

Traduzione Brevetto Europeo N. 2396340 a nome GILEAD SCIENCES, INC., dal titolo: "ANALOGHI CARBA-NUCLEOSIDICI PER TRATTAMENTO ANTIVIRALE".

Descrizione

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione è relativa in generale a composti con attività antivirale, più in particolare a nucleosidi attivi contro le infezioni da virus *Flaviviridae*.

SFONDO DELL'INVENZIONE

I virus comprendenti la famiglia *Flaviviridae* comprendono almeno tre generi distinguibili comprendenti *pestivirus*, *flavivirus*, e *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mentre il *pestivirus* causa molte malattie negli animali economicamente importanti quali il virus della diarrea virale bovina (BVDV), il virus della febbre suina tradizionale (CSFV, peste suina) e la pestivirusi (BDV), la loro importanza nella malattia umana è caratterizzata in modo minore (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). I *Flavivirus* sono responsabili di malattie umane importanti quali la febbre dengue e la febbre gialla mentre gli *hepacivirus* causano infezioni da virus dell'epatite C negli

esseri umani. Altre infezioni virali importanti causate dalla famiglia *Flaviviridae* comprendono il virus del Nilo occidentale (WNV), il virus della encefalite giapponese (JEV), il virus della encefalite da zecche, il virus Junjin, l'encefalite della Murray Valley, l'encefalite di St. Louis, il virus della febbre emorragica di Omsk e il virus Zika. Combinate, le infezioni della famiglia dei virus *Flaviviridae* causano una mortalità, morbilità e perdite economiche significative in tutto il mondo. Pertanto vi è la necessità di sviluppare trattamenti efficaci per infezioni da virus *Flaviviridae*.

Il virus dell'epatite C (HCV) è la causa principale della malattia epatica cronica nel mondo (Boyer, N. et al. *J Hepatol.* 32:98-112, 2000) pertanto un'attenzione significativa della presente ricerca antivirale è rivolta allo sviluppo di metodi migliorati del trattamento di infezioni da HCV croniche negli esseri umani (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., *Scientific American*, Ott.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). Una serie di trattamenti dell'HCV sono analizzati da Bymock et al. in *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11: 2; 79-95 (2000).

La RNA polimerasi dipendente da RNA (RdRp) è uno degli obiettivi maggiormente studiati per lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici contro l'HCV. La polimerasi NS5B è un target per inibitori in test clinici umani iniziali (Sommadossi, J., WO01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Questi enzimi sono stati caratterizzati ampiamente a livello biochimico e strutturale, con saggi di screening per identificare inibitori selettivi (De Clercq, E. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 297:1-10; De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22:73-89). Target biochimici quali NS5B sono importanti nello sviluppo di terapie contro l'HCV in quanto l'HCV non replica in laboratorio e vi sono difficoltà nel sviluppare saggi basati su cellule e sistemi animali preclinici.

Attualmente vi sono principalmente due composti antivirali, la ribavirina, un analogo nucleosidico e l'interferone-alfa (α) (IFN), che sono utilizzati per il trattamento delle infezioni da HCV negli esseri umani. La ribavirina da sola non è efficace nel ridurre i livelli di RNA virale, presenta tossicità notevole ed è nota indurre l'anemia. La combinazione di IFN e ribavirina si è rivelata efficace nel controllo dell'epatite C cronica (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556), tuttavia meno della metà dei pa-

zienti a cui è stato somministrato questo trattamento mostra un beneficio persistente. Altre domande di brevetto che descrivono l'uso di analoghi nucleosidici per trattare il virus dell'epatite C comprendono WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 e WO2008/141079, tuttavia ulteriori trattamenti per infezioni da HCV non sono ancora disponibili per i pazienti.

Le cure virologiche di pazienti con infezione da HCV cronica sono difficili da ottenere a causa dell'elevata quantità di produzione virale quotidiana nei pazienti con infezione cronica e dell'elevata mutabilità spontanea del virus HCV (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9. Analoghi nucleosidici antivirali sperimentali hanno dimostrato indurre mutazioni vitali nel virus HCV sia *in vivo* che *in vitro* (Migliaccio, et al., J. Biol. Chem. 2003, 926; Carroll, et al., Antimicrobial Agents Chemotherapy 2009, 926; Brown, A. B., Expert Opin. Investig. Drugs 2009, 18, 709-725). Pertanto, farmaci aventi migliorate proprietà antivirali, in particolare un'attività potenziata contro i ceppi re-

sistenti del virus, una biodisponibilità orale migliorata, minori effetti collaterali indesiderati e emivita effettiva prolungata *in vivo* (De Francesco, R. et al. (2003) *Antiviral Research* 58:1-16) sono necessari con urgenza.

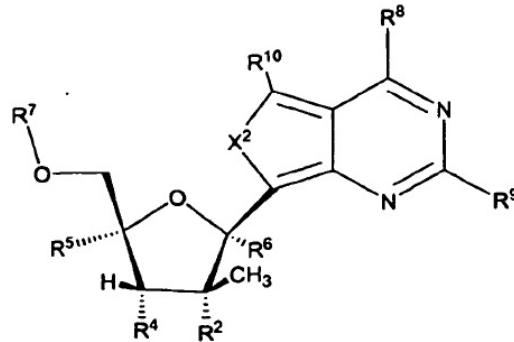
Alcune 7-ribosil-tieno[3,4-d]pirimidine sono state descritte (Moscow, et al.; *International Journal of Cancer* 1997, 72, p 184-190; Otter, et al., *Nucleosides & Nucleotides* 1996, p 793-807; Patil, et al., *J. Heterocyclic Chemistry* 1993, p 509-515; Patil, et al., *Nucleosides & Nucleotides* 1990, p 937-956; Rao, et al.; *Tetrahedron Letters* 1988, p 3537-3540; Hamann, et al., *Collection Symposium Series* 2008, 10, p 347-349; Hamann, et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, p 2321-2326), tuttavia non vi è indicazione che tali composti siano utili per il trattamento delle infezioni da virus *Flaviviridae*.

RIEPILOGO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce composti che inibiscono i virus della famiglia *Flaviviridae*. L'invenzione comprende anche composti che inibiscono la polimerasi dell'acido nucleico virale, in particolare la RNA polimerasi dipendente da RNA di HCV (RdRp), anziché le polimerasi di acido nucleico cellulare. Pertanto, i composti della presente invenzione sono

utili per il trattamento di infezioni *Flaviviridae* negli esseri umani e in altri animali.

In un aspetto, la presente invenzione fornisce un composto di formula III:



Formula III

o suo sale o estere farmaceuticamente accettabile;

in cui:

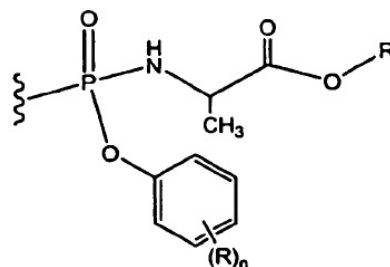
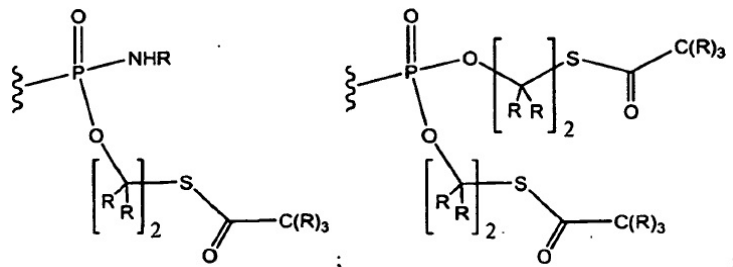
R^2 è OH;

R^4 è OH;

R^5 è H;

R^6 è H o CN;

R^7 è H o è selezionato tra



Ogni R è indipendentemente H, (C₁-C₈) alchile, (C₁-C₈)alchile sostituito, (C₂-C₈) alchenile, (C₂-C₈) alchenile sostituito, (C₂-C₈) alchinile), (C₂-C₈) alchinile sostituito, C₆-C₂₀ arile, C₆-C₂₀ arile sostituito, C₂-C₂₀ eterociclicile, o C₂-C₂₀ eterociclicile sostituito;

X² è S;

R⁸ è OH o NH₂;

R⁹ è NH₂ o, se R⁸ è NH₂, R⁹ può anche essere H; e

R¹⁰ è H;

o loro sale o estere farmaceuticamente accettabili.

In un altro aspetto, la presente invenzione comprende i composti dell'invenzione e loro sali farmaceuticamente accettabili e tutti i racemati, gli enantiomeri, i diastereomeri, i tautomeri, le forme polimorfe, pseudopolimorfe e amorfe degli stessi.

In un altro aspetto, la presente invenzione fornisce nuovi composti con attività contro i virus infettivi *Flaviviridae*. Senza voler essere vincolati ad una teoria, i composti dell'invenzione possono inibire la RNA polimerasi dipendente da RNA virale e, pertanto inibiscono la replicazione del virus. Essi sono utili per trattare pazienti umani con infezione da un virus umano quale l'epatite C.

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una quantità efficace di un composto dell'invenzione o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, in combinazione con un diluente o veicolo farmaceuticamente accettabile.

In un'altra forma di realizzazione, la presente domanda fornisce la combinazione di agente farmaceutico comprendente:

a) una prima composizione farmaceutica comprendente un composto dell'invenzione; o un suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile; e

b) una seconda composizione farmaceutica comprendente almeno un agente terapeutico aggiuntivo selezionato dal gruppo costituito da interferoni, analoghi di ribavirina, inibitori della proteasi NS3, inibitori di NS5a, inibitori della alfa-glucosidasi 1, epatoprotettori, inibitori non nucleosidici dell'HCV e altri farmaci per il trattamento dell'HCV.

In un'altra forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in un metodo di inibizione della polimerasi di HCV, comprendente il mettere a contatto una cellula infettata da HCV con una quantità efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale, solvato e/o e-

stere farmaceuticamente accettabile.

In un'altra forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in un metodo di inibizione della polimerasi di HCV, comprendente il mettere a contatto una cellula infetta da HCV con una quantità efficace di un composto dell'invenzione, o un suo sale, solvato e/o estere farmaceuticamente accettabile; e almeno un agente terapeutico aggiuntivo.

In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in un metodo di trattamento e/o prevenzione di una malattia causata da una infezione virale in cui l'infezione virale è causata da un virus selezionato dal gruppo costituito da virus dengue, virus della febbre gialla, virus del Nilo occidentale, virus dell'encefalite giapponese, virus dell'encefalite da zecche, virus di Junjin, virus dell'encefalite di Murray Valley, virus dell'encefalite di St Louis, virus della febbre emorragica di Omsk, virus della diarrea virale bovina, virus di Zika e virus dell'epatite C; somministrando una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale farmaceuticamente accettabile ad un individuo che ne necessita.

In un'altra forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in un metodo di trattamento dell'HCV in un paziente comprendente la somministrazione a detto paziente di una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale, solvato e/o estere farmaceuticamente accettabile.

In un'altra forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in un metodo di trattamento dell'HCV in un paziente, comprendente la somministrazione a detto paziente di una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione, o suo sale, solvato e/o estere farmaceuticamente accettabile; e almeno un agente terapeutico aggiuntivo.

Un altro aspetto dell'invenzione fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in un metodo per il trattamento o la prevenzione dei sintomi o degli effetti di una infezione da HCV in un animale infetto che comprende la somministrazione a, ossia il trattamento di, detto animale con una composizione di combinazione farmaceutica o formulazione comprendente una quantità efficace del composto dell'invenzione e un secondo composto dell'invenzione avente proprietà anti-HCV.

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce anche un composto dell'invenzione per l'uso in un metodo di inibizione dell'HCV, comprendente la somministrazione ad un mammifero infetto da HCV di una quantità di un composto dell'invenzione efficace per inibire la crescita di dette cellule infette da HCV.

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce anche processi e nuovi intermedi descritti nella presente che sono utili per preparare i composti dell'invenzione.

In altri aspetti, sono previsti nuovi metodi per la sintesi, l'analisi, la separazione, l'isolamento, la purificazione, la caratterizzazione e il test dei composti della presente invenzione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DI FORME DI REALIZZAZIONE ESEMPLIFICATIVE

Si farà ora riferimento in dettaglio ad alcune forme di realizzazione dell'invenzione, i cui esempi sono illustrati nella descrizione, nelle strutture e nelle formule allegate. Anche se l'invenzione verrà descritta relativamente alle forme di realizzazione elencate, si comprenderà che esse non intendono limitare l'invenzione a tali forme di realizzazione. Al contrario, l'invenzione intende coprire tutte le alternative, modifiche ed equivalenti che possono esse-

re inclusi nella portata della presente invenzione.

In una forma di realizzazione della formula 3, R^6 è H. In un altro aspetto della presente forma di realizzazione R^6 è CN. In un altro aspetto della presente forma di realizzazione, R^6 è CN e R^2 e R^4 sono OH.

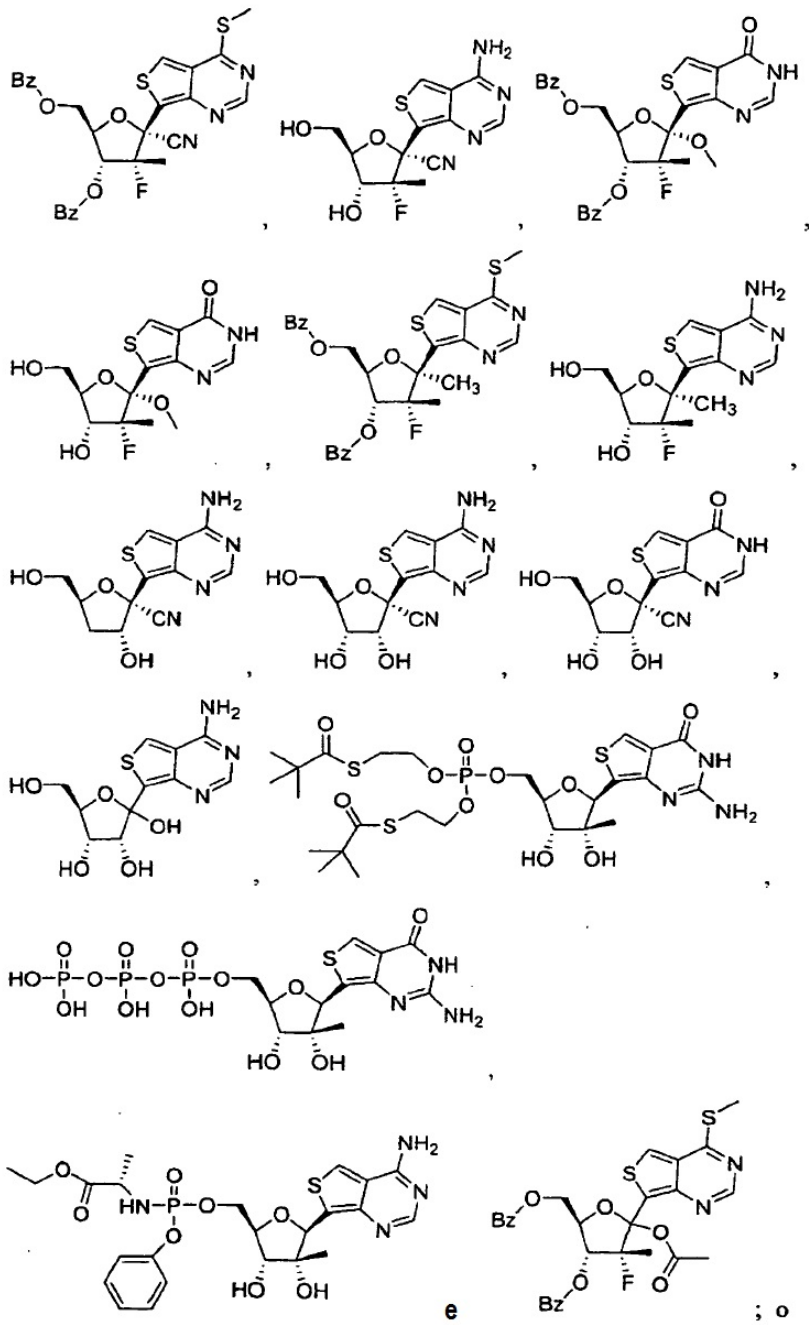
In una forma di realizzazione della formula III R^5 è H e R^6 è H. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione R^6 è CN. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione R^6 è CN e R^2 ed R^4 sono OH.

In una forma di realizzazione di formula III, X^2 è S. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione X^2 è S e R^{10} è H.

In una forma di realizzazione di formula III, X^2 è S. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione R^6 è CN e ogni R^2 ed R^4 è OH. In un aspetto preferito di questa forma di realizzazione R^7 è H.

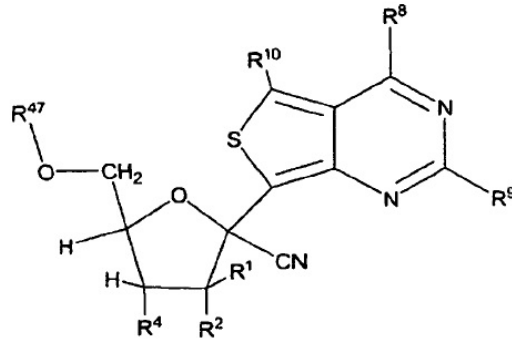
In un'altra forma di realizzazione preferita R^8 è NH_2 e R^9 è H. In un'altra forma di realizzazione preferita, R^8 e R^9 sono NH_2 . In un'altra forma di realizzazione preferita, R^8 è OH e R^9 è NH_2 .

In un'altra forma di realizzazione, un composto dell'invenzione è selezionato dal gruppo costituito da



O un loro sale o estere farmaceuticamente accettabile.

E' previsto un metodo per preparare un composto rappresentato dalla formula IV:



Formula IV

o un suo sale o estere farmaceuticamente accettabile;

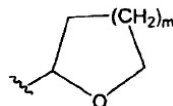
in cui

R^1 è H, (C_1-C_8) alchile, (C_4-C_8) carbociclilalchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchenile sostituito, (C_1-C_8) alchinile, (C_1-C_8) alchinile sostituito, o arile (C_1-C_8) alchile;

ogni R^2 o R^4 è indipendentemente H, F o OR^{44} ;

ogni R^{43} è indipendentemente (C_1-C_8) alchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, C_2-C_{20} eterociclile, C_2-C_{20} eterociclile sostituito, C_7-C_{20} arilalchile, C_7-C_{20} arilalchile sostituito, (C_1-C_8) alcossi, o (C_1-C_8) alcossi sostituito;

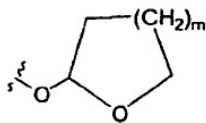
ogni R^{44} o R^{47} è indipendentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



o uno qualsiasi di R^{44} o R^{47} , quando considerati insieme sono $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-o-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

ogni R^{55} è indipendentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, -

Si(R⁴³)₃, -OC(O)OR⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ o



ogni R⁴⁵, R⁵⁸ o R⁵⁹ è indipendentemente H, (C₁-C₈)alchile, (C₁-C₈)alchile sostituito, (C₂-C₈)alchenile, (C₂-C₈)alchenile sostituito, (C₂-C₈)alchinile, (C₂-C₈)alchenile sostituito, C₆-C₂₀arile, C₆-C₂₀arile sostituito, C₂-C₂₀eterocicclile, C₂-C₂₀eterocicclile sostituito, C₇-C₂₀arialchile o C₇-C₂₀arilalchile sostituito;

ogni R⁴⁶ è indipendentemente C₆-C₂₀arile, C₆-C₂₀arile sostituito, o opzionalmente eteroarile sostituito;

ogni R^a è indipendentemente H, (C₁-C₈)alchile, (C₂-C₈)alchenile, (C₂-C₈)alchinile, arile(C₁-C₈)alchile, (C₄-C₈)carbocicclilalchile, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;

ogni X⁴² è O o CH₂;

ogni m è 1 o 2;

ogni n è indipendentemente 0, 1 o 2;

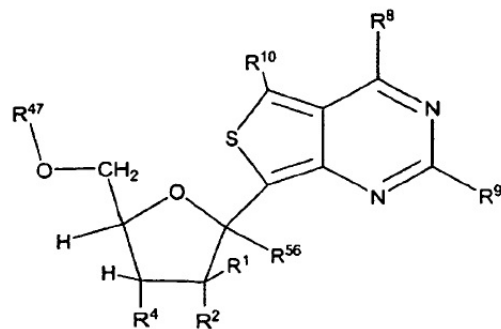
ogni R⁸, R⁹ o R¹⁰ è indipendentemente H, alogeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente H, (C_1-C_8) alchile, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchinile, (C_3-C_8) carbocicclile, (C_4-C_8) carbocicclilalchile, arile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito $-C(=O)(C_1-C_8)$ alchile, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alchile, arile (C_1-C_8) alchile o $Si(R^3)_3$; oppure R^{11} e R^{12} presi insieme ad un atomo di azoto a cui sono entrambi attaccati formano un anello eterociclico a 3-7 membri in cui qualsiasi atomo di carbonio di detto anello eterociclico può opzionalmente essere sostituito da $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; oppure R^{11} e R^{12} presi insieme sono $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

in cui ogni (C_1-C_8) alchile, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchinile o arile (C_1-C_8) alchile di ogni R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} o R^{12} è, indipendentemente, opzionalmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, ossidrile, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; e in cui uno o più degli atomi di carbonio non terminali di ognuno di detto (C_1-C_8) alchile è opzionalmente sostituito con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$;

detto metodo comprendendo:

(a) prevedere un composto di formula V



Formula V

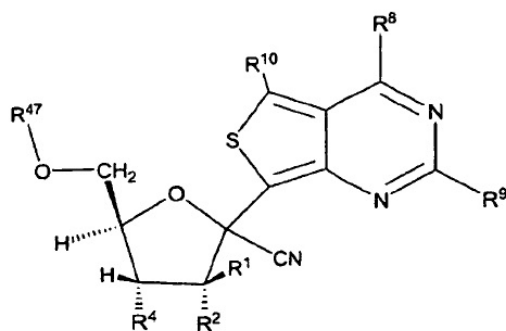
in cui R^{56} è OH, $-OC(O)OR^{58}$ o $-OC(O)R^{58}$;

(b) trattare il composto di formula V con un reagente di cianuro ed un acido di Lewis;

formare così il composto di formula IV.

I composti di formula IV sono utili per la preparazione dei composti antivirali di formula I.

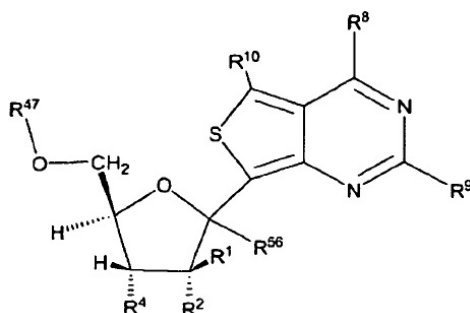
In una forma di realizzazione del metodo, il composto di formula IV è la formula IVb,



Formula IVb

e

il composto di formula V è la formula Vb:



Normalmente, il metodo per preparare i composti

di formula IVb dalla formula Vb è la preformazione in un solvente aprotico adatto a circa da -78 a 80°C per circa da 10 minuti a 24 ore. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono CH₂Cl₂, acetonitrile, CH₂ClCH₂Cl o altri solventi alocarburici. Più tipicamente, il metodo è realizzato a circa da -10 a circa 65°C da circa 10 minuti a 4 ore. Il rapporto in mole tra il composto di formula Vb e il reagente cianuro è da circa 1:1 a 1:10, più tipicamente da circa 1:2 a 1:6. Il rapporto in mole tra il composto di formula Vb e l'acido di Lewis è di circa 1:0,1 e 1:10, più tipicamente da circa 1:0,7 a circa 1:6.

Tipicamente, ma in modo non limitativo, i reagenti di cianuro comprendono (R⁴³)₃SiCN, R⁴⁵C(O)CN, e R⁴³C(O)CN in cui R⁴³ e R⁴⁵ sono come sopra definiti. Un reagente di cianuro preferito è (CH₃)₃SiCN. Un altro reagente di cianuro preferito è R⁴³C(O)CN in cui R⁴³ è (C₁-C₈) alcossi o (C₁-C₈) alcossi sostituito.

La conversione dei composti di formula Vb in un composto di formula IVb è favorito dagli acidi di Lewis. Molti acidi di Lewis possono favorire tale conversione compresi molti che sono disponibili in commercio. Esempi non limitativi di acidi di Lewis comprendenti boro che sono adatti a favorire tale conversione sono boro trifluoruro eterati di metile, e-

tile, propile e butil eteri; boro trifluoruro-terz-butil metile eterato; boro trifluoruro e il complesso boro trifluoruro metil solfossido. Esempi non limitativi di acidi di Lewis comprendenti gruppi trialchilsilile che sono adatti a favorire tale conversione sono trimetilsilile trifluorometansolfonato, altri trimetilsilil polifluoroalchilsolfonati, *terz*-butildimetilsilil trifluorometansolfonato e trietilsilil trifluorometansolfonato. Ulteriori esempi non limitativi di acidi di Lewis adatti a favorire tale conversione sono $TiCl_4$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, ZnI_2 , $SnCl_4$, $InCl_3$, $Sc(trifluorometansolfonato)_3$, trifluorometansolfonato d'argento, trifluorometansolfonato di zinco, trifluorometansolfonato di magnesio, triflato di tallio, trifluorometansolfonato di lantanio, trifluorometansolfonato di indio (III), trifluorometansolfonato di cerio (IV), trifluorometansolfonato di erbio(III), trifluorometansolfonato di gadolinio(III), trifluorometansolfonato di lutezio(III), trifluorometansolfonato di neodimio(III), trifluorometansolfonato di praseodimio(III), trifluorometansolfonato di samario(III), trifluorometansolfonato di terbio(III), trifluorometansolfonato di disprosio(III), trifluorometansolfonato di europio, trifluorometansolfonato di olmio(III), trifluorometansolfonato di tulio(III),

trifluorometansolfonato di ittrio (III), sale di nichel di acido trifluorometansolfonico, trifluorometansolfonato di afnio, trifluorometansolfonato di bismuto(III), trifluorometansolfonato di gallio(III), trifluorometansolfonato di cerio(III), trifluorometansolfonato di itterbio(III), trifluorometansolfonato di tellurio(IV), trifluorometansolfonato di zirconio(IV), trifluorometansolfonato di bismuto, trifluorometansolfonato di ferro(II), $\text{Sn}(\text{trifluorometansolfonato})_2$, InBr_3 , AuCl_3 , argille di montmorillonite, $\text{Cu}(\text{trifluorometansolfonato})_2$, trifluorometansolfonato di vanadile e complessi di salen di Ti e Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771). In una forma di realizzazione preferita, l'acido di Lewis è trimetilsilil trifluorometansolfonato. In un'altra forma di realizzazione preferita, l'acido di Lewis è trimetilsilil trifluorometansolfonato e la resa del composto di formula IVb è del 50% o più. In un'altra forma di realizzazione preferita, l'acido di Lewis è trimetilsilil trifluorometansolfonato e la resa del composto di formula IVb è del 70% o più. In un'altra forma di realizzazione preferita, l'acido di Lewis è trimetilsilil trifluorometansolfonato e la resa del composto di formula IVb è del 90% o più.

In un'altra forma di realizzazione del metodo di

preparazione di un composto di formula IVb, R^{56} di formula Vb è OH. Ulteriori aspetti indipendenti di questa forma di realizzazione sono:

(a) R^1 è H. R^1 è CH_3 .

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

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

(d) R^2 è OR^{44} . R^2 è F. Ciascun R^4 e R^2 è indipendentemente OR^{44} . R^2 è OR^{44} e R^2 è F. R^4 è OR^{44} , R^2 è F e R^{44} è $C(O)R^{45}$. R^4 è OR^{44} , R^{2b} è F e R^{44} è $C(O)R^{45}$ in cui R^{45} è fenile o fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui ogni R^{44} è indipendentemente $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui ogni R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui ogni R^{44} è CH_2R^{46} e ogni R^{46} è fenile indipendentemente sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(R^{59})_2-$. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^4 è OR^{44} in cui R^{44} è $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} è fenile o fenile sostituito e R^2 è F. R^4 è H.

(e) R^{47} è $C(O)R^{45}$. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. R^{47} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile sostituito. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R^{47} è $Si(R^{43})_3$. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 . R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R^{47} è tetraidro-2*H*-piran-2-ile. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ in cui ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $Si(R^{43})_3$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è tetraidro-2*H*-piran-2-ile e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $C(O)R^{45}$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ in cui ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile, o fenile sostituito. R^{47} è $Si(R^{43})_3$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono

-CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₂(t-butile) in cui ogni R⁴³ è CH₃ e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₂(t-butile) in cui ogni R⁴³ è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è tetraidro-2H-piran-2-ile e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è C(O)R⁴⁵ e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è C(O)R⁴⁵ in cui R⁴⁵ è fenile o fenile sostituito e R² è F.

(f) Il reagente cianuro è (R⁴³)₃SiCN. Il reagente cianuro è (CH₃)₃SiCN. Il reagente cianuro è R⁴⁵C(O)CN. Il reagente cianuro è R⁴³C(O)CN. Il reagente cianuro è R⁴³C(O)CN in cui R⁴³ è (C₁-C₈)alcossi o (C₁-C₈)alcossi sostituito.

(g) L'acido di Lewis comprende boro. L'acido di Lewis comprende BF₃ o BCl₃. L'acido di Lewis è BF₃-O(R⁵³)₂, BF₃-S(R⁵³)₂, BCl₃-O(R⁵³)₂ o BCl₃-S(R⁵³)₂ in cui ogni R⁵³ è indipendentemente (C₁-C₈) alchile, (C₁-C₈) alchile sostituito, (C₂-C₈)alchenile, (C₂-C₈) alchenile sostituito, (C₂-C₈)alchinile, (C₂-C₈) alchinile susti-

tuito, (C₆-C₂₀)arile, (C₆-C₂₀) arile sostituito, C₂-C₂₀ eterociclicile, C₂-C₂₀ eterociclicile sostituito, C₇-C₂₀, arilachile, o C₇-C₂₀ arilalchile sostituito; in cui ogni (C₁-C₈)alchile, (C₂-C₈)alchenile, (C₂-C₈)alchinile o (C₁-C₈)alchile di ogni R⁵³ è indipendentemente, opzionalmente sostituito con uno o più alogeni e in cui uno o più degli atomi di carbonio non terminali di ognuno di detti (C₁-C₈)alchile è opzionalmente sostituito con -O- o -S(O)_n-; o due R⁵³ quando presi insieme all'ossigeno a cui sono entrambi attaccati formano un anello eterociclico da 3 a 7 membri in cui un atomo di carbonio di detto anello eterociclico può opzionalmente essere sostituito con -O- o -S(O)_n-. L'acido di Lewis è BF₃-O(R⁵³)₂ e R⁵³ è (C₁-C₈)alchile. L'acido di Lewis comprende R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃ in cui R⁵⁷ è sostituito con uno o più alogeni ed è (C₁-C₈)alchile o (C₁-C₈) alchile sostituito. L'acido di Lewis è R⁵⁷S(O)₂OSi(CH₃)₃ e R⁵⁷ è (C₁-C₈)alchile sostituito con tre o più atomi di fluoro. L'acido di Lewis è trimetilsililtriflato. L'acido di Lewis comprende un metallo di transizione o suo sale. L'acido di Lewis comprende titanio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende TiCl₄. L'acido di Lewis comprende un lantanide o un suo sale. L'acido di Lewis comprende scandio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende vanadio

o un suo sale. L'acido di Lewis comprende stagno o un suo sale. L'acido di Lewis comprende SnCl_4 . L'acido di Lewis comprende zinco o un suo sale. L'acido di Lewis comprende ZnCl_2 . L'acido di Lewis comprende samario o un suo sale. L'acido di Lewis comprende nichel o un suo sale. L'acido di Lewis comprende rame o un suo sale. L'acido di Lewis comprende alluminio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende oro o un suo sale. L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di zinco. L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di indio(III), l'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di scandio(III). L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di ittrio(III).

In un'altra forma di realizzazione del metodo di preparazione di un composto di formula IVb, R^{16} di formula IVb è $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{58}$ o $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{58}$. Ulteriori aspetti indipendenti di questa forma di realizzazione sono:

(a) R^1 è H. R^1 è CH_3 .

(b) R^8 è $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 è OR^{11} . R^8 è SR^{11} .

(c) R^9 è H. R^9 è $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 è SR^{11} .

(d) R^2 è OR^{44} . R^2 è F. Ogni R^4 e R^2 è indipendentemente OR^{44} . R^2 è OR^{44} e R^2 è F. R^4 è OR^{44} , R^2 è F e R^{44} è $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^4 è OR^{44} , R^{2b} è F e R^{44} è $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ in cui R^{45} è fenile o fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. R^2 è

OR⁴⁴ in cui R⁴⁴ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile. R² è OR⁴⁴ in cui R⁴⁴ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile sostituito. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui ogni R⁴⁴ è indipendentemente C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile o fenile sostituito. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui ogni R⁴⁴ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui ogni R⁴⁴ è CH₂R⁴⁶ e ogni R⁴⁶ è fenile indipendentemente sostituito. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -C(R⁵⁹)₂-. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -C(CH₃)₂-. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)-. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴, in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴ è OR⁴⁴ in cui R⁴⁴ è C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, R⁴⁶ è fenile o fenile sostituito e R² è F. R⁴ è H.

(e) R⁴⁷ è C(O)R⁴⁵. R⁴⁷ è C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile. R⁴⁷ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile sostituito. R⁴⁷ è C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ e ogni R⁴⁵ e R⁴⁶ è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₃. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₂(*t*-butile) in cui ogni R⁴³ è CH₃. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₂(*t*-butile) in cui ogni R⁴³ è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è tetraidro-2*H*-piran-2-ile. R⁴⁷ è C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ in cui ogni R⁴⁵ e R⁴⁶ è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₃ e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i

due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è tetraidro-2H-piran-2-ile e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $C(O)R^{45}$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ in cui ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $Si(R^{43})_3$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è tetraidro-2H-piran-2-ile e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $C(O)R^{45}$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi

insieme sono $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ in cui R^{45} è fenile o fenile sostituito e R^2 è F.

(f) Il reagente cianuro è $(\text{R}^{43})_3\text{SiCN}$. Il reagente cianuro è $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Il reagente cianuro è $\text{R}^{45}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. Il reagente cianuro è $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. Il reagente cianuro è $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$ in cui R^{43} è (C_1-C_8) alcossi o (C_1-C_8) alcossi sostituito.

(g) L'acido di Lewis comprende boro. L'acido di Lewis comprende BF_3 o BCl_3 . L'acido di Lewis è $\text{BF}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BF}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$ o $\text{BCl}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$ in cui ogni R^{53} è indipendentemente (C_1-C_8) alchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchenile sostituito, (C_2-C_8) alchinile, (C_2-C_8) alchinile sostituito, C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, C_2-C_{20} eterociclicile, C_2-C_{20} eterociclicile sostituito, C_7-C_{20} arilachile, o C_7-C_{20} arilalchile sostituito; in cui ogni (C_1-C_8) alchile, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchinile o arile (C_1-C_8) alchile di ogni R^{53} è indipendentemente, opzionalmente sostituito con uno o più alogeni e in cui uno o più degli atomi di carbonio non terminali di ognuno di detti (C_1-C_8) alchile è opzionalmente sostituito con $-\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{O})_n-$; o due R^{53} quando presi insieme all'ossigeno a cui sono entrambi attaccati formano un anello eterociclico da 3 a 7 membri in cui un

atomo di carbonio di detto anello eterociclico può opzionalmente essere sostituito con $-O-$ o $-S(O)_n-$. L'acido di Lewis è $BF_3-O(R^{53})_2$ e R^{53} è (C_1-C_8) alchile. L'acido di Lewis comprende $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ in cui R^{57} è sostituito con uno o più alogeni ed è (C_1-C_8) alchile o alchile (C_1-C_8) sostituito. L'acido di Lewis è $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ e R^{57} è (C_1-C_8) alchile sostituito con tre o più atomi di fluoro. L'acido di Lewis è trimetilsililtriflato. L'acido di Lewis comprende un metallo di transizione o suo sale. L'acido di Lewis comprende titanio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende $TiCl_4$. L'acido di Lewis comprende un lantanide o un suo sale. L'acido di Lewis comprende scandio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende vanadio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende stagno o un suo sale. L'acido di Lewis comprende $SnCl_4$. L'acido di Lewis comprende zinco o un suo sale. L'acido di Lewis comprende $ZnCl_2$. L'acido di Lewis comprende samario o un suo sale. L'acido di Lewis comprende nichel o un suo sale. L'acido di Lewis comprende rame o un suo sale. L'acido di Lewis comprende alluminio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende oro o un suo sale. L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di zinco. L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di indio(III), l'acido di Lewis comprende tri-

fluorometansolfonato di scandio(III). L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di ittrio(III).

(i) R^{58} è (C_1-C_8) alchile o alchile (C_1-C_8) sostituito. R^{58} è (C_1-C_8) alchile. R^{58} è metile.

E' previsto un metodo di preparazione di un composto di formula Vb in cui R^{56} è $-OC(O)R^{58}$ o $OC(O)OR^{58}$,

il metodo comprendendo:

(c) prevedere un composto di formula Vb in cui R^{56} è OH; e

(d) trattare il composto di formula Vb in cui R^{56} è OH con $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ in cui Y è selezionato tra alogeno, ciano, imidazol-1-ile; pirazol-1-ile, $-O-C(O)R^{58}$ o $-O-C(O)OR^{58}$;

formando così un composto di formula Vb in cui R^{56} è $-OC(O)R^{58}$ o $OC(O)OR^{58}$.

