



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2396340 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 19/24 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.05.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.18
(86)	Europeisk søknadsnr	10704068.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.02.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.12.21
(30)	Prioritet	2009.02.10, US, 151248 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Oppfinner	BUTLER, Thomas, 601 Baltic Circle 605, Redwood City CA 94065, USA CHO, Aesop, 1656 Notre Dame Drive, Mountain View CA 94040, USA KIM, Choung, U., 1750 Elizabeth Street, San Carlos CA 94070, USA XU, Jie, 812 Rigel Lane, Foster City CA 94404, USA
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Karbanukleosidanaloger for antiviral behandling
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2010/036407 PATIL, SHIRISH A. ET AL: "Synthesis of some new thieno[3,4-d]pyrimidines and their C-nucleosides" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY , 30(2), 509-15 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1993, XP002593361 cited in the application HAMANN, M. ET AL.: "Synthesis and antiviral evaluation of 7,9-dideaza-8-thiapurine C-nucleoside derivatives" COLLECTION SYMPOSIUM SERIES, vol. 10, 2008, pages 347-349, XP009136572 cited in the application BUTORA ET AL: "Synthesis and HCV inhibitory properties of 9-deaza- and 7,9-dideaza-7-oxa-2'-C-methyladenosine" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD-DOI:10.1016/J.BMC.2007.05.020, vol. 15, no. 15, 8 June 2007 (2007-06-08), pages 5219-5229, XP022110124 ISSN: 0968-0896

OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

[0001] Oppfinnelsen vedrører generelt forbindelser med antiviral aktivitet, nærmere bestemt nukleosider som er virksomme mot *Flaviviridae*-virusinfeksjoner.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

5 **[0002]** Virus som utgjør *Flaviviridae*-familien, omfatter minst tre forskjellige genera omfattende *pestivirus*, *flavivirus* og *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mens *pestivirus* forårsaker mange økonomisk viktige dyresykdommer så som bovint viralt diarrévirus (BVDV), klassisk svinefebervirus (CSFV, "hog cholera") og "border disease of sheep" (BDV), er deres betydning for sykdommer i mennesker mindre godt kartlagt
10 (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). *Flavivirus* er ansvarlige for viktige sykdommer i mennesker så som denguefeber og gulfeber, mens *hepacivirus* forårsaker hepatitt C-virusinfeksjoner i mennesker. Andre viktige virale infeksjoner som forårsakes av *Flaviviridae*-familien omfatter vestnilvirus (WNV), japansk encefalittvirus (JEV), flåttbåret encefalittvirus, Junjinvirus, Murray Valley-encefalitt, St. Louis-encefalitt, Omsk-blødende
15 febervirus og Zikavirus. Til sammen forårsaker infeksjoner med *Flaviviridae*-virusfamilien en betraktelig dødelighet, sykelighet og økonomiske tap verden over. Det finnes derfor et behov for å utvikle virksomme behandlinger for *Flaviviridae*-virusinfeksjoner.

[0003] Hepatitt C-virus (HCV) er den viktigste årsak til kronisk leversykdom i verden (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000), og derfor retter seg et betraktelig fokus av
20 dagens antivirale forskning mot utvikling av forbedrede metoder for behandling av kroniske HCV-infeksjoner i mennesker (Di Besceglie, A.M. og Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). En oversikt over et antall HCV-behandlinger gis av Bymock et al. i Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000).

25 **[0004]** RNA-avhengig RNA-polymerase (RdRp) er et av de grundigst undersøkte målene for utvikling av nye terapeutiske midler mot HCV. NS5B-polymerase er et mål for inhibitorer i tidlige kliniske tester på mennesker (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Disse enzymer er blitt omfattende karakterisert på biokjemisk og
30 strukturelt nivå, med screeningforsøk for å identifisere selektive inhibitorer (De Clercq, E. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 297:1-10; De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22:73-89). Biokjemiske mål så som NS5B er viktige for å utvikle HCV-terapiet ettersom HCV ikke repliserer seg i laboratoriet og det er vanskelig å utvikle cellebaserte assayer og prekliniske dyremodeller.

