □M
	B 100 a 1000 nM	B 30 a 100 □M
	C > 1000 nM	C > 100 □M

[00339] A 2'3'-cGAMP pode ser degradada pela enzima ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase (ENPP1) que está presente no soro fetal bovino (FBS) (Li *et al.*, 2015, Nat Chem Biol, 11, 235). Para testar se análogos cGAMP têm estabilidade melhorada, 5 mL de análogos sintéticos cGAMP (estoque 100 □M) foram incubados com 45 mL de FBS em um volume final de 50 mL a 37°C durante 1, 2 e 4 horas. No tempo indicado, 10 mL da mistura reacional foi retirado e misturado com 10 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS), então aquecida a 95°C para desnaturar

proteínas, que foram removidos por centrifugação a 13.000 g por 5 minutos. Os sobrenadantes foram entregues à linhagem celular THP1-ISG-luciferase na presença de PFO para medir a atividade dos restantes análogos de cGAMP, como descrito acima. A categoria A indica menos de 10% de decréscimo de atividade após 4 horas de incubação, B indica 10 a 75% de diminuição de atividade após 4 horas de incubação e C indica mais de 75% de perda de atividade após 4 horas de incubação.

**Tabela 7. Estabilidade de dinucleotídeos cíclicos e análogos em soro bovino fetal**

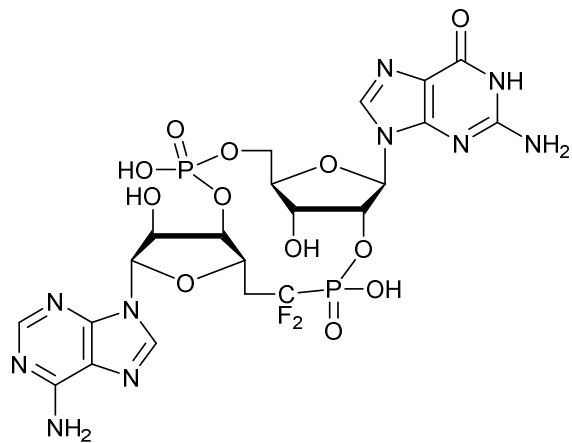
Exemplo	Redução de atividade após incubação com FBS	Exemplo	Redução de atividade após incubação com FBS
E1	C	EA7	A
E2	C	EA8	A
E3	A	EA10	C
E6	C	EA11	A
E7	C	EB1	A
E8	A	EB2	B
E9	A	EB3	A
E16	B	EB4	A
E18	B	EB5	A
E20	A	EC1	A
E21	B	EC2	A
E22	A	EC3	B
E23	B	EC5	A
E25	A	EC13	A
EA1	A	EC15	A
EA4	A	EC24	A
EA6	A	EC26	A

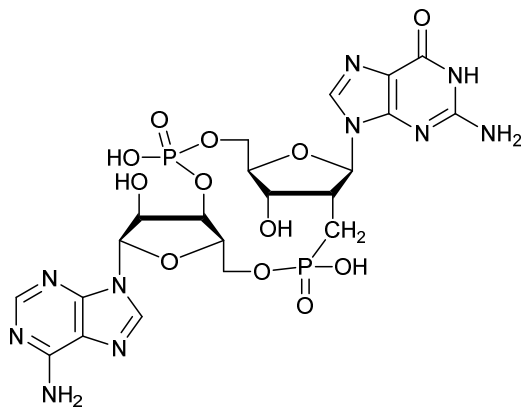
Código de atividade	A < 10%	Código de atividade	A < 10%
	B > 10%		B > 10%
	C > 75%		C > 75%

[00340] As seguintes séries de exemplos proféticos são também compostos da presente invenção:

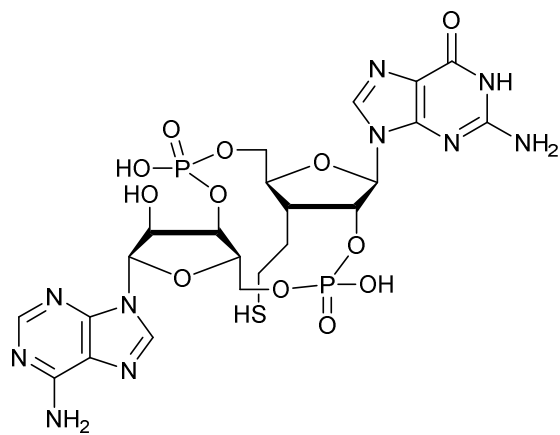
**Tabela 8. Estruturas de P1 a P15**



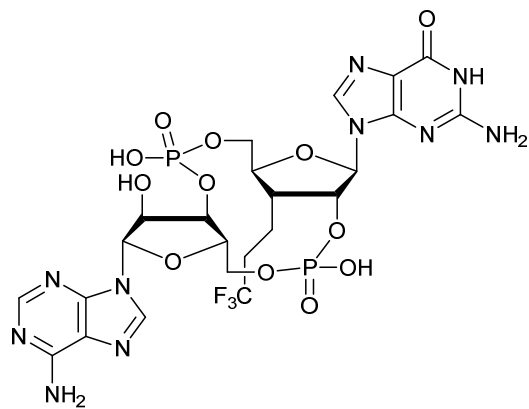
**P1**



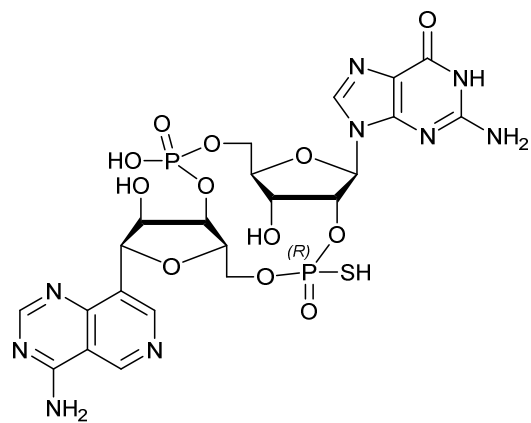
**P2**



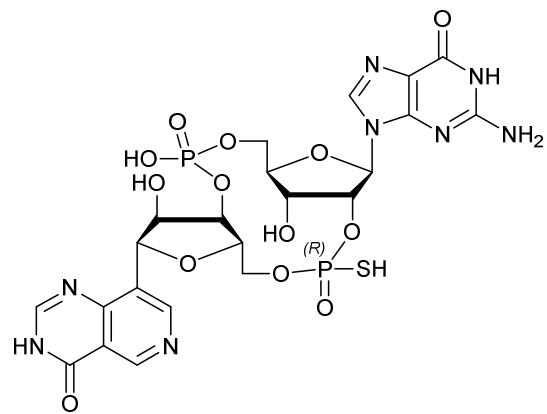
**P3**



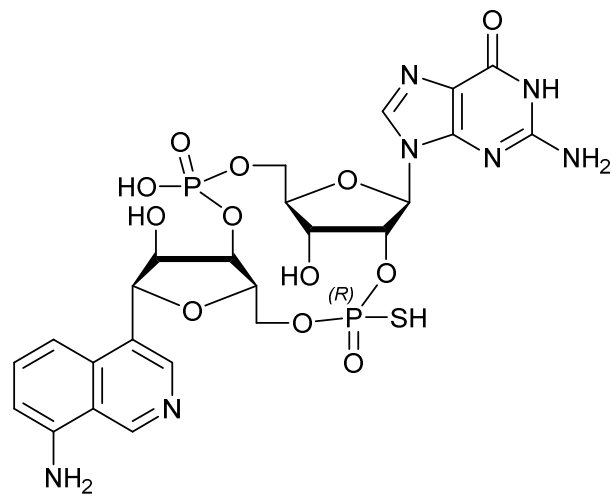
**P4**



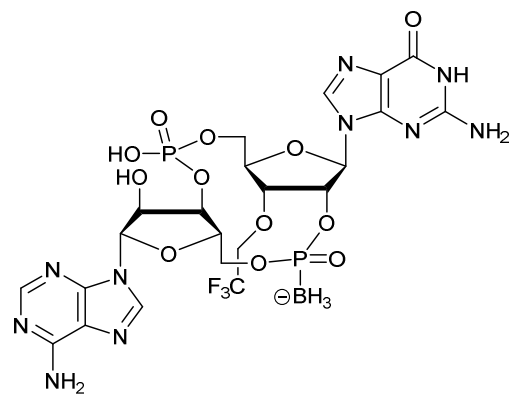
**P5**



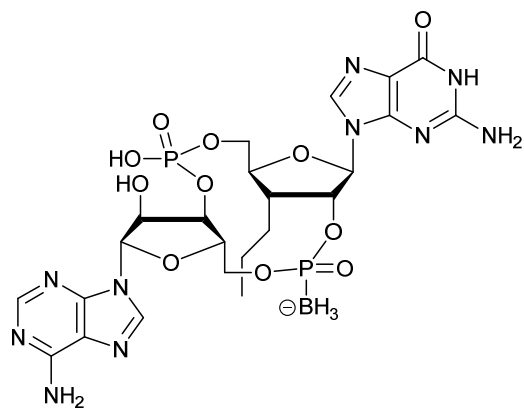
**P6**



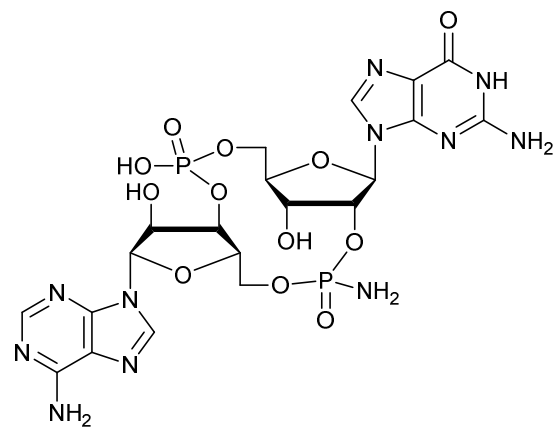
**P7**



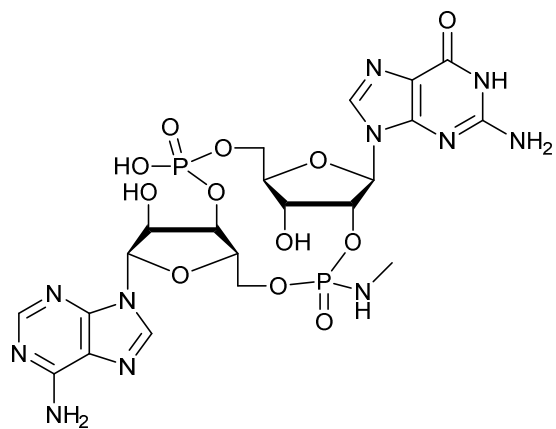
**P8**



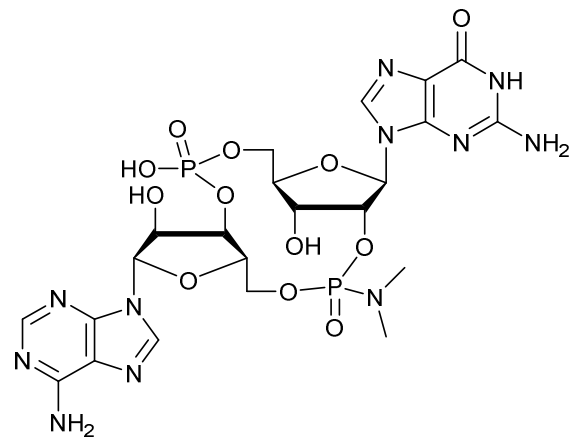
**P9**



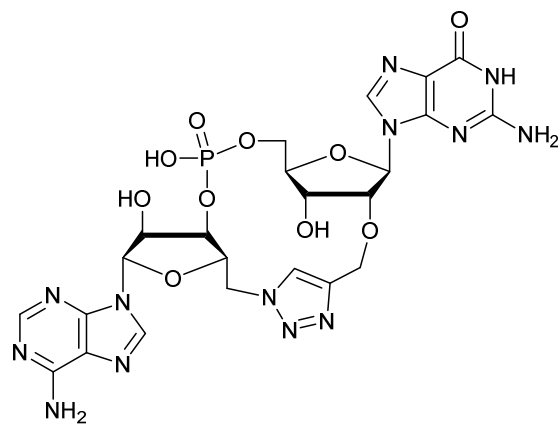