In una forma di realizzazione del metodo di preparazione di un composto di formula Vb in cui R^{56} è $OC(O)R^{58}$ o $OC(O)OR^{58}$, il rapporto in mole tra il composto di formula Vb in cui R^{56} è OH e $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ è da circa 1:1 a circa 1:10, preferibilmente da circa 1:1 a circa 1:6,5. Normalmente il composto di formula Vb in cui R^{56} è OH è trattato con $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ in un solvente aprotico quale, ma senza limitazione, piridina, THF o etere a circa da -30 a

circa 125°C da circa 30 minuti a circa 24 ore. In un aspetto di questa forma di realizzazione, Y è alogenno. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione Y è Cl. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione Y è ciano. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione Y è imidazol-1-ile. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione Y è pirazol-1-ile. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione Y è -O-C(O)R⁵⁸. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione Y è -O-C(O)OR⁵⁸. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione R⁵⁸ è C₁-C₆ alchile. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione R⁵⁸ è CH₃. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione R⁵⁸ è C₁-C₆ alchile e Y è -O-C(O)R⁵⁸. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, R⁵⁸ è CH₃ e Y è -O-C(O)R⁵⁸.

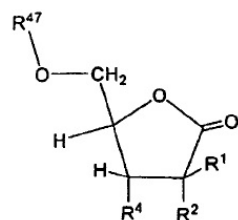
La reazione del composto di formula Vb in cui R⁵⁶ è OH con YC(O)R⁵⁸ o YC(O)OR⁵⁸ può essere catalizzata o accelerata in presenza di una base adatta. Esempi non limitativi di basi adatte includono trietilammina, diisopropilettilammina, piridina, 4-dimetilamminopiridina, DBU, NaH e KH. Il rapporto in mole tra YC(O)R⁵⁸ o YC(O)OR⁵⁸ e la base è tipicamente da circa 1:1 a 1:4.

E' previsto un metodo di preparazione di un com-

posto di formula V in cui R^{56} è OH,

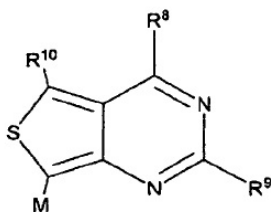
il metodo comprendendo:

(e) prevedere un composto di formula VI:



Formula VI

(f) trattare un composto di formula VI con un composto organometallico di formula VII:

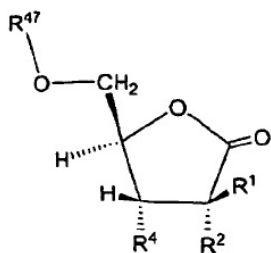


Formula VII

in cui M è MgX^3 o Li e X^3 è alogeno;

formando così un composto di formula V in cui R^{56} è OH.

In un'altra forma di realizzazione del metodo di preparazione di un composto di formula V in cui R^{56} è OH, il composto di formula V è la formula Vb in cui R^{56} è OH e il composto di formula VI è un composto di formula VIb:



Formula VIb

Ulteriori aspetti indipendenti di questa forma di realizzazione sono:

- (a) R^1 è H. R^1 è CH_3 .
- (b) R^8 è $NR^{11}R^{12}$. R^8 è OR^{11} . R^8 è SR^{11} .
- (c) R^9 è H. R^9 è $NR^{11}R^{12}$. R^9 è SR^{11} .
- (d) R^2 è OR^{44} . R^2 è F. Ogni R^4 e R^2 è indipendentemente OR^{44} . R^2 è OR^{44} e R^2 è F. R^4 è OR^{44} , R^2 è F e R^{44} è $C(O)R^{45}$. R^4 è OR^{44} , R^{2b} è F e R^{44} è $C(O)R^{45}$ in cui R^{45} è fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} , in cui R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui ogni R^{44} è indipendentemente $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui ogni R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui ogni R^{44} è CH_2R^{46} e ogni R^{46} è fenile indipendentemente sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(R^{59})_2-$. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$. Ciascun R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^4 è OR^{44} in cui R^{44} è $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} è fenile o fenile sostituito e R^2 è F. R^4 è H.
- (e) R^{47} è $C(O)R^{45}$. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o

fenile sostituito. R^{47} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. R^{47} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile sostituito. R^{47} è $\text{C}(R^{45})_2R^{46}$ e ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_3$. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 . R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R^{47} è tetraidro -2H-piran-2-ile. R^{47} è $\text{C}(R^{45})_2R^{46}$ in cui ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_3$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è tetraidro-2H-piran-2-ile e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{C}(\text{O})R^{45}$ e R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{C}(R^{45})_2R^{46}$ in cui ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{CH}(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_3$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{CH}(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito.

R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{CH}(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{CH}(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è tetraidro-2H-piran-2-ile e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{CH}(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{C}(\text{O})R^{45}$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{CH}(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{C}(\text{O})R^{45}$ in cui R^{45} è fenile o fenile sostituito e R^2 è F.

In un'altra forma di realizzazione del metodo di preparazione di un composto di formula Vb in cui R^{56} è OH, il composto di formula VII comprende i seguenti aspetti indipendenti:

(a) R^8 è $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 è OR^{11} . R^8 è SR^{11} .

(b) R^9 è H. R^9 è $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 è SR^{11} .

(c) Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alchile, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alchile, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alchile, arile $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alchile o $\text{Si}(R^{43})_3$; o R^{11} e R^{12} presi insieme all'azoto a cui sono entrambi attaccati formano un anello eterociclico a 3-7 membri o R^{11} e R^{12} presi insieme sono $-\text{Si}(R^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(R^{43})_2-$. Ogni R^{11} o R^{12} è

indipendentemente (C_1-C_8) alchile. Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente $Si(R^{43})_3$. Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente $Si(R^{43})_3$ in cui almeno due degli R^{43} sono CH_3 o fenile. Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente $Si(CH_3)_3$. Ogni R^{11} e R^{12} di $NR^{11}R^{12}$ è indipendentemente selezionato da $Si(R^{43})_3$ o R^{11} e R^{12} di $NR^{11}R^{12}$ presi insieme sono $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Ogni R^{11} e R^{12} di $NR^{11}R^{12}$ è indipendentemente selezionato da $Si(R^{43})_3$ o R^{11} e R^{12} di $NR^{11}R^{12}$ presi insieme sono $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; e ogni R^{43} è metile.

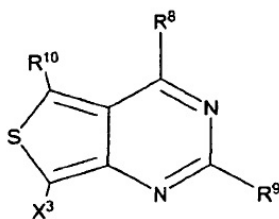
(d) M è MgX_3 . M è Li.

Normalmente, il metodo di preparare un composto di formula Vb in cui R^{56} è OH è eseguito in un solvente aprotico adatto da circa -100 a circa $50^\circ C$ per circa da 5 minuti a 24 ore. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono THF, diossano ed etere. Più tipicamente, il solvente adatto è THF e la temperatura preferita è da circa -78 a $0^\circ C$. Il rapporto in mole tra il composto di formula VII e il composto di formula VIb è di circa da 1:2 a 2:1; preferibilmente di circa 1:1.

E' previsto un metodo di preparazione di un composto di formula VII in cui M è Mgx^3 o Li e X^3 è alogeno,

il metodo comprendendo:

(g) prevedere un composto di formula VIII:



Formula VIII

in cui X^3 è Cl, Br o I e

(h) trattare il composto di formula VIII con un reagente organometallico comprendente un composto organomagnesio o organolitio;

formando così un composto di formula VII.

In un'altra forma di realizzazione, il metodo di preparazione di un composto di formula VII da un composto di formula VIII comprende i seguenti aspetti indipendenti.

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

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

(c) Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente (C_1-C_8) alchile, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alchile, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alchile, arile (C_1-C_8) alchile o $Si(R^{43})_3$; o R^{11} e R^{12} presi insieme all'atomo di azoto cui sono legati entrambi formano un anello eterociclico da 3 a 7 membri; o R^{11} e R^{12} presi insieme sono $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente (C_1-C_8) alchile. Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente $Si(R^{43})_3$. Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente $Si(R^{43})_3$ in cui almeno due degli R^{43} sono CH_3 o

fenile. Ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Ogni R^{11} e R^{12} di $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ è indipendentemente selezionato tra $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ o R^{11} e R^{12} di $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ presi insieme sono $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$. Ogni R^{11} e R^{12} di $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ è indipendentemente selezionato tra $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ o R^{11} e R^{12} di $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, presi insieme sono $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$; e ogni R^{43} è metile.

(d) X^3 è Cl. X^3 è Br. X^3 è I.

In un'altra forma di realizzazione, il metodo di preparare un composto di formula VII trattando un composto di formula VIII con un reagente organometallico comprende l'uso di un composto organomagnesio. Normalmente, la reazione di transmetallazione è effettuata in un solvente aprotico adatto a circa da -78 a circa 50°C per circa da 5 minuti a 24 ore. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono THF, diossano ed etere. In una forma di realizzazione, il rapporto in mole tra il composto di formula VIII e il composto di organomagnesio è di circa da 1:1 a circa 1:3, preferibilmente circa 1:2. In una forma di realizzazione, il composto di organomagnesio comprende un achilmagnesio cloruro, bromuro o ioduro. In un'altra forma di realizzazione, il composto di organomagnesio comprende 2-propilmagnesio cloruro. In una forma di realizzazione, il composto

di organomagnesio comprende un alchilmagnesio cloruro, bromuro o ioduro e litiocloruro. In un'altra forma di realizzazione, il composto di organomagnesio comprende 2-propilmagnesio cloruro e litiocloruro. In un'altra forma di realizzazione, il composto di organomagnesio è 2-propilmagnesio cloruro e litiocloruro in circa un rapporto in mole di circa 1:1. In una forma di realizzazione preferita, il composto di organomagnesio comprende 2-propilmagnesio cloruro e litiocloruro in un rapporto in mole 1:1 e X³ di formula VIII è Br o I.

In un'altra forma di realizzazione, il metodo di preparazione di un composto di formula VII trattando un composto di formula VIII con un reagente organometallico, il composto di formula VIII può essere trattato con più di un composto di organomagnesio. Questa procedura sarebbe preferibile quando il composto di formula VIII comprende un sostituente con un idrogeno acido. Esempi non limitativi dei sostituenti con idrogeni acidi sono NH₂, OH, SH, NH(C₁-C₆ alchile) e simili. Un esperto nel ramo riconoscerà che il gruppo idrogeno acido del sostituente del composto di formula VIII consumerà un equivalente in mole del composto di organomagnesio. Il composto di organomagnesio consumato può essere diverso dal composto di organoma-

gneseo che produce la reazione di transmetallazione. Ad esempio, ma non in modo limitativo, trattare il composto di formula VIII con circa un equivalente in mole di metilmagnesio cloruro neutralizzerebbe un idrogeno acido di $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alchile})$, OH , o sostituente SH formando un sale di magnesio e il gruppo X^3 (gruppo Cl , Br , o I) del composto di formula VIII potrebbe essere transmetallato con un altro composto di organomagnesio quale 2-propilmagnesio cloruro o 2-propilmagnesio cloruro e litiocloruro. Similmente, se sono presenti idrogeni acidi aggiuntivi, una ulteriore quantità pressoché equivalente di composto di organomagnesio sarebbe necessaria per neutralizzare ogni idrogeno acido aggiuntivo, ad esempio, ogni sostituente NH_2 aggiuntivo richiederebbe circa due equivalenti aggiuntivi di composto di organomagnesio. Normalmente le reazioni di transmetallazione di questo aspetto sono effettuate in un solvente aprotico adatto a circa da -78 a circa 50°C per circa da 5 minuti a 24 ore. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono THF, diossano ed etere.

In una forma di realizzazione, il composto di formula VII è preparato trattando il composto di formula VIII con circa un equivalente in mole di un primo composto di organomagnesio per ogni idrogeno acido

in un sostituente seguito da trattamento con un secondo composto di organomagnesio per transmetallare il gruppo X^3 di formula VIII. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il rapporto in mole tra il primo composto di organomagnesio e ogni idrogeno acido in un sostituente di una molecola di formula VIII è da circa 1:1 a circa di 1,4 e il rapporto in mole tra il secondo composto di organomagnesio e il composto di formula VIII è da circa 1:0,8 a circa 1:2. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il primo composto di organomagnesio comprende un alchilmagnesio cloruro, bromuro o ioduro. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il primo composto di organomagnesio comprende metilmagnesio cloruro. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il secondo composto di organomagnesio comprende un alchilmagnesio cloruro, bromuro o ioduro. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il secondo composto di alchilmagnesio comprende 2-propilmagnesio cloruro. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il secondo composto di organomagnesio comprende un alchilmagnesio cloruro, bromuro o ioduro e litiocloruro. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il secondo composto di organomagnesio è 2-propilmagnesio

cloruro e litiocloruro in un rapporto in mole di 1:1. In un aspetto preferito di questa forma di realizzazione, il primo composto di organomagnesio è metilmagnesio cloruro e il secondo composto di organomagnesio comprende 2-propilmagnesio cloruro. In un altro aspetto preferito di questa forma di realizzazione, il primo composto di organomagnesio è metilmagnesio cloruro e il secondo composto di organomagnesio è 2-propilmagnesio cloruro e litiocloruro in un rapporto in mole di 1:1. In un altro aspetto preferito di questa forma di realizzazione, il primo composto di organomagnesio è metilmagnesio cloruro, il secondo composto di organomagnesio è 2-propilmagnesio cloruro e litiocloruro in un rapporto in mole di circa 1:1 e X^3 di formula VIII è Br o I. In un altro aspetto preferito di questa forma di realizzazione, il primo composto di organomagnesio è metilmagnesio cloruro, il secondo composto di organomagnesio è 2-propilmagnesio cloruro e litiocloruro in un rapporto in mole di circa 1:1, X^3 di formula VIII è Br o I e R^8 è NH_2 .

I sali di magnesio dei sostituenti di formula VIII descritti precedentemente possono essere convertiti in una forma protetta del sostituente quale, ma senza limitazione, un sostituente silile protetto. Successivamente, il gruppo X^3 (il gruppo Cl, Br, o I)

del composto di formula VIII può essere transmetallato con lo stesso o un diverso composto di organomagnesio quale 2-propilmagnesio cloruro o 2-propilmagnesio cloruro e litiocloruro. Allo stesso modo, se sono presenti idrogeni acidi aggiuntivi, una quantità aggiuntiva di circa un equivalente di composto di organomagnesio sarebbe necessaria a neutralizzare ogni idrogeno aggiuntivo acido, ad esempio ogni sostituente NH_2 aggiuntivo richiederebbe circa due equivalenti aggiuntivi di composto di organomagnesio e i sali di magnesio risultanti potrebbero essere convertiti in gruppi di protezione quali, ma senza limitazione, gruppi di protezione sililici. Esempi non limitativi dei risultati sostituenti protetti sarebbero $\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{SSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3][\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alchile}]$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2 \text{Si}(\text{R}^{43})_2]$ e $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3]_2$. Tutti tali intermedi con sostituenti protetti rientrano nella portata della presente invenzione. Esempi non limitativi di reagenti di sililazione per convertire il sale di magnesio intermedio dei sostituenti in sostituenti protetti includono $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{X}^3$ e $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$; più in particolare $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{Cl}$ e $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$; e in modo del tutto particolare $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ e $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$. Questi reagenti di si-

lilazione potrebbero essere presenti prima dell'addizione dell'agente organometallico iniziale se la temperatura della reazione è controllata sufficientemente oppure possono essere aggiunti dopo conversione del sostituente in sale di magnesio. Normalmente, la conversione dei sostituenti di formula VIII con idrogeni acidi in sostituenti protetti è effettuata in un solvente aprotico adatto a circa da -78 a circa 50°C per circa da 5 minuti a 24 ore. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono THF, diossano ed etere.

In una forma di realizzazione, il composto di formula VII è preparato trattando il composto di formula VIII comprendente sostituenti con idrogeni acidi con circa un equivalente in mole di un primo composto di organomagnesio per ogni idrogeno acido in un sostituente, trattamento con circa 1-1,4 equivalenti di reagente del gruppo di protezione per ogni idrogeno acido e trattamento con 1-2 equivalenti dello stesso o di un diverso composto di organomagnesio per trammetallare il gruppo X³ di formula VIII.

In un'altra forma di realizzazione, il composto di formula VII è preparato trattando una miscela del composto di formula VIII e circa 1-1,4 equivalenti di reagente di gruppo di protezione per idrogeno acido

nella formula VIII con circa 1-1,4 equivalenti di un primo composto di organomagnesio per ogni idrogeno acido in un sostituente, seguito da trattamento con 1-2 equivalenti aggiuntivi di un composto di organomagnesio uguale o diverso per transmetallare il gruppo X^3 di formula VIII.

In un'altra forma di realizzazione, il composto di formula VII è preparato trattando una miscela del composto di formula VIII e circa 1-1,4 equivalenti del reagente di protezione per idrogeno acido nella formula VIII con circa 1-1,4 equivalenti di un composto di organomagnesio per ciascun idrogeno acido in un sostituente e 1-2 equivalenti aggiuntivi di un composto di organomagnesio per transmetallare il gruppo X^3 di formula VIII. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione X^3 di formula VIII è Br o I e R^8 di formula VIII è NH_2 .

In un'altra forma di realizzazione, il metodo di preparazione di un composto di formula VII in cui M è Li comprende trattare un composto di formula VIII con un composto di organolitio. Normalmente, la reazione di transmetallazione è effettuata in un solvente aprotico adatto da -100 a circa 20°C per circa da 5 minuti a 24 ore. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono THF ed etere. In un aspetto

di questa forma di realizzazione, il rapporto in mole tra il composto di formula VIII e il composto di organolitio è di circa da 1:1 a circa 1:3, preferibilmente di circa 1:1,4. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende un composto di alchillitio. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende n-butillitio. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende iso-butillitio. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende terz-butillitio. In un aspetto preferito di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende un composto di alchillitio e X^3 di formula VIII è Br o I.

In un'altra forma di realizzazione in cui il composto di formula VII è preparato trattando un composto di formula VIII con un composto di organolitio, il composto di formula VIII può essere trattato con più di un equivalente molare del composto di organolitio. Questa procedura sarebbe preferibile quando il composto di formula V è formato da un sostituente con un idrogeno acido. Esempi non limitativi dei sostituenti con idrogeni acidi sono NH_2 , OH, SH, $NH(C_1-C_6 \text{ alchile})$ e simili. Un esperto nel ramo riconoscerà

che il gruppo di idrogeno acido del sostituente del composto di formula VIII consumerà un equivalente molare del composto di organolitio. Ad esempio, ma non in modo limitativo, trattare il composto di formula V con circa un equivalente molare del composto di organolitio neutralizzerebbe un idrogeno acido di $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alchile})\text{OH}$, o del sostituente SH formando un sale di litio e il gruppo X^3 (gruppo Cl , Br , o I) del composto di formula VIII può essere transmetallato con un altro equivalente molare di composto di organolitio. Similmente, se ulteriori idrogeni acidi sono presenti, sarebbe necessaria un'alta quantità pressoché equivalente del composto di organolitio per neutralizzare ogni idrogeno acido aggiuntivo, ad esempio, ogni ulteriore sostituente NH_2 richiederebbe circa due equivalenti aggiuntivi di composto di organolitio. Tipicamente, le reazioni di transmetallazione di questo aspetto sono effettuate in un solvente aprotico adatto da circa -100 a circa 20°C per da circa 5 minuti a 24 ore. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono THF, diossano e etere. In un aspetto di questa forma di realizzazione, il rapporto in mole tra il composto di organolitio e ogni idrogeno acido in un sostituente di una molecola di formula VIII è da circa 1:1 a circa 1:1,4 e il rapporto in mole del-

la quantità aggiuntiva tra il composto di organolitio e il composto di formula VIII è da circa 1:0,8 a circa 1:1,4. In un ulteriore aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende un composto di alchillitio. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende n-butillitio. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende iso-butillitio. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende terz-butillitio. In un aspetto preferito di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende un composto (C₁-C₆)alchillitio e X³ di formula VIII è Br o I.

I sali di litio dei sostituenti di formula VIII precedentemente descritti possono essere convertiti in una forma protetta di un sostituito quale, ma senza limitazione, un sostituito sililprotetto. Successivamente, il gruppo X³ (gruppo Cl, Br, o I) del composto di formula VIII può essere transmetallato con uno stesso o diverso composto di organolitio. Similmente, se sono presenti ulteriori idrogeni acidi, un'ulteriore quantità pressoché equivalente di composto di organolitio sarebbe necessaria per neutralizzare ogni idrogeno acido aggiuntivo, ad esempio ogni

sostituente NH_2 aggiuntivo richiederebbe circa due equivalenti aggiuntivi di un composto di organolitio e i sali di litio risultanti potrebbero essere convertiti in gruppi di protezione quali, ma senza limitazione i gruppi di protezione silile. Esempi non limitativi dei sostituenti protetti risultanti sarebbero $\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{SSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3][\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alchile}]$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2]$ e $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3]_2$. Tutti tali intermedi con sostituenti protetti rientrano nella portata della presente invenzione. Esempi non limitativi di reagenti di sililazione per convertire il sale di litio intermedio dei sostituenti in sostituenti protetti includono $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{X}^3$ e $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, più in particolare $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{Cl}$ e $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, e in modo del tutto particolare $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ e $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$. Questi reagenti di sililazione possono essere presenti prima dell'aggiunta dell'agente organometallico iniziale se la temperatura della reazione è sufficientemente controllata oppure possono essere aggiunti dopo la conversione del sostituente in sale di litio.

Normalmente, la conversione di sostituenti di formula VIII con idrogeni acidi in sostituenti protetti è effettuata in un solvente protico adatto da

circa -100 a circa 20°C per circa 5 minuti da circa 5 minuti a 24 ore. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono THF, diossano ed etere.

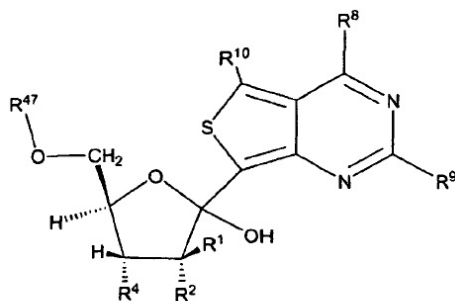
In una forma di realizzazione, il composto di formula VII è preparato trattando il composto di formula VIII comprendente sostituenti con idrogeni acidi con circa 1-1,4 equivalenti molarli di un composto di organolitio per ogni idrogeno acido in un sostituen- te, trattamento con circa 1-1,4 equivalenti di rea- gente del gruppo di protezione per ogni idrogeno aci- do e trattamento con 1-1,4 equivalenti dello stesso o di un diverso composto di organolitio per transmet- tallare il gruppo X³ di formula VIII.

In un'altra forma di realizzazione il composto di formula VII è preparato trattando una miscela del composto di formula VIII e circa 1-1,4 equivalenti di reagente del gruppo di protezione per idrogeno acido in formula VIII con circa 1-1,4 equivalenti di un primo composto di organolitio per ogni idrogeno acido in un sostituen- te, seguito da trattamento con 1-1,4 equivalenti dello stesso o di un diverso composto di organolitio per transmetallare il gruppo X³ di formula VIII.

In un'altra forma di realizzazione il composto di formula VII è preparato trattando una miscela del

composto di formula VIII e circa 1-1,4 equivalenti del reagente di protezione per idrogeno acido in formula VIII con circa 1-1,4 equivalenti di un composto di organolitio per ogni idrogeno acido in un sostituito e ulteriori 1-1,4 equivalenti di composto di organolitio per transmetallare il gruppo X^3 di formula VIII. In un altro aspetto di questa forma di realizzazione X^3 di formula VIII è Br o I, e R^8 di formula VIII è NH_2 . In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende un composto di alchillitio. In un'altra forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende n-butillitio. In un'altra forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende iso-butillitio. In un'altra forma di realizzazione, il composto di organolitio comprende terz-butillitio. In una forma di realizzazione preferita, il composto di organolitio comprende un composto di (C_1-C_6) alchillitio e X^3 di formula VIII è Br o I. In un'altra forma di realizzazione, il reagente del gruppo di protezione è un reagente di sililazione. In un'altra forma di realizzazione, il reagente del gruppo di protezione è $ClSi(R^{43})_3$ o $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$. In un'altra forma di realizzazione il gruppo di reagente è $ClSi(CH_3)_3$ o $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$.

E' previsto un composto utile per la sintesi di un composto antivirale di formula Ib rappresentato dalla formula IX:



Formula IX

o un suo sale o estere accettabile;

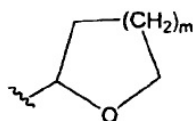
in cui:

R¹ è H, (C₁-C₈)alchile, (C₄-C₈)carbociclilalchile, (C₄-C₈) alchile sostituito, (C₂-C₈)alchenile, (C₂-C₈) alchenile sostituito, (C₂-C₈) alchinile, (C₂-C₈) alchinile sostituito o arile(C₁-C₈)alchile;

ogni R² o R⁴ è indipendentemente H, F o OR⁴⁴;

ogni R⁴³ è indipendentemente (C₁-C₈)alchile, (C₁-C₈) alchile sostituito, C₆-C₂₀ arile, C₆-C₂₀ arile sostituito, C₂-C₂₀ eterociclile, C₂-C₂₀ eterociclile sostituito, C₇-C₂₀ arialchile, C₇-C₂₀ arialchile sostituito, (C₁-C₈)alcossi, o (C₁-C₈) alcossi sostituito;

ogni R⁴⁴ o R⁴⁷ è indipendentemente -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ oppure

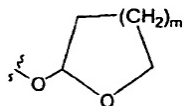


o uno qualsiasi di R⁴⁴ o R⁴⁷ quando presi insieme

sono $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

ogni R^{55} è indipendentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$

o



ogni R^{45} , R^{58} o R^{59} è indipendentemente H, (C_1-C_8) alchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchenile sostituito, (C_2-C_8) alchinile, (C_2-C_8) alchinile sostituito, C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, C_2-C_{20} eterociclile, C_2-C_{20} eterociclile sostituito, C_7-C_{20} arilalchile o C_7-C_{20} arilalchile sostituito;

ogni R^{46} è indipendentemente C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, o opzionalmente eteroarile sostituito;

ogni R^a è indipendentemente H, (C_1-C_8) alchile, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchinile, arile (C_1-C_8) alchile, (C_4-C_8) carbocicclilalchile, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

ogni X^{42} è O o CH_2 ;

ogni m è 1 o 2;

ogni n è indipendentemente 0, 1 o 2;

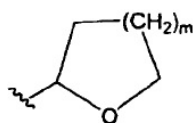
in cui:

R^1 è H, (C_1-C_8) alchile, (C_4-C_8) carbocicclilalchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchenile sostituito, (C_2-C_8) alchinile, (C_2-C_8) alchinile sostituito, o aril (C_1-C_8) alchile;

ogni R^2 o R^4 è indipendentemente H, F o OR^{44} ;

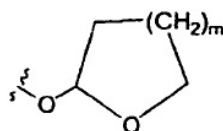
ogni R^{43} è indipendentemente (C_1-C_8) alchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, C_2-C_{20} eterocicclile, C_2-C_{20} eterocicclile sostituito, C_7-C_{20} arilalchile, C_7-C_{20} arialchile sostituito, (C_1-C_8) alcossi, o (C_1-C_8) alcossi sostituito;

ogni R^{44} o R^{47} è indipendentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



o due qualsiasi di R^{44} o R^{47} , quando presi insieme sono $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

ogni R^{55} è indipendentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $C(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ o



ogni R^{45} , R^{58} o R^{59} è indipendentemente H, (C_1-C_8) alchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchenile sostituito, (C_2-C_8) alchinile, (C_2-C_8) alchinile sostituito, C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, C_2-C_{20} eterocicclile, C_2-C_{20} eterocicclile

sostituito, C₇-C₂₀ arilalchile o C₇-C₂₀ arilachile sostituito;

ogni R⁴⁶ è indipendentemente C₆-C₂₀ arile, C₆-C₂₀ arile sostituito o eteroarile opzionalmente sostituito;

ogni R^a è indipendentemente H, (C₁-C₈)alchile, (C₂-C₈) alchenile, (C₂-C₈) alchinile, aril(C₁-C₈)alchile, (C₄-C₈)carbociclilalchile, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;

ogni X⁴² è O o CH₂;

ogni m è 1 o 2;

ogni n è indipendentemente 0, 1, o 2;

ogni R⁸, R⁹ o R¹⁰ è indipendentemente H, alogeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

ogni R¹¹ o R¹² è indipendentemente H, (C₁-C₈)alchile, (C₂-C₈)alchenile, (C₂-C₈)alchinile, (C₃-C₈)carbociclile, (C₄-C₈)carbociclilalchile, arile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito, -C(=O)(C₁-C₈)alchile, -S(O)_n(C₁-C₈)alchile, arile(C₁-C₈)alchile o Si(R³)₃; o R¹¹ e R¹² presi insieme ad un azoto a cui sono entrambi attaccati formano un anello eterociclico da 3 a 7 membri in cui qualsiasi

atomo di carbonio di detto anello eterociclico può opzionalmente essere sostituito con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; o R^{11} e R^{12} presi insieme sono $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; e

in cui ogni (C_1-C_8) alchile, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchinile o aril (C_1-C_8) alchile di ogni R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} o R^{12} è, indipendentemente, opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, ossidrile, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; e in cui uno o più degli atomi di carbonio non terminali di ognuno di detto (C_1-C_8) alchile è opzionalmente sostituito con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^8-$.

Ulteriori forme di realizzazione indipendenti di formula IX sono:

(a) R^1 è H. R^1 è CH_3 .

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

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

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

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

(d) R^2 è OR^{44} . R^2 è F. Ogni R^4 e R^2 è indipendentemente OR^{44} . R^2 è OR^{44} e R^2 è F. R^4 è OR^{44} , R^2 è F e R^{44} è $C(O)R^{45}$. R^4 è OR^{44} , R^{2b} è F e R^{44} è $C(O)R^{45}$ in cui R^{45} è fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile sostituito. Ciascun R^4 e R^2 è

OR⁴⁴ in cui ogni R⁴⁴ è indipendentemente C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile o fenile sostituito. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui ogni R⁴⁴ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui ogni R⁴⁴ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile indipendentemente sostituito. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -C(R⁵⁹)₂-. Ciascun R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -C(CH₃)₂-. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)-. Ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴ è OR⁴⁴ in cui R⁴⁴ è C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, R⁴⁶ è fenile o fenile sostituito e R² è F. R⁴ è H.

(e) R⁴⁷ è C(O)R⁴⁵. R⁴⁷ è C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile. R⁴⁷ è CH₂R⁴⁶ e R⁴⁶ è fenile sostituito. R⁴⁷ è C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ e ogni R⁴⁵ e R⁴⁶ è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₃. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₂(*t*-butile) in cui ciascun R⁴³ è CH₃. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₂(*t*-butile) in cui ogni R⁴³ è indipendentemente fenile, o fenile sostituito. R⁴⁷ è tetraidro-2*H*-piran-2-ile. R⁴⁷ è C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ in cui ogni R⁴⁵ e R⁴⁶ è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₃ e R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₂(*t*-butile) in cui ogni R⁴³ è CH₃ e ciascun R⁴ e R² è OR⁴⁴

in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ciascun R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ciascun R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è tetraidro-2*H*-piran-2-ile e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $C(O)R^{45}$ e ciascun R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ in cui ciascun R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ciascun R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $Si(R^{43})_3$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $Si(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ciascun R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ciascun R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è tetraidro-2*H*-piran-2-ile e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile, o fenile sostituito. R^{47} è $C(O)R^{45}$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile, o fenile sostituito. R^{47} è $C(O)R^{45}$ in cui R^{45} è

fenile o fenile sostituito e R^2 è F.

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

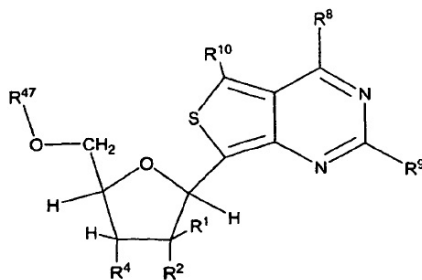
(g) R^1 è H e R^8 è OR^{11} . R^1 è H e R^8 è OH. R^1 è CH_3 e R^8 è OR^{11} . R^1 è CH_3 e R^8 è OH.

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

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

(j) R^1 è H e R^8 e R^9 sono indipendentemente SR^{11} . R^1 è CH_3 e R^8 e R^9 sono indipendentemente SR^{11} .

In un'altra forma di realizzazione, il composto di formula IX è selezionato dal gruppo costituito da



Formula X

o un sale o estere accettabile;

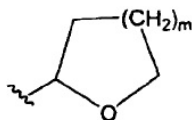
in cui:

R^1 è H, (C_1-C_8) alchile, (C_4-C_8) carbocicclilalchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchenile sostituito, (C_2-C_8) alchinile, (C_2-C_8) alchinile sostituito, o arile (C_1-C_8) alchile;

ogni R^2 o R^4 è indipendentemente H, F o OR^{44} ;

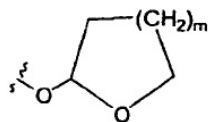
ogni R^{43} è indipendentemente (C_1-C_8) alchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, C_2-C_{20} eterocicclile, C_2-C_{20} eterocicclile sostituito, C_7-C_{20} arilalchile, C_7-C_{20} arilalchile sostituito, (C_1-C_8) alcossi, o (C_1-C_8) alcossi sostituito;

ogni R^{44} o R^{47} è indipendentemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



o due qualsiasi tra R^{44} o R^{47} quando presi insieme sono $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

ogni R^{55} è indipendentemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$



ogni R^{45} , R^{58} o R^{59} è indipendentemente H, (C_1-C_8) alchile, (C_1-C_8) alchile sostituito, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchenile sostituito, (C_2-C_8) alchinile, (C_2-C_8) alchinile sostituito, C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, C_2-C_{20} eterociclile, C_2-C_{20} eterociclile sostituito, C_7-C_{20} arilalchile o C_7-C_{20} arilalchile sostituito;

ogni R^{46} è indipendentemente C_6-C_{20} arile, C_6-C_{20} arile sostituito, o opzionalmente eteroarile sostituito;

ogni R^a è indipendentemente H, (C_1-C_8) alchile, (C_2-C_8) alchenile, (C_2-C_8) alchinile, arile (C_1-C_8) alchile, (C_4-C_8) carbocicclilalchile, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

ogni X^{42} è O o CH_2 ;

ogni m è 1 o 2;

ogni n è indipendentemente 0, 1 o 2;

ogni R^8 , R^9 o R^{10} è indipendentemente H, alogeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;

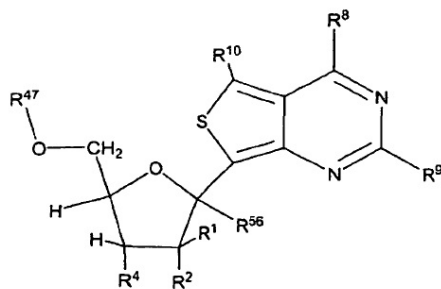
ogni R^{11} o R^{12} è indipendentemente H, (C_1-C_8) al-

chile, (C₂-C₈) alchenile, (C₂-C₈)alchinile, (C₃-C₈) carbociclile, (C₄-C₈)carbociclilalchile, arile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito -C(=O)(C₁-C₈) alchile, -S(O)_n(C₁-C₈)alchile, arile(C₁-C₈)alchile o Si(R³)₃; o R¹¹ e R¹² presi insieme ad un azoto a cui sono entrambi attaccati formano un anello eterociclico da 3 a 7 membri in cui uno qualsiasi degli atomi di carbonio di detto anello eterociclico può opzionalmente essere sostituito con -O-, -S(O)_n- o -NR^a-; o R¹¹ e R¹² presi insieme sono -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-;

in cui ogni (C₁-C₈) alchile, (C₂-C₈) alchenile, (C₂-C₈) alchinile, o arile (C₁-C₈) alchile di ogni R¹, R⁴³, R⁴⁵, R⁵⁸, R⁵⁹, R¹¹ o R¹² è, indipendentemente, opzionalmente sostituito da uno o più alogeno, ossidri- le, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; e in cui uno o più degli atomi di carbonio non terminali di ognuno di detto (C₁-C₈)alchile è opzionalmente sostituito con -O-, -S(O)_n- o -NR^a-;

detto metodo comprendendo:

(a) prevedere un composto di formula V



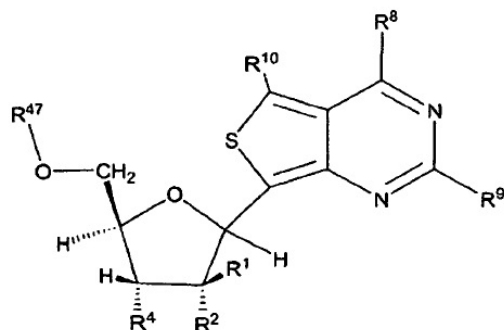
Formula V

in cui R^{56} è OH, $-OC(O)OR^{58}$ o $-OC(O)R^{58}$;

(b) trattare il composto di formula V con un acido di Lewis e un agente riducente che è $HSi(R^{43})_3$; formando così il composto di formula X.

I composti di formula X sono utili per la preparazione di composti antivirali di formula 1.

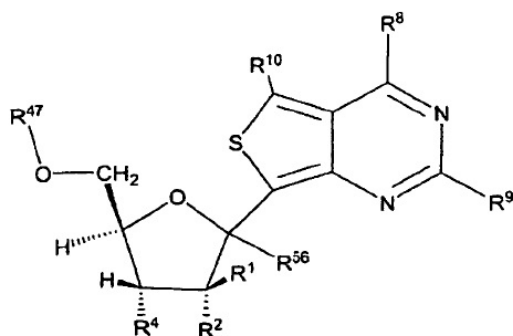
In una forma di realizzazione del metodo, il composto di formula X è la formula Xb.