[0005] Det finnes i dag primært to antivirale forbindelser, nemlig ribavirin, en
35 nukleosidanalogue, og interferon-alfa (α) (IFN), som brukes for behandling av kroniske HCV-infeksjoner i mennesker. Ribavirin reduserer alene ikke det virale RNA-nivå, har en betraktelig toksisitet og er kjent for å indusere anemi. Det er blitt rapportert at en kombinasjon av IFN og ribavirin er virksom ved behandling av kronisk hepatitt C (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556), men færre enn halvparten av pasientene som får denne
40 behandling, oppviser en varig fordel. Andre patentsøknader som beskriver anvendelse av nukleosidanalogue for å behandle hepatitt C-virus omfatter WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 og WO2008/141079, men det er ikke ennå blitt tilgjengelig noen ytterligere behandlinger for HCV-infeksjoner for pasientene.

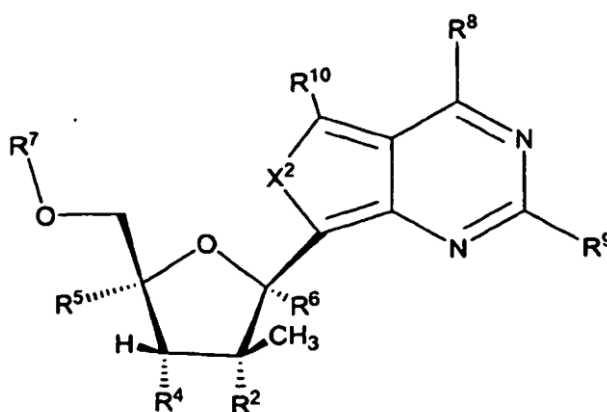
[0006] Virologiske kurer for pasienter med kronisk HCV-infeksjon er vanskelig å oppnå på grunn av den enorme mengden virus som produseres daglig i kronisk infiserte pasienter, og den høye spontane mutabilitet av HCV-virus (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9). Eksperimentelle antivirale nukleosidanaloger har vist seg å inducere levedyktige mutasjoner i HCV-virus, både *in vivo* og *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). Det finnes derfor et presserende behov for legemidler som har forbedrede antivirale egenskaper, spesielt forbedret aktivitet mot resistente virusstammer; forbedret oral biotilgjengelighet; færre uønskede bivirkninger og en lengre effektiv halveringstid *in vivo* (De Francesco, R. et al. (2003) Antiviral Research 58:1-16).

[0007] Visse 7-ribosyltieno[3,4-d]pyrimidiner er blitt beskrevet (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), men det finnes ingen tegn på at slike forbindelser er nyttige for behandling av *Flaviviridae*-virusinfeksjoner.

20 SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

[0008] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser som inhiberer virus i *Flaviviridae*-familien. Oppfinnelsen omfatter også forbindelser som inhiberer virale nukleinsyrepolymeraser, spesielt HCV RNA-avhengig RNA-polymerase (RdRp), heller enn cellulære nukleinsyrepolymeraser. Derfor er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse nyttige ved behandling av *Flaviviridae*-infeksjoner i mennesker og andre dyr.

[0009] I ett trekk tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel III:



Formel III

30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en ester derav; hvor:

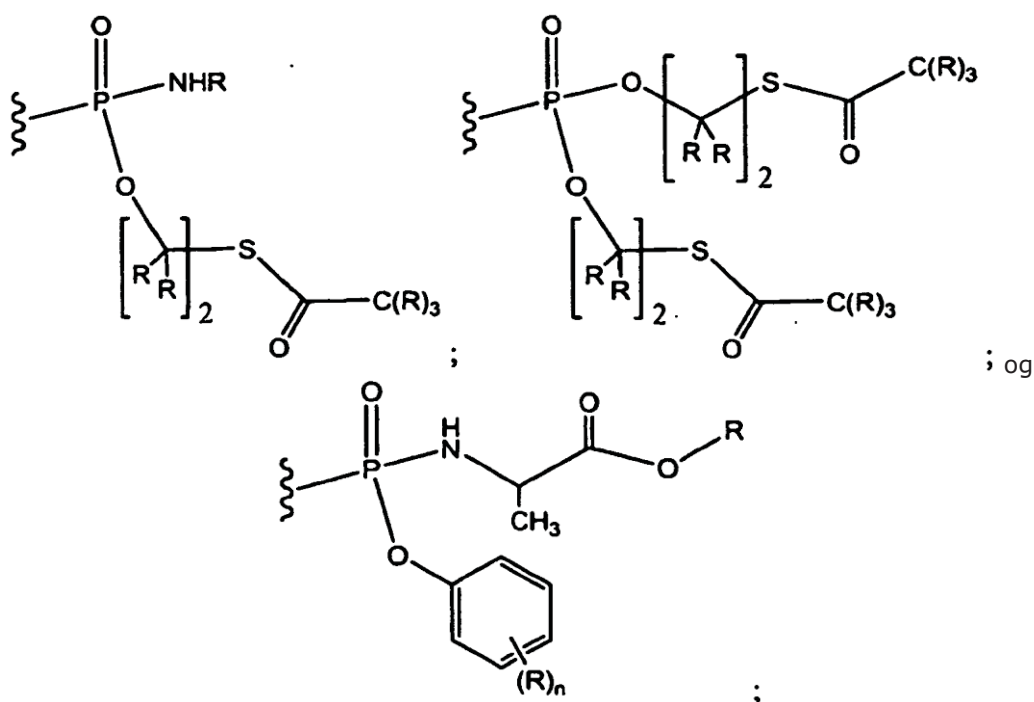
R² er OH;

R⁴ er OH;

R⁵ er H;

R⁶ er H eller CN;

R⁷ er H eller er valgt fra



hver R uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)-
 5 substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl, C₆-C₂₀-aryl, C₆-C₂₀-substituert
 aryl, C₂-C₂₀-heterocyklyl eller C₂-C₂₀-substituert heterocyklyl;

X² er S;

R⁸ er OH eller NH₂;

R⁹ er NH₂ eller, hvis R⁸ er NH₂, kan R⁹ også være H; og

10 R¹⁰ er H;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en ester derav.

[0010] I et annet trekk omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser ifølge
 oppfinnelsen og farmasøytisk akseptable salter derav og alle racemater, enantiomerer,
 diastereomerer, tautomerer, polymorfer, pseudopolymorfer og amorfe former derav.

15 **[0011]** I et annet trekk tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser med
 aktivitet mot smittsomt *Flaviviridae*-virus. Uten at man ønsker å binde seg til noen bestemt
 teori, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhibere viral RNA-avhengig RNA-polymerase og
 dermed inhibere replikasjonen av viruset. De er nyttige for behandling av humane pasienter
 som er smittet med et humant virus så som hepatitt C.

20 **[0012]** I et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning
 omfattende en virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel fortyner eller bærer.

[0013] I en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk
 kombinasjonsmiddel omfattende:

25 a) en første farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge
 oppfinnelsen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en ester derav; og

b) en andre farmasøytisk sammensetning omfattende minst ett ytterligere terapeutisk
 middel valgt fra gruppen omfattende interferoner, ribavirinalogeter, NS3-proteaseinhibitorer,
 NS5a-inhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, ikke-nukleoside
 30 inhibitorer av HCV, og andre legemidler for behandling av HCV.

[0014] I en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte ved inhibering av HCV-polymerase, omfattende å bringe en celle som er infisert med HCV, i berøring med en virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav.

[0015] I en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte ved inhibering av HCV-polymerase, omfattende å bringe en celle som er infisert med HCV, i berøring med en virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav; og minst ett ytterligere terapeutisk middel.