**P10**



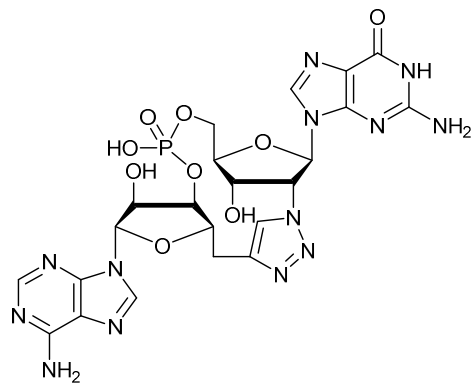
**P11**



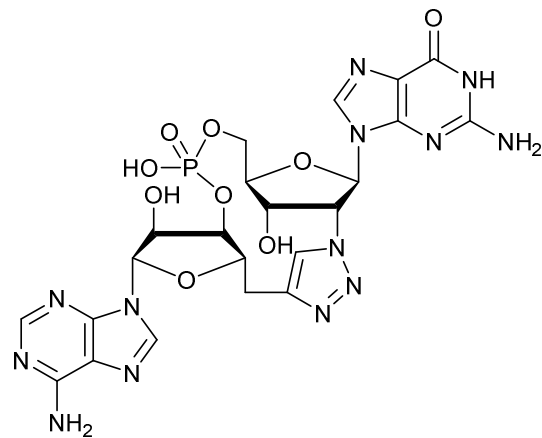
**P12**



**P13**



**P14**



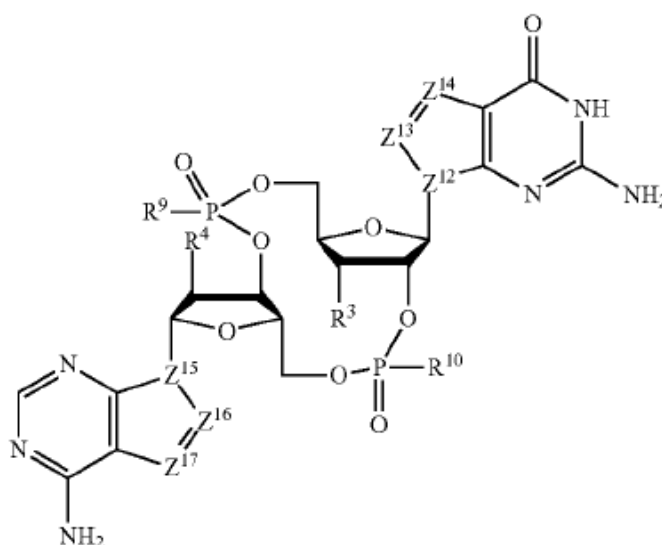
**P15**



ou mais grupos halogênio, tiol, hidroxila, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino ou di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; -(oxoalquil C<sub>1-6</sub>)- cíclico; ou -(oxoalquil C<sub>1-6</sub>)- cíclico funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol, hidroxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino ou di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula Ic:



Fórmula Ic

em que:

Z<sup>12</sup> e Z<sup>15</sup> são N;

Z<sup>13</sup> e Z<sup>16</sup> são CH;

Z<sup>14</sup> e Z<sup>17</sup> são independentemente CH ou N;

R<sup>3</sup> é 2,2,2-trifluoroetil-O-;

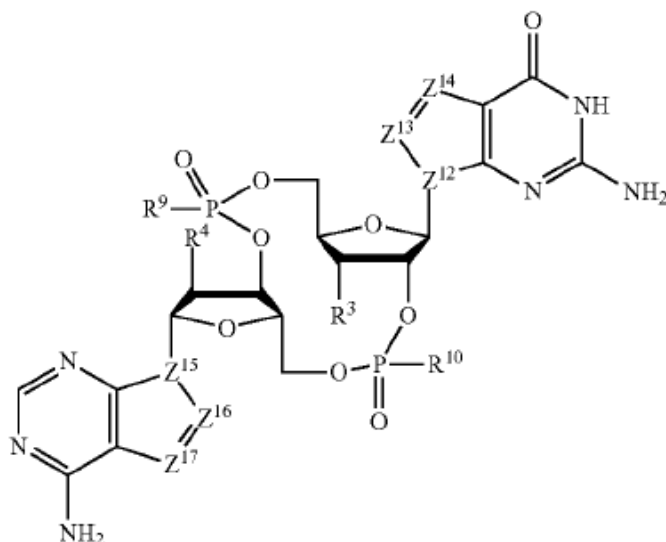
R<sup>4</sup> é hidroxila;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são independentemente hidroxila ou tiol;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é 2,2,2-trifluoroetil-O-.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula Ic:



Fórmula Ic

em que:

Z<sup>12</sup> e Z<sup>15</sup> são N;

Z<sup>13</sup> e Z<sup>16</sup> são CH;

Z<sup>14</sup> e Z<sup>17</sup> são independentemente CH ou N;

R<sup>3</sup> é alquil C<sub>1-6</sub> funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol ou hidroxila;

R<sup>4</sup> é hidroxila;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são independentemente hidroxila ou tiol;

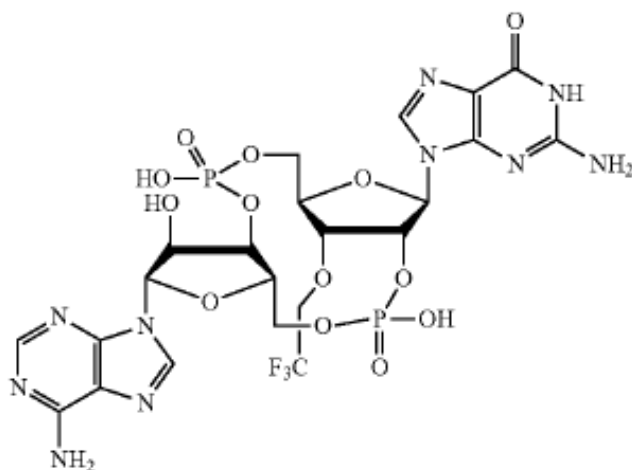
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é alquil C<sub>1-6</sub> funcionalizado com hidroxila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é alquil C<sub>1-6</sub> funcionalizado com tiol.

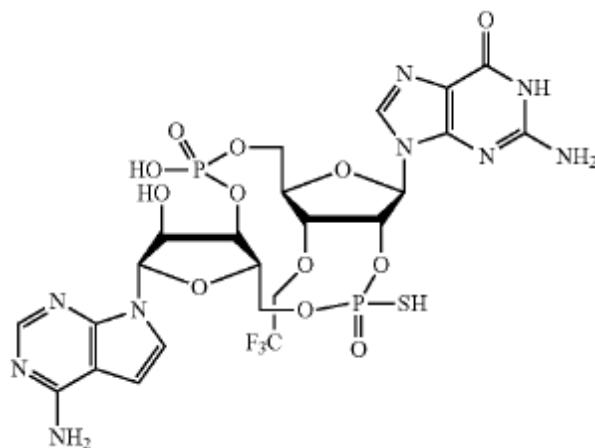
7. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é alquil C<sub>1-6</sub> funcionalizado com halogênio.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



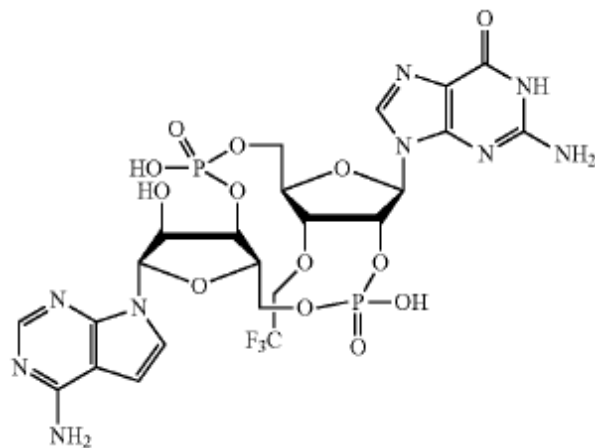
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



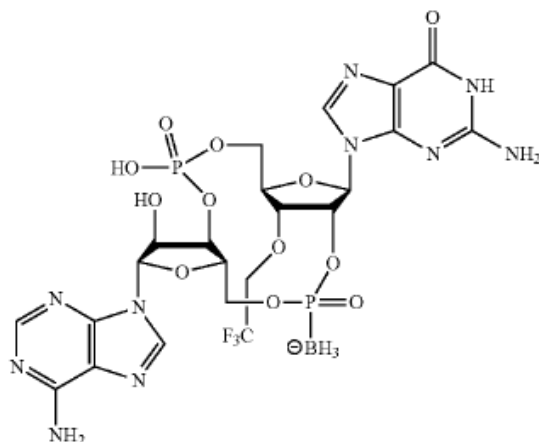
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