Formula Xb

e

il composto di formula V è la formula Vb:



Tipicamente, il metodo di preparazione dei composti di formula Xb dalla formula Vb è effettuato in un solvente aprotico adatto a da circa -78 a 80°C per circa da 10 minuti a 7 giorni. Esempi non limitativi di solventi aprotici adatti includono CH₂Cl₂, acetonitrile, CH₂ClCH₂Cl o altri solventi idrocarburici. Più tipicamente, il metodo è effettuato da circa -78 a circa 25°C per da circa 3 ore a 7 giorni. Il rapporto in mole tra il composto di formula Vb e HSi(R⁴³)₃ è da circa 1:1 a 1:10, più tipicamente da circa 1:2 a 1:6. Il rapporto in mole tra il composto di formula Vb e l'acido di Lewis è da circa 1:0,1 a circa 1:10, più tipicamente da circa 1:1 a circa 1:6. Tipicamente il rapporto in mole tra l'acido di Lewis e HSi(R⁴³)₃ è da circa 0,1:1 a circa 1:10; preferibilmente circa 1:1.

La conversione del composto di formula Vb in un composto di formula Xb è favorita dagli acidi di Lewis. Molti acidi di Lewis possono favorire tale conversione compresi molti che sono disponibili in commercio. Esempi non limitativi di acidi di Lewis comprendenti boro che sono adatti a favorire tale conversione sono boro trifluoruro eterati di metile, etile, propile e butileteri, boro trifluoruro terzbutil metil eterato, boro trifluoruro e complesso di boro trifluoruro metil solfuro.

Esempi non limitativi di acidi di Lewis comprendenti gruppi trialchilsililile che sono adatti a favorire tale conversione sono trimetilsilil trifluorometansolfonato, altri trimetilsilil polifluoroalchilsolfonati, *terz*-butildimetilsilil trifluorometansolfonato e trietilsilil trifluorometansolfonato. Ulteriori esempi non limitativi di acidi di Lewis adatti a favorire tale conversione sono TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Sc}(\text{trifluorometansolfonato})_3$, trifluorometansolfonato d'argento, trifluorometansolfonato di zinco, trifluorometansolfonato di magnesio, triflato di tallio, trifluorometansolfonato di lantanio, trifluorometansolfonato di indio (III), trifluorometansolfonato di cerio(IV), trifluorometansolfonato di erbio(III), trifluorometansolfonato di gadolinio(III), trifluorometansolfonato di lutezio(III), trifluorometansolfonato di neodimio (III), trifluorometansolfonato di praseodimio(III), trifluorometansolfonato di samario(III), trifluorometansolfonato di terbio(III), trifluorometansolfonato di disprosio(III), trifluorometansolfonato di europio, trifluorometansolfonato di olmio(III), trifluorometansolfonato di tullio(III), trifluorometansolfonato di ittrio(III), sale di nichel di acido trifluorometansolfonico, trifluorometansolfonato di afnio, trifluo-

rometansolfonato di bismuto (III), trifluorometansolfonato di gallio (III), trifluorometansolfonato di cerio(III), trifluorometansolfonato di itterio(III), trifluorometansolfonato di tellurio (IV), trifluorometansolfonato di zirconio (IV), trifluorometansolfonato di bismuto, trifluorometansolfonato di ferro(II), $\text{Sn}(\text{trifluorometansolfonato})_2$, InBr_3 , AuCl_3 , argille di montmorillonite, $\text{Cu}(\text{trifluorometansolfonato})_2$ e vanadil trifluorometansolfonato e complessi di salen di Ti e Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771). In una forma di realizzazione preferita, l'acido di Lewis è boro trifluoruro eterato. In un'altra forma di realizzazione preferita, l'acido di Lewis è boro trifluoruro eterato e la resa del composto di formula Xb è del 50% o più. In un'altra forma di realizzazione preferita, l'acido di Lewis è boro trifluoruro eterato e la resa del composto di formula Xb è del 70% o più. In un'altra forma di realizzazione preferita, l'acido di Lewis è boro trifluoruro eterato e la resa del gruppo di formula Xb è 90% o più.

In un'altra forma di realizzazione del metodo di preparazione di un composto di formula Xb, R^{56} di formula Vb è OH. Ulteriori aspetti indipendenti di questa forma di realizzazione sono:

(a) R^1 è H. R^1 è CH_3 .

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

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

(d) R^2 è OR^{44} . R^2 è F. Ogni R^4 e R^2 è indipendentemente OR^{44} . R^2 è OR^{44} e R^2 è F. R^4 e OR^{44} , R^2 è F e R^{44} è $C(O)R^{45}$. R^4 è OR^{44} , R^{2b} è F e R^{44} è $C(O)R^{45}$ in cui R^{45} è fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} , in cui R^{44} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. R^2 è OR^{44} in cui R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. R^2 è OR^{44} , in cui R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui ogni R^{44} è indipendentemente $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui ogni R^{44} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui ogni R^{44} è CH_2R^{46} e ogni R^{46} è fenile indipendentemente sostituito. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(R^{59})_2-$. Ciascun R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$. Ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-CH(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^4 e OR^{44} in cui R^{44} è $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} è fenile o fenile sostituito e R^2 è F. R^4 è H.

(e) R^{47} è $C(O)R^{45}$. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e R^{46} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile. R^{47} è CH_2R^{46} e R^{46} è fenile sostituito. R^{47} è $C(R^{45})_2R^{46}$ e ogni

R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_3$. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 . R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito. R^{47} è tetraidro -2H-piran-2-ile. R^{47} è $\text{C}(R^{45})_2R^{46}$ in cui ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_3$ e ogni R_4 e R_2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è tetraidro-2H-piran-2-ile e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{C}(\text{O})R^{45}$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} è $\text{C}(R^{45})_2R^{46}$ in cui ogni R^{45} e R^{46} è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{CH}(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_3$ e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} , in cui i due R^{44} presi insieme sono $-\text{CH}(R^{59})-$ in cui R^{59} è fenile o fenile sostituito. R^{47} è $\text{Si}(R^{43})_2(t\text{-butile})$ in cui ogni R^{43} è CH_3 e ogni R^4 e R^2 è OR^{44} in cui i due R^{44} presi insieme sono -

CH(R⁵⁹)-in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è Si(R⁴³)₂(t-butile) in cui ogni R⁴³ è indipendentemente fenile o fenile sostituito e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è tetraidro-2H-piran-2-ile e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è C(O)R⁴⁵ e ogni R⁴ e R² è OR⁴⁴ in cui i due R⁴⁴ presi insieme sono -CH(R⁵⁹)- in cui R⁵⁹ è fenile o fenile sostituito. R⁴⁷ è C(O)R⁴⁵ in cui R⁴⁵ è fenile o fenile sostituito e R² è F.

(f) L'agente riducente è (R⁴³)₃SiH. L'agente riducente è (R⁴³)₃SiH in cui R⁴³ è (C₁-C₈)alchile o (C₁-C₈)alchile sostituito. L'agente riducente è (CH₃CH₂)₃SiH.

(g) L'acido di Lewis comprende boro. L'acido di Lewis comprende BF₃ o BCl₃. L'acido di Lewis è BF₃-O(R⁵³)₂, BF₃-S(R⁵³)₂, BCl₃-O(R⁵³)₂, o BCl₃-S(R⁵³)₂ in cui ogni R⁵³ è indipendentemente (C₁-C₈) alchile, (C₁-C₈) alchile sostituito, (C₂-C₈)alchenile, (C₂-C₈) alchenile sostituito, (C₂-C₈) alchinile, (C₂-C₈) sostituito alchinile, C₆-C₂₀ arile, C₆-C₂₀ arile sostituito, C₂-C₂₀ eterociclile, C₂-C₂₀ eterociclile sostituito, C₇-C₂₀ arialchile, o C₇-C₂₀ arilalchile sostituito; in cui ogni (C₁-C₈)alchile, (C₂-C₈)alchenile, (C₂-C₈)alchinile o arile (C₁-C₈)alchile di ogni R⁵³ è, indipendentemen-

te, opzionalmente sostituito con uno o più alogeni e in cui uno o più degli atomi di carbonio non terminali di ognuno di detto (C₁-C₈)alchile è opzionalmente sostituito con -O- o -S(O)_n-; o due R⁵³ quando presi insieme all'ossigeno a cui sono entrambi attaccati formano un anello eterociclico da 3 a 7 membri in cui un atomo di carbonio di detto anello eterociclico può opzionalmente essere sostituito con -O- o -S(O)_n-. L'acido di Lewis è BF₃-O(R⁵³)₂ e R⁵³ è (C₁-C₈) alchile. L'acido di Lewis comprende R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃ in cui R⁵⁷ è sostituito con due o più alogeni ed è (C₁-C₈) alchile o (C₁-C₈) alchile sostituito. L'acido di Lewis è R⁵⁷S(O)₂OSi(CH₃)₃ e R⁵⁷ è (C₁-C₈)alchile sostituito con tre o più atomi di fluoro. L'acido di Lewis è trimethylsilyltriflato. L'acido di Lewis comprende un metallo di transizione o suo sale. L'acido di Lewis comprende titanio o suo sale. L'acido di Lewis comprende TiCl₄. L'acido di Lewis comprende un lantanide o un suo sale. L'acido di Lewis comprende scandio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende vanadio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende stagno o un suo sale. L'acido di Lewis comprende SnCl₄. L'acido di Lewis comprende zinco o un suo sale. L'acido di Lewis comprende ZnCl₂. L'acido di Lewis comprende samario o un suo sale. L'acido di Lewis comprende nichel o un

suo sale. L'acido di Lewis comprende rame o un suo sale. L'acido di Lewis comprende alluminio o un suo sale. L'acido di Lewis comprende oro o un suo sale. L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di zinco. L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di indio (III). L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di scandio(III). L'acido di Lewis comprende trifluorometansolfonato di ittrio (III).

DEFINIZIONI

Salvo diversamente indicato, i seguenti termini o le seguenti frasi utilizzati nella presente intendono avere i seguenti significati:

quando i nomi commerciali sono utilizzati nella presente, i richiedenti intendono includere indipendentemente il prodotto del marchio commerciale e il principio attivo farmaceutico o principi attivi farmaceutici del prodotto del marchio commerciale.

Come utilizzato nella presente, "un composto dell'invenzione" o "un composto di formula I" indica un composto di formula I o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Allo stesso modo, rispetto agli intermedi isolabili, la frase "un composto di formula (numero)" indica un composto di tale formula e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

"Alchile" è un idrocarburo contenente atomi di carbonio normali, secondari, terziari o ciclici. Ad esempio, un gruppo alchile può avere da 1 a 20 atomi di carbonio (ossia C₁-C₂₀ alchile), da 1 a 8 atomi di carbonio (ossia C₁-C₈ alchile), o da 1 a 6 atomi di carbonio (ossia C₁-C₆ alchile). Esempi di gruppi alchile adatti includono, ma senza limitazione, metile, (Me, -CH₃), etile (Et, -CH₂CH₃), 1-propile (n-Pr, n-propile, -CH₂CH₂CH₃), 2-propile (i-Pr, i-propile, -CH(CH₃)₂), 1-butile (n-Bu, n-butile, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propile (i-Bu, i-butile, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butile (s-Bu, s-butile, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propile (t-Bu, t-butile, -C(CH₃)₃), 1-pentile (n-pentile, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentile (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentile (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butile (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butile (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butile (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butile (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-esile (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-esile (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-esile (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentile (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentile (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentile (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentile (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentile (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butile (-

$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, 3,3-dimetil-2-butile ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$,
e ottile ($-(CH_2)_7CH_3$).

"Alcossi" indica un gruppo avente la formula $-O-$ alchile in cui un gruppo alchile, come definito sopra, è attaccato alla molecola progenitore attraverso un atomo di ossigeno. La porzione alchile di un gruppo alcossi può avere da 1 a 20 atomi di carbonio (ossia C_1-C_{20} alcossi), da 1 a 12 atomi di carbonio (ossia C_1-C_{12} alcossi), o da 1 a 6 atomi di carbonio (ossia C_1-C_6 alcossi). Esempi di gruppi alcossi adatti includono, ma senza limitazione, metossi ($-O-CH_3$ o $-OMe$), etossi ($-OCH_2CH_3$ o $-OEt$), t-butossi ($-O-C(CH_3)_3$ o $-OtBu$) e simili.

"Aloalchile" è un gruppo alchile, come sopra definito, in cui uno o più atomi di idrogeno del gruppo alchile è sostituito con un atomo di alogeno. La porzione alchile di un gruppo aloalchile può avere da 1 a 20 atomi di carbonio (ossia C_1-C_{20} aloalchile), da 1 a 12 atomi di carbonio (ossia C_1-C_{12} aloalchile), o da 1 a 6 atomi di carbonio (ossia C_1-C_6 alchile). Esempi di gruppi aloalchile adatti includono, ma senza limitazione, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, e simili.

"Alchenile" è un idrocarburo contenente atomi di carbonio normali, secondari, terziari o ciclici con almeno un sito di insaturazione, ossia un doppio le-

game sp^2 carbonio-carbonio. Ad esempio, un gruppo alchenile può avere da 2 a 20 atomi di carbonio (ossia C_2-C_{20} alchenile), da 2 a 8 atomi di carbonio (ossia (C_2-C_8) alchenile), o da 2 a 6 atomi di carbonio (ossia C_2-C_6 alchenile). Esempi di gruppi alchenile adatti includono, senza limitazione, etilene o vinile ($-CH=CH_2$), allile ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenile ($-C_5H_7$), e 5-esenile ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alchinile" è un idrocarburo contenente atomi di carbonio normali, secondari, terziari o ciclici con almeno un sito di insaturazione, ossia un triplo legame sp carbonio-carbonio. Ad esempio, un gruppo alchinile può avere da 2 a 20 atomi di carbonio (ossia C_2-C_{20} alchinile), da 2 a 8 atomi di carbonio (ossia C_2-C_8 -alchine), o da 2 a 6 atomi di carbonio (ossia C_2-C_6 alchinile). Esempi di gruppi alchinile adatti includono, senza limitazione, acetilenico ($-C\equiv CH$), propargile ($-CH_2C\equiv CH$), e simili.

"Alchilene" si riferisce a un radicale idrocarburo saturo, a catena lineare o ramificata o ciclico avente due centri radicalici monovalenti derivati dalla rimozione di due atomi di idrogeno dagli stessi o da due diversi atomi di carbonio di un alcano progenitore. Ad esempio, un gruppo alchilene può avere da 1 a 20 atomi di carbonio, da 1 a 10 atomi di car-

bonio o da 1 a 6 atomi di carbonio. Radicali alchilene tipici includono, senza limitazione, metilene ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etile ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etile ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propile ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-propile ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-propile ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butile ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), e simili.

"Alchenilene" si riferisce ad un radicale idrocarburico insaturo, a catena lineare o ramificata o ciclico avente due centri radicalici monovalenti derivati dalla rimozione di due atomi di idrogeno dallo stesso o da due diversi atomi di carbonio di un alchene progenitore. Ad esempio, un gruppo alchenilene può avere da 1 a 20 atomi di carbonio, da 1 a 10 atomi di carbonio, o da 1 a 6 atomi di carbonio. Radicali alchenilene tipici includono, senza limitazione, 1,2-etilene ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alchinilene" si riferisce ad un radicale idrocarburico insaturo, a catena lineare o ramificata o ciclico avente due centri radicalici monovalenti derivati dalla rimozione di due atomi di idrogeno dallo stesso o da due diversi atomi di carbonio di un alchino progenitore. Ad esempio, un gruppo alchinilene può avere da 1 a 20 atomi di carbonio, da 1 a 10 atomi di carbonio, o da 1 a 6 atomi di carbonio. Radicali alchinilene tipici includono, senza limitazione,

acetilene ($-C\equiv C-$), propargile ($-CH_2C\equiv C-$), e 4-pentinile ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$).

"Ammino" si riferisce in generale ad un radicale azoto che può essere considerato un derivato di ammoniaca avente la formula $-N(X)_2$, in cui ogni "X" è indipendentemente H, alchile sostituito o non sostituito, carbociclice sostituito o non sostituito, eterociclice sostituito o non sostituito, etc. L'ibridazione dell'azoto è circa sp^3 . Tipi di ammino non limitativi includono $-NH_2$, $-N(\text{alchil})_2$, $-NH(\text{alchile})$, $-N(\text{carbociclicil})_2$, $-NH(\text{carbociclicile})$, $-N(\text{eterociclicil})_2$, $-NH(\text{eterociclicile})$, $-N(\text{aril})_2$, $-NH(\text{arile})$, $-N(\text{alchil})(\text{arile})$, $-N(\text{alchil})(\text{eterociclicile})$, $-N(\text{carbociclicil})(\text{eterociclicile})$, $-N(\text{aril})(\text{eteroarile})$,

$-N(\text{alchil})(\text{eteroarile})$, etc. Il termine "alchilammino" si riferisce a un gruppo ammino sostituito con almeno un gruppo alchile. Esempi non limitativi di gruppo ammino includono $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(\text{fenile})$, $-N(\text{fenile})_2$, $-NH(\text{benzile})$, $-N(\text{benzile})_2$, etc. Alchilammino sostituito si riferisce in generale a gruppi alchilammino, come sopra definiti, in cui almeno un alchile sostituito, come definito nella presente, è attaccato all'atomo di azoto amminico. Esempi non limitativi di alchilammino sostituito includono $-NH(\text{alchilene}-C(O)-$

OH), -NH(alchilene-C(O)-O-alchile), -N(alchilene-C(O)-OH)₂, -N(alchilene-C(O)-O-alchil)₂, etc.

"Arile" indica un radicale idrocarburico aromatico derivato dalla rimozione di un atomo di idrogeno da un singolo atomo di carbonio di un sistema ciclico aromatico progenitore. Ad esempio, un gruppo arile può avere da 6 a 20 atomi di carbonio, da 6 a 14 atomi di carbonio o da 6 a 10 atomi di carbonio. Tipici gruppi arile includono, senza limitazione, radicali derivati da benzene (ad esempio, fenile), benzene sostituito, naftalene, antracene, bifenile, e simili.

"Arilachile" si riferisce ad un radicale alchile aciclico in cui uno degli atomi di idrogeno legati ad un atomo di carbonio, tipicamente un atomo di carbonio terminale o sp³, è sostituito con un radicale arile. Tipici gruppi arilalchile includono, senza limitazione, benzile, 2-feniletan-1-ile, naftilmetile, 2-naftiletan-1-ile, naftobenzile, 2-naftofeniletan-1-ile e simili. Il gruppo arilalchile può comprendere da 7 a 20 atomi di carbonio, ad esempio la parte caratteristica alchile è da 1 a 6 atomi di carbonio e la parte caratteristiche arile è da 6 a 14 atomi di carbonio.

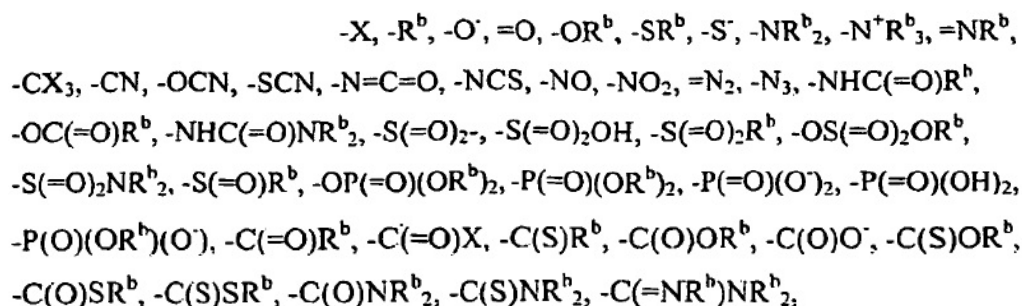
"Arilalchenile" si riferisce ad un radicale alchenile aciclico in cui uno degli atomi di idrogeno,

legati ad un atomo di carbonio, tipicamente un atomo di carbonio terminale o sp^3 ma anche un atomo di carbonio sp^2 è sostituito con un radicale arile. La porzione arile dell'arilalchenile può includere, ad esempio, uno qualsiasi dei gruppi arile descritti nella presente e la porzione alchenile dell'arilalchenile può includere, ad esempio, uno qualsiasi dei gruppi alchenile descritti nella presente. Il gruppo arilalchenile può comprendere da 8 a 20 atomi di carbonio, ad esempio la parte caratteristica alchenile è da 2 a 6 atomi di carbonio e la parte caratteristica arile è da 6 a 14 atomi di carbonio.

"Arilalchinile" si riferisce ad un radicale alchinile aciclico in cui uno degli atomi di idrogeno legati ad un atomo di carbonio, tipicamente un atomo di carbonio terminale o sp^3 , ma anche un atomo di carbonio sp , è sostituito con un radicale arile. La porzione arile dell'arilalchinile può includere, ad esempio, uno qualsiasi dei gruppi arile descritti nella presente e la porzione alchinile dell'arilalchinile può includere, ad esempio, uno qualsiasi dei gruppi alchinile descritti nella presente. Il gruppo arilalchinile può comprendere da 8 a 20 atomi di carbonio, ad esempio la parte caratteristica alchinile è da 2 a 6 atomi di carbonio e la parte caratteristica

arile è da 6 a 14 atomi di carbonio.

Il termine "sostituito" in riferimento a alchile, alchilene, arile, arilalchile, alcossi, eterociclile, eteroarile, carbociclile ecc., ad esempio "alchile sostituito", "alchilene sostituito", "arile sostituito", "arilalchile sostituito", "eterociclile sostituito" e "carbociclile sostituito" indica alchile, alchilene, arile, arilalchile, eterociclile, carbociclile, rispettivamente, in cui uno o più atomi di idrogeno sono ognuno sostituito indipendentemente da un sostituyente non idrogeno. Sostituenti tipici includono, senza limitazione,



in cui ogni X è indipendentemente un alogeno: F, Cl, Br, o I; e ogni R^b è indipendentemente H, alchile, arile, arilalchile, un eterociclo o un gruppo di protezione o una parte caratteristica di profarmaco. I gruppi alchilene, alchenilene e alchinilene possono essere sostituiti in modo simile. Salvo diversamente indicato, quando il termine "sostituito" è utilizzato unitamente a gruppi quali arilalchile che hanno due o

più parti caratteristiche che possono essere sostituite, i sostituenti possono essere attaccati alla parte caratteristica arile, alla parte caratteristica alchile o entrambe.

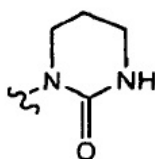
Il termine "profarmaco" come utilizzato nella presente si riferisce a qualsiasi composto che, quando somministrato ad un sistema biologico, genera la sostanza del farmaco, ossia il principio attivo in seguito ad una reazione o a reazioni chimiche spontanee, a reazione/reazioni chimiche catalizzate da enzima, fotolisi e/o reazione/reazioni chimiche metaboliche. Un profarmaco è pertanto una forma analoga o latente modificata in modo covalente di un composto terapeuticamente attivo.

Un esperto nel ramo riconoscerà che sostituenti e altre parti caratteristiche dei composti di formula I-III dovrebbero essere selezionati al fine di fornire un composto che sia sufficientemente stabile da fornire un composto farmaceuticamente utile che possa essere formulato in una composizione farmaceutica accettabilmente stabile. I composti di formula I-III che hanno una tale stabilità sono contemplati rientrare nella portata della presente invenzione.

"Eteroalchile" si riferisce ad un gruppo alchile in cui uno o più atomi di carbonio sono stati sostituiti

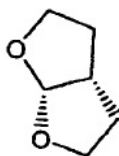
tuiti con un eteroatomo quale O, N, o S. Ad esempio, se l'atomo di carbonio del gruppo alchile che è attaccato alla molecola progenitore è sostituito con un eteroatomo (ad esempio O, N, o S) i gruppi eteroalchile risultanti sono, rispettivamente, un gruppo alcossi (ad esempio OCH_3 , ecc.) un'ammina (ad esempio $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, ecc.), o un gruppo tioalchile (ad esempio $-\text{SCH}_3$). Se un atomo di carbonio non terminale del gruppo alchile che non è attaccato alla molecola progenitore è sostituito con un eteroatomo (ad esempio, O, N, o S), i gruppi eteroalchile risultanti sono rispettivamente un alchilettere (ad esempio $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), un'alchil ammina (ad esempio $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, ecc.), o un tioalchil etere (ad esempio $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Se un atomo di carbonio terminale del gruppo alchile è sostituito con un etero atomo (ad esempio O, N, o S), i gruppi eteroalchile risultanti sono, rispettivamente, un gruppo idrossilachile (ad esempio $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), un gruppo amminoalchile (ad esempio CH_2NH_2), o un gruppo alchil tiolo (ad esempio $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Un gruppo eteroalchile può avere, ad esempio, da 1 a 20 atomi di carbonio, da 1 a 10 atomi di carbonio o da 1 a 6 atomi di carbonio. Un gruppo C_1-C_6 eteroalchile indica un gruppo eteroalchile avente da 1 a 6 atomi di carbonio.

"Eterociclo" o "eterociclile" come utilizzato nella presente include a scopo esemplificativo e non limitativo quegli eterocicli descritti in Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), in particolare capitoli 1, 3, 4, 6, 7, e 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 fino ad ora), in particolare volumi 13, 14, 16, 19, e 28; e J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. In una forma di realizzazione specifica dell'invenzione, "l'eterociclo" include un "carbociclo" come definito nella presente, in cui uno o più atomi di carbonio (ad esempi 1, 2, 3 o 4) sono stati sostituiti con un eteroatomo (ad esempio O, N, o S). Il termine "eterociclo" o "eterociclile" include anelli saturi, anelli parzialmente insaturi e anelli aromatici (ad esempio anelli eteroaromatici). Eterociclili sostituiti includono, ad esempio, anelli eterociclici sostituiti con uno qualsiasi dei sostituenti descritti nella presente comprendenti gruppi carbonile. Un esempio non limitativo di un eterociclile carbonile sostituito è:



Esempi di eterocicli includono, a scopo esemplificativo e non limitativo, piridile, diidropiridile, tetraidropiridile (piperidile), tiazolile, tetraidrotiofenile, tetraidrotiofenile ossidato da zolfo, pirimidinile, furanile, tienile, pirrolile, pirazolile, imidazolile, tetrazolile, benzofuranile, tianaftalenile, indolile, indolenile, chinolinile, isochinolinile, benzimidazolile, piperidinile, 4-piperidonile, pirrolidinile, 2-pirrolidonile, pirrolinile, tetraidrofuranile, tetraidrochinolinile, tetraidroisochinolinile, decaidrochinolinile, ottaidroisochinolinile, azocinile, tiazinile, 6H-1,2,5-tiadiazinile, 2H,6H-1,5,2-ditiazinile, tienile, tiantrenile, piranile, isobenzofuranile, cromenile, xantenile, fenossatini-
le, 2H-pirrolile, isotiazolile, isossazolile, pirazinile, piridazinile, indolizinile, isoindolile, 3H-indolile, 1H-indazolile, purinile, 4H-chinolizinile, ftalazinile, naftiridinile, chinossalinile, chinazolinile, cinnolinile, pteridinile, 4aH-carbazolile, carbazolile, β -carbolinile, fenantridinile, acridinile, pirimidinile, fenantrolinile, fenazinile, fenotiazinile, furazanile, fenossazinile, isocromanile, cromanile, imidazolidinile, imidazolinile, pirazolidinile, pirazolinile, piperazinile, indolinile, isoindolinile, chinuclidinile, morfolinile, ossazoli-

dinile, benzotriazolile, benzisossazolile, ossindolile, benzossazolinile, isatinoile, e bis-tetraidrofuranile:



A scopo esemplificativo e non limitativo, eterocicli legati da carbonio sono legati nella posizione 2, 3, 4, 5, o 6 di una piridina, nella posizione 3, 4, 5, o 6 di una piridazina, nella posizione 2, 4, 5, o 6 di una pirimidina, nella posizione 2, 3, 5, o 6 di una pirazina, nella posizione 2, 3, 4, o 5 di un furano, tetraidrofurano, tiofurano, tiofene, pirrolo o tetraidropirrolo, nella posizione 2, 4, o 5 di un ossazolo, imidazolo o tiazolo, nella posizione 3, 4, o 5 di un isossazolo, pirazolo, o isotiazolo, nella posizione 2 o 3 di un aziridina, nella posizione 2, 3, o 4 di una azetidina, nella posizione 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 di una chinolina o nella posizione 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 di una isochinolina. Ancora più tipicamente, eterocicli legati da carbonio includono 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 5-piridil, 6-piridil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, 5-piridazinil, 6-piridazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 6-pirimidinil, 2-pirazinil, 3-pirazinil, 5-pirazinil,

6-pirazinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, o 5-tiazolil.

A scopo esemplificativo e non limitativo, eterocicli legati da azoto sono legati nella posizione 1 di una aziridina, azetidina, pirrolo, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazolo, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazolo, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indolo, indolina, 1H-indazolo, nella posizione 2 di un isoindolo, o isoindolina, nella posizione 4 di una morfolina e nella posizione 9 di un carbazolo, o β -carbolina. Ancor più tipicamente, eterocicli legati da azoto includono 1-aziridile, 1-azetidile, 1-pirrolile, 1-imidazolile, 1-pirazolile, e 1-piperidinile.

"Eterociclilalchile" si riferisce ad un radicale alchile aciclico in cui uno degli atomi di idrogeno legati ad un atomo di carbonio, tipicamente un atomo di carbonio terminale o sp^3 , è sostituito con un radicale eterociclile (ossia una parte caratteristica eterociclile-alchilene). Gruppi alchile eterociclili tipici includono, senza limitazione, eterociclile- CH_2- , 2-(eterociclile)etan-1-ile, e simili, in cui la porzione "eterociclile" comprende uno qualsiasi dei gruppi eterociclile sopra descritti, inclusi quelli descritti in Principles of Modern Heterocyclic Che-

mistry. Un esperto nel ramo comprenderà che il gruppo eterociclicile può essere attaccato alla porzione alchile dell'eterociclicilealchile mediante un legame carbonio-carbonio o un legame carbonio-eteroatomo a condizione che il gruppo risultante sia chimicamente stabile. Il gruppo eterociclicile alchile comprende da 3 a 20 atomi di carbonio, ad esempio la porzione alchile del gruppo arilachile è da 1 a 6 atomi di carbonio e la parte caratteristica eterociclicile è da 2 a 14 atomi di carbonio. Esempi di eterociclicile alchili includono, a scopo esemplificativo e non limitativo, eterocicli contenenti zolfo, ossigeno e/o azoto a 5 membri quali tioazolilmetile, 2-tiazoliletan-1-ile, imidazolilmetile, ossazolilmetile, tiadiazolilmetile, ecc., eterocicli contenenti zolfo, ossigeno e/o azoto a 6 membri quali piperidinilmetile, piperazinilmetile, morfolinilmetile, piridinilmetile, piridizilmetile, pirimidilmetile, pirazinilmetile ecc.

"Eterociclicilalchenile" si riferisce ad un radicale alchenile aciclico in cui uno degli atomi di idrogeno legati ad un atomo di carbonio, tipicamente un atomo di carbonio terminale o sp^3 , ma anche un atomo di carbonio sp^2 , è sostituito con radicale eterociclicile (ossia una parte caratteristica eterociclicilealchenilene). La porzione eterociclicile di un gruppo

eterocicclile alchenile include uno qualsiasi dei gruppi eterocicclile descritti nella presente, inclusi quelli descritti in Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, e la porzione alchenile del gruppo eterocicclile alchenile include uno qualsiasi dei gruppi alchenile descritti nella presente. Un esperto nel ramo comprenderà anche che il gruppo eterocicclile può essere attaccato alla porzione alchenile dell'eterocicclile alchenile mediante un legame carbonio-carbonio o un legame carbonio-eteroatomo, a condizione che il gruppo risultante sia chimicamente stabile. Il gruppo eterocicclile alchenile comprende da 4 a 20 atomi di carbonio, ad esempio la porzione alchenile del gruppo eterocicclile alchenile è da 2 a 6 atomi di carbonio e la parte caratteristica eterocicclile è da 2 a 14 atomi di carbonio.

"Eterocicclilalchinile" si riferisce ad un radicale alchinile aciclico in cui uno degli atomi di idrogeno legati ad un atomo di carbonio, tipicamente un atomo di carbonio terminale o sp^3 , ma anche un atomo di carbonio sp , è sostituito con un radicale eterocicclile (ossia, una parte caratteristica eterocicclile-alchenilene). Una porzione eterocicclile del gruppo eterocicclile alchinile comprende uno qualsiasi dei gruppi eterocicclile descritti nella presente, inclusi

quelli descritti in Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, e la porzione alchinile del gruppo eterociclicile alchinile comprende uno qualsiasi dei gruppi alchinile descritti nella presente. Un esperto nel ramo comprenderà anche che il gruppo eterociclicile può essere attaccato alla porzione alchinile dell'eterociclicile alchinile mediante un legame carbonio-carbonio o un legame carbonio-eteroatomo a condizione che il gruppo risultante sia chimicamente stabile. Il gruppo eterociclicile alchinile comprende da 4 a 20 atomi di carbonio, ad esempio la porzione alchinile del gruppo eterociclicile alchinile è da 2 a 6 atomi di carbonio e la parte caratteristica eterociclicile è da 2 a 14 atomi di carbonio.

"Eteroarile" si riferisce ad un eterociclicile aromatico avente almeno un eteroatomo nell'anello. Esempi non limitativi di eteroatomi adatti che possono essere inclusi nell'anello aromatico includono ossigeno, zolfo e azoto. Esempi non limitativi di anelli eteroarilici includono tutti quegli anelli aromatici elencati nella definizione di "eterociclicile" inclusi piridinile, pirrolile, ossazolile, indolile, isoindolile, purinile, furanile, tienile, benzofuranile, benzotiofenile, carbazolile, imidazolile, tiazolile, isossazolile, pirazolile, isotiazolile, chinolile,

isochinolile, piridazile, pirimidile, pirazile, ecc.

"Carbociclo" o "carbociclile" si riferisce ad un anello saturo (ad esempio cicloalchile), parzialmente insaturo (ad esempio cicloalchenile, cicloalchendienile ecc.) o aromatico avente da 3 a 7 atomi di carbonio come monociclo, da 7 a 12 atomi di carbonio come biciclo e fino a 20 atomi di carbonio come policiclo. Carbocicli monociclici hanno da 3 a 7 atomi nell'anello, ancora più tipicamente 5 o 6 atomi nell'anello. Carbocicli biciclici hanno da 7 a 12 atomi nell'anello, ad esempio disposti come un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 o 10 atomi nell'anello disposti come un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anelli spiro-fusi. Esempi non limitativi di carbocicli monociclici includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, 1-ciclopent-1-enile, 1-ciclopent-2-enile, 1-ciclopent-3-enile, cicloesile, 1-cicloes-1-enile, 1-cicloes-2-enile, 1-cicloes-3-enile, e fenile. Esempi non limitativi di carbocicli biciclo includono naftile, tetraidronaftalene e decalina.

"Carbociclilalchile" si riferisce ad un radicale alchile aciclico in cui uno degli atomi di idrogeno legati ad un atomo di carbonio è sostituito da un radicale carbociclile come descritto nella presente. Esempi tipici ma non limitativi di gruppi carbocicli-

alchile includono ciclopropilmetile, ciclopropiletile, ciclobutilmetile, ciclopentilmetile e cicloesilmetile.

"Ariletereoalchile" si riferisce ad un eteroalchile come definito nella presente in cui un atomo di idrogeno (che può essere attaccato o ad un atomo di carbonio o ad un eteroatomo) è stato sostituito con un gruppo arile come definito nella presente. I gruppi arile possono essere legati ad un atomo di carbonio del gruppo eteroalchile o ad un eteroatomo del gruppo eteroalchile, a condizione che il gruppo ariletereoalchile risultante fornisca una parte caratteristica chimicamente stabile. Ad esempio, un gruppo ariletereoalchile può avere la formula generale -alchilene-O-arile, -alchilene-O-alchilene-arile, -alchilene-NH-arile, -alchilene-NH-alchilene-arile, -alchilene-S-arile, -alchilene-S-alchilene-arile, ecc. Inoltre, una qualsiasi delle parti caratteristiche alchilene nelle formule generali che precedono possono essere ulteriormente sostituite con uno qualsiasi dei sostituenti definiti o esemplificati nella presente.

"Eteroarilalchile" si riferisce a qualsiasi gruppo alchile, come definito nella presente in cui un atomo di idrogeno è stato sostituito con un gruppo

eteroarile come definito nella presente. Esempi non limitativi di eteroarilalchile includono -CH₂-piridinile, -CH₂-pirrolile, -CH₂-ossazolile, -CH₂-indolile, -CH₂-isoindolile, -CH₂-purinile, -CH₂-furanile, -CH₂-tienile, -CH₂-benzofuranile, -CH₂-benzotiofenile, -CH₂-carbazolile, -CH₂-imidazolile, -CH₂-tiazolile, -CH₂-isossazolile, -CH₂-pirazolile, -CH₂-isotiazolile, -CH₂-chinolile, -CH₂-isochinolile, -CH₂-piridazile, -CH₂-pirimidile, -CH₂-pirazole, -CH(CH₃)-piridinile, -CH(CH₃)-pirrolile, -CH(CH₃)-ossazolile, -CH(CH₃)-indolile, -CH(CH₃)-isoindolile, -CH(CH₃)-purinile, -CH(CH₃)-furanile, -CH(CH₃)-tienile, -CH(CH₃)-benzofuranile, -CH(CH₃)-benzotiofenile, -CH(CH₃)-carbazolile, -CH(CH₃)-imidazolile, -CH(CH₃)-tiazolile, -CH(CH₃)-isossazolile, -CH(CH₃)-pirazolile, -CH(CH₃)-isotiazolile, -CH(CH₃)-chinolile, -CH(CH₃)-isochinolile, -CH(CH₃)-piridazile, -CH(CH₃)-pirimidile, -CH(CH₃)-pirazole, ecc.