[0016] I en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling og/eller forebyggelse av en sykdom som forårsakes av viral infeksjon, hvor den virale infeksjon forårsakes av et virus valgt fra gruppen omfattende denguevirus, gulfebervirus, vestnilvirus, japansk encefalittvirus, flåttbåret encefalittvirus, Junjin-virus, Murray Valley-encefalittvirus, St Louis-encefalittvirus, Omsk-blødende febervirus, bovint viralt diarrévirus, Zika-virus og hepatitt C-virus; ved å administrere en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; til et individ som har behov for det.

[0017] I en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling HCV i en pasient, omfattende å administrere til pasienten en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav.

[0018] I en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling HCV i en pasient, omfattende å administrere til pasienten en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav; og minst ett ytterligere terapeutisk middel.

[0019] Et annet trekk av oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av symptomene eller virkningene av en HCV-infeksjon i et smittet dyr, som omfatter å administrere til dyret, dvs. behandle dyret med, en farmasøytisk kombinasjonssammensetning eller -formulering omfattende en virksom mengde av forbindelsen ifølge oppfinnelsen og en andre forbindelse som har anti-HCV-egenskaper.

[0020] I et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen også en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte ved inhibering av HCV, omfattende å administrere til et pattedyr som er smittet med HCV, en mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen som virksomt inhiberer veksten av de HCV-infiserte celler.

[0021] I et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen også fremgangsmåter og nye mellomprodukter som beskrives heri, som er nyttige for å fremstille forbindelser ifølge oppfinnelsen.

[0022] I andre trekk tilveiebringes nye metoder for syntese, analyse, separasjon, isolasjon, rensing, karakterisering og testing av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

DETALJERT BESKRIVELSE AV UTFØRELSESEKSEMPLER

[0023] Det skal nå i detalj gås inn på visse utførelser av oppfinnelsen, idet eksempler på disse illustreres i den vedlagte beskrivelse, strukturene og formlene. Selv om

oppfinnelsen skal beskrives i sammenheng med de spesifiserte utførelsene, skal det forstås at disse ikke skal begrense oppfinnelsen til disse utførelsene. Tvert i mot skal oppfinnelsen dekke alle alternativer, modifikasjoner og ekvivalenter som kan være omfattet innen rammen for foreliggende oppfinnelse.

5 **[0024]** I én utførelse av formel III er R^6 H. I et annet trekk av denne utførelse er R^6 CN. I et annet trekk av denne utførelse er R^6 CN og R^2 og R^4 er OH.