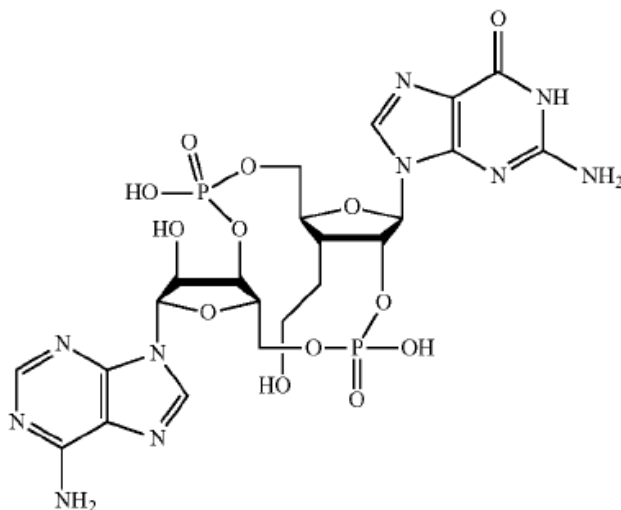
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



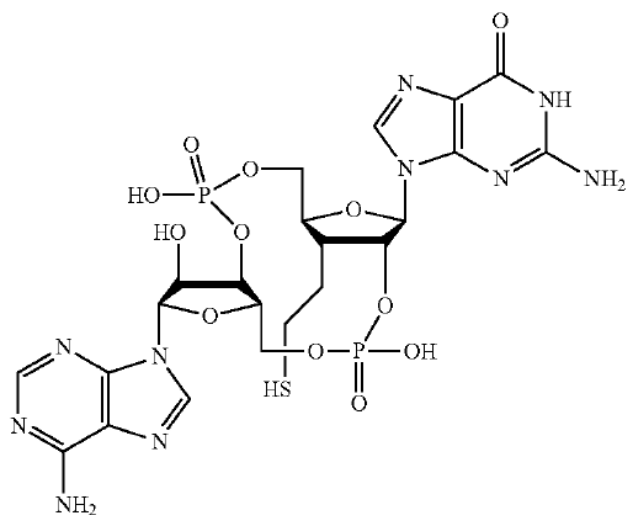
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



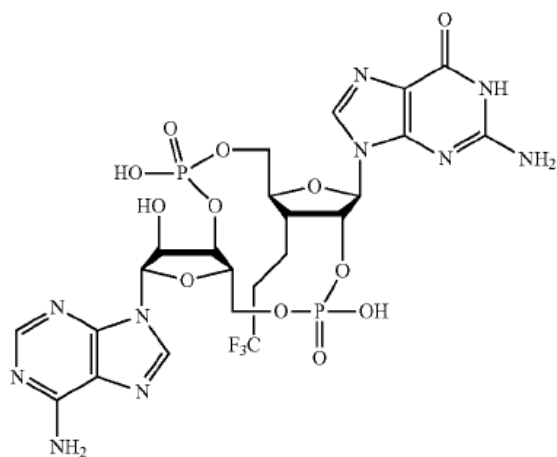
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



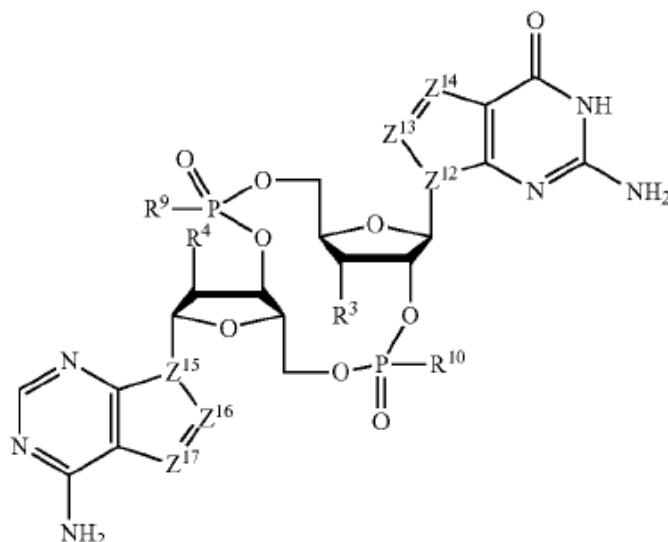
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula Ic:



Fórmula Ic

em que

$Z^{12}$  e  $Z^{15}$  são N;

$Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{16}$  e  $Z^{17}$  são independentemente CH ou N;

$R^3$  é alquil  $C_2$  funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol, hidroxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino ou azida; ou alcoxi  $C_{1-6}$ , funcionalizado com um ou mais grupos halogênio;

$R^4$  é hidroxila;

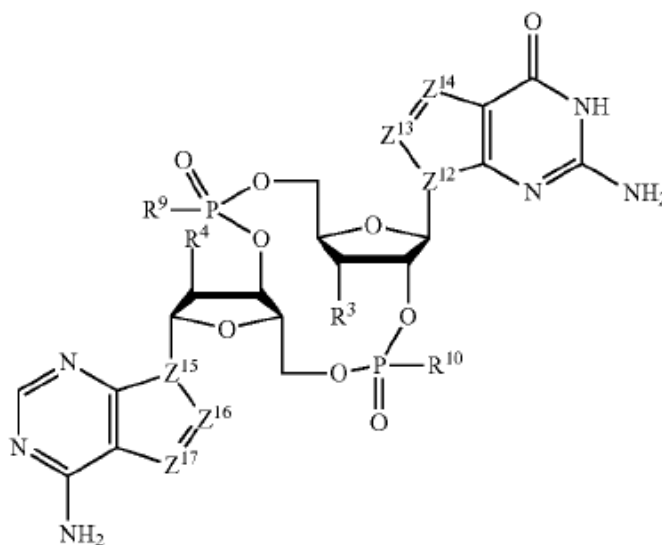
$R^9$  e  $R^{10}$  são independentemente hidroxila; tiol; alquila  $C_{1-6}$ ; alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol, hidroxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino ou azida; alcoxi  $C_{1-6}$ ; alcoxi  $C_{1-6}$  funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol, hidroxila, hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino ou azida; alquenil  $C_{3-5}$  -O-; alquinil  $C_{3-5}$  -O-; oligo(etilenoglicol); poli(etilenoglicol); borano ( $-BH_3^-$ ); ou  $-NR^7R^8$ ;

$R^7$  e  $R^8$  são independentemente hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ ; alquila  $C_{1-6}$  funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol, hidroxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$  amino, di(alquil  $C_{1-6}$ )amino ou azida; -(alquil  $C_{1-6}$ )- cíclico; -(alquil  $C_{1-6}$ )- cíclico funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol, hidroxila, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialcoxi  $C_{1-6}$ ,

amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino ou di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; -(oxoalquil C<sub>1-6</sub>)- cíclico; ou -(oxoalquil C<sub>1-6</sub>)- cíclico funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol, hidroxila, hidroxialcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub> amino ou di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o composto é de Fórmula Ic:



Fórmula Ic

em que:

Z<sup>12</sup> e Z<sup>15</sup> são N;

Z<sup>13</sup> e Z<sup>16</sup> são CH;

Z<sup>14</sup> e Z<sup>17</sup> são independentemente CH ou N;

R<sup>3</sup> é alquil C<sub>2</sub> funcionalizado com um ou mais grupos halogênio, tiol ou hidroxila;

R<sup>4</sup> é hidroxila;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são independentemente hidroxila ou tiol;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é alquil C<sub>2</sub> funcionalizado com hidroxil.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 16,

caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é alquil C<sub>2</sub> funcionalizado com tiol.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é alquil C<sub>2</sub> funcionalizado com halogênio.

20. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que a composição provê uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

21. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que provê uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19 em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

22. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para induzir ou promover uma resposta imune em um paciente com necessidade da mesma.

23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de câncer em um paciente com necessidade do mesmo.

24. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de ser em combinação com um inibidor do *checkpoint* imunológico na preparação de um medicamento para o tratamento de câncer em um paciente com necessidade do mesmo.