Il termine "opzionalmente sostituito" in riferimento ad una parte caratteristica particolare del composto di formula I-III (ad esempio un gruppo arile opzionalmente sostituito) si riferisce ad una parte caratteristica in cui tutti i sostituenti sono idrogeno o in cui uno o più degli idrogeni della parte caratteristica possono essere sostituiti da sostit-

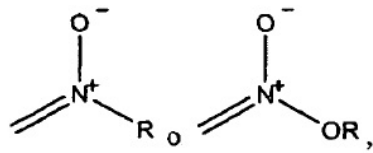
tuenti quali quelli elencati nella definizione di "sostituito".

Il termine "opzionalmente sostituito" in riferimento ad una parte caratteristica particolare del composto di formula I-III (ad esempio gli atomi di carbonio di detto (C₁-C₈)alchile possono essere opzionalmente sostituiti da O-, -S-, o NR^a-) indica che uno o più dei gruppi metilene del (C₁-C₈)alchile possono essere sostituiti da 0, 1, 2, o più dei gruppi indicati (ad esempio O-, -S-, or NR^a-).

L'espressione "atomo/atomi di carbonio non terminale/i in riferimento ad una parte caratteristica alchile, alchenile, alchinile, alchilene, alchenilene o alchinilene si riferisce agli atomi di carbonio nella parte caratteristica che intervengono tra il primo atomo di carbonio della parte caratteristica e l'ultimo atomo di carbonio nella parte caratteristica. Pertanto, a scopo esemplificativo e non limitativo, nella parte caratteristica alchile, -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ o parte caratteristica alchilene -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂- gli atomi di C^{*} sarebbero considerati atomi di carbonio non terminali.

Alcune alternative Y e Y¹ sono ossidi di azoto come ⁺N(O)(R) o ⁺N(O)(OR). Questi ossidi di azoto, come mostrati qui attaccati ad un atomo di carbonio,

possono anche essere rappresentati da gruppi separati di carica quali



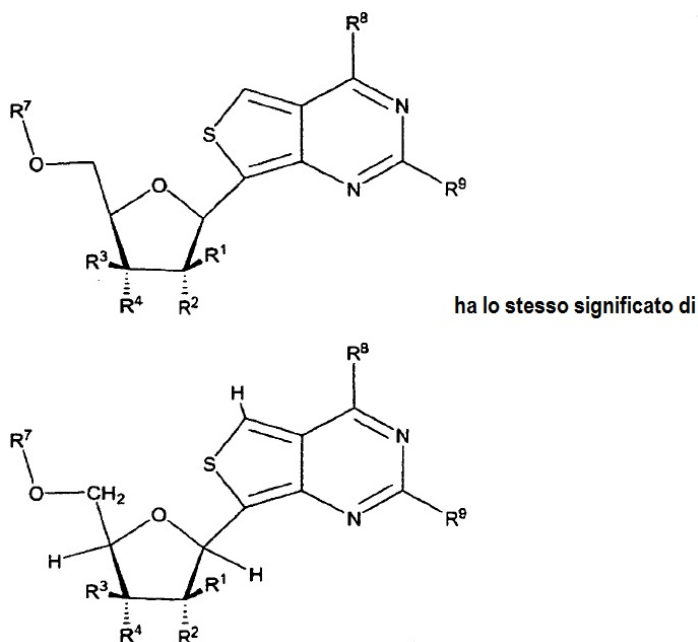
rispettivamente e sono intesi come equivalenti delle sopra citate rappresentazioni a scopi di descrizione di questa invenzione.

"Linker" o "legame" indica una parte caratteristica chimica comprendente un legame covalente o una catena di atomi. I linker comprendono unità di ripetizione di alchilossi (ad esempio polietilenossi), PEG, polimetilenossi e alchilammino (ad esempio polietilenammino, Jeffamine™); ed estere di acido e ammidi inclusi succinato, succinimide, diglicolato, malonato e caproammide.

I termini quali "ossigeno-legato", "azoto-legato", "carbonio-legato", "zolfo-legato" o "fosforo legato" indicano che se può essere formato un legame tra due parti caratteristiche utilizzando più di un tipo di un atomo in una parte caratteristica, allora il legame formato tra le parti caratteristiche è attraverso l'atomo specificato. Ad esempio, un amminoacido azoto-legato sarebbe legato attraverso un atomo di azoto dell'amminoacido anziché attraverso un atomo

di ossigeno o carbonio dell'amminoacido.

Salvo diversamente specificato, gli atomi di carbonio della presente invenzione sono intesi con una valenza di quattro. In alcune rappresentazioni di struttura chimica in cui gli atomi di carbonio non hanno un numero sufficiente di variabili attaccate per produrre una valenza di quattro, i sostituenti dei carbonio restanti necessari a fornire una valenza di quattro dovrebbero essere idrogeno. Ad esempio,



“Gruppo di protezione” si riferisce ad una parte caratteristica di un composto che maschera o altera le proprietà di un gruppo funzionale o le proprietà del composto per intero. La substruttura chimica di un gruppo di protezione varia ampiamente. Una funzione di un gruppo di protezione è quella di fungere da intermedio nella sintesi della sostanza di farmaco

progenitore. Gruppi di protezione chimici e strategie per la protezione/deprotezione sono ben noti nel ramo. Si veda: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Gruppi di protezione sono spesso utilizzati per mascherare la reattività di alcuni gruppi funzionali, per favorire l'efficienza di reazioni chimiche desiderate, ad esempio creando o rompendo legami chimici in un modo ordinato e pianificato. La protezione di gruppi funzionali di un composto altera altre proprietà fisiche oltre alla reattività del gruppo funzionale protetto quali la polarità, la lipofilicità (idrofobicità) e altre proprietà che possono essere misurate mediante strumenti analitici comuni. Intermedi chimicamente protetti possono di per sé essere biologicamente attivi o inattivi.

Composti protetti possono anche presentare proprietà alterate e, in alcuni casi, ottimizzate in vitro e in vivo quali il passaggio attraverso membrane cellulari e la resistenza alla degradazione enzimatica o al sequestro. In questo ruolo, i composti protetti con effetti terapeutici desiderati possono essere indicati come profarmaci. Un'altra funzione di un gruppo di protezione è convertire il farmaco progenitore in un profarmaco per cui il farmaco progeni-

tore è rilasciato in seguito a conversione del profarmaco in vivo. Poiché i profarmaci possono essere assorbiti più efficacemente rispetto al farmaco progenitore, i profarmaci possono possedere potenza superiore in vivo rispetto al farmaco progenitore. I gruppi di protezione sono rimossi o in vitro, nel caso di intermedi chimici, o in vivo, nel caso di profarmaci. Con intermedi chimici non è particolarmente importante che i prodotti risultanti dopo deprotezione, ad esempio alcool, siano fisiologicamente accettabili, sebbene in generale sia più auspicabile che i prodotti siano farmacologicamente innocui.

"Parte caratteristiche di profarmaco" indica un gruppo funzionale labile che si separa dal composto inibitore attivo durante il metabolismo, sistematicamente, all'interno di una cellula mediante idrolisi, scissione enzimatica o mediante altro processo (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pagg. 113-191). Enzimi con un meccanismo di attivazione enzimatico con i composti di profarmaco a base di fosfonato dell'invenzione includono, senza limitazione, amidasi, esterasi, enzimi microbici, fosfolipasi, colinesterasi e fosfasi. Par-

ti caratteristiche di profarmaco possono servire per potenziare la solubilità, l'assorbimento e la lipofilità per ottimizzare il rilascio, la biodisponibilità e l'efficacia del farmaco.

Una parte caratteristica di profarmaco può includere un metabolita attivo o il farmaco stesso.

Parti caratteristiche di profarmaci esemplificative includono acilossimetil esteri $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ e acilossimetil carbonati $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ idroliticamente sensibili o labili in cui R^{30} è C_1 C_6 alchile, C_1 C_6 alchil sostituito, C_6 - C_{20} arile o C_6 - C_{20} arile sostituito. L'acilossialchil estere è stato utilizzato come strategia di profarmaco per acidi carbossilici e quindi applicato a fosfati e fosfonati da parte di Farquhar et al (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; anche i brevetti statunitensi N. 4816570, 4968788, 5663159 e 5792756. In alcuni composti dell'invenzione, una parte caratteristica di profarmaco è una parte di un gruppo fosfato. L'acilossialchil estere può essere utilizzato per rilasciare acidi fosforici attraverso le membrane cellulari e per potenziare la biodisponibilità orale. Una variante simile dell'acilossialchil estere, l'alcoxicarbonilossialchil estere (carbonato) può anche potenziare la biodisponibilità orale come parte caratteristica di profarmaco nei composti delle com-

binazioni dell'invenzione. Un acilossimetil estere esemplificativo è il pivaloilossimetossi (POM), $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Una parte caratteristica di profarmaco acilossimetil carbonato esemplificativa è il pivaloilossimetilcarbonato (POC) $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Il gruppo fosfato può essere una parte caratteristica di profarmaco a base di fosfato. La parte caratteristica di profarmaco può essere sensibile all'idrolisi, quale, senza limitazione, quelle comprendenti un gruppo pivaloilossimetil carbonato (POC) o POM. In alternativa, la parte caratteristica di profarmaco può essere sensibile alla scissione potenziata in modo enzimatico quale un gruppo lattato estere o un gruppo fosfonamidato estere.

Aril esteri di gruppi fosforosi, in particolare fenil esteri, sono indicati come potenziatori della biodisponibilità orale. (DeLambert et al (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Fenil esteri contenenti un orto estere carbossilico sul fosfato sono anche stati descritti (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Benzil esteri sono indicati come generatori di acido fosfonico progenitore. In alcuni casi, i sostituenti nella posizione orto o para possono accelerare l'idrolisi. Analoghi benzilici con un fenolo acilato o un fenolo alchilato possono generare

il composto fenolico attraverso l'azione di enzimi, ad esempio esterasi, ossidasi ecc. che a sua volta è sottoposto a scissione sul legame C-O benzilico per generare acido fosforico e l'intermedio metide chino-
ne. Esempi di questa classe di profarmaci sono descritti da Mitchell et al (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brook et al WO 91/19721. Sono stati descritti altri profarmaci benzilici contenenti un gruppo contenente estere carbossilico attaccato al metilene benzilico (Glazier et al WO 91/19721). Profarmaci contenenti tio sono indicati come utili per il rilascio intracellulare di farmaci a base di fosfonato. Questi proesteri contengono un gruppo etiltio in cui il gruppo tiolo è o esterificato con un gruppo acile o combinato con un altro gruppo tiolo per formare un disolfuro. La deesterificazione o la riduzione del disolfuro genera l'intermedio tio libero che successivamente si scompone nell'acido fosforico e in episolfuro (Puech et al (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Esteri di fosfonato ciclici sono stati anche descritti come profarmaci di composti contenenti fosforo (Erion et al, brevetto statunitense N. 6312662).

Occorre notare che tutti gli enantiomeri, diaste-

reomeri e miscele racemiche, tautomeri, polimorfi, pseudopolimorfi di composti dell'invenzione e suoi sali farmaceuticamente accettabili sono compresi dalla presente invenzione. Tutte le miscele di tali enantiomeri e diastereomeri rientrano nella portata della presente invenzione.

Un composto dell'invenzione e i suoi sali farmaceuticamente accettabili possono esistere come diversi polimorfi o pseudopolimorfi. Come utilizzato nella presente, un polimorfismo cristallino indica la capacità di un composto cristallino ad esistere in strutture cristalline diverse. Il polimorfismo cristallino può risultare da differenze dell'impacchettamento cristalli (polimorfismo di impacchettamento) o differenze nell'impacchettamento tra diversi conformeri della stessa molecola (polimorfismo conformazionale). Come utilizzato nella presente, pseudopolimorfismo cristallino indica la capacità di un idrato o solvato di un composto ad esistere in diverse strutture cristalline. Gli pseudopolimorfi della presente invenzione possono esistere grazie a differenze nell'impacchettamento cristallino (pseudopolimorfismo di impacchettamento) o a causa di differenze di impacchettamento tra i diversi conformeri della stessa molecola (pseudopolimorfismo conformazionale). La presente

invenzione comprende tutti i polimorfi e pseudopolimorfi dei composti dell'invenzione e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Un composto dell'invenzione e i suoi sali farmaceuticamente accettabili possono anche esistere come sostanza solida amorfa. Come utilizzato nella presente, una sostanza solida amorfa è una sostanza solida in cui non vi è ordine esteso delle posizioni degli atomi nella sostanza solida. Queste definizioni valgono anche quando la dimensione dei cristalli è di due nanometri o meno. Additivi, comprendenti solventi, possono essere utilizzati per creare le forme amorfe della presente invenzione. La presente invenzione comprende tutte le forme amorfe dei composti dell'invenzione e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Sostituenti ricorsivi

I sostituenti selezionati comprendenti i composti dell'invenzione sono presenti ad un grado ricorsivo. In questo contesto, "sostituente ricorsivo" indica che un sostituente può indicare un altro caso di se stesso. A causa della natura ricorsiva di tali sostituenti, teoricamente, un gran numero di composti può essere presente in qualsiasi data forma di realizzazione. Ad esempio R^x comprende un sostituente R^y . R^y

può essere R. R può essere W^3 . W^3 può essere W^4 e W^4 può essere R o comprendere sostituenti comprendenti R^y . Un esperto ordinario nel ramo della chimica medica comprenderà che il numero totale di tali sostituenti è ragionevolmente limitato dalle proprietà desiderate del composto considerato. Tali proprietà includono, a scopo esemplificativo e non limitativo, proprietà fisiche quali peso molecolare, la solubilità o il log P, proprietà di applicazione quali l'attività contro l'obiettivo desiderato e le proprietà pratiche quali la facilità di sintesi.

A scopo esemplificativo e non limitativo, W^3 e R^y sono sostituenti ricorsivi in alcune forme di realizzazione. Tipicamente, ogni sostituente ricorsivo può essere presente indipendentemente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0, volte in una data forma di realizzazione. Più tipicamente, ogni sostituente ricorsivo può essere presente indipendentemente 10 o meno volte in una data forma di realizzazione. Più tipicamente, tuttavia, W^3 si presenterà da 0 o 8 volte, R^y si presenterà da 0 a 6 volte in una data forma di realizzazione. Ancora più tipicamente, W^3 si presenterà da 0 a 6 volte e R^y si presenterà da 0 a 4 volte in una data forma di realizzazione.

Sostituenti ricorsivi sono un aspetto desiderato

dell'invenzione. Un esperto ordinario nel ramo della chimica medica comprenderà la versatilità di tali sostituenti. Al grado in cui i sostituenti ricorsivi sono presenti in una forma di realizzazione dell'invenzione, si determinerà il numero totale come sopra indicato.

Il modificatore "circa" utilizzato in relazione ad una quantità comprende il valore indicato e ha il significato indicato dal contesto (ad esempio comprende il grado di errore associato alla misurazione della quantità particolare).

Qualsiasi riferimento ai composti dell'invenzione descritti nella presente comprende anche un riferimento ad un loro sale fisiologicamente accettabile. Esempi di sali fisiologicamente accettabili dei composti dell'invenzione comprendono sali derivati da una base adeguata, quale un metallo alcalino o una terra alcalina (ad esempio Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} e Mg^{+2}), ammonio e NR_4^+ (in cui R è definito nella presente). Sali fisiologicamente accettabili di un atomo di azoto o un gruppo ammino comprendono (a) sali di addizione acida formati con acidi inorganici, ad esempio acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acidi solfamici, acido fosforico, acido nitrico e simili; (b) sali formati con acidi organici quali, ad

esempio, acido acetico, acido ossalico, acido tartarico, acido succinico, acido maleico, acido fumarico, acido gluconico, acido citrico, acido malico, acido ascorbico, acido benzoico, acido isetionico, acido lattobionico, acido tannico, acido palmitico, acido alginico, acido poligluttammico, acido naftalensolfonico, acido metansolfonico, acido p-toluensolfonico, acido benzensolfonico, acido naftalendisolfonico, acido poligalatturonico, acido malonico, acido solfosalicilico, acido glicolico, 2-idrossi-3-naftoato, pamoato, acido salicilico, acido stearico, acido ftalico, acido mandelico, acido lattico, acido etansolfonico, lisina, arginina, acido glutammico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina e simili; e (c) sali formati da anioni elementari, ad esempio cloro, bromo e iodio. Sali fisiologicamente accettabili di un composto di un gruppo ossidrile comprendono l'anione di detto composto in combinazione con un catione adatto, quale Na^+ e NR_4^+ .

Per uso terapeutico, i sali di principi attivi dei composti dell'invenzione saranno fisiologicamente accettabili, ossia saranno sali derivati da un acido o base fisiologicamente accettabile. Tuttavia, i sali di acidi o basi che non sono fisiologicamente accettabili possono anche essere utilizzati, ad esempio,

nella preparazione o purificazione di un composto fisiologicamente accettabile. Tutti i sali, derivati o meno da un acido o base fisiologicamente accettabile rientrano nella portata della presente invenzione.

Infine, si comprenderà che le composizioni nella presente comprendono composti dell'invenzione nella loro forma non-ionizzata nonché zwitterionica, e combinazioni con quantità stechiometriche di acqua come negli idrati.

I composti dell'invenzione, esemplificati dalla Formula I-III possono avere centri chirali, ad esempio atomi di carbonio chirale o di fosforo. I composti dell'invenzione comprendono pertanto miscele racemiche di tutti gli stereoisomeri, inclusi gli enantiomeri, i diastereomeri e gli atropisomeri. Inoltre, i composti dell'invenzione includono isomeri ottici arricchiti o risolti in uno qualsiasi o tutti gli atomi chirali asimmetrici. In altri termini, i centri chirali evidenti dalle illustrazioni sono previsti come isomeri chirali o miscele racemiche. Sia le miscele racemiche che diastereomeriche, nonché i singoli isomeri ottici isolati o sintetizzati, sostanzialmente privi dei loro partner enantiomerici o diastereomerici rientrano nella portata dell'invenzione. Le miscele racemiche sono separate nei loro isomeri sin-

goli, sostanzialmente otticamente puri mediante tecniche ben note quali, ad esempio, la separazione di sali diastereomerici formati con additivi otticamente attivi, ad esempio acidi o basi seguiti da conversione nuovamente nelle sostanze otticamente attive. Nella maggior parte dei casi, l'isomero ottico desiderato è sintetizzato mediante reazioni stereospecifiche, a partire dallo stereoisomero appropriato del materiale di partenza desiderato.

Il termine "chirale" si riferisce alle molecole che hanno le proprietà di sovrainponibilità del partner speculare, mentre il termine "achirale" si riferisce alle molecole che sono sovrapponibili al loro partner speculare.

Il termine "stereoisomeri" si riferisce ai composti che hanno costituzione chimica identica, tuttavia differiscono relativamente alla disposizione degli atomi o gruppi nello spazio.


"Diastereomero" si riferisce ad uno stereoisomero con due o più centri di chiralità e le cui molecole non sono immagini speculari l'una dell'altra. I diastereomeri hanno proprietà fisiche diverse, ad esempio punti di fusione, punti di ebollizione, proprietà spettrali, e reattività. Miscele di diastereomeri possono separarsi in procedure analitiche ad alta ri-

soluzione quali elettroforesi e cromatografia.

“Enantiomeri” si riferisce a due stereoisomeri di un composto che sono immagini speculari non sovrapponibili l'uno dell'altro.

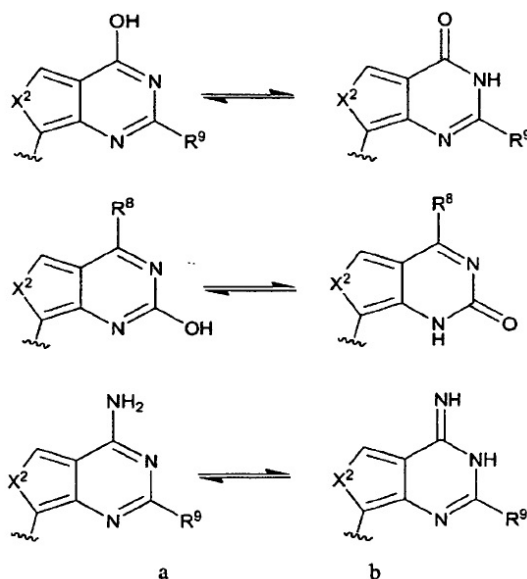
Definizioni e convenzioni stereochimiche utilizzate nella presente generalmente seguono S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Esistono molti composti organici nelle loro forme otticamente attive, ad esempio essi hanno la capacità di far ruotare il piano della luce piano-polarizzata. Nella descrizione di un composto otticamente attivo, i prefissi D e L o R e S sono utilizzati per indicare la configurazione assoluta della molecola intorno al suo centro chirale/ai suoi centri chirali. I prefissi d e l, D e L o (+) e (-) sono utilizzati per indicare il segno di rotazione della luce piano-polarizzata dal composto, con S (-) o l indicando che il composto è levogiro mentre un composto con prefisso R, (+) o d è destrogiro. Per una data struttura chimica, questi stereoisomeri sono identici ad eccezione che essi sono immagini speculari l'uno dell'altro. Uno stereoisomero specifico può anche essere indicato come un

enantiomero e una miscela di tali isomeri è spesso denominata miscela enantiomerica. Una miscela al 50:50 di enantiomeri è indicata come miscela racemica o racemato che può presentarsi quando non vi è stereoselezione o stereospecificità in una reazione o processo chimico. I termini "miscela racemica" e "racemato" si riferiscono ad una miscela equimolare di due specie enantiomeriche, prive di attività ottica.

Laddove un composto descritto nella presente è sostituito con uno o più dello stesso gruppo indicato, ad esempio "R" o "R¹", allora si comprenderà che i gruppi possono essere uguali o diversi, ossia ogni gruppo è indipendentemente selezionato. Linee ondulate , indicano il sito di attacchi di legame covalente alle substrutture, ai gruppi, alle parti caratteristiche o agli atomi adiacenti.

I composti dell'invenzione possono anche esistere come isomeri tautomerici in alcuni casi. Sebbene si possa illustrare soltanto una struttura di risonanza delocalizzata, si contempla che tutte tali forme rientrino nella portata dell'invenzione. Ad esempio, tautomeri enamminici possono esistere per sistemi purina, pirimidina, imidazolo, guanidina, amidina e tetrazolo e tutte le loro forme tautomeriche possibili rientrano nella portata dell'invenzione.

Un esperto nel ramo riconoscerà che tieno[3,4-d]pirimidinil e furo[3,4-d]pirimidinil eterocicli possono esistere in forme tautomeriche. Ad esempio, ma non in modo limitativo, le strutture (a) e (b) possono avere forme tautomeriche equivalenti come indicato di seguito:



Tutte le forme tautomeriche possibili degli eterocicli in tutte le forme di realizzazione descritte nella presente rientrano nella portata dell'invenzione.

Metodi di inibizione di una polimerasi dell'HCV

Un altro aspetto dell'invenzione è relativa ai metodi di inibizione dell'attività di polimerasi dell'HCV comprendente la fase di trattare un campione che si ritiene contenga HCV con una composizione dell'invenzione.

Le composizioni dell'invenzione possono agire co-

me inibitori della polimerasi dell'HCV, come intermedi per tali inibitori o possono avere altre utilità come descritto di seguito. Gli inibitori si legheranno alle localizzazioni sulla superficie o in una cavità della polimerasi dell'HCV avente una geometria unica della polimerasi dell'HCV. Le composizioni che si legano alla polimerasi dell'HCV possono legarsi con vari gradi di reversibilità. I composti che si legano in modo sostanzialmente irreversibile sono candidati ideali per l'uso in questo metodo dell'invenzione. Una volta marcate, le composizioni di legame sostanzialmente irreversibile sono utili come sonde per il rilevamento della polimerasi dell'HCV. Di conseguenza, l'invenzione è relativa ai metodi di rilevamento della polimerasi dell'HCV in un campione che si ritiene contenga polimerasi dell'HCV comprendenti le fasi di: trattare un campione che si ritiene contenga polimerasi dell'HCV con una composizione comprendente un composto dell'invenzione legato ad un tracciante; e osservare l'effetto del campione sull'attività del tracciante. Traccianti adatti sono ben noti nel campo diagnostico e comprendono radicali liberi stabili, fluorofori, radioisotopi, enzimi, gruppi chemiluminescenti e cromogeni. I composti nella presente sono marcati in un modo tradizio-

nale utilizzando gruppi funzionali quali ossidrile, carbossile, solfidrile o ammino.

Nel contesto dell'invenzione, i campioni che si ritiene contengano polimerasi dell'HCV comprendono materiali naturali o artificiali quali organismo viventi, colture tissutali o cellulari, campioni biologici, quali campioni di materiale biologico (sangue, siero, urina, fluido cerebrospinale, lacrime, espettorato, saliva, campioni tissutali e simili); campioni di laboratorio; cibo, acqua o campioni aerei; campioni di bioprodotto quali estratti di cellule, cellule particolarmente ricombinanti che sintetizzano una glicoproteina desiderata e simili. Tipicamente, il campione sarà considerato contenere un organismo che produce polimerasi dell'HCV, spesso un organismo patogeno quale HCV. I campioni possono essere contenuti in qualsiasi mezzo, inclusa acqua e miscele di solvente organico/ acqua. I campioni comprendono organismi viventi quali esseri umani, e materiali artificiali quali colture cellulari.

La fase di trattamento dell'invenzione comprende l'addizione della composizione dell'invenzione ad un campione o comprende l'addizione di un precursore della composizione al campione. La fase di addizione comprende qualsiasi metodo di somministrazione come

sopra descritto.

Se si desidera, l'attività della polimerasi dell'HCV dopo applicazione della composizione può essere osservata mediante qualsiasi metodo compresi diretti e indiretti di rilevamento dell'attività di polimerasi dell'HCV. Metodi quantitativi, qualitativi e semi-quantitativi di determinazione dell'attività di polimerasi dell'HCV sono tutti contemplati. Tipicamente uno dei metodi di analisi sopra descritti è applicato, tuttavia qualsiasi altro metodo quale l'osservazione delle proprietà fisiologiche di un organismo vivente è anche possibile.

Organismi che contengono polimerasi dell'HCV comprendono il virus della HCV. I composti della presente invenzione sono utili nel trattamento o nella profilassi dell'infezione da HCV negli animali o nell'uomo.

Tuttavia, nell'analisi dei composti in grado di inibire i virus dell'immunodeficienza umana, occorre avere presente che i risultati dei saggi enzimatici possono non correlarsi ai saggi di coltura cellulare. Pertanto, un saggio basato su cellule sarebbe lo strumento di analisi primario.

Analisi degli inibitori della polimerasi dell'HCV

Le composizioni dell'invenzione sono analizzate

in termini di attività inibitoria contro la polimerasi dell'HCV mediante una qualsiasi delle tecniche tradizionali per valutare l'attività enzimatica. Entro il contesto dell'invenzione, normalmente le composizioni sono dapprima analizzate in termini di inibizione della polimerasi dell'HCV in vitro e le composizioni che mostrano attività inibitoria vengono selezionate per l'attività in vivo. Le composizioni aventi K_i in vitro (costanti inibitori) inferiore a circa 5×10^{-6} M, tipicamente inferiore a circa 1×10^{-7} M e preferibilmente inferiore a circa 5×10^{-8} M sono preferite per l'uso in vivo.

Analisi in vitro utili sono state descritte in dettaglio e non saranno elaborate nella presente. Tuttavia, gli esempi descrivono saggi in vitro adatti.

Formulazioni farmaceutiche

I composti della presente invenzione sono formulati con veicoli ed eccipienti tradizionali che saranno selezionati a seconda della pratica ordinaria. Le compresse conterranno eccipienti, agenti di scorrimento, riempitivi, leganti e simili. Le formulazioni acquose sono preparate in forma sterile e, quando intese per il rilascio mediante una somministrazione diversa rispetto a quella orale, in generale saranno

isotoniche. Tutte le formulazioni conterranno opzionalmente eccipienti quali quelli indicati in "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Gli eccipienti includono l'acido ascorbico e altri antiossidanti, agenti chelanti quali EDTA, carboidrati quali destrano, idrossialchilcellulosa, idrossialchilmetilcellulosa, acido stearico e simili. Il pH delle formulazioni varia da circa 3 a circa 11, ma è normalmente da circa 7 a 10.

Anche se è possibile che i principi attivi siano somministrati da soli, è preferibile presentarli come formulazioni farmaceutiche. Le formulazioni, sia per uso veterinario che per uso umano, dell'invenzione comprendono almeno un principio attivo come sopra definito, unitamente ad uno o più veicoli accettabili per essi e opzionalmente diversi ingredienti terapeutici. Il veicolo/i veicoli devono essere "accettabili" nel senso che devono essere compatibili con altri ingredienti della formulazione e fisiologicamente innocui per chi li riceve.

Le formulazioni includono quelle adatte per le vie di somministrazione precedenti. Le formulazioni possono adeguatamente essere presentate in forme farmaceutiche unitarie e possono essere preparate mediante uno qualsiasi dei metodi ben noti nella tecni-

ca farmaceutica. Le tecniche e le formulazioni in generale si trovano in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tali metodi includono la fase di portare in associazione il principio attivo con il veicolo che costituisce uno o più ingredienti accessori. In generale, le formulazioni sono preparate portando uniformemente e intimamente in associazione il principio attivo con i veicoli liquidi o i veicoli solidi finemente divisi o entrambi e quindi, se necessario, formando il prodotto.

Le formulazioni della presente invenzione adatte per la somministrazione orale possono essere presentate come unità separate quali capsule, cachet o compresse contenenti ciascuna una quantità predeterminata del principio attivo; come polvere o granuli; come soluzione o sospensione in un liquido acquoso o non acquoso o come emulsione liquida olio in acqua o emulsione liquida acqua in olio. Il principio attivo può anche essere somministrato come bolo, elettuario o pasta.

Una compressa è realizzata mediante compressione o stampaggio, opzionalmente con uno o più ingredienti accessori. Pastiglie compresse possono essere preparate comprimendo in una macchina adeguata il princi-

pio attivo in un forma scorrevole quale polvere o granuli, opzionalmente miscelati con un legante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente tensioattivo o disperdente. Le compresse stampate possono essere realizzate mediante stampaggio in una macchina adeguata di una miscela del principio attivo in polvere umidificato con un diluente liquido inerte. Le compresse possono opzionalmente essere rivestite o intagliate e opzionalmente sono formulate così da fornire un rilascio lento o controllato del principio attivo da esse.

Per infezioni all'occhio o ad altri tessuti esterni, ad esempio la bocca e la pelle, le formulazioni sono preferibilmente applicate come unguento o crema topici contenente il principio attivo/i principi attivi in una quantità, ad esempio, da 0,075 a 20% p/p (incluso il principio attivo/i principi attivi in un intervallo tra 0,1% e 20% in incrementi dello 0,1% p/p quali 0,6% p/p, 0,7% p/p ecc.), preferibilmente da 0,2 a 15% p/p e più preferibilmente da 0,5 a 10% p/p. Quando formulati in unguento, i principi attivi possono essere utilizzati con base di unguento paraffinico o miscibile in acqua. In alternativa, i principi attivi possono essere formulati in una crema con una base di crema olio in acqua.

Se si desidera, la fase acquosa della base crema può includere, ad esempio, almeno il 30% p/p di un alcol polivalente, ossia un alcol avente due o più gruppi ossidrilici quale propilenglicole, butan 1,3-diolo, mannitolo, sorbitolo, glicerolo e polietilenglicole (incluso PEG 400) e loro miscele. Le formulazioni topiche possono includere auspicabilmente un composto che protegge l'assorbimento o la penetrazione del principio attivo attraverso la pelle o altre aree interessate. Esempi di tali potenziatori di penetrazione dermica includono dimetilsolfossido e analoghi correlati.

La fase oleosa delle emulsioni della presente invenzione può essere costituita da ingredienti noti in un modo noto. Anche se la fase può comprendere semplicemente un emulsionante (diversamente noto come emulgente), comprende auspicabilmente una miscela di almeno un emulsionante con un grasso o un olio o sia con un grasso che con un olio. Preferibilmente un emulsionante idrofilo è incluso unitamente ad un emulsionante lipofilo che agisce come stabilizzante. Si preferisce anche includere sia un olio che un grasso. Insieme, l'emulsionante/le emulsionanti con o senza stabilizzante/i formano la cosiddetta cera emulsionante e la cera unitamente all'olio e al grasso forma

la cosiddetta base di unguento emulsionante che forma la fase oleosa dispersa delle formulazioni in crema.

Emulgenti e stabilizzanti di emulsione adatti per l'uso nella formulazione dell'invenzione includono Tween[®] 60, Span[®] 80, cetostearil alcol, benzil alcol, miristil alcol, gliceril mono-stearato e sodio lauril solfato.

La scelta di oli o grassi adatti per la formulazione si basa sull'ottenimento delle proprietà cosmetiche desiderate. La crema dovrebbe preferibilmente essere un prodotto non grasso, non colorante e lavabile con consistenza adatta da evitare la fuoriuscita da tubetti o altri recipienti. Alchilesteri mono o dibasici a catena lineare o ramificata quali diisoadipato, isocetil stearato, propilene glicol diesteri di acidi grassi di cocco, isopropil miristato, decil oleato, isopropil palmitato, butil stearato, 2-etilesil palmitato o una miscela di esteri a catena ramificata nota come Crodamol CAP possono essere utilizzati, gli ultimi tre essendo gli esteri preferiti. Questi possono essere utilizzati da soli o in combinazione a seconda delle proprietà richieste. In alternativa, lipidi ad alto punto di fusione quali paraffina molle e/o paraffina liquida o altri oli minerali sono utilizzati.

Le formulazioni farmaceutiche secondo la presente invenzione comprendono una combinazione secondo l'invenzione unitamente ad uno o più veicoli o eccipienti farmaceuticamente accettabili o opzionalmente altri agenti terapeutici. Le formulazioni farmaceutiche contenenti il principio attivo possono essere in qualsiasi forma adatta per il metodo desiderato di somministrazione. Quando utilizzati per l'uso orale, possono essere preparati ad esempio compresse, trochischi, pasticche, sospensioni acquose o oleose, polveri o granuli disperdibili, emulsioni, capsule dure o morbide, sciroppi o elisir. Le composizioni intese per l'uso orale possono essere preparate secondo qualsiasi metodo noto nella tecnica per la produzione di composizioni farmaceutiche e tali composizioni possono contenere uno o più agenti inclusi agenti dolcificanti, agenti aromatizzanti, agenti coloranti e agenti conservanti, al fine di fornire una preparazione gradevole. Sono accettabili compresse contenenti il principio attivo in miscela con un eccipiente farmaceuticamente accettabile non tossico che è adatto per la produzione di compresse. Questi eccipienti possono ad esempio essere diluenti inerti quali calcio o sodio carbonato, lattosio, calcio o sodio fosfato; agenti di granulazione e di disinte-

grazione, quali amido di mais o acido alginico, agenti leganti quali amido, gelatina o acacia e agenti lubrificanti quali magnesio stearato, acido stearico o talco. Le compresse possono essere non rivestite o possono essere rivestite mediante tecniche note inclusa la microincapsulazione per ritardare la disintegrazione e l'assorbimento nel tratto gastrointestinale e fornire così un'azione prolungata in un periodo più lungo. Ad esempio, può essere utilizzato un materiale ritardante quale gliceril monostearato o gliceril distearato da solo o con una cera.

Formulazioni per l'uso orale possono anche essere presentate come capsule di gelatina dura in cui il principio attivo è miscelato con un diluente solido inerte, ad esempio fosfato di calcio o caolino o come capsule di gelatina molle in cui il principio attivo è miscelato con acqua o un mezzo oleoso quale olio di arachidi, paraffina liquida o olio di oliva.

Sospensioni acquose dell'invenzione contengono i materiali attivi in miscela con eccipienti adatti per la produzione di sospensioni acquose. Tali eccipienti comprendono un agente di sospensione quale sodio carbossimetilcellulosa, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, sodio alginato, polivinilpirrolidone, gomma adragante, gomma di acacia, e agenti disperden-

ti o umettanti quali fosfatide naturale (ad esempio lecitina), un prodotto di condensazione di ossido di alchilene con un acido grasso (ad esempio polioossietilenstearato), un prodotto di condensazione di ossido di etilene con un alcol alifatico a catena lunga (ad esempio eptadecaetilenossicetanololo), un prodotto di condensazione di etilenossido con un estere parziale derivato da un acido grasso e una anidride di esitolo (ad esempio polioossietilensorbitano monooleato). La sospensione acquosa può anche contenere uno o più conservanti quali etil o n-propil p-idrossibenzoato o uno o più agenti coloranti o uno o più agenti aromatizzanti e uno o più agenti dolcificanti quali saccarosio o saccarina.

Sospensioni oleose possono essere formulate sospendendo il principio attivo in un olio vegetale quale olio di arachidi, olio di oliva, olio di sesamo o olio di cocco o in un olio minerale quale paraffina liquida. Le sospensioni orali possono contenere un agente addensante quale cera d'api, paraffina dura o cetil alcol. Agenti dolcificanti quali quelli indicate precedentemente e agenti aromatizzanti possono essere addizionati per fornire una preparazione orale gradevole. Queste composizioni possono essere conservate mediante addizione di un antiossidante quale a-

cido ascorbico.

Polveri e granuli disperdibili dell'invenzione adatti per la preparazione di una sospensione acquosa mediante addizione di acqua forniscono il principio attivo in miscela con un agente disperdente o umettante, un agente di sospensione e uno o più conservanti. Agenti disperdenti o umettanti adatti e agenti di sospensione sono esemplificati da quelli descritti precedentemente. Ulteriori eccipienti, ad esempio dolcificanti, aromatizzanti e coloranti possono anche essere presenti.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono anche essere sotto forma di emulsioni olio in acqua. La fase oleosa può essere un olio vegetale quale olio di oliva o olio di arachidi, un olio minerale quale paraffina liquida o una miscela di questi. Agenti emulsionanti adatti includono gomme naturali quali gomma di acacia, gomma adragante, fosfatidi naturali quali lecitina di soia, esteri o esteri parziali derivati da acidi grassi e anidri di esitolo, quali sorbitan monooleato e prodotti di condensazione di questi esteri parziali con etilenossido quali poliossietilensorbitano monooleato. L'emulsione può anche contenere agenti dolcificanti e aromatizzanti. Sciroppi ed elisir possono essere formulati con agen-

ti dolcificanti quali glicerolo, sorbitolo o saccarosio. Tali formulazioni possono anche contenere un emolliente, un conservante, un aromatizzante o un colorante.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere sotto forma di una preparazione iniettabile sterile quale una sospensione acquosa o oleaginosa iniettabile e sterile. Questa sospensione può essere formulata secondo la tecnica nota utilizzando gli agenti disperdenti o umettanti adatti e gli agenti di sospensione che sono stati precedentemente citati. La preparazione iniettabile sterile può anche essere una soluzione o sospensione iniettabile sterile in un diluente o solvente accettabile a livello parenterale non tossico quale una soluzione in 1,3-butandiolo o preparata come polvere liofilizzata. Tra i veicoli e i solventi accettabili che possono essere utilizzati vi è l'acqua, la soluzione di Ringer e una soluzione di cloruro di sodio isotonica. Inoltre, oli fissi sterili possono tradizionalmente essere utilizzati come solvente o mezzo di sospensione. A tale scopo, qualsiasi olio fisso blando può essere utilizzato, inclusi monogliceridi o digliceridi sintetici. Inoltre, gli acidi grassi quali acido oleico possono allo stesso modo essere utilizzati nella preparazione

di sostanze iniettabili.

La quantità di principio attivo che può essere combinata con il materiale veicolo per produrre una forma di dosaggio unitario varierà a seconda dell'ospite trattato e della particolare modalità di somministrazione. Ad esempio, una formulazione a rilascio nel tempo intesa per la somministrazione orale agli esseri umani può contenere da circa 1 a 1000 mg di materiale attivo compoundizzato con una quantità adeguata e conveniente di materiale veicolo che può variare da circa 5 a circa 95% delle composizioni totali (peso:peso). La composizione farmaceutica può essere preparata per fornire quantità facilmente misurabili per la somministrazione. Ad esempio, una soluzione acquosa intesa per l'infusione endovenosa può contenere da circa 3 a 500 µg del principio attivo per millilitro di soluzione affinché possa avvenire l'infusione di un volume adatto ad una velocità di circa 30 ml/ora.

Le formulazioni adatte per la somministrazione topica all'occhio possono includere gocce oculari in cui il principio attivo è dissolto o sospeso in un veicolo adatto, in particolare un solvente acquoso per il principio attivo. Il principio attivo è preferibilmente presente in tali formulazioni in una con-

centrazione da 0,5 al 20%, vantaggiosamente da 0,5 al 10% e in particolare da circa 1,5% p/p.

Formulazioni adatte per la somministrazione topica nella bocca includono pasticche comprendenti il principio attivo in una base aromatizzata, solitamente saccarosio e acacia o gomma adragante; pastiglie comprendenti il principio attivo in una base inerte quali gelatina e glicerina o saccarosio ed acacia e collutori comprendenti il principio attivo in un veicolo liquido adatto.

Le formulazioni per la somministrazione rettale possono essere presentate come supposte con una base adatta comprendente ad esempio burro di cocco o salicilato.

Le formulazioni adatte per la somministrazione intrapolmonare o nasale hanno una dimensione particellare, ad esempio, nell'intervallo da 0,1 a 500 micron quali 0,5, 1, 30, 35 ecc. somministrate mediante rapida inalazione attraverso il passaggio nasale o mediante inalazione attraverso la bocca così da raggiungere le sacche alveolari. Formulazioni adatte comprendono soluzioni acquose o oleose del principio attivo. Le formulazioni adatte per la somministrazione per aerosol o in polvere secca possono essere preparate secondo metodi tradizionali e possono essere

rilasciate con altri agenti terapeutici quali composti utilizzati finora nel trattamento o nella profilassi delle infezioni da HCV come descritte di seguito.

Le formulazioni adatte per la somministrazione vaginale possono essere presentate come suppositori vaginali, tamponi, creme, gel, paste, schiume o formulazioni spray contenenti, oltre al principio attivo, veicoli noti nella tecnica come adeguati.

Le formulazioni adatte per la somministrazione parenterale includono soluzioni per iniezione acquose e non acquose sterili che possono contenere antiossidanti, tamponi, batteriostatici e soluti che rendono la formulazione isotonica con il sangue del ricevente desiderato; e sospensioni sterili acquose e non acquose che possono includere agenti di sospensione e agenti addensanti.

Le formulazioni sono presentate in recipienti a dose singola o multidose per, ad esempio, fiale e fialette sigillate e possono essere conservate in una condizione liofilizzata che richiede soltanto l'aggiunta del veicolo liquido e sterile, ad esempio acqua per iniezione, immediatamente prima dell'uso. Soluzioni e sospensioni per iniezioni estemporanee sono preparate da polveri sterili, granuli e compresse del

tipo precedentemente descritto. Formulazioni di dosaggio unitario preferite sono quelle contenenti una dose quotidiana o una sottodose quotidiana unitaria come descritto nella presente o una sua frazione adeguata del principio attivo.

Occorre comprendere che, oltre agli ingredienti particolarmente sopra citati, le formulazioni della presente invenzione possono includere altri agenti tradizionali nella tecnica relative al tipo di formulazioni in questione, ad esempio quelle adatte per la somministrazione orale possono includere agenti aromatizzanti.

L'invenzione fornisce inoltre composizioni veterinarie comprendenti almeno un principio attivo come sopra definito unitamente ad un suo veicolo veterinario.

Veicoli veterinari sono materiali utili allo scopo di somministrare la composizione e possono essere materiali solidi, liquidi o gassosi che sono diversamente inerti o accettabili nella tecnica veterinaria e sono compatibili con il principio attivo. Queste composizioni veterinarie possono essere somministrate oralmente, parenteralmente o mediante qualsiasi altra via desiderata.

I composti dell'invenzione sono utilizzati per

fornire formulazioni farmaceutiche a rilascio controllato contenenti come principio attivo uno o più composti dell'invenzione ("formulazioni a rilascio controllato") in cui il rilascio del principio attivo è controllato e regolato per consentire un dosaggio meno frequente e per migliorare il profilo di farmacocinetica o tossicità di un dato principio attivo.

La dose effettiva di principio attivo dipende almeno dalla natura della condizione che viene trattata, dalla tossicità, dal composto che viene utilizzato profilatticamente (dosaggio in dosi inferiori) o contro una infezione virale attiva, il metodo di rilascio e la formulazione farmaceutica e sarà determinata dal medico che utilizza studi di dosaggio tradizionali. Ci si può aspettare che sia da circa 0,0001 a circa 100 mg/kg di peso corporeo al giorno, tipicamente da 0,01 a circa 10 mg/kg di peso corporeo al giorno; più tipicamente da circa 0,01 a circa 5 mg/kg di peso corporeo al giorno, più tipicamente da 0,05 a circa 0,5 mg/kg di peso corporeo al giorno. Ad esempio, la dose candidata giornaliera per un essere umano adulto di circa 70 kg di peso corporeo varierà da 1 mg a 1000 mg, preferibilmente tra 5 mg e 500 mg e può assumere la forma di dosi singole o molteplici.

Vie di somministrazione

Uno o più composti dell'invenzione (indicati nella presente come principi attivi) sono somministrati mediante qualsiasi via adeguata alla condizione da trattare. Vie adatte includono quella orale, rettale, nasale, topica (inclusa boccale e sublinguale), vaginale e parenterale (inclusa subcutanea, intramuscolare, endovenosa, intradermica, intratecale ed epidurale) e simili. Si apprezzerà che la via preferita può variare, ad esempio, con la condizione del ricevente. Un vantaggio dei composti della presente invenzione è che essi sono oralmente più disponibili e possono essere dosati oralmente.

Terapia di combinazione

Le composizioni dell'invenzione sono anche utilizzate in combinazione con altri principi attivi. Preferibilmente, gli altri ingredienti o agenti terapeutici attivi sono interferoni, ribavirina o suoi analoghi, inibitori della HCV NS₃ proteasi, inibitori della alfa-glucosidasi 1, epatoprotettori, inibitori nucleosidici o nucleotidici di HCV NS5B polimerasi, inibitori non nucleosidici della HCV NS5B polimerasi, inibitori di HCV NS5A, agonisti di TLR-7, inibitori di ciclofilina, inibitori di HCV IRES, potenziatori farmacocinetici e altri farmaci per trattare l'HCV o loro miscele. Combinazioni dei composti di formula I-

III sono normalmente selezionate sulla base del condizione da trattare, dalle cross-reattività di ingredienti e dalle proprietà farmacologiche della combinazione. Ad esempio, quando si tratta un'infezione (ad esempio HCV), le composizioni dell'invenzione sono combinate con altri agenti terapeutici attivi (quali quelli descritti nella presente).

Agenti o ingredienti terapeutici attivi adatti che possono essere combinati con i composti di formula I-III possono includere interferoni, ad esempio rIFN-alfa 2b pegilato, rIFN-alfa 2a pegilato, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, consenso IFN alfa, infergene, rebif, locterone, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilato, interferone alfa orale, ferone, reaferone, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, e albuferone; analoghi di ribavirina, ad esempio rebetol, copegus, VX-497, e viramidina (taribavirina); inibitori di NS5a, ad esempio A-831, A-689 e BMS-790052; inibitori della NS5b polimerasi, ad esempio NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, e XTL-2125; inibitori della NS3 proteasi ad esempio SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Tela-previr), ITMN-191, e BILN-2065; inibitori della alfa-

glucosidasi 1, ad esempio MX-3253 (celgosivir) e UT-231B; epatoprotettori, ad esempio, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, e LB-84451; inibitori non nucleosidici di HCV, ad esempio derivati del benzimidazolo, derivati di benzo-1,2,4-tiadiazina e derivati di fenilalanina; e altri farmaci per trattare l'HCV; ad esempio zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglu-fanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, e NIM811.

In una ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda descrive composizioni farmaceutiche comprendenti un composto della presente invenzione o loro sale, solvato e/o estere farmaceuticamente accettabile, in combinazione con almeno un ulteriore agente terapeutico e un veicolo o eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Secondo la presente invenzione, l'agente terapeutico utilizzato in combinazione con il composto della presente invenzione può essere qualsiasi agente avente un effetto terapeutico quando utilizzato in combinazione con il composto della presente invenzione. Ad esempio, l'agente terapeutico utilizzato in combinazione con il composto della presente invenzione può

essere interferoni, ribavirina o suoi analoghi, inibitori della HCV NS3 proteasi, inibitori della alfa-glucosidasi 1, epatoprotettori, inibitori nucleosidici o nucleotidici della HCV NS5B polimerasi, inibitori non-nucleosidici della HCV NS5B polimerasi, inibitori di HCV NS5A, agonisti di TLR-7, inibitori di ciclofilina, inibitori di HCV IRES, potenziatori farmacocinetici e altri farmaci per trattare l'HCV o loro miscele.

In un'altra forma di realizzazione, la presente domanda prevede composizioni farmaceutiche comprendenti un composto della presente invenzione, o un loro sale, solvato e/o estere farmaceuticamente accettabile, in combinazione tra almeno un agente terapeutico aggiuntivo selezionato dal gruppo costituito da rIFN-alfa 2b pegilato, rIFN-alfa 2a pegilato, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilato, interferone alfa orale, ferone, reaferone, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferone, rebetol, copegus, VX-497, viramidina (taribavirina), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433,

XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, e BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, e LB-84451, derivati di benzimidazolo, derivati di benzo-1,2,4-tiadiazina, e derivati di fenilalanina, zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, e NIM811 e un veicolo o eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In una ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda fornisce una combinazione di agente farmaceutico comprendente:

a) una prima composizione farmaceutica comprendente un composto della presente invenzione o un suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile; e

b) una seconda composizione farmaceutica comprendente almeno un agente terapeutico selezionato aggiuntivo selezionato dal gruppo costituito da composti inibitori della proteasi dell'HIV, inibitori non nucleosidici dell'HIV della trascrittasi inversa, inibitori nucleosidici dell'HIV della trascrittasi inversa; inibitori nucleotidici dell'HIV della tra-

scrittasi inversa, inibitori dell'integrasi dell'HIV, inibitori di gp41, inibitori di CXCR4, inibitori di gp120, inibitori di CCR5, interferoni, analoghi di ribavirina, inibitori della proteasi NS3, inibitori di NS5a, inibitori dell'alfa-glucosidasi I, epatoprotettori, inibitori non nucleosidici dell'HCV e altri farmaci per trattare l'HCV e loro combinazioni.

Le combinazioni dei composti di formula I-III e ulteriori agenti terapeutici attivi possono essere selezionati per trattare pazienti affetti dall'HCV e altre condizioni quali infezioni da HIV. Di conseguenza, i composti di formula I-III possono essere combinati con uno o più composti utili nel trattare l'HIV, ad esempio, composti di inibizione della proteasi dell'HIV, inibitori non nucleosidici dell'HIV della trascrittasi inversa, inibitori nucleosidici dell'HIV della trascrittasi inversa, inibitori nucleotidici dell'HIV della trascrittasi inversa, inibitori degli integrati dell'HIV, inibitori di gp41, inibitori di CXCR4, inibitori di gp120, inibitori di CCR5, interferoni, analoghi della ribavirina, inibitori della proteasi NS3, inibitori di NS5a, inibitori dell'alfa glucosidasi 1, epatoprotettori, inibitori non nucleosidici dell'HCV e altri farmaci per trattare l'HCV.

Più in particolare, uno o più composti della presente invenzione possono essere combinati con uno o più composti selezionati dal gruppo costituito da 1) inibitori della proteasi dell'HIV, ad esempio amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, e GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inibitore non nucleosidico dell'HIV della trascrittasi inversa, ad esempio capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolide A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, e TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453.061, RDEA806, 3) un inibitore nucleosidico dell'HIV della trascrittasi inversa, ad esempio zidovudina, emtricitabina, didanosina, stavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazide, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inibitore nucleotidico dell'HIV della trascrittasi

inversa, ad esempio tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz, e adefovir, 5) un inibitore dell'integrasi dell'HIV, ad esempio curcumina, derivati della curcumina, acido cicorico, derivati dell'acido cicorico, acido 3,5-dicaffeoilchinico, derivati dell'acido 3,5-dicaffeoilchinico, acido aurintricarbossilico, derivati dell'acido aurintricarbossilico, fenetil estere dell'acido caffeico, derivati del fenetilestere dell'acido caffeico, tirfostina, derivati della tirfostina, quercetina, derivati della quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, e L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inibitore di gp41, ad esempio enfuvirtide, sifuvirtide, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, e REP 9, 7) un inibitore di CXCR4, ad esempio AMD-070, 8) un inibitore di ingresso, ad esempio SP01A, TNX-355, 9) un inibitore di gp120, ad esempio BMS-488043 e BlockAide/CR, 10) a G6PD e un inibitore di NADH-ossidasi, ad esempio immunitin, 10) un inibitore di CCR5, ad esempio, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, e maraviroc, 11) un interferone, ad esempio rIFN-alfa pegilato 2b, rIFN-alfa pegilato 2a, rIFN-alfa pegila-

to 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilato, interferone alfa orale, ferone, reaferone, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, e albuferone, 12) analoghi della ribavirina, ad esempio rebetol, copegus, VX-497, e viramidina (taribavirina) 13) inibitori di NS5a, ad esempio A-831, A-689 e BMS-790052, 14) inibitori della NS5b polimerasi, ad esempio NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, e XTL-2125, 15) inibitori della proteasi NS3, ad esempio SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, e BILN-2065, 16) inibitori dell'alfa glucosidasi 1, ad esempio MX-3253 (celgosivir) e UT-231B, 17) epatoprotettori ad esempio IDN-6556, ME 3738, MitoQ, e LB-84451, 18) inibitori non nucleosidici dell'HCV, ad esempio derivati del benzimidazolo, derivati di benzo-1,2,4-tiadiazina e derivati di fenilalanina, 19) altri farmaci per trattare l'HCV, ad esempio, zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarva-

cin, EHC-18, e NIM811, 19) potenziatori farmacocinetici, ad esempio BAS-100 e SPI452, 20) inibitori della RNasi H, ad esempio ODN-93 e ODN-112, 21) altri agenti anti-HIV, ad esempio VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, somministrati contemporaneamente in una formulazione combinata; 2) somministrati in alternanza o in parallelo come formulazioni separate; o (3) con qualsiasi altro regime. Quando somministrati in terapia in alternanza, è possibile ottenere un effetto sinergico quando i composti sono somministrati o rilasciati successivamente, ad esempio in compresse, pillole o capsule separate o mediante iniezioni diverse in siringhe separate. In generale, durante la terapia in alternanza, un dosaggio efficace di ogni principio attivo è somministrato in sequenza ad esempio in modo seriale, mentre in una terapia di combinazione, i dosaggi efficaci di due o più principi attivi sono somministrati insieme. Un effetto antivirale sinergico indica un effetto antivirale che è maggiore rispetto agli effetti puramente additivi predetti dei composti individuali della combinazione.

In ancora un'altra ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in metodi di inibizione della

polimerasi dell'HCV in una cellula, comprendente: mettere a contatto una cellula infetta con HCV con una quantità efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile, per cui si inibisce la polimerasi dell'HCV.

In ancora un'altra ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in metodi di inibizione della polimerasi dell'HCV in una cellula, comprendente: mettere a contatto una cellula infetta da HCV con una quantità efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile e almeno un ulteriore agente terapeutico attivo, per cui si inibisce la polimerasi dell'HCV.

In ancora un'altra ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in metodi di inibizione della polimerasi dell'HCV in una cellula, comprendente: mettere in contatto una cellula infetta da HCV con una quantità efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile, e almeno un ulteriore agente terapeutico attivo selezionato dal gruppo costituito da interferoni, ribavirina o suoi analoghi, inibitori della

proteasi di HCV NS3, inibitori dell'alfa-glucosidasi 1, epatoprotettori, inibitori nucleosidici o nucleotidici dell'HCV NS5B polimerasi, inibitori non nucleosidici della HCV NS5B polimerasi, inibitori di HCV NS5A, agonisti di TLR-7, inibitori di ciclofilina, inibitori di HCV IRES, potenziatori farmacocinetici o altri farmaci per trattare l'HCV o loro miscele.

In ancora un'altra ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in metodi per trattare l'HCV in un paziente, comprendente: somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile.

In ancora un'altra ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto dell'invenzione per l'uso in metodi per trattare l'HCV in un paziente, comprendente: somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile e almeno un ulteriore agente terapeutico attivo, per cui si inibisce la polimerasi dell'HCV.

In ancora un'altra ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda fornisce un composto del-

l'invenzione per l'uso in metodi per trattare l'HCV in un paziente, comprendente: somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione o un suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile e almeno un ulteriore agente terapeutico attivo selezionato dal gruppo costituito da interferoni, ribavirina o suoi analoghi, inibitori della HCV NS3 proteasi, inibitori dell'alfa glucosidasi 1, epatoprotettori, inibitori nucleotidici della HCV NS5B polimerasi, inibitori non nucleosidici della HCV NS5B polimerasi, inibitori di HCV NS5A, agonisti di TLR-7, inibitori di ciclofilina, inibitori di HCV IRES, potenziatori farmacocinetici, e altri farmaci per trattare l'HCV o loro miscele.

In ancora un'altra ulteriore forma di realizzazione, la presente domanda prevede l'uso di un composto della presente invenzione o suo sale, solvato o estere farmaceuticamente accettabile per la preparazione di un farmaco per trattare una infezione da HCV in un paziente.

Metaboliti dei composti dell'invenzione

Rientrano anche nella portata della presente invenzione prodotti metabolici in vivo dei composti descritti nella presente, nella misura in cui tali pro-

dotti sono nuovi e non ovvi rispetto alla tecnica anteriore. Tali prodotti possono risultare ad esempio da ossidazione, riduzione, idrolisi, amidazione, esterificazione e simili del composto somministrato, principalmente per via dei processi enzimatici. Di conseguenza, l'invenzione comprende composti nuovi e non ovvi prodotti mediante un processo che comprende mettere a contatto un composto della presente invenzione con un mammifero per un periodo di tempo sufficiente a formare un prodotto metabolico dello stesso. Tali prodotti sono tipicamente identificati preparando un composto radiomarcato (ad esempio ^{14}C o ^3H) dell'invenzione, somministrandolo per via parenterale in una dose rilevabile (ad esempio superiore a circa 0,5 mg/kg) ad un animale quale un ratto, un topo, una cavia, una scimmia o ad un uomo, lasciando il tempo sufficiente affinché avvenga il metabolismo (da circa 30 secondi a 30 ore) ed isolando i suoi prodotti di conversione da campioni di urina, sangue o altri campioni biologici. Questi prodotti vengono facilmente isolati in quanto sono marcati (altri vengono isolati mediante l'uso di anticorpi in grado di legare epitopi che sopravvivono nel metabolita). Le strutture metaboliche sono determinate in modo tradizionale, ad esempio mediante analisi MS o NMR. In generale, l'a-

nalisi dei metaboliti è effettuata nello stesso modo di studi sul metabolismo farmacologico tradizionale ben noti agli esperti nel ramo. I prodotti di conversione, purché non si trovino diversamente in vivo, sono utili in saggi diagnostici per il dosaggio terapeutico dei composti dell'invenzione anche se di per sé non possiedono attività inibitoria della polimerasi dell'HCV.

Ricette e metodi per determinare la stabilità dei composti in secrezioni gastrointestinali di surrogato sono ben noti. I composti sono definiti nella presente come stabili nel tratto gastrointestinale dove meno del 50 per cento in mole dei gruppi protetti sono deprotetti nel succo intestinale o gastrico surrogato in seguito all'incubazione per 1 ora a 37°C. Semplicemente poiché i composti sono stabili rispetto al tratto gastrointestinale non significa che essi non possano essere idrolizzati in vivo. I profarmaci dell'invenzione saranno tipicamente stabili nel sistema digerente, ma saranno sostanzialmente idrolizzati nel farmaco progenitore nel lume digerente, nel fegato o altro organo metabolico o all'interno delle cellule in generale.

Esempi

Alcune abbreviazioni ed alcuni acronimi sono uti-

lizzati nella descrizione dei dettagli sperimentali. Sebbene la maggior parte di questi sarebbero compresi da un esperto nel ramo, la tabella 1 contiene un elenco di molte di queste abbreviazioni ed acronimi.

Tabella 1. Elenco di abbreviazioni e acronimi.

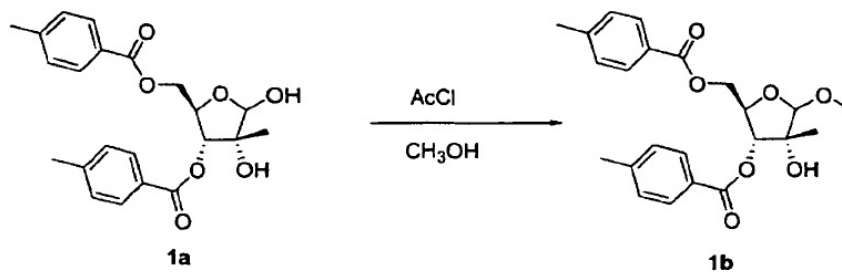
Abbreviazione	Significato
---------------	-------------

AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrile)
Bn	benzile
BnBr	benzilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetammide
BzCl	benzoil cloruro
CDI	carbonil diimidazolo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano-5
Ac ₂ O	anidride acetica
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undecene-5
DCA	dicloroacetammide
DCC	dicioesilcarbodiimmide
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilamminopiridina
DME	1,2-dimetossietano
DMTCl	dimetossitritil cloruro
DMSO	dimetilsolfossido
DMTr	4,4'-dimetossitritile
DMF	dimetilformammide
EtOAc	etil acetato
ESI	ionizzazione per elettrospruzzatura
HMDS	esametildisilazano
HPLC	Cromatografia liquida ad elevata pressione
LDA	litio diisopropilammide
LRMS	Spettro di massa a bassa risoluzione
mCPBA	acido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrile
MeOH	metanolo
MMTC	mono metossitritil cloruro
m/z or m/e	rapporto massa/carica

MH ⁺	massa più 1
MH ⁻	massa meno 1
MsOH	acido metansolfonico
MS o ms	spettro di massa
NBS	N-bromosuccinimide
rt o r.t.	temperatura ambiente
TBAF	tetrabutylammonio fluoruro
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	iodotrimetilsilano
TEA	triethylammina
TBA	tributylammina
TBAP	tributylammonio pirofosfato
TBSCl	t-butildimetilsilil cloruro
TEAB	trimetil ammonio bicarbonato
TFA	acido trifluoroacetico
TLC o tlc	cromatografia su strato sottile
Tr	trifenilmetile
Tol	4-metilbenzoile
δ	parti per milione campo basso dal tetrametilsilano

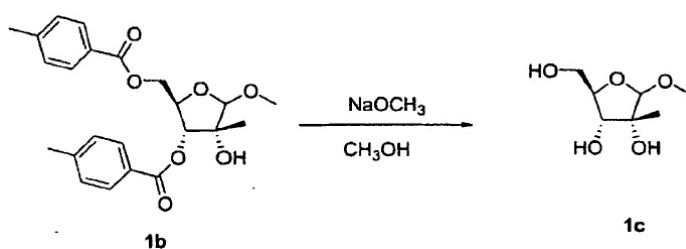
Preparazione dei composti

Composto 1

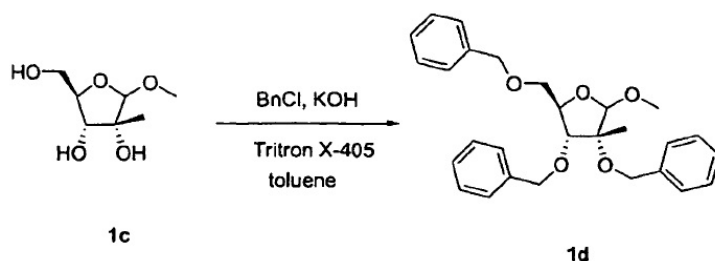


Ad una soluzione di Ia (22,0 g, 54,9 mmol, preparata secondo le procedure descritte in J.O.C., 2004, 6257) in metanolo (300 mL) è stato addizionato a goc-

ce acetil cloruro (22 mL) a 0°C utilizzando un imbuto di gocciolamento per un periodo di 30 min e quindi agitando a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela è stata concentrata, ri-dissolta in etil acetato (400 mL), lavata con 2N NaOH ghiacciato, e concentrata sino ad essiccazione, fornendo il metil etere grezzo 1b come olio. MS = 437,2 (M+Na⁺).



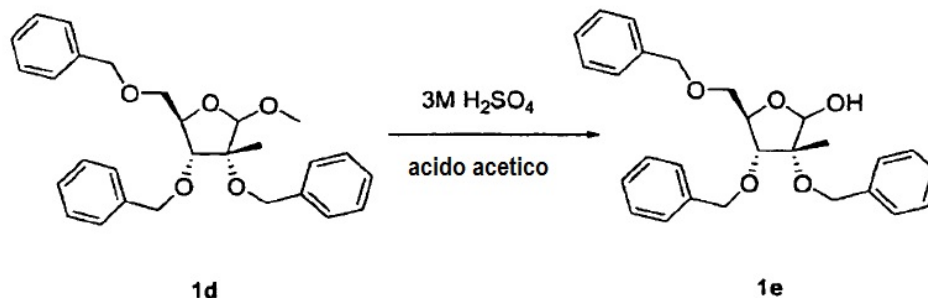
Ad una soluzione di 1b (ottenuta dalla fase precedente) in metanolo (300 mL) è stata addizionata una soluzione di metossido di sodio 0,5 M in metanolo (20 mL, 10 mmol), e agitata per 16 ore a temperatura ambiente. La reazione è stata spenta con una soluzione 4,0 N HCl in diossano (2,5 mL, 10 mmol). La miscela è stata quindi concentrata, fornendo 1c grezzo MS = 201,0 (M+Na⁺)



Una miscela di 1c (ottenuta dalla fase precedente), Triton X-405 (70% in acqua, 6,0 g), 50% KOH (in acqua, 85 g) in toluene (500 mL) è stata riscaldata a

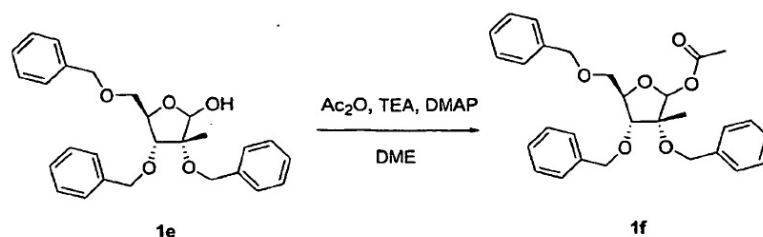
riflusso con una trappola di Dean-Stark attaccata. Dopo una raccolta di 1 ora di ~25 mL di acqua, si è aggiunto benzil cloruro (33 g, 260 mmol) e si è pro-
tratto il riflusso con agitazione per 16 ore. La mi-
scela è stata quindi raffreddata e frazionata tra e-
til acetato (400 mL) e acqua (300 mL). Lo strato or-
ganico è stato lavato con acqua (300 mL) e concentra-
to. Il residuo è stato purificato mediante cromato-
grafia su colonna di gel di silice (~20% EtOAc/esani)
fornendo il metil etere 1d come olio (22,0 g, 89% in
tre fasi).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

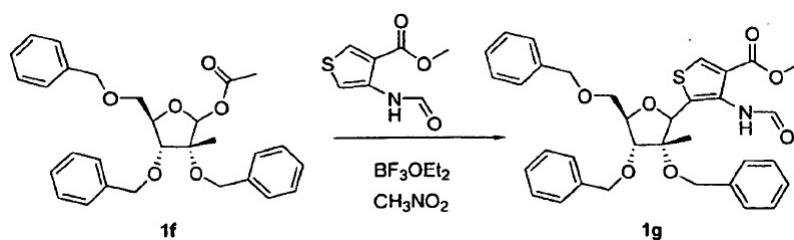


Ad una soluzione di 1d (22,0 g, 49,0 mmol) in a-
cido acetico (110 mL) è stato addizionato acido sol-
forico ~3 M (preparato miscelando 4,8 g di acido sol-
forico concentrato con 24 mL di acqua) ed è stata a-
gitata a 70°C per 8 ore. La miscela è stata concen-
trata ad un volume di ~20 mL e frazionata tra etil a-
cetato e 2N NaOH ghiacciato. Lo strato di etil aceta-
to è stato concentrato e purificato mediante cromato-

grafia su colonna di gel di silice (~35% EtOAc/esani) fornendo 1e come olio (17,0 g, 80%). MS = 457,2 (M+Na⁺).



Ad una soluzione di 1e (21,0 g, 48,4 mmol), DMAP (790 mg, 4,84 mmol) e trietilammina (21,0 mL, 145 mmol) in dimetossietano (200 mL) è stata addizionata anidride acetica (6,85 mL, 72,5 mmol) a 0°C. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela è stata concentrata in vacuo e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (~19% EtOAc/esani) fornendo 1f come olio (22,8 g, 99%). MS = 499,0 (M+Na⁺).

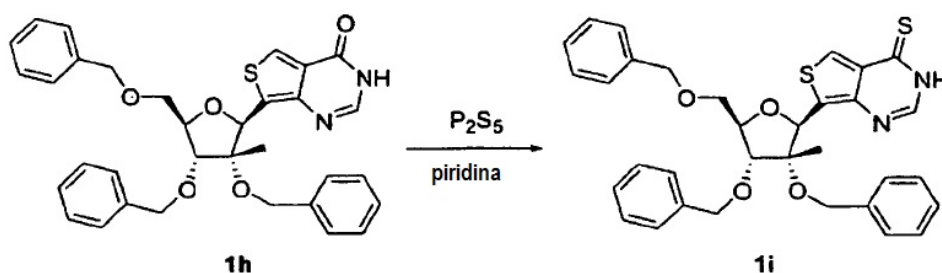


Ad una soluzione di 1f (1,70 g, 3,57 mmol) e metil estere di acido 4-(N-formilammino)tiofen-3-carbossilico (2,64 g, 14,3 mmol) in nitrometano anidro (12 mL) è stato addizionato un complesso di dietil etere di trifluoruro di boro (1,30 mL, 10,4 mmol)

to di etil acetato è stato concentrato e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (~70% EtOAc/esani), fornendo 1h come olio (0,16 g, 43%). MS = 567,2 (M-H⁺).

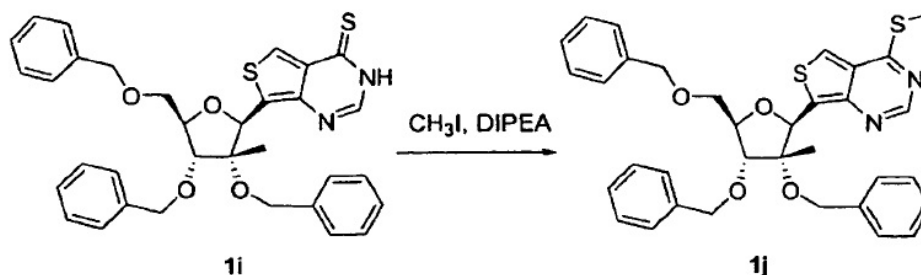
¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 6.00 (s, 1H), 4.81 (ABq, 2H), 4.65 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.77 (ABdq, 2H), 1.10 (s, 3H).



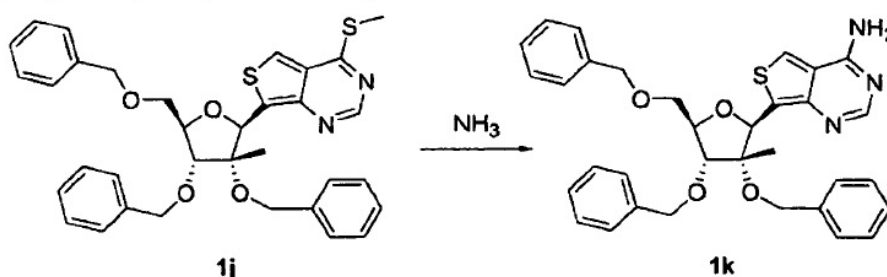
Una miscela di 1h (160 mg, 0,28 mmol) e P₂S₅ (137 mg, 0,31 mmol) in piridina (2 mL) è stata riscaldata a riflusso per 30 minuti. La miscela risultante è stata concentrata e trattata con 5% di idrossido di ammonio (25 mL). La miscela è stata agitata per 30 minuti, ed estratta con etil acetato. L'estratto di etil acetato è stato concentrato e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (~40% EtOAc/esani), fornendo 1i come olio (100 mg, 61%). MS = 585,1 (M-H⁺).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 5.99 (s, 1H), 4.82 (ABq, 2H), 4.66 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.77 (ABdq, 2H), 1.08 (s, 3H).



Ad una soluzione di **1i** (218 mg, 0,37 mmol) e diisopropilettilammina (0,13 mL, 0,75 mmol) in diclorometano (3 mL) è stato addizionato metil ioduro (0,035 mL, 0,56 mmol) e si è agitato a temperatura ambiente per 3 giorni. La miscela è stata concentrata, e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (EtOAc/esani), fornendo **1j** come sostanza solida gialla (221 mg, 99%).

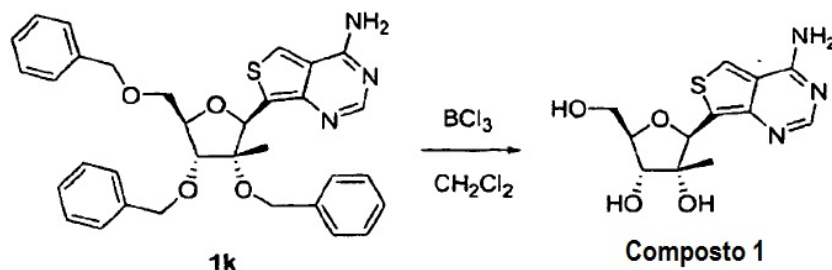
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 15H), 6.22 (s, 1H), 4.92 (ABq, 2H), 4.70 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.83 (ABdq, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).



Una miscela di **1j** (89 mg, 0,15 mmol) e ammoniaca in un reattore a bomba è stata agitata a 40°C per 16 ore. Dopo rimozione dell'ammoniaca, il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (EtOAc/esani), fornendo **1k** come sostan-

za solida giallo brillante (54 mg, 66%). MS = 568,3 (M+H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (brs, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.64 (m, 4H), 4.43 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.83 (ABdq, 2H), 1.09 (s, 3H).

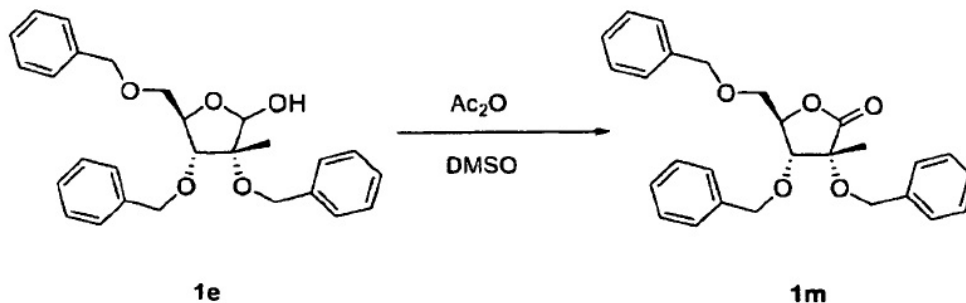


Ad una soluzione di 1k (179 mg, 0,315 mmol) raffreddata (-78°C) in diclorometano (6 mL) è stata addizionata una soluzione 1,0 M di BCl₃ in diclorometano (6 mL) e si è agitato per 1 ora alla stessa temperatura. Si è addizionata una miscela di piridina e metanolo (1:2,9 mL) per spegnere la reazione. La miscela risultante è stata lentamente riscaldata fino a temperatura ambiente e concentrata. Il residuo è stato sospeso in idrossido di ammonio al 27% (30 mL) e concentrato. Questo processo è stato ripetuto due volte. Il residuo è stato ridissolto in metanolo (60 mL) e concentrato. Questo processo è stato ripetuto una volta. Il residuo è stato purificato mediante RP-HPLC (acetonitrile/acqua), fornendo il composto 1 (75 mg, 80%) come sostanza solida bianco sporco MS = 298,1 (M+H⁺).

¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.8-4.1 (m, 4H), 0.96 (s, 3H).

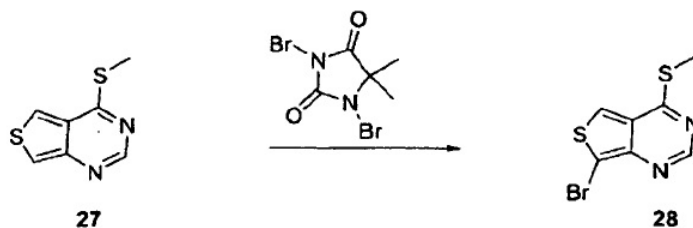
Composto 1m



In una beuta dal fondo rotondo purificata mediante argon asciutta (100 mL) è stato addizionato DMSO anidro (6 mL) ed anidride acetica anidra (4 mL, 42,4 mmol). Il composto 1e (1,0 g, 2,3 mmol) è stato quindi addizionato e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente fino a completa scomparsa del materiale di partenza. Dopo 17 ore, la beuta è stata collocata in un bagno di ghiaccio e si è aggiunto NaHCO₃ (6 mL) saturo per neutralizzare la miscela di reazione. Il materiale organico è stato quindi estratto utilizzando EtOAc (3 x 10 mL) e gli strati organici combinati sono stati anidrificati utilizzando MgSO₄. Il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta e il materiale grezzo è stato purificato utilizzando cromatografia flash su gel di silice (esani/EtOAc). 955 mg (96%) del materiale desiderato 1m sono stati isolati. LC/MS = 433,2 (M+H⁺).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (m, 15H),
4.80 (d, 1H), 4.64 (m, 6H), 4.06 (d, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 1.54 (s, 3H).

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

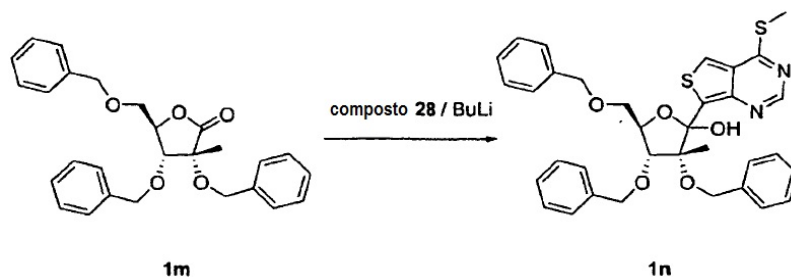


In una beuta dal fondo rotondo purificata con argon asciutta (250 mL) sono stati addizionati 4-metilsolfanil-tieno[3,4-d]pirimidina (composto 27, ottenuto secondo J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509; 3,9 g, 21,4 mmol) e DMF anidra (30 mL). La beuta è stata collocata in un bagno di ghiaccio/soluzione salina ($\sim -20^\circ\text{C}$) e lasciata in agitazione per 15 minuti. Si è addizionata 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoina (3,06 g, 10,7 mmol) in porzioni e la miscela di reazione è stata agitata fino a completa scomparsa del materiale di partenza. Dopo 1,5 ore, la beuta è stata spenta con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acquoso saturo e il materiale organico è stato estratto utilizzando etil acetato (3 x 10 mL). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati utilizzando MgSO_4 . Il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta e il materiale grezzo è stato purificato utilizzando cromatografia flash (e-

til acetato). 2,8 g (50%) del materiale desiderato **28** sono stati isolati. LC/MS = 260,9 (M+H⁺).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

Composto **1n**

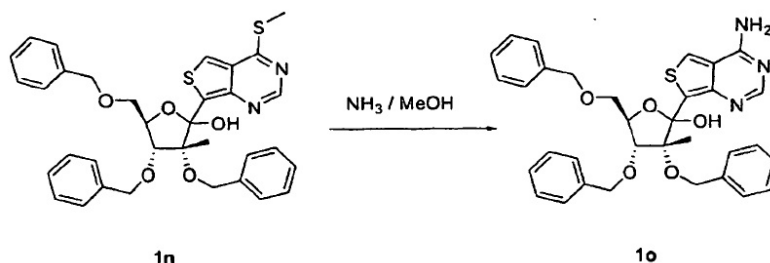


in una beuta dal fondo rotondo purificata con argon asciutta sono stati addizionati 7-bromo-4-metilsolfanil-tieno[3,4-d]pirimidina (composto **28** mostrato precedentemente, 2,0 g, 7,66 mmol) e THF anidro (20 mL). La beuta è stata quindi collocata in un bagno di ghiaccio secco/acetone (-78°C) e lasciata in agitazione per 15 minuti. È stata aggiunta a gocce una soluzione di BuLi (6,56 mL, 10,5 mmol, 1,6 M in esani). Dopo 15 minuti, è stata addizionata una soluzione di **1m** (3,02 g, 7,0 mmol) nella beuta a -78°C attraverso una cannula. Dopo 2 ore di agitazione a -78°C, la beuta è stata riscaldata a 0°C. È stato addizionato NH₄Cl (50 mL) per spegnere la reazione. La miscela è stata estratta utilizzando etil acetato (3 x 50 mL) e gli strati organici combinati sono stati anidrificati utilizzando MgSO₄. Il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta e il residuo è stato

purificato utilizzando cromatografia flash su gel di silice (esani/etil acetato). 2,0 g (47%) del materiale di partenza **1n** sono stati isolati. LC/MS = 615,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.29 (m, 10H), 7.13 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.58 (q, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

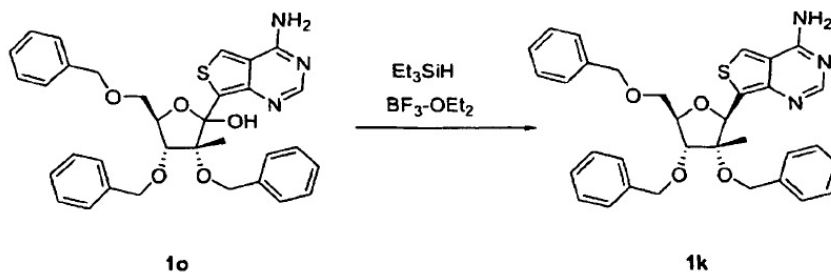
Composto **1o**



In una beuta dal fondo rotondo purificata con argon asciutta sono stati addizionati 3,4-bis-benzilossi-5-benzilossimetil-3-metil-2-(4-metilsolfanil-tieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-tetraidrofuran-2-olo (**1n**, 1,80 g, 2,93 mmol) e 7 N NH_3 in metanolo (100 mL). La beuta è stata quindi collocata in un apparecchio di riscaldamento impostato a $45^\circ C$ e lasciata in agitazione per 16 ore. Il solvente è stato quindi rimosso sotto pressione ridotta e il materiale grezzo è stato purificato utilizzando cromatografia flash su gel di silice (10% metanolo/etil acetato). 950 mg (56%) del materiale desiderato **1o** sono stati isolati. LC/MS = 584,2 ($M+H^+$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.1 – 7.4 (m, 15H), 5.62 (brs, 2H), 5.04 (d, 1H), 4.64 (ABq, 2H), 4.57 (ABq, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.28 (d, 1H), 3.67 (d, 2H), 1.44 (s, 3H).

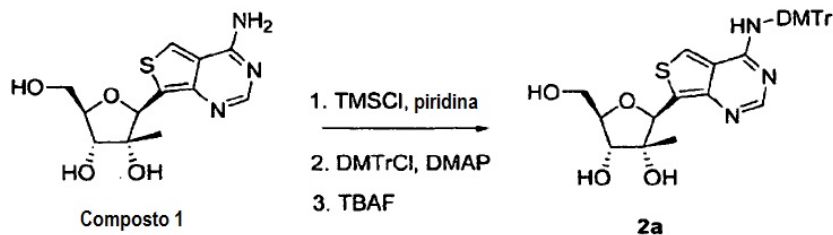
Sintesi alternativa del composto 1k



Ad una soluzione del composto 1o (950 mg, 1,63 mmol) in diclorometano (13 mL) a -78°C sono stati addizionati $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0,61 mL, 4,88 mmol) e Et_3SiH (0,78 mL, 4,88 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 0°C e lasciata in agitazione per 1,5 ore. La reazione è stata spenta con bicarbonato di sodio acquoso saturo a 0°C , e diluita con etil acetato. La fase organica è stata separata, lavata con soluzione salina, anidrificata su Na_2SO_4 , filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluita con etil acetato (100%) fornendo 763 mg del composto desiderato 1k come singolo stereoisomero (82%). MS = 568,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (m, 15H), 6.17 (s, 1H), 4.91 (q, 1H), 4.72 (m, 5H), 4.41 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.75 (dq, 2H), 1.08 (s, 3H).

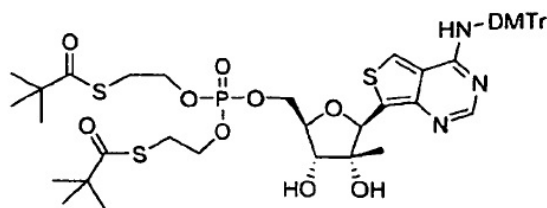
Composto 2



Il composto 1 (65 mg, 0,22 mmol) è stato dissolto in piridina anidra (2 mL) ed è stato addizionato clorotrimetilsilano (0,17 mL). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Clorotrimetilsilano aggiuntivo (0,1 mL) è stato addizionato e agitato per 17 ore. Sono stati addizionati in sequenza 4,4'-dimetossitritil cloruro (112 mg, 0,33 mmol) e DMAP (14 mg, 011 mmol). La miscela è stata agitata per tutta la notte. Una soluzione di TBAF (1,0 M, 0,22 mL) in THF è stata addizionata e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela è stata frazionata tra etil acetato e acqua. Lo strato di etil acetato è stato prelevato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (MeOH/diclorometano), fornendo 2a come sostanza solida giallo chiaro (39 mg, 30%) MS = 600,1 (M+H⁺).

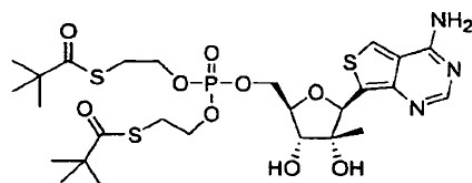
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆):

δ 8.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H, NH), 7.76 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 6.83 (d, 4H), 5.53 (s, 1H), 5.02 (s, 1H, OH), 4.92 (d, 1H, OH), 4.81 (t, 1H, OH), 3.5-3.8 (m, 10H), 0.80 (s, 3H).

**2b**

Ad una soluzione di 2a (32 mg, 0,053 mmol) e 1H-tetrazolo (7,4 mg, 0,11 mmol) in acetonitrile anidro (5 mL) è stata addizionata una soluzione di bis(S-pivaloiloil-2-tioetil)N,N-diisopropilfosforamidite (29 mg, 0,064 mmol, preparata secondo la procedura descritta in J. Med. Chem. 1995, 3941) in acetonitrile (0,2 mL) a 0°C e si è lasciato riscaldare a temperatura ambiente per 30 minuti. Dopo agitazione per 1,5 ore, sono stati addizionati 1H-tetrazolo (7 mg) e bis(S-pivaloiloil-2-tioetil)N,N-diisopropilfosforamidite (15 mg). La miscela è stata agitata per 5 minuti alla stessa temperatura e quindi conservata in freezer (-20°C) per tutta la notte. La miscela è stata raffreddata a -40°C. Una soluzione di MCPBA (18 mg, 0,11 mmol) in diclorometano (0,2 mL) è stata addizionata e lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 30 minuti. Solfito di sodio acquoso (10%, 5 mL) e diclorometano (~20 mL) sono stati addizionati durante l'agitazione. Lo strato organico è stato concentrato e il residuo è stato purificato mediante RP-HPLC (acetonitrile/acqua) fornendo 2b come olio (32 mg,

62%). MS = 968,2 (M+H⁺).

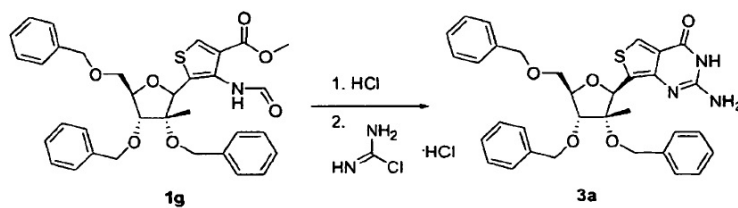


Composto 2

Il composto 2b (32 mg, 0,033 mmol) è stato disciolto in acido acetico (1,6 mL) e acqua (0,4 mL), ed è stato agitato a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata quindi agitata a 35°C per altre 4 ore per completare la reazione. La miscela è stata concentrata e purificata mediante RP-HPLC (acetonitrile/acqua) fornendo il composto 2 come sostanza solida bianca (18 g, 82%). MS = 666,0 (M+H⁺).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.6 (brs, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.34 (brs, 1H), 3.9-4.4 (m, 7H), 3.67 (t, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 0.82 (s, 3H).

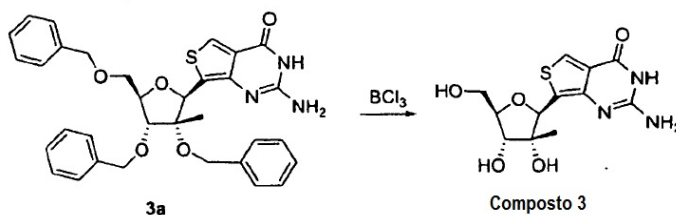
Composto 3



Ad una sospensione di 1g (400 mg, 0,66 mmol) in metanolo (26 mL) è stato addizionato a gocce HCl concentrato (4,5 mL) durante l'agitazione. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione risultante è stata concentrata in vacuo e anidrificata. Il residuo è stato quindi miscelato con metil solfone (6 g) e cloroamidina cloridrato (113

mg, 0,99 mmol) in una provetta per microonde e riscaldato a 150°C per 1 ora. Durante il raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è stata trattata con idrossido di ammonio 1N (5 mL) ed etil acetato (5 mL) con vigorosa agitazione. Lo strato organico è stato concentrato e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (EtOAc/esani), fornendo 3a come olio (0,05 g, 13%). MS = 584,0 (M+H⁺).

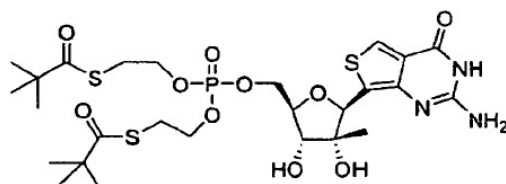
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 5.33 (s, 1H), 4.4-4.8 (m, 7H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).



Il composto 3 è stato ottenuto in un modo simile a quello descritto per la preparazione del composto 1, ad eccezione che si partiva con 3a. MS = 313,9 (M+H⁺).

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.20 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 4H), 0.88 (s, 3H).

Composto 62



Il composto 62 è stato preparato allo stesso modo del composto 2 partendo dal composto 3. MS = 682,2

(M+H⁺).

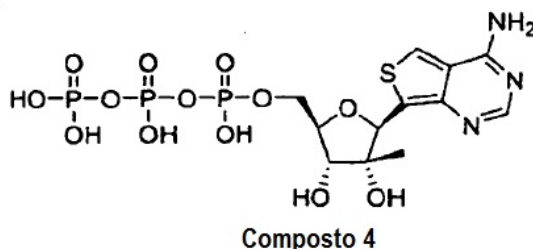
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.4 (brs, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.11 (t, 4H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 0.88 (s, 3H). ³¹P NMR (121.4 MHz, DMSO-d₆): δ -1.58 (s).

Procedura generale per la preparazione di un nucleoside trifosfato:

In una beuta a forma di pera (5-15 mL) è stato caricato un nucleoside (~20 mg). È stato addizionato trimetil fosfato (0,5-1,0 mL). La soluzione è stata raffreddata con un bagno di acqua ghiacciata. POCl₃ (40-45 mg) è stato addizionato ed è stato agitato a 0°C fino al completamento della reazione (da 1 a 4 ore; il progredire della reazione è stato monitorato mediante HPLC a scambio ionico; i campioni analitici sono stati preparati prelevando ~3 µL della miscela di reazione e diluendola con 1,0 M Et₃NH₂CO₃ (30-50 µL)). Una soluzione di pirofosfato-Bu₃N (250 mg) e Bu₃N (90-105 mg) in acetonitrile o DMF (1-1,5 mL) è stata quindi addizionata. La miscela è stata agitata a 0°C per 0,3-2,5 ore e quindi la reazione è stata spenta con 1,0 M Et₃NH₂CO₃ (~5 mL). La miscela risultante è stata agitata ancora per 0,5-1 ora riscaldando fino a temperatura ambiente. La miscela è stata concentrata fino ad essiccazione, ridissolta in acqua (4 mL) e purificata mediante HPLC a scambio ionico. Le frazio-

ni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate fino ad essiccazione, dissolte in acqua (~5 mL), concentrate sino ad essiccazione e nuovamente dissolte in acqua (~5 mL). E' stato addizionato NaHCO_3 (30-50 mg) ed è stato concentrato sino ad essiccazione. Il residuo è stato dissolto in acqua e concentrato nuovamente ad essiccazione. Questo processo è stato ripetuto 2-5 volte. Il residuo è stato quindi sottoposto a purificazione mediante C-18 HPLC, fornendo il prodotto desiderato come sali sodici. In alternativa, la miscela di reazione grezza è stata purificata dapprima mediante C-18 HPLC e successivamente mediante HPLC a scambio ionico.

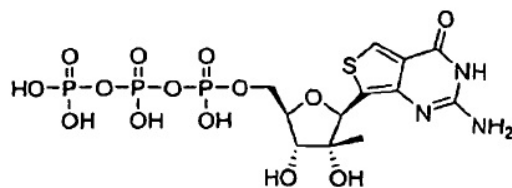
Composto 4



Il composto 4 è stato preparato secondo la procedura sopra descritta partendo dal composto 1.

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.00-4.30 (m, 4H), 0.83 (s, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): -5.7 (d, $J = 20.2$ Hz), -10.7 (d, $J = 19.4$ Hz), -21.6 (dd, $J = 20.2, 19.4$ Hz).

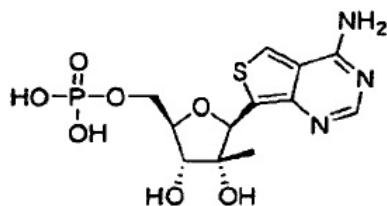
Composto 63



Il composto 63 è stato preparato secondo la procedura sopra descritta, partendo dal composto 3 ed è stato isolato come sale di trietilammina. MS = 551,9 (M-H⁺).

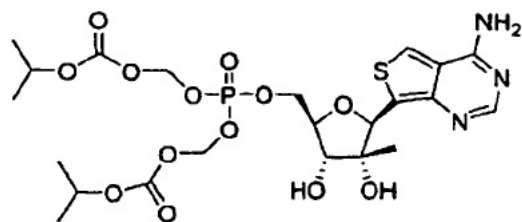
¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.03 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.9 (brs, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.04 (m, NCH₂), 1.12 (m, CH₂CH₃), 0.87 (s, 3H). ³¹P NMR (121.4 MHz, D₂O): -10.4 (d), -10.7 (d), -22.9 (t).

Composto 5



Una miscela di circa 0,05 mmol del composto 1 e circa 0,5 mL di trimetilfosfato viene sigillata in un contenitore. La miscela viene raffreddata da circa -10 a circa 10°C e sono stati addizionati circa 0,075 mmol di ossicloruro fosforoso. Dopo circa da una a 24 ore, la reazione è spenta con circa 0,5 mL di 1M bicarbonato di tetraetilammonio e le frazioni desiderate sono isolate mediante cromatografia a scambio ionico. Le frazioni adatte sono state quindi desalinizzate mediante cromatografia a fase inversa fornendo il composto 5.

Composto 6



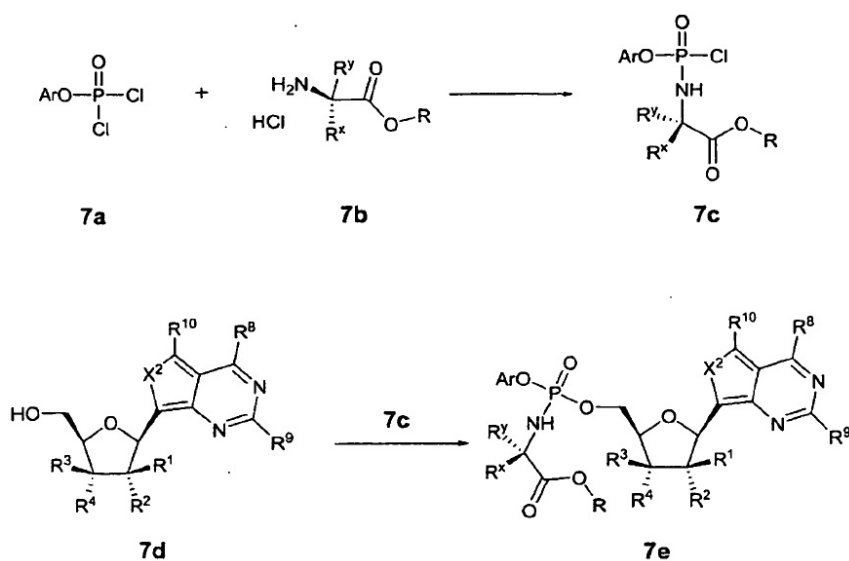
Il composto 5 (circa 1,19 mmol) è anidrificato su pentossido fosforoso sotto vuoto per quasi tutta la notte. Il materiale anidrificato è sospeso in circa 4 mL di DMF anidro e circa 4,92 mmol di DIPEA. Circa 7,34 mmol di iso-propil clorometil carbonato (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8:557 (1997)) sono addizionati e la miscela è riscaldata fino a una temperatura da circa 25 a circa 60°C per un periodo da circa 30 minuti a circa 24 ore. Il riscaldamento viene eliminato per un periodo da circa una a circa 48 ore e la reazione viene filtrata. Il filtrato è diluito con acqua, il composto 6 viene frazionato in CH₂Cl₂, la soluzione organica viene anidrificata e fatta evaporare e il residuo è purificato mediante HPLC in fase inversa isolando il composto 6.

Esempio 7

Profarmaci di mono fosforamidato

Esempi non limitativi di profarmaci di mono fosforamidato comprendenti la presente invenzione possono essere preparati secondo lo Schema generale 1.

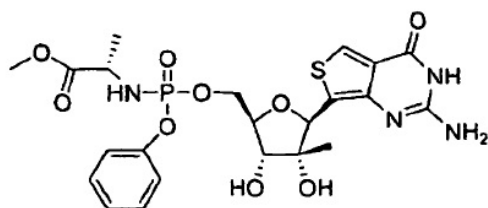
Schema 1



La procedura generale comprende la reazione di un sale di estere di aminoacido 7b, ad esempio sale di HCl, con un aril diclorofosfato 7a in presenza di circa da due a dieci equivalenti di una base adatta fornendo il fosforamidato 7c. Basi adatte includono, senza limitazione, imidazoli, piridine, quali glutidina e DMAP, ammine terziarie quali trietilammna e DABCO, e amidine sostituite quali DBN e DBU. Le ammine terziarie sono particolarmente preferite. Preferibilmente, il prodotto di ogni fase è utilizzato direttamente nelle fasi successive senza ricristallizzazione o cromatografia. Esempi specifici, ma non limitativi, di 7a, 7b e 7c possono essere trovati in WO 2006/121820 che è pertanto incorporato per riferimento nella sua interezza. Una base nucleotidica 7d reagisce con il fosforamidato 7c in presenza di una base adatte. Le basi adatte includono, ma senza limitazio-

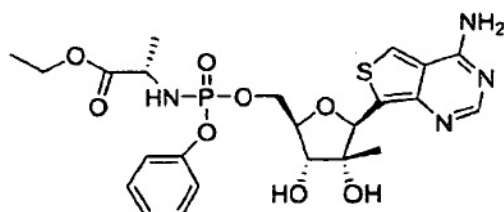
ni, imidazoli, piridine, quali lutidina e DMAP, ammine terziarie quali trietilammina e DABCO, e amidine sostituite quali DBN e DBU. Il prodotto 7e può essere isolato mediante ricristallizzazione e/o cromatografia.

Composto 8



Circa 3,1 mmol di fenil metossialaninil fosfocloridrato (preparato secondo McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) in circa 3 mL di THF sono addizionati ad una miscela di circa 0,5 mmol del composto 3 e circa 3,8 mmol di N-metilimidazolo in circa 3 mL di THF o trimetilfosfato anidro. La reazione è agitata per circa 24 ore e il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta. Il residuo è purificato mediante HPLC a fase inversa fornendo il composto 8.

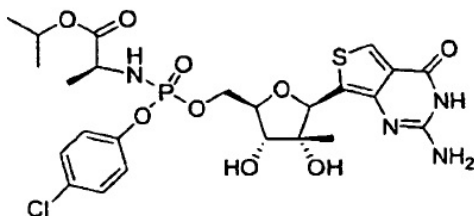
Composto 64



In una beuta dal fondo rotondo purificata con argon asciutta (50 mL) sono stati addizionati il composto 1 (250 mg, 0,84 mmol) e trimetilfosfato anidro

(15 mL). N-metil imidazolo (0,53 mL, 6,7 mmol) è stato quindi addizionato e la beuta è stata collocata in un bagno di ghiaccio. Dopo agitazione per 15 minuti, è stato addizionato a gocce in modo preciso fenil etossialaninil fosfocloridrato (preparato secondo McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052; 1,6 g, 5,47 mmol). Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la miscela di reazione riscaldata a temperatura ambiente ed è stata agitata fino a completa scomparsa del materiale di partenza. Dopo 45 minuti, è stato addizionato nella beuta MeOH (5 mL) e la miscela è stata agitata per altri 5 minuti. Il solvente è stato quindi rimosso sotto pressione ridotta e il materiale grezzo è stato purificato mediante HPLC fornendo 38 mg del composto 64 (8%) come miscela di due diastereomeri. LC/MS = 551,2 (M+H⁺). ³¹P NMR (161,9 MHz, CDCl₃) 10,0.

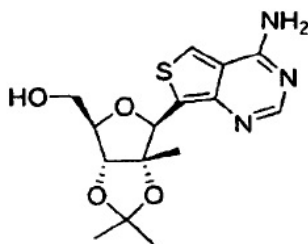
Composto 9



Circa 3,1 mmol di 4-clorofenil 2-propilossi-alaninil fosforocloridrato (preparato secondo McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) in circa 3 mL di THF sono addizionati ad una miscela di

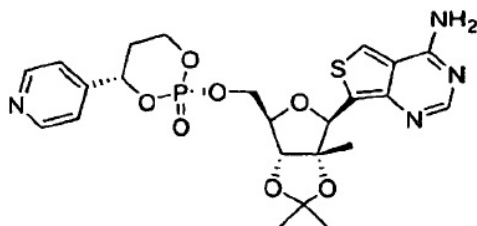
circa 0,5 mmol del composto 3 e circa 3,8 mmol di N-metilimidazolo in circa 3 mL di THF o trimetilfosfato anidro. La reazione è agitata per circa 24 ore e il solvente è rimosso sotto pressione ridotta. Il residuo è purificato mediante HPLC in fase inversa fornendo il composto 9.

Composto 10



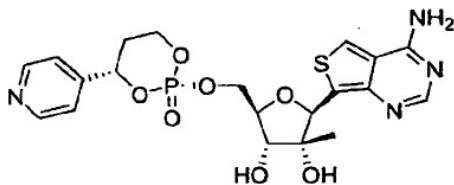
Una miscela di circa 0,52 mmol del composto 1 e circa 12 mL di acetone anidro, circa 0,7 mL di 2,2-dimetossipropano e circa 1,28 mmol di acido di-p-nitrofenilfosforico è agitata da circa 24 ore a circa sette giorni. La miscela di reazione è neutralizzata con circa 20 mL di 0,1 N NaHCO₃ e l'acetone viene fatto evaporare. Il materiale desiderato è frazionato in cloroformio, la soluzione di cloroformio viene anidrificata e il solvente viene fatto evaporare. Il composto 10 è purificato dal residuo mediante mezzi tradizionali.

Composto 11



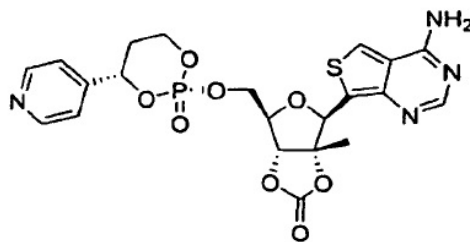
Una soluzione di circa 0,53 mmol del composto 10 in circa 5 mL di DMF viene trattata con circa 1 mL di una soluzione 1M di t-butilmagnesio cloruro in THF. Dopo un periodo da circa 30 minuti a circa 5 ore, viene addizionata una soluzione di circa 0,65 mmol di trans-4-[(S)-piridin-4-il]-2-(4-nitrofenossi)-2-osso-1,3,2-diossafosforinano (Reddy, Tetrahedron Letters 2005, 4321-4324) e la reazione è agitata per un periodo da circa una a circa 24 ore. La soluzione è concentrata sotto vuoto e il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 11.

Composto 12



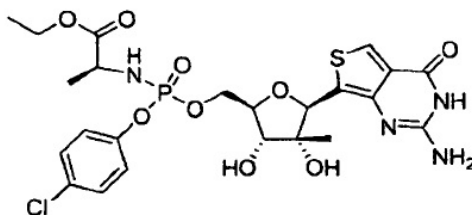
Una soluzione di circa il 70% di acido trifluoroacetico acquoso è raffreddata a 0°C ed è trattata con circa 0,32 mmol del composto 11 per un periodo da circa una a 24 ore. La soluzione è concentrata e il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 12.

Composto 13



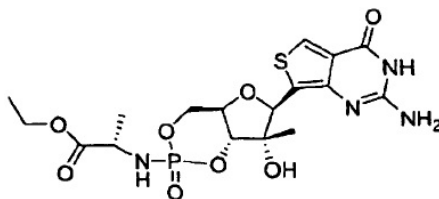
Una soluzione di circa 1,56 mmol del composto 12 in circa 15 mL di THF è trattata con circa 4,32 mmol di CD1. Dopo un periodo da circa una a circa 24 ore, il solvente viene fatto evaporare e il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 13.

Composto 14



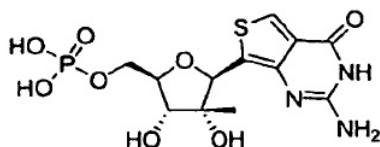
Circa 3,1 mmol di 4-clorofenil 2-etossialaninil fosforocloridrato (preparato secondo McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) in circa 3 mL di THF vengono addizionati ad una miscela di circa 0,5 mmol del composto 3 e circa 3,8 mmol di N-metilimidazolo in circa 3 mL di THF o trimetilfosfato anidro. La reazione è agitata per circa 24 ore e il solvente è rimosso sotto pressione ridotta. Il residuo è purificato mediante HPLC in fase inversa fornendo il composto 14.

Composto 15



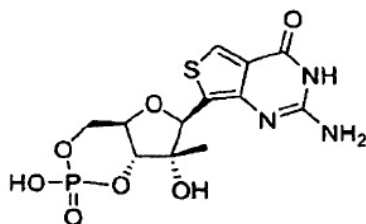
Una soluzione del composto 14 in DMSO è trattata con circa 3 equivalenti in mole di potassio t-butoossido per un periodo da circa 15 minuti a 24 ore. La reazione viene spenta con 1N HCL e il composto 15 è isolato mediante HPLC in fase inversa.

Composto 16



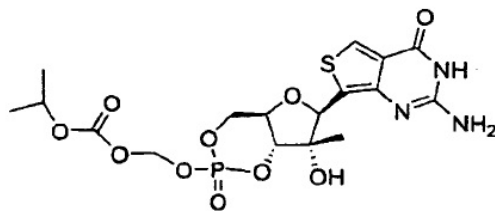
Il composto 16 è preparato allo stesso modo del composto 5, ma utilizzando il composto 3 come materiale di partenza.

Composto 17



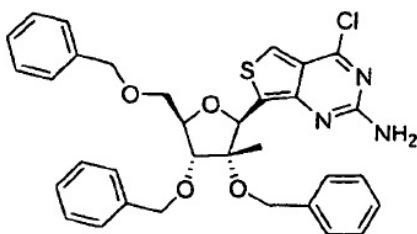
Il composto 17 è preparato trattando il composto 16 con da uno a circa cinque equivalenti di DCC in piridina e riscaldando la reazione a riflusso per un periodo da circa una a circa 24 ore. Il composto 17 è isolato mediante HPLC a scambio ionico tradizionale e in fase inversa.

Composto 18



Una soluzione di circa 0,4 mmol del composto 17 in circa 10 mL di DMF è trattata con circa 0,8 mmol di DIPEA e circa 0,8 mmol di clorometil isopropil carbonato (WO2007/027248). La reazione è riscaldata da circa 25 a circa 80°C per un periodo da circa 15 minuti a circa 24 ore. Il solvente viene rimosso sotto vuoto e il residuo è purificato mediante HPLC fornendo il composto 18.

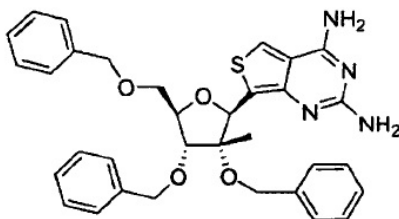
Composto 19



Una soluzione di circa 0,85 mmol del composto 3a in circa 5 mL di acetonitrile è trattata con circa 1,7 mmol di benzil trietilammonio cloruro e circa 1,28 mmol di N,N-dimetilanilina. La reazione è riscaldata a circa 80°C ed è trattata con circa 5,1 mmol di ossicloruro fosforoso per un periodo da circa 30 minuti a circa 24 ore. La reazione viene quindi concentrata, viene trattata con acqua fredda e fra-

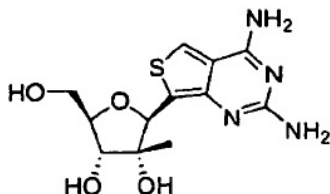
zionata in cloroformio. Gli estratti vengono anidrificati, il solvente viene fatto evaporare e il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 19.

Composto 20



Una miscela del composto 19 e di ammoniaca in un reattore a bomba è agitata a circa 40°C per un periodo da circa una a 24 ore. Dopo rimozione dell'ammoniaca, il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 20.

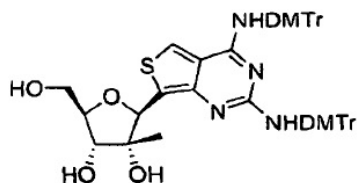
Composto 21



Ad una soluzione di circa 0,315 mmol del composto 20 in circa 6 ml di diclorometano è raffreddata a circa -78°C e vengono addizionati circa 6 mL di una soluzione 1,0 M di BCl₃ in diclorometano. Dopo un periodo da circa 1 a 24 ore viene addizionata una miscela di piridina e metanolo (1:2, 9 mL) per spegnere la reazione. La miscela risultante è lentamente riscaldata fino a temperatura ambiente ed è concentrata. Il

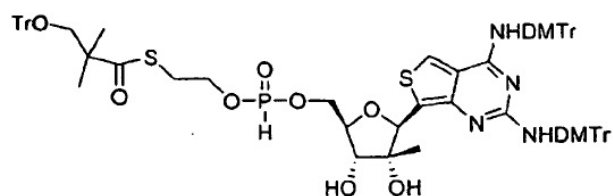
residuo è sospeso in idrossido di ammonio 27% (30 mL) e concentrato. Il residuo è ridisciolti in metanolo (60 mL) e concentrato. Il residuo è purificato mediante RP-HPLC fornendo il composto 21.

Composto 22



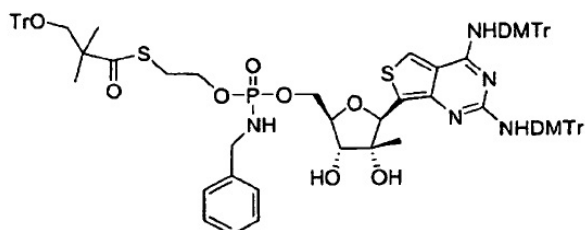
Il composto 21 (circa 0,22 mmol) è dissolto in piridina anidra (circa 2 mL) e viene addizionato clorotrimetilsilano (0,17 mL). La miscela è agitata ad una temperatura da 0 a circa 25°C per un periodo da circa una a 24 ore. Viene addizionato ulteriore clorodimetilsilano (circa 0,1 mL) e la reazione viene agitata per un periodo da circa una a circa 24 ore. 4,4'-dimetossitritile cloridrato (circa 0,66 mmol) e DMAP (da circa 0,11 a circa 0,22 mmol) sono addizionati in sequenza. La miscela è agitata per un periodo da circa una a circa 24 ore. Una soluzione di TBAF (1,0 M, circa 0,22 mL) in THF è addizionata e la reazione viene agitata per un periodo da circa una a circa 24 ore. La miscela è frazionata tra etilacetato e acqua. Lo strato di etilacetato è anidrificato e concentrato. Il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 22.

Composto 23



Una miscela di circa 1,25 mmol del composto 22 e circa 1,9 mmol di trietilammonio 2-(2,2-dimetil-3-(tritolossi)propanoiltio)etil fosfonato (WO2008082601) è dissolta in piridina anidra (circa 19 mL). Pivaloil cloruro (circa 2,5 mmol) è aggiunto a gocce a una temperatura da circa -30 a circa 0°C e la soluzione viene agitata per un periodo da circa 30 minuti a circa 24 ore. La reazione è diluita con metilene cloruro ed è neutralizzata con cloruro di ammonio acquoso (circa 0,5 M). La fase di cloruro di metilene viene fatta evaporare e il residuo è anidrificato ed è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 23.

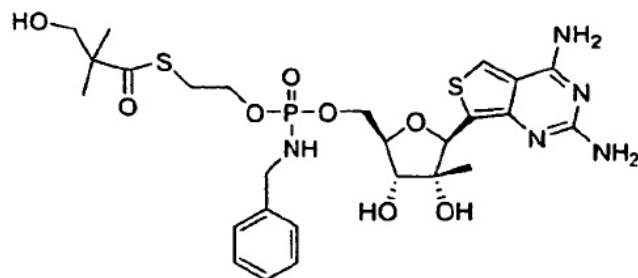
Composto 24



Ad una soluzione di circa 0,49 mmol del composto 23 in tetracloruro di carbonio anidro (circa 5 mL) viene addizionata a gocce benzilammina (circa 2,45 mmol). La miscela di reazione è agitata per un perio-

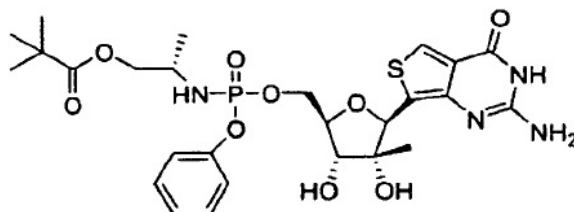
do da circa una a circa 24 ore. Il solvente viene fatto evaporare e il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 24.

Composto 25



Una soluzione di circa 2 mmol del composto 24 in metilene cloruro (circa 10 mL) è trattata con una soluzione acquosa di acido trifluoroacetico (90%, circa 10 mL). La miscela di reazione è agitata a una temperatura da circa 25 a circa 60°C per un periodo da circa una a circa 24 ore. La miscela di reazione è diluita con etanolo, le sostanze volatili sono fatte evaporare e il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 25.

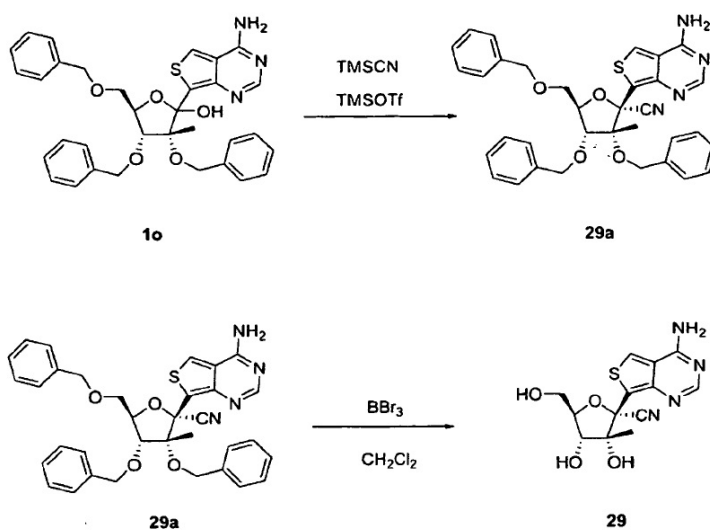
Composto 26



Circa 90 mM del composto 3 in THF vengono raffreddati a circa -78°C e vengono addizionati da circa 2,2 a circa 4,4 equivalenti di t-butilmagnesio cloruro (circa 1 M in THF). La miscela è riscaldata a cir-

ca 0°C per circa 30 minuti ed è nuovamente raffreddata a circa -78°C. Una soluzione di (2*S*)-2-{[cloro(1-fenossi)fosforil]ammino}propil pivalato (WO2008085508) (1 M in THF, circa 2 equivalenti) è addizionata a gocce. Il raffreddamento viene eliminato e la reazione viene agitata per un periodo da circa una a circa 24 ore. La reazione è spenta con acqua e la miscela è estratta con etilacetato. Gli strati sono anidrificati e fatti evaporare e il residuo purificato mediante cromatografia fornendo il composto 26.

Composto 29



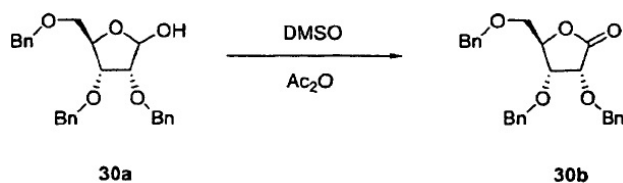
Ad una soluzione del composto 10 (400 mg, 0,69 mmol) in diclorometano (3,0 mL) a -15 °C è stato addizionato TMSOTf a gocce (0,57 mL, 3,17 mmol). Quindi TMSCN (0,55 mL, 4,11 mmol) è stato addizionato a gocce. La miscela di reazione è stata agitata a -15°C

per 1,5 ore e quindi riscaldata a 0°C per altre 20 ore. La reazione è stata spenta con bicarbonato di sodio acquoso saturo (75 mL) a 0°C, e diluita con diclorometano (20 mL). La fase organica è stata separata, lavata con soluzione salina (150 mL), anidrificata su Na₂SO₄, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluito con esani/etilacetato (dallo 0 al 100%) fornendo il composto desiderato 29a come singolo stereoisomero 120 mg (29%). MS = 593,2 (M+H⁺).

Ad una soluzione del composto 29a (120 mg, 0,20 mmol) in diclorometano (12 mL) a -78°C è stato aggiunto BBr₃ (5 mL, 1M in diclorometano). La miscela di reazione è stata agitata a -78°C per 1 ora. La reazione è stata spenta a -78°C mediante aggiunta a gocce inversa in una beuta di metanolo (100 mL) a 0°C. La miscela è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente, è stata fatta evaporare e co-evaporare con metanolo parecchie volte. Il residuo è stato dissolto in acqua, filtrato, concentrato e purificato mediante HPLC fornendo 5 mg del composto desiderato 29 (8%). LC/MS = 323,1 (M+H⁺).

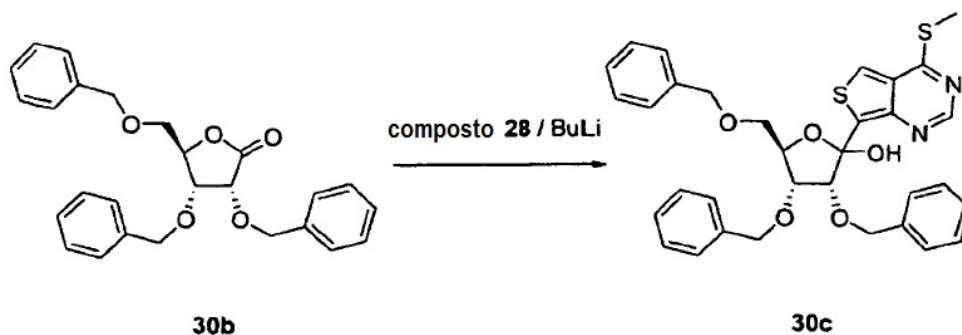
¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 0.97 (s, 3H).

Composto 30



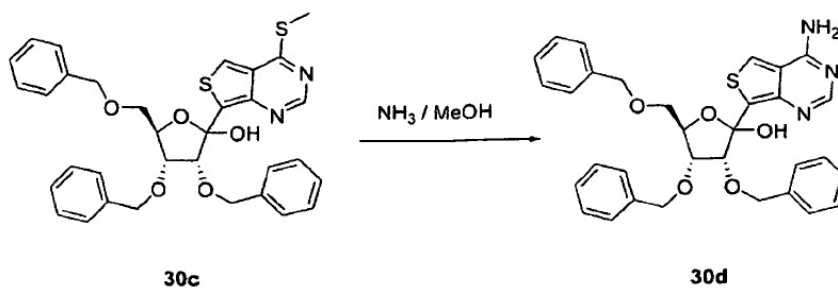
Il composto 30a (preparato secondo J. Org. Chem., 1961, 26, 4605; 10,0 g, 23,8 mmol) è stato dissolto in DMSO anidro (30 mL) e collocato sotto azoto. Anidride acetica (20 mL) è stata addizionata e la miscela è stata agitata per 48 ore a temperatura ambiente. Quindi la reazione è stata completata mediante LC/MS, è stata versata su 500 mL di acqua ghiacciata e agitata per 20 minuti. Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (3 x 200 mL). Gli estratti organici sono stati combinati e lavati con acqua (3 x 200 mL). Gli strati acquosi sono stati scartati e la sostanza organica è stata anidrificata su MgSO₄ e fatta evaporare fino ad essiccazione. Il residuo è stato prelevato in DCM e caricato su una colonna di gel di silice. Il prodotto finale 30b è stato purificato mediante eluizione con 25% EtOAc/esani; resa del 96%.

¹H-NMR (CD₃CN): δ 3.63-3.75 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 4.50-4.57 (m, 3H), 4.65 (s, 3H), 4.69-4.80 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (m, 13H).

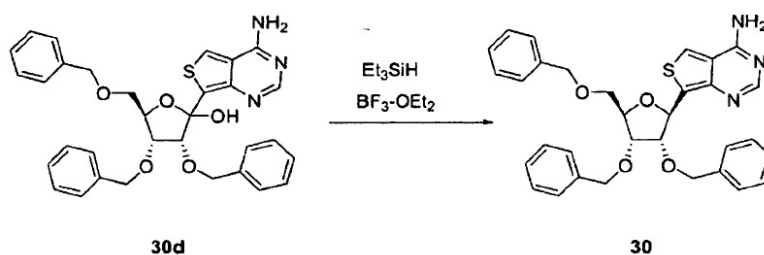


Composto 30c

Il composto 30c può essere ottenuto nello stesso modo del composto 1n mediante sostituendo il composto 30b al composto 1m nella reazione.



Il composto 30d può essere ottenuto allo stesso modo del composto 1o sostituendo il composto 30c al composto 1n nella reazione.



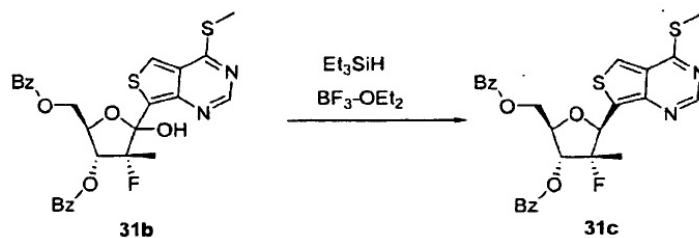
Il composto 30 può essere ottenuto allo stesso modo del composto 1k sostituendo il composto 30d al composto 1o nella reazione.

Composto 31



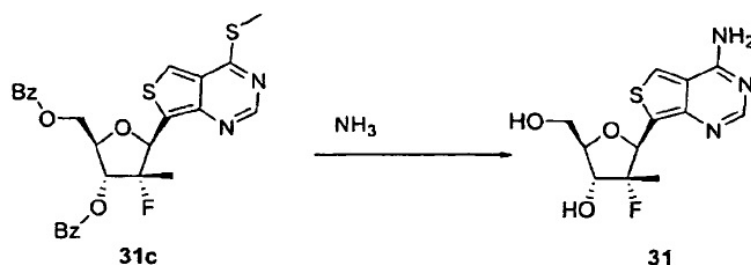
Una sospensione di 7-bromo-4-(metiltio)tieno [3,4-d]pirimidina (28) (circa 10 mmol) in THF (circa 20 mL) è raffreddata a circa -78°C e una soluzione di

BuLi (circa 11 mmol) in esani è addizionata a gocce. La miscela è agitata per circa da 30 minuti a circa 4 ore alla stessa temperatura. Una soluzione di 31a (preparata secondo WO 200631725, circa 12 mmol) in THF (circa 10 mL) viene quindi addizionata e la reazione è agitata per un periodo da circa 1 ora a circa 8 ore a circa -78°C . Cloruro di ammonio saturo è addizionato per spegnere la reazione. La miscela è estratta con etilacetato. L'estratto organico è concentrato in vacuo e il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo 31b.



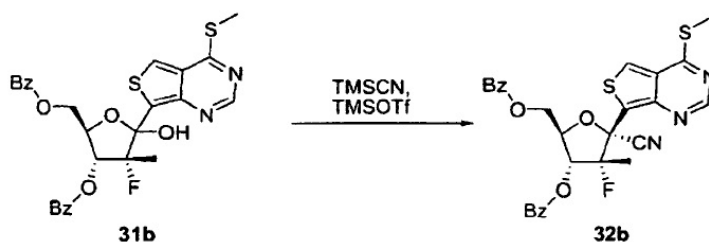
Una soluzione di 31b (circa 1,40 mmol) in diclorometano (circa 20 mL) è trattata con boro trifluoruro eterato (circa 2 mL) e trimetilsilano (circa 2 mL), ed è agitata a temperatura ambiente per un periodo da circa 1 ora a circa 24 ore. Altro boro trifluoruro eterato e altro trietilsilano possono essere addizionati per completare la riduzione. La miscela è diluita con diclorometano e bicarbonato di sodio saturo. Lo strato organico è lavato successivamente con acqua, cloruro di ammonio saturo e soluzione salina,

è anidrificato su solfato di magnesio ed è concentrato. Il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo 31c.

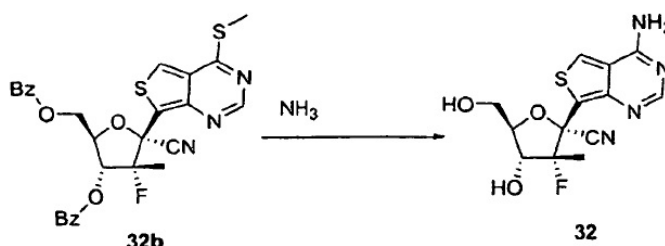


Il composto 31c (circa 1,12 mmol) è collocato in un reattore a bomba di acciaio che è caricato con ammoniaca liquida (30 mL). Il reattore a bomba è sigillato ermeticamente e la miscela viene agitata ad una temperatura da 23 a circa 80°C per un periodo da circa 1 ora a circa 24 ore. L'ammoniaca viene fatta evaporare e il residuo solido è dissolto in THF (circa 10 mL) e MeOH (circa 10 mL). Etossido di sodio (circa 25% in peso, circa 0,63 mL) è addizionato e la miscela è agitata a una temperatura da circa 23 a circa 65°C per un periodo da circa 10 minuti a circa 6 ore. La miscela è neutralizzata con AcOH e concentrata. Il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo 31.

Composto 32

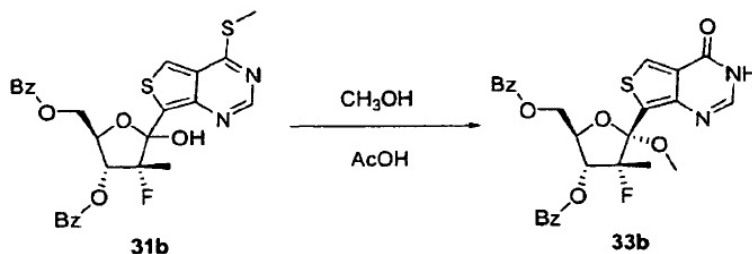


Una soluzione del composto 31b (circa 0,1 mmol) e TMSCN (circa 0,5 mmol) in acetonitrile (circa 2,0 mL) ad una temperatura da circa 0 a circa 25°C è trattata con TMSOTf (circa 0,5 mmol). La miscela di reazione è agitata a temperatura pressoché ambiente per 1 ora quindi a circa 65°C per circa 3 giorni. La reazione è spenta con NaHCO₃ saturo e diluita con CH₃CO₂Et. La fase organica è separata, è lavata con soluzione salina, e anidrificata su Na₂SO₄, è filtrata e concentrata. Il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo 32b.



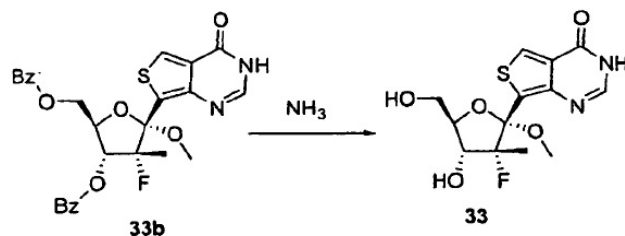
Il composto 32 è preparato da 32b con la stessa procedura utilizzata per convertire 31c in 31.

Composto 33



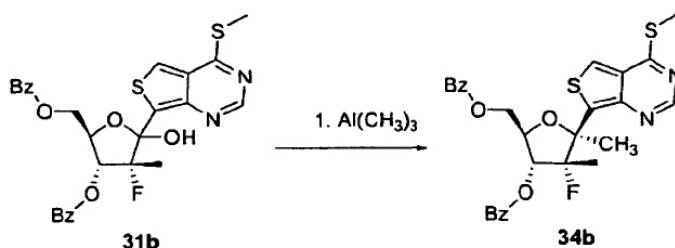
Il composto 31b (circa 0,04 mmol) e MeOH anidro (circa 5 mL) vengono trattati con acido acetico (circa 5 mL) e la reazione è agitata per tutta la notte a temperatura pressoché ambiente. NaHCO₃ viene addizio-

nato per neutralizzare la miscela di reazione e il materiale grezzo è purificato mediante cromatografia fornendo 33b.



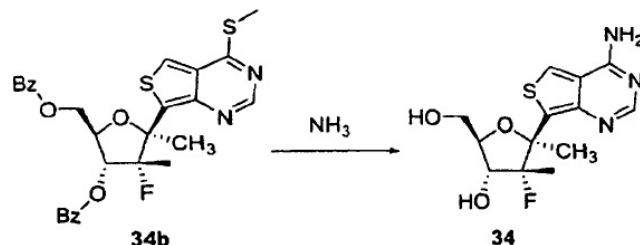
Il composto 33 è preparato da 33b con la stessa procedura utilizzata per convertire 31c in 31.

Composto 34



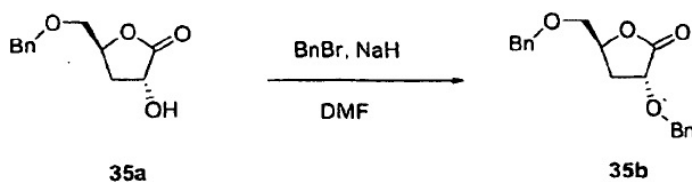
In una beuta dal fondo rotondo purificata con argon asciutta (50 mL) vengono addizionati un composto 31b (circa 0,39 mmol) e diclorometano anidro (circa 10 mL). La beuta è collocata in un bagno di ghiaccio secco/acetone (-78°C) e la soluzione agitata per circa 10 minuti. $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (circa 0,10 mL) vengono addizionati a gocce e la reazione agitata per circa 10 minuti. AlMe_3 (circa 1,16 mmol, 2,0 M in toluene) vengono quindi addizionati. Dopo pochi minuti, il bagno di ghiaccio secco/acetone è rimosso e la miscela di reazione è agitata a temperatura ambiente a circa 45°C per un periodo da circa 4 ore a circa 4 giorni.

Una soluzione di pirimidina (circa 2 mL) in MeOH (circa 10 mL) è addizionata al solvente ed è rimossa sotto pressione ridotta. Il materiale grezzo è purificato mediante cromatografia fornendo 34b.



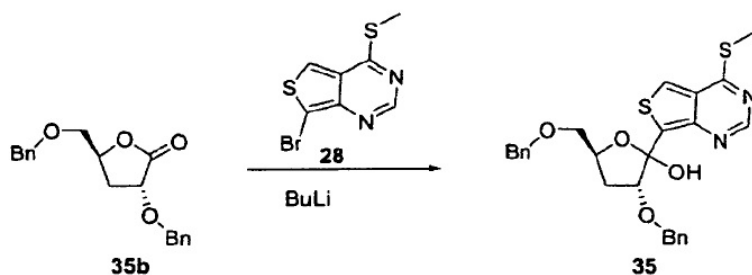
Il composto 34 è preparato da 34b con la stessa procedura utilizzata per convertire 31c in 31.

Composto 35



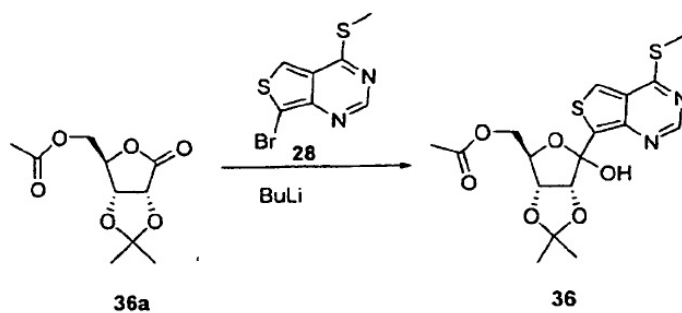
Ad una sospensione di idruro di sodio (circa 60% di sospensione in olio, circa 10 mmol) in DMF (circa 20 mL) è addizionata a goccia una soluzione di 35a (preparata secondo J. Chem. Soc.. Perkin Trans 1, 1991, 490, circa 2,2 g, 10 mmol) in DMF (circa 10 mL) a circa 0°C. La miscela è quindi agitata a temperatura ambiente fino a quando cessa lo sviluppo di gas. Benzil bromuro (circa 1 equivalente) viene addizionato e la miscela agitata per un periodo da circa 1 a 16 ore ad una temperatura da circa 0 a 100°C. La miscela è versata in acqua ghiacciata (300 mL) ed estratta con etilacetato. L'estratto organico può es-

sere purificato mediante cromatografia su gel di silice fornendo 35b.



Una sospensione di 7-bromo-4-(metiltio)tieno [3,4-d]pirimidina (28) (circa 10 mmol) in THF (circa 20 mL) è raffreddata a circa -78°C ed una soluzione di BuLi (circa 11 mmol) in esani è addizionata a gocce. La miscela è agitata per un periodo da circa 30 minuti a circa 4 ore alla stessa temperatura. Una soluzione di 35b (circa 12 mmol) in THF (circa 10 mL) viene quindi addizionata e la reazione agitata per un periodo da circa 1 ora a circa 8 ore a circa -78°C . Cloruro di ammonio saturo è addizionato per spegnere la reazione. La miscela è estratta con etilacetato. L'estratto organico è concentrato in vacuo e il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo 35.

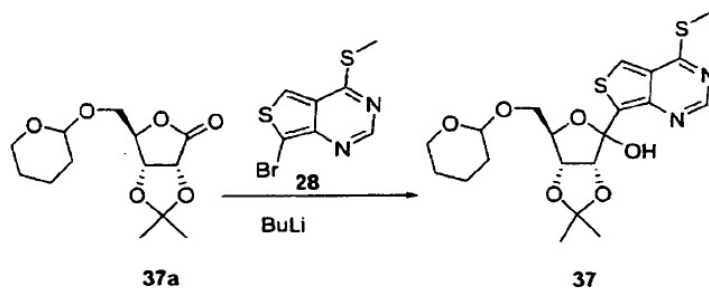
Composto 36



Il composto 36 può essere sintetizzato allo stes-

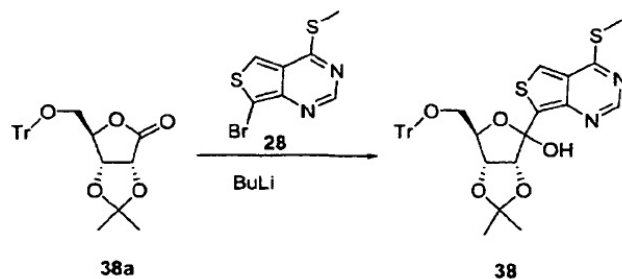
so modo di 35 sostituendo il composto 36a (Ogura, et al. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) al 35b nella reazione.

Composto 37



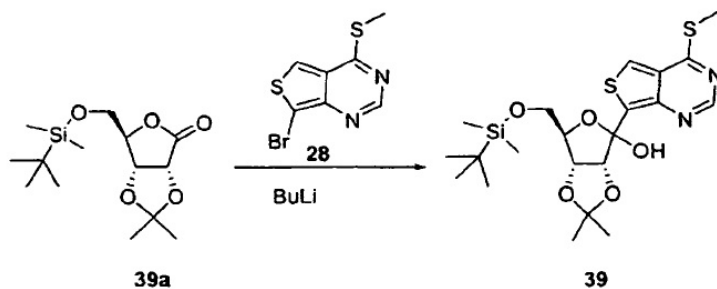
Il composto 37 può essere sintetizzato allo stesso modo di 35 sostituendo il composto 37a (Ogura, et al. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) al 35b nella reazione.

Composto 38



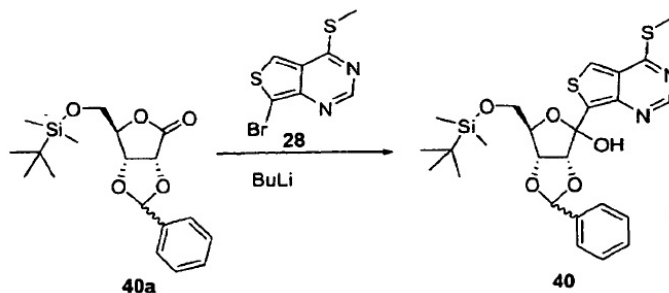
Il composto 38 può essere sintetizzato allo stesso modo di 35 sostituendo il composto 38a (Camps, et al.; Tetrahedron 1982, 38, 2395-2402) a 35b nella reazione.

Composto 39



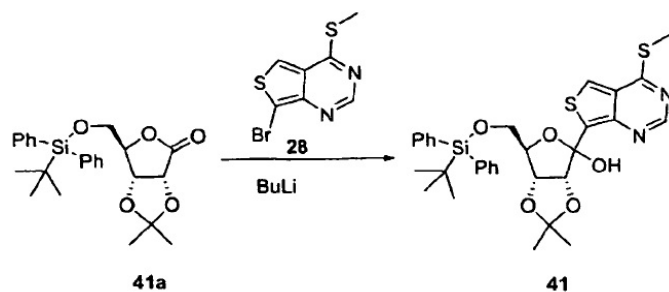
Il composto 39 può essere sintetizzato allo stesso modo di 35 sostituendo il composto 39a (Alessandrini, et al.; J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) al 35b nella reazione.

Composto 40



Il composto 40 può essere sintetizzato allo stesso modo di 35 sostituendo il composto 40a (Alessandrini, et al.; J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) a 35b nella reazione.

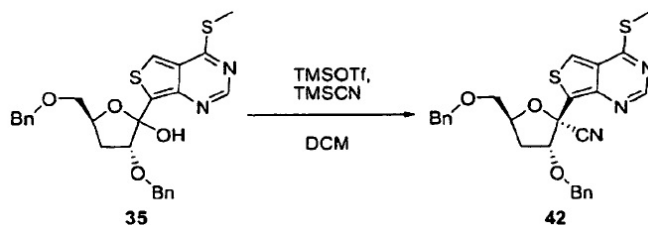
Composto 41



Il composto 41 può essere sintetizzato allo stesso modo di 35 sostituendo il composto 41a (Piccirilli-

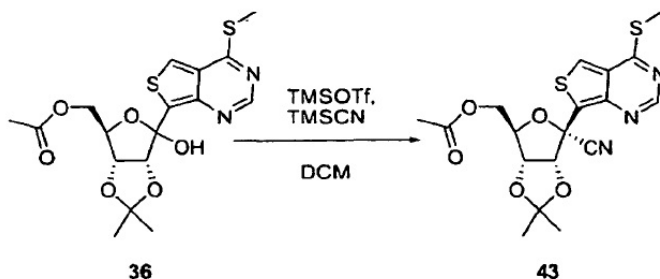
li, et al.; Helvetica Chimica Acta 1991, 74, 397-406)
a 35b nella reazione.

Composto 42



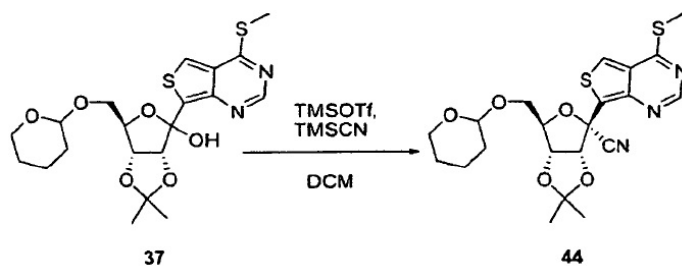
Il composto 42 può essere sintetizzato allo stesso modo di 32b sostituendo il composto 35 a 31b nella reazione. In alternativa, il metodo per sintetizzare il composto 29a dal composto 10 può essere utilizzato sostituendo 35 a 10.

Composto 43



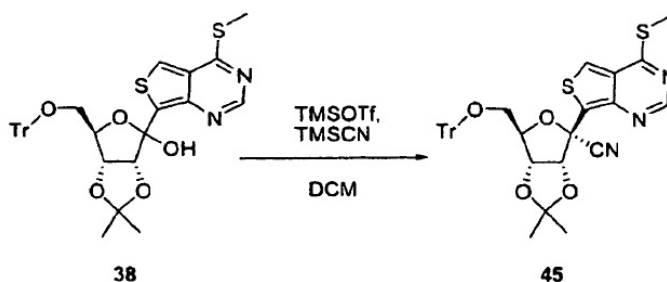
Il composto 43 può essere sintetizzato allo stesso modo di 32b sostituendo il composto 36 a 31b nella reazione. In alternativa, il metodo per sintetizzare il composto 29a dal composto 10 può essere utilizzato sostituendo 36 a 10.

Composto 44



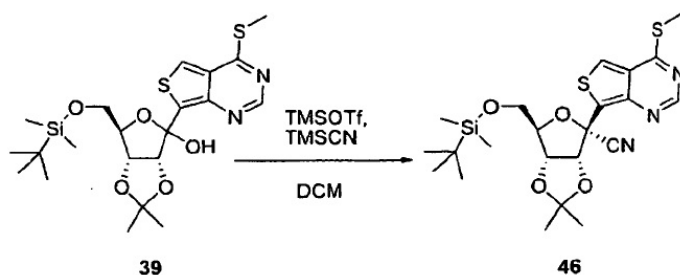
Il composto 44 può essere sintetizzato allo stesso modo di 32b sostituendo il composto 37 a 31b nella reazione. In alternativa il metodo per sintetizzare il composto 29a dal composto 10 può essere utilizzato sostituendo 37 a 10.

Composto 45



Il composto 45 può essere sintetizzato allo stesso modo di 32b sostituendo il composto 38 a 31b nella reazione. In alternativa, il metodo per sintetizzare il composto 29a dal composto 10 può essere utilizzato sostituendo 38 a 10.

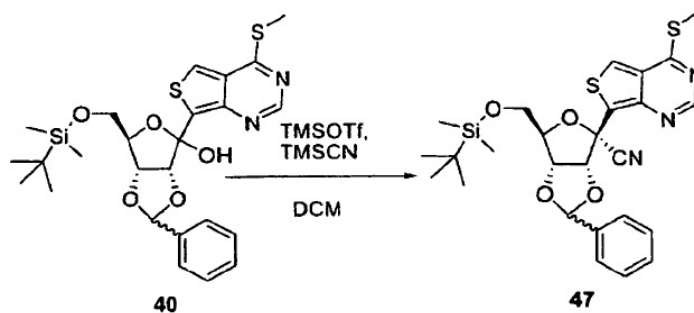
Composto 46



Il composto 46 può essere sintetizzato allo stesso

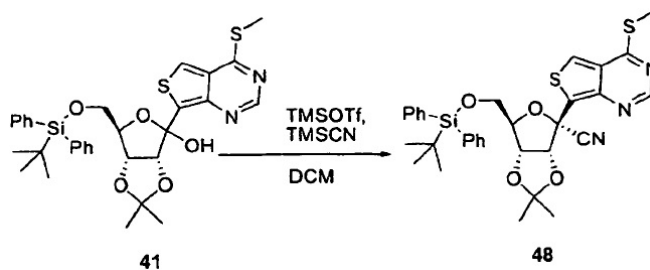
so modo di 32b sostituendo il composto 39 a 31b nella reazione. In alternativa, il metodo per sinterizzare il composto 29a dal composto 10 può essere utilizzato sostituendo 39a a 10.

Composto 47



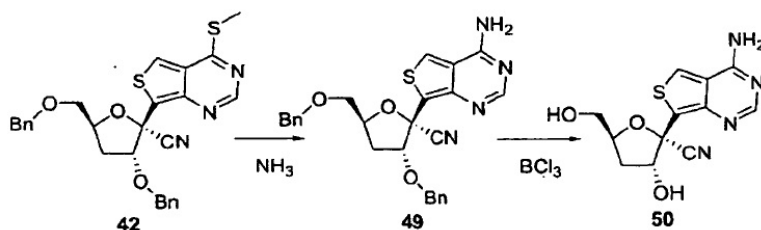
Il composto 47 può essere sintetizzato allo stesso modo di 32b sostituendo il composto 40 a 31b nella reazione. In alternativa, il metodo per sintetizzare il composto 29a dal composto 10 può essere utilizzato sostituendo 40 a 10.

Composto 48



Il composto 48 può essere sintetizzato allo stesso modo di 32b sostituendo il composto 41 a 31b nella reazione. In alternativa, il metodo per sintetizzare il composto 29a dal composto 10 può essere utilizzato sostituendo 41a a 10.

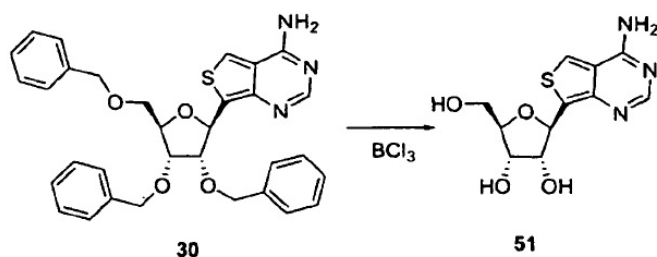
Composto 50



Una miscela di 42 (circa 0,15 mmol) e ammoniaca in un reattore a bomba è agitata a circa 40°C per un periodo da circa 4 a 16 ore. Dopo la rimozione dell'ammoniaca, il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo 49.

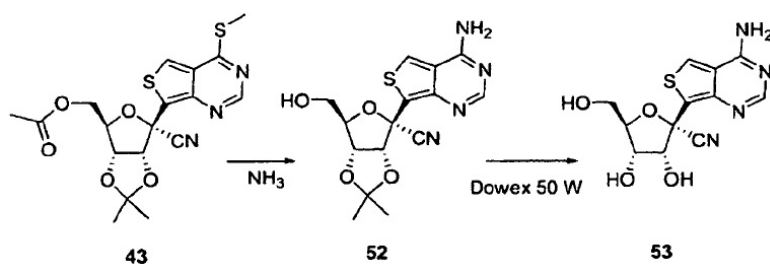
Una soluzione di 49 (circa 0,315 mmol) in diclorometano (circa 6 mL) è raffreddata a circa -78°C e viene addizionata una soluzione 1,0 M di BCl_3 in diclorometano (circa 4 mL). La miscela è agitata per un periodo da circa 1 ora a circa 24 ore alla stessa temperatura. Una miscela di piridina e metanolo (circa 1:2, circa 9 mL) è addizionata per spegnere la reazione. La miscela risultante è riscaldata lentamente fino a temperatura ambiente e concentrata. La miscela risultante è lentamente riscaldata fino a temperatura ambiente e concentrata. Il residuo è sospeso in idrossido di ammonio al 27% (circa 30 mL) e concentrato. Quest'ultimo processo può essere ripetuto parecchie volte. Il residuo è purificato mediante RP-HPLC fornendo il composto 50.

Composto 51



Una soluzione di 30 (circa 0,315 mmol) in diclorometano (circa 6 mL) è raffreddata a circa -78°C e viene addizionata una soluzione 1,0 M di BCl_3 in diclorometano (circa 4 mL). La miscela è agitata per un periodo da circa 1 ora a circa 24 ore alla stessa temperatura. Una miscela di piridina e metanolo (circa 1:2, circa 9 mL) è addizionata per spegnere la reazione. La miscela risultante è riscaldata lentamente fino a temperatura ambiente e concentrata. Il residuo è sospeso in idrossido di ammonio al 27% (circa 30 mL) e concentrato. Quest'ultimo processo può essere ripetuto parecchie volte. Il residuo è purificato mediante RP-HPLC fornendo il composto 51.

Composto 53

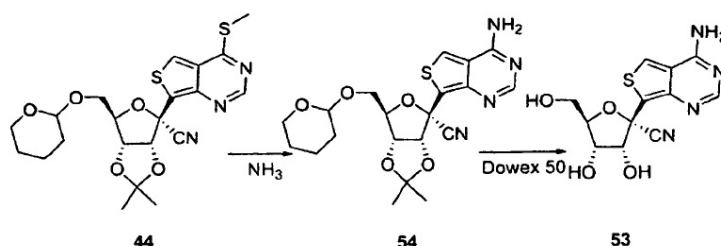


Una miscela di 43 (circa 0,15 mmol) e ammoniaca in un reattore a bomba è agitata a circa 40°C per un

periodo da circa 4 a 16 ore. Dopo la rimozione dell'ammoniaca, il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo 52.

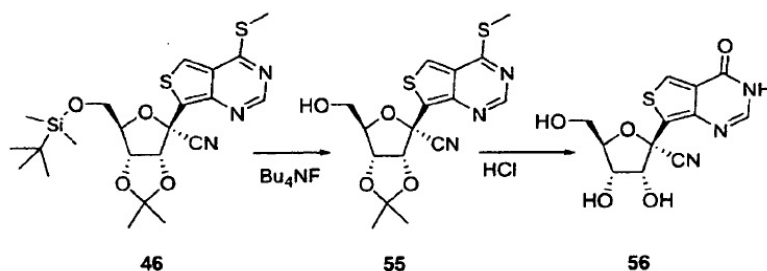
Una miscela di 52 (circa 0,1 mmol) e H₂O (circa 1 mL) è trattata con Dowex 50 W (forma H⁺, circa 0,21 g, circa 10 equivalenti) e la miscela è agitata ad una temperatura da circa 25 a circa 80°C per un periodo da circa 30 minuti a circa 24 ore. La reazione è filtrata e concentrata. Il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo

Sintesi alternativa del composto 53



Il composto 54 è preparato allo stesso modo del composto 52 utilizzando 44 come substrato. Una soluzione 54 è trattata con Dowex 50 W (forma H⁺) così come per la conversione da 52 a 53 fornendo il composto 53.

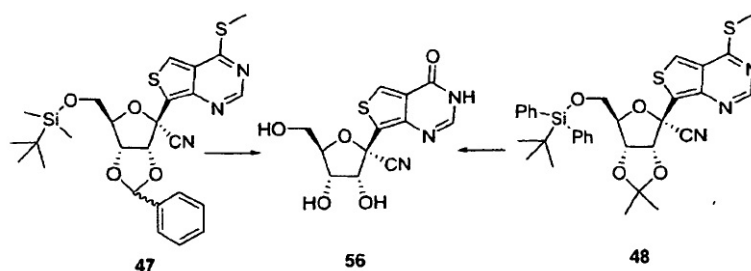
Composto 56



Una soluzione di 46 (circa 0,39 mmol) in THF (circa 3 mL) è addizionata a una soluzione di tetrabuttilammonio fluoruro (1 M, circa 0,39 mL). La reazione è agitata per un periodo da circa 30 minuti a circa 24 ore. La soluzione è concentrata e il composto 55 è isolato mediante cromatografia.

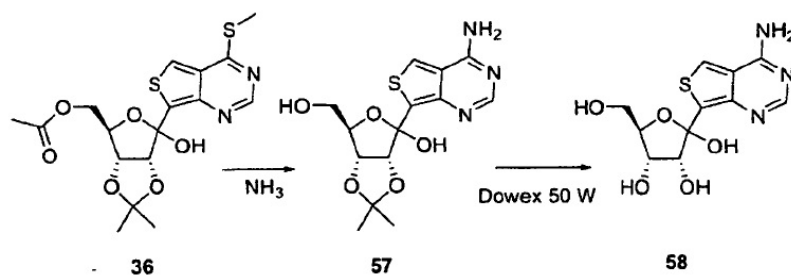
Una miscela di 55 (circa 0,1 mmol) e metanolo acquoso (circa 1 mL) è trattata con da circa 0,1 a circa 1 M di HCl acquoso (circa 5 mL) e la miscela è agitata ad una temperatura da circa 25 a circa 80°C per un periodo da circa 30 minuti a circa 24 ore. La reazione è filtrata e concentrata. Il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 56.

Sintesi alternativa del composto 56



I composti 47 e 48 possono essere convertiti nel composto 56 utilizzando le condizioni di reazione simili a quelle appena descritte per la conversione di 46 in 56.

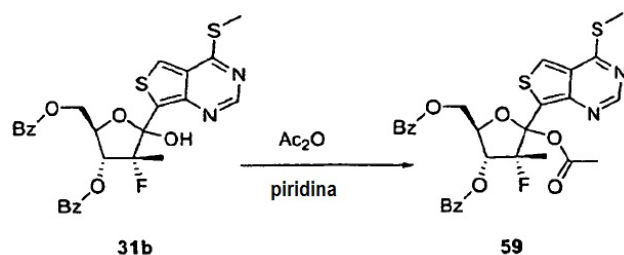
Composto 58



Una miscela di 36 (circa 0,15 mmol) e ammoniaca in un reattore a bomba è agitata a circa 40°C per un periodo da circa 4 a 16 ore. Dopo la rimozione dell'ammoniaca, il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo 57.

Una miscela di 57 (circa 0,1 mmol) e H₂O (circa 1 mL) è trattata con Dowex 50 W (forma H⁺, circa 0,21 g, circa 10 equivalenti) e la miscela è agitata ad una temperatura da circa 25 a circa 80°C per un periodo da circa 30 minuti a circa 24 ore. La reazione è filtrata e concentrata. Il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo il composto 58.

Composto 59



Una soluzione di 31b (circa 0,51 mmol) in piridina (circa 1,5 mL) è trattata con anidride acetica (circa 3,08 mmol) ed è agitata ad una temperatura da circa 25 a circa 120°C per un periodo da circa 1 ora

la miscela di reazione agitata per un periodo da circa 1 a circa 24 ore. La beuta è collocata in un bagno di ghiaccio secco/acetone ($\sim -78^{\circ}\text{C}$) e BuLi (circa 4,0 mmol, 1,6 M in esani) sono addizionati a gocce. Dopo un periodo a circa 30 minuti a circa 2 ore, una soluzione di 1 m (circa 1,0 mmol) in THF è raffreddata a 0°C e quindi addizionata nella beuta di reazione a gocce. Dopo un periodo da circa 30 minuti a circa 2 ore di agitazione a circa -78°C , la beuta è riscaldata a circa 0°C e NH_4Cl saturo (circa 5 mL) è addizionato per spegnere la reazione. Le sostanze organiche sono estratte utilizzando EtOAc (3 x 10 mL) e gli strati organici combinati sono anidrificati. Il solvente è rimosso sotto pressione ridotta e il materiale grezzo è purificato mediante cromatografia fornendo 1o.

Alternativa 2

In una beuta dal fondo rotondo purificata con argon asciutta viene addizionato il composto 61 (circa 45 mmol) e THF anidro (circa 60 mL). TMSCl (circa 99 mmol) è quindi addizionato e la miscela di reazione è agitata per un periodo da circa 1 a circa 24 ore. La beuta è collocata in un bagno di ghiaccio secco/acetone ($\sim -78^{\circ}\text{C}$) e BuLi (circa 158 mmol, 1,6M in esani) è addizionato a gocce. Dopo un periodo da cir-

ca 30 minuti a circa 2 ore, la miscela di reazione è addizionata ad una soluzione di 1M (circa 30 mmol) in THF a circa -78°C tramite cannula. Dopo un periodo da circa 30 minuti a circa 2 ore di agitazione a circa -78°C , la beuta è riscaldata a circa 0°C . NH_4Cl saturo (circa 150 mL) è addizionato per spegnere la reazione. Le sostanze organiche sono estratte utilizzando EtOAc (3 x 100 mL) e gli strati organici combinati sono anidrificati. Il solvente è rimosso sotto pressione ridotta e il materiale grezzo è purificato mediante cromatografia fornendo 1o.

Alternativa 3

Ad una sospensione del composto 61 (circa 10 mmol) in circa 0,5 M di soluzione di LiCl di THF anidro (circa 20 mL) è addizionato TMSCl (circa 20 mmol) e la reazione è agitata a temperatura pressoché ambiente per un periodo da circa 1 a circa 24 ore. Dopo raffreddamento a circa -20°C , circa 3,0 M di metil magnesio cloruro in dietil etere (circa 6,67 mL) sono addizionati a gocce durante l'agitazione. La miscela viene quindi riscaldata a temperatura ambiente per un periodo da circa 30 minuti a circa 4 ore. Dopo raffreddamento nuovamente a circa -20°C , Turbo Grignard (1,3 M in THF) è addizionato in porzioni fino a quando lo scambio magnesio-bromo è pressoché completo

(circa 15,5 mL in un periodo da circa 30 minuti a circa 4 ore). Una soluzione di 1m (circa 12 mmol) viene quindi addizionata. La miscela di reazione viene lasciata riscaldare a temperatura ambiente. La reazione è spenta con metanolo e lo è isolato come descritto sopra.

Alternativa 4

Ad una sospensione del composto 61 (circa 2,35 mmol) in THF (circa 6,5 mL) è addizionato BuLi (1,6 M in esani, circa 1,6 mL) a circa -78°C. Dopo un periodo da circa 30 minuti a circa 2 ore, viene addizionata una soluzione di 1,2-bis-[(clorodimetil)silanyl]etano (circa 2,4 mmol) in THF (circa 1,2 mL). Dopo un periodo da circa 30 minuti a circa 2 ore, viene addizionato BuLi (circa 1,6 mL). Dopo un altro periodo da 30 minuti a circa 2 ore, viene addizionato BuLi (circa 1,5 mL). Dopo un periodo da circa 30 minuti a circa 2 ore, una soluzione di 1M (circa 1,64 mmol) in THF (circa 2 mL) viene quindi addizionata a gocce. La miscela risultante è agitata a circa -78°C per un periodo da circa 30 minuti a circa 2 ore sotto argon. Acido acetico (circa 0,7 mL) è addizionato a gocce per spegnere la reazione, seguito da addizione di cloruro di ammonio saturo. La miscela è estratta con etilacetato e l'estratto organico è concentrato in

vacuo. Il residuo è purificato mediante cromatografia fornendo lo.

Attività antivirale

Un altro aspetto dell'invenzione è relativo a metodi di inibizione di infezioni virali comprendenti la fase di trattare un campione o individuo, che si ritiene necessiti di tale inibizione, con una composizione dell'invenzione.

Entro il contesto dell'invenzione i campioni che si ritiene contengano un virus includono materiali naturali o artificiali quali organismi viventi; colture tissutali o cellulari; campioni biologici quali campioni di materiale biologico (sangue, siero, urina, fluido cerebrospinale, lacrime, espettorato, saliva, campioni tissutali e simili); campioni da laboratorio; campioni di cibo, acqua o aerei; campioni di bioprodotto quali estratti cellulari, in particolare cellule ricombinanti che sintetizzano una glicoproteina desiderata; e simili. Normalmente, ci si attende che il campione contenga un organismo che induce una infezione virale, spesso un organismo patogeno quale un virus tumorale. I campioni possono essere contenuti in qualsiasi mezzo incluso acqua o solvente organico e miscele di solvente organico/acqua. I campioni includono organismi viventi quali esseri umani

e materiali artificiali quali colture cellulari.

Se si desidera, l'attività antivirale di un composto dell'invenzione dopo applicazione della composizione può essere osservata mediante qualsiasi metodo inclusi metodi diretti e indiretti di rilevamento di tale attività. Si contemplan tutti i metodi quantitativi, qualitativi e semiquantitativi di determinazione di tale attività. Normalmente, si applica uno dei metodi di screening descritti sopra, tuttavia, è applicabile anche qualsiasi altro metodo quale osservazioni delle proprietà fisiologiche di un organismo vivente.

L'attività antivirale di un composto dell'invenzione può essere misurata utilizzando protocolli di analisi standard che sono noti. Ad esempio, l'attività antivirale di un composto può essere misurata utilizzando i seguenti protocolli generali.

Saggio di immunorilevamento del flavivirus basato su cellule

Cellule BHK21 o A549 sono tripsinizzate, contate e diluite a 2×10^5 cellule/mL in terreni Hams F-12 (cellule A549) o terreni RPMI-1640 (cellule BHK21) integrato con 2% di siero bovino fetale (FBS) e 1% di penicillina/streptomina. 2×10^4 cellule sono distribuite su piastre di coltura tissutale da 96 pozzetti

trasparenti per ogni pozzetto e collocate a 37°C, 5% di CO₂ per tutta la notte. Il giorno successivo, le cellule sono infettate con i virus ad una molteplicità di infezione (MOI) di 0,3 in presenza di varie concentrazioni dei composti del test per 1 ora a 37°C e 5% di CO₂ per altre 48 ore. Le cellule sono lavate una volta con PBS e fissate con metanolo freddo per 10 minuti. Dopo lavaggio per due volte con PBS, le cellule fissate sono bloccate con PBS contenente 1% di FBS e 0,05% di Tween-20 per 1 ora a temperatura ambiente. La soluzione anticorpale primaria (4G2) viene quindi addizionata ad una concentrazione da 1:20 a 1:100 in PBS contenente 1% di FBS e 0,05% di Tween-20 per 3 ore. Le cellule sono quindi lavate per tre volte con PBS e in seguito incubate per un'ora con anti-IgG di topo coniugato con perossidasi di rafano (HRP) (Sigma, diluizione 1:2000). Dopo lavaggio per tre volte con PBS, 50 microlitri di soluzione substrato di 3,3'-5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) sono addizionati in ogni pozzetto per due minuti. La reazione è arrestata mediante addizione di acido solforico 0,5 M. Le piastre sono lette ad una assorbanza di 450 nm per la quantificazione del carico virale. Dopo misurazione, le cellule sono lavate per tre volte con PBS e in seguito incubate con pro-

pidio ioduro per 5 minuti. La piastra è letta in un lettore Tecan Safire™ (eccitazione 537 nm, emissione 617 nm) per ogni quantificazione del numero di cellule. Le curve dose-risposta sono tracciate dall'assorbanza media rispetto al log della concentrazione dei composti di test. La EC₅₀ è calcolata mediante analisi di regressione non lineare. Si può utilizzare un controllo positivo quale N-nonil-deossinoirimidina.

Saggio dell'effetto citopatico del flavivirus a base di cellule

Per testare nuovamente il virus del Nilo Occidentale o il virus dell'encefalite giapponese, cellule BHK21 sono tripsinizzate e diluite ad una concentrazione di 4×10^5 cellule/mL in terreni RPMI-1640 integrati con 2% FBS e 1% di penicillina/streptomycin. Per testare nuovamente il virus dengue, cellule Huh-7 sono tripsinizzate e diluite ad una concentrazione di 4×10^5 cellule/mL in terreni DMEM integrati con 5% di FBS e 1% di penicillina/streptomycin. 50 microlitri di sospensione cellulare (2×10^4 cellule) sono distribuiti per ogni pozzetto in piastre a base di polimero PIT con fondo ottico da 96 pozzetti (Nunc). Le cellule vengono fatte crescere per tutta la notte in terreno di coltura a 37°C, 5% CO₂, e quindi infettate con

il virus del Nilo Occidentale (ad esempio ceppo B956) o il virus dell'encefalite giapponese (ad esempio ceppo Nakayama) a MOI = 0,3 o con il virus dengue (ad esempio ceppo DEN-2-NGC) a MOI = 1, in presenza di diverse concentrazioni del composto del test. Le piastre contenenti il virus e i composti sono inoltre incubate a 37°C, 5% CO₂ per 72 ore. Al termine dell'incubazione, 100 microlitri di reagente CellTiter-Glo™ sono addizionati in ogni pozzetto. Il contenuto è miscelato per 2 minuti su un agitatore orbitale per indurre la lisi cellulare. Le piastre sono incubate a temperatura ambiente per 10 minuti per stabilizzare il segnale luminescente. La lettura di luminescenza è registrata utilizzando un lettore di piastre. Si può utilizzare un controllo positivo quale N-nonil-deossinoiniramicina.

Attività antivirale in un modello murino di infezione da Dengue

I composti sono testati in vivo in un modello murino di infezione da virus dengue (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Topi AG129 da sei a dieci settimane di età (B&K Universal Ltd, Hll, UK) sono alloggiati in gabbie ventilate singolarmente. Ai topi vengono iniettati per via intraperitoneale 0,4 mL di sospensione 2 del virus dengue TSV01. Campioni

ematici vengono prelevati mediante puntura retroorbitale sotto anestesia con isoflurano. I campioni ematici sono raccolti in provette contenenti citrato di sodio ad una concentrazione finale dello 0,4% e centrifugate immediatamente per 3 minuti a 6000 g per ottenere il plasma. Il plasma (20 microlitri) è diluito in terreno RMPI-1640 da 780 microlitri e congelato rapidamente in azoto liquido per l'analisi di saggio delle placche. Il plasma rimanente è conservato per la determinazione del livello citochinico e delle proteine NS1. I topi sviluppano viremia dengue che aumenta nell'arco di diversi giorni con un picco al giorno 3 post-infezione.

Per il test dell'attività antivirale, un composto dell'invenzione è dissolto in fluido veicolo, ad esempio 10% etanolo, 30% PEG 300 e 60% D5W (5% destrosio in acqua; o 6N HCl (1,5 eq):1N NaOH (pH regolato a 3.5): 100 mM tampone citrato pH 3.5 (0,9% v/v:2,5% v/v:96,6% v/v). Trentasei topi AG129 di 6-10 settimane di età sono stati divisi in sei gruppi di sei topi ognuno. Tutti i topi sono infettati con virus dengue come descritto precedentemente (giorno 0). Al gruppo 1 viene somministrata mediante alimentazione con sondino orale di 200 mL/topo di 0,2 mg/kg di un composto dell'invenzione due volte al giorno (una la mattina

presto e una nel tardo pomeriggio) per tre giorni consecutivi a partire dal giorno 0 (prima dose appena prima dell'infezione da dengue). Ai gruppi 2, 3 e 4 vengono somministrati allo stesso modo 1 mg/kg, 5 mg/kg e 25 mg/kg del composto, rispettivamente. E' possibile utilizzare un controllo positivo, quale (2R,3R,4R,5R)-2-(2-ammino-6-idrossi-purin-9-il)-5-idrossimetil-3-metil-tetraidro-furan-3,4-diolo, somministrato mediante alimentazione con sondino orale di 200 microlitri/topo allo stesso modo dei gruppi precedenti. Un ulteriore gruppo viene trattato soltanto con il fluido veicolo.

Il giorno 3 post-infezione circa 100 microlitri di campioni ematici (anticoagulato con citrato di sodio) sono prelevati dai topi mediante puntura retro-orbitale sotto anestesia con isoflurano. Il plasma è ottenuto da ogni campione ematico mediante centrifugazione e rapido congelamento in azoto liquido per l'analisi del saggio delle placche. I campioni di plasma raccolti sono analizzati mediante saggio delle placche come descritto in Schul et al. Le citochine sono anche analizzate come descritto da Schul. I livelli di proteine NS1 sono analizzati utilizzando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Un effetto antivirale è indicato da una riduzione dei livelli cito-

chinici e/o dei livelli di proteine NS1.

Normalmente, le riduzioni di viremia di circa 5-100 volte, più tipicamente 10-60 volte, il più tipicamente 20-30 volte, sono ottenute con dosaggi di 5-50 mg/kg bid dei composti dell'invenzione.

Determinazione della IC₅₀ dell'HCV

Protocollo del saggio: in questo saggio si è utilizzato l'enzima polimerasi mutante di tipo selvaggio o S282T (Migliaccio, et al, J. Biol. Chem. 2003, 49164-49170; Klumpp, et al., J. Biol. Chem. 2006, 3793-3799). Il saggio di NS5b polimerasi (40 µl) è stato assemblato addizionando 28 µl di miscela di polimerasi (concentrazione finale: 50 mM Tris-HCl a pH 7.5, 10 mM KCL, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM EDTA, 4 ng/µL di filamento stampo di RNA, e 75 nM HCV Δ21 NS5b polimerasi) per valutare le piastre seguito da 4 µl di diluizione del composto. La polimerasi e il composto sono stati preincubati a 35°C per 10 minuti prima dell'addizione di 8 µl di miscela di substrato nucleotidico (nucleotide di competizione 33P-α-marcato a K_M e 0,5 mM dei tre nucleotidi restanti). Le piastre di saggio sono state coperte e incubate a 35°C per 90 minuti. Le reazioni sono state quindi filtrate attraverso piastre filtranti DEAE-81 da 96 pozzetti attraverso vuoto. Le piastre filtranti sono

state quindi lavate sotto vuoto con molteplici volumi di 0,125 M NaHPO₄, acqua ed etanolo per rimuovere il tracciante che non si era incorporato. Le piastre sono state quindi contate su TopCount per valutare il livello di sintesi del prodotto su controlli di background. Il valore di IC₅₀ è determinato utilizzando un programma di corrispondenza Prism.

Preferibilmente, i composti descritti nella presente hanno inibito la NS5b polimerasi con IC₅₀ al di sotto di 1000 µM, più preferibilmente al di sotto di 100 µM, e in modo maggiormente preferibile al di sotto di 120 µM. Esempi rappresentativi dell'attività dei composti dell'invenzione sono mostrati nella tabella 30 che segue.

Tabella 30. IC₅₀ rappresentative per gli esempi dell'invenzione

Composto n.	IC ₅₀ , µM
4	0.37
63	0.27

Determinazione della EC₅₀ di HCV

Cellule replicone sono state seminate in piastre da 96 pozzetti ad una densità di 8 x 10³ cellule per pozzetto in 100 µl di terreno di coltura, esclusa Geneticina. Il composto è stato diluito in modo seriale in 100% di DMSO e quindi addizionato nelle cellule ad

una diluizione di 1:200, ottenendo una concentrazione finale di 0,5% DMSO e un volume totale di 200 μl . Le piastre sono state incubate a 37°C per 3 giorni, dopo di che il terreno di coltura è stato rimosso e le cellule sono state sottoposte a lisi in tampone di lisi fornito dal sistema di saggio luciferasi della Promega. Seguendo le istruzioni del produttore, 100 μl di substrato luciferasi sono stati addizionati nelle cellule sottoposte a lisi e l'attività luciferasi è stata misurata in un luminometro TopCount. Preferibilmente, i composti descritti nella presente hanno EC50 al di sotto di 1000 μM , più preferibilmente al di sotto di 100 μM e in modo maggiormente preferibile al di sotto di 10 μM . Esempi rappresentativi dell'attività dei composti dell'invenzione sono mostrati nella tabella 31 che segue.

Tabella 31. EC₅₀ rappresentative per gli esempi dell'invenzione

Composto n.	EC ₅₀ , μM
1	90
2	6.1
62	24
64	2.9

La citotossicità di un composto dell'invenzione può essere determinata utilizzando il seguente protocollo generale.

Saggio di coltura cellulare di citotossicità (determinazione di CC50):

il saggio si basa sulla valutazione dell'effetto citotossico di composti testati utilizzando un substrato metabolico.

Protocollo del saggio per la determinazione di CC50:

1. Mantenere cellule MT-2 in terreno RPMI-1640 integrato con 5% di siero bovino fetale e antibiotici.

2. Distribuire le cellule in una piastra da 96 pozzetti (20.000 cellule in 100 μ l di terreno per pozzetto) e aggiungere varie concentrazioni del composto testato in triplicato (100 μ l/pozzetto). Includere il controllo non trattato.

3. Incubare le cellule per 5 giorni a 37°C.

4. Preparare la soluzione XTT (6 ml per piastre di saggio) al buio ad una concentrazione di 2 mg/ml in una soluzione salina tamponata con fosfato a pH 7.4. Riscaldare la soluzione in un bagno di acqua a 55°C per 5 minuti. Aggiungere 50 μ l di N-metilfenazonio metasolfato (5 μ g/ml) per 67 ml di soluzione XTT.

5. Rimuovere 100 μ l di terreno da ogni pozzetto sulla piastra di saggio e aggiungere 100 μ l della

soluzione substrato XTT per pozzetto. Incubare a 37°C per un periodo da 45 a 60 minuti in un incubatore a CO₂.

6. Aggiungere 20 µl di 2% Triton X-100 per pozzetto per arrestare la conversione metabolica di XTT.

7. Leggere l'assorbanza a 450 nm con eliminazione del background a 650 nm

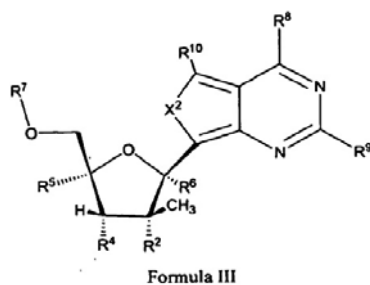
8. Tracciare l'assorbanza in percentuale rispetto al controllo non trattato e stimare il valore di CC50 come concentrazione di farmaco risultante ad una inibizione del 50% della crescita cellulare. Considerare l'assorbanza come direttamente proporzionale alla crescita cellulare.

Tutte le pubblicazioni, tutti i brevetti e i documenti di brevetto citati precedentemente nella presente sono incorporati singolarmente per riferimento.

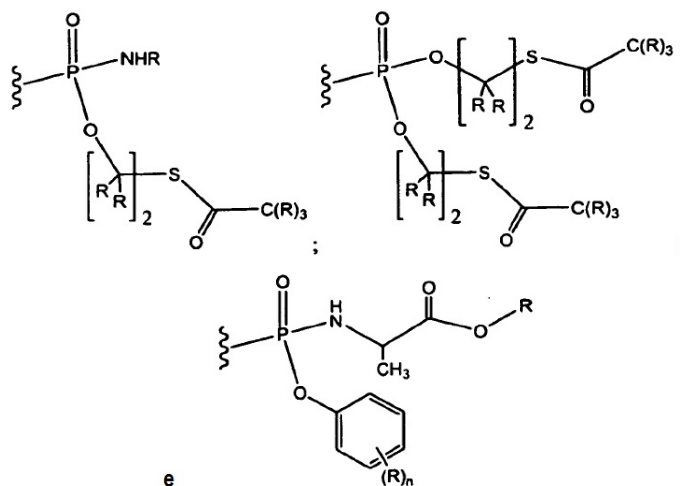
L'invenzione è stata descritta in riferimento a varie forme di realizzazione e tecniche specifiche preferite.

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula III:



o suo sale o estere farmaceuticamente accettabile, in cui:

R² è OH;R⁴ è OH;R⁵ è H;R⁶ è H o CN;R⁷ è H o è selezionato da

ogni R è indipendentemente H, (C₁-C₈)alchile, (C₁-C₈) alchile sostituito, (C₂-C₈) alchenile, (C₂-C₈) alchenile sostituito, (C₂-C₈) alchinile, (C₂-C₈) alchinile sostituito, C₆-C₂₀ arile, C₆-C₂₀ arile sostituito, C₂-C₂₀ eterociclicile, o C₂-C₂₀ eterociclicile sostituito;

X^2 è S;

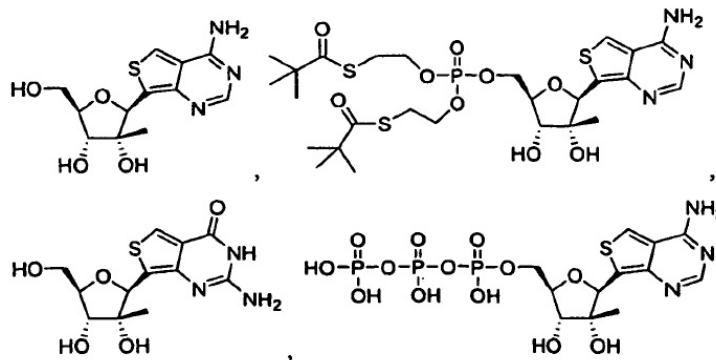
R^8 è OH o NH_2 ;

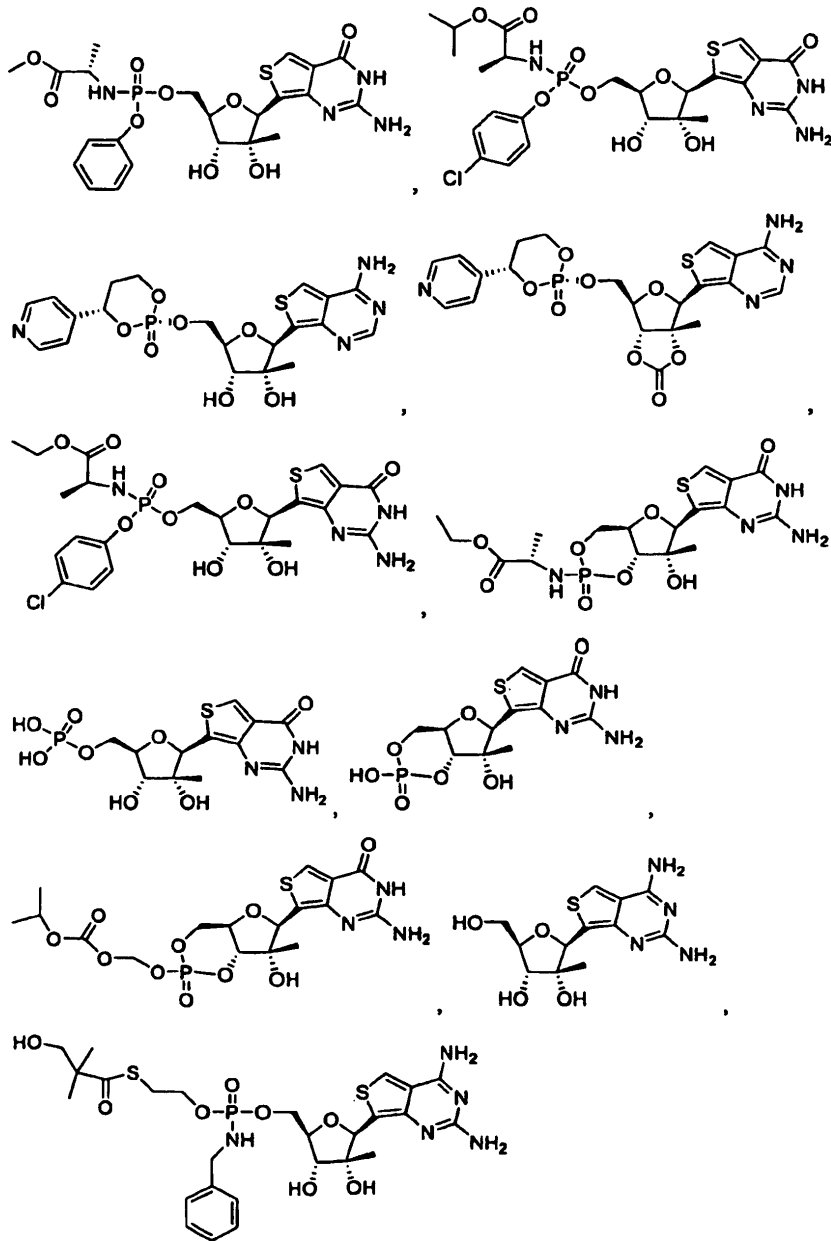
R^9 è NH_2 o, se R^8 è NH_2 , R^9 può anche essere H; e

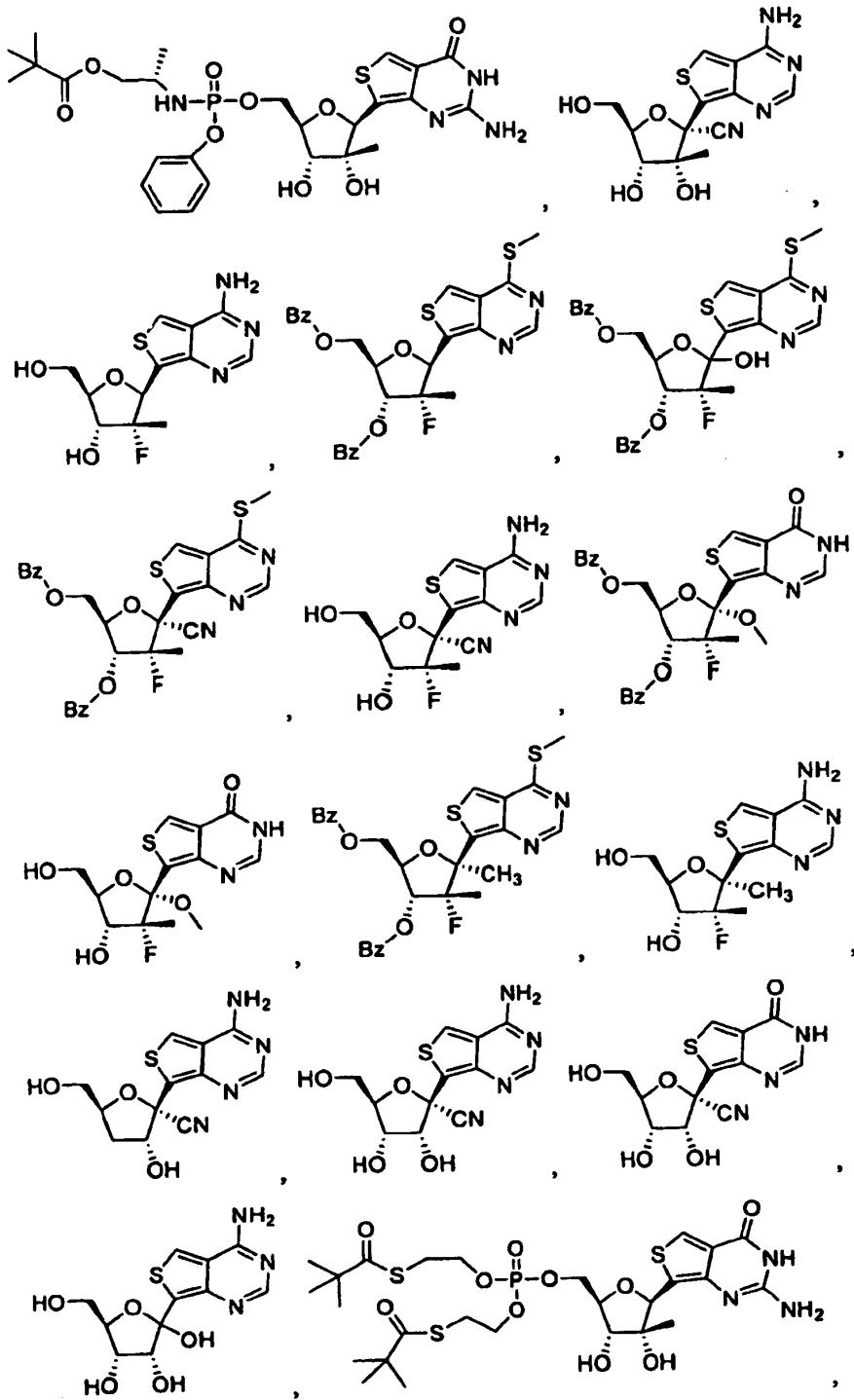
R^{10} è H.

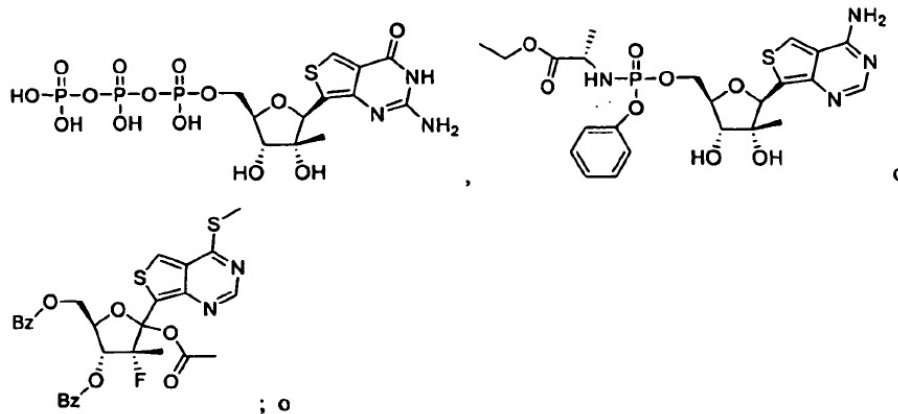
2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R^6 è H.

3. Composto che è









o suo sale o estere farmaceuticamente accettabile.

4. Composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

5. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 4 comprendente inoltre almeno un agente terapeutico aggiuntivo.

6. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 5, comprendente inoltre almeno un agente terapeutico aggiuntivo selezionato dal gruppo costituito da interferoni, ribavirina o suoi analoghi, inibitori di HCV NS3 proteasi, inibitori alfa-glucosidasi, epatoprotettori, inibitori nucleosidici o nucleotidici di HCV NS5B polimerasi, inibitori non nucleosidici di HCV NS5B polimerasi, inibitori di HCV NS5A, agonisti di TLR-7, inibitori di ciclofilina, inibitori di HCV IRES, potenziatori farmacocinetici o altri farmaci per trattare l'HCV o loro miscele.

7. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 per l'uso in un metodo per trattare una infezione virale causata da virus *Flaviviridae*.

8. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 7, in cui il virus è selezionato dal gruppo costituito da virus dengue, virus della febbre gialla, virus del Nilo occidentale, virus dell'encefalite giapponese, virus dell'encefalite da zecche, virus di Kunjin, virus dell'encefalite di Murray Valley, virus dell'encefalite di St. Louis, virus della febbre emorragica di Omsk, virus della diarrea virale bovina, virus di Zika e virus dell'epatite C.

9. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 8 in cui l'infezione virale è causata dal virus dell'epatite C.

10. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 8 o 9 comprendente inoltre almeno un agente terapeutico aggiuntivo selezionato dal gruppo costituito da interferoni, ribavirina o suoi analoghi, inibitori di HCV NS3 proteasi, inibitori di alfa-glucosidasi, epatoprotettori, inibitori nucleosidici o nucleotidici di HCV NS5B polimerasi, inibitori non nucleosidici di HCV NS5B, inibitori di HCV NS5A, agonisti di TLR-7, inibitori di ciclofilina, inibitori di HCV IRES, potenziatori farmacocinetici e altri farmaci per trat-

U001.D1.SM.11E

Ing. Marco MONTEBELLI
USBM CPI 001

tare l'HCV o loro miscele di essi.

Dogana, 28/04/2014

In fede
Il Mandatario
Ing. Marco Montebelli
USBM CPI 001