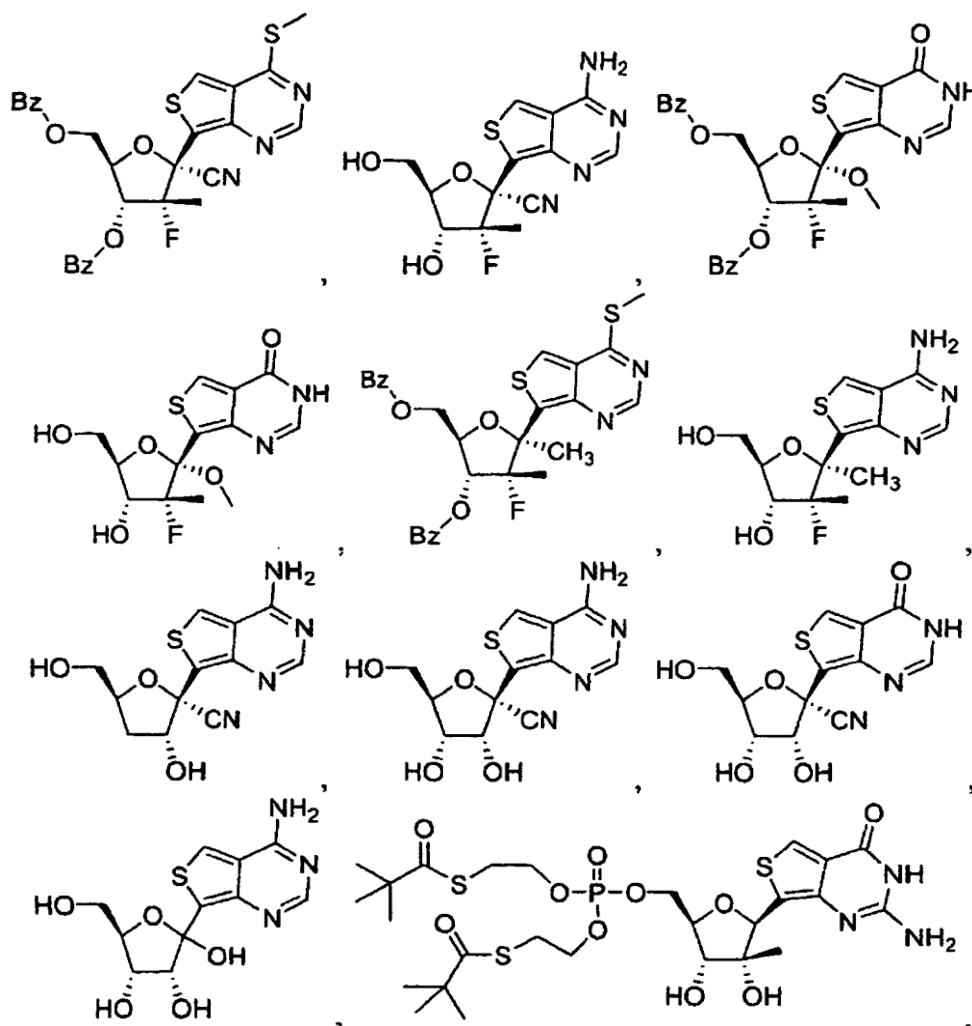
[0025] I én utførelse av formel III er R^5 H og R^6 er H. I et annet trekk av denne utførelse er R^6 CN. I et annet trekk av denne utførelse er R^6 CN og R^2 og R^4 er OH.

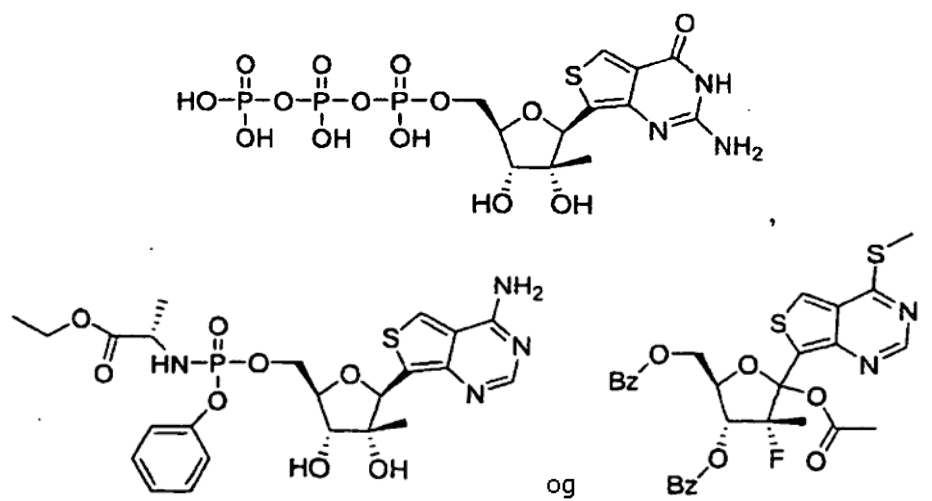
10 **[0026]** I én utførelse av formel III er X^2 S. I et annet trekk av denne utførelse er X^2 S og R^{10} er H.

[0027] I én utførelse av formel III er X^2 S. I et annet trekk av denne utførelse er R^6 CN og hver av R^2 og R^4 er OH. I et foretrukket trekk av denne utførelse er R^7 H.

[0028] I en annen foretrukket utførelse er R^8 NH_2 og R^9 er H. I en annen foretrukket utførelse er R^8 og R^9 NH_2 . I en annen foretrukket utførelse er R^8 OH og R^9 er NH_2 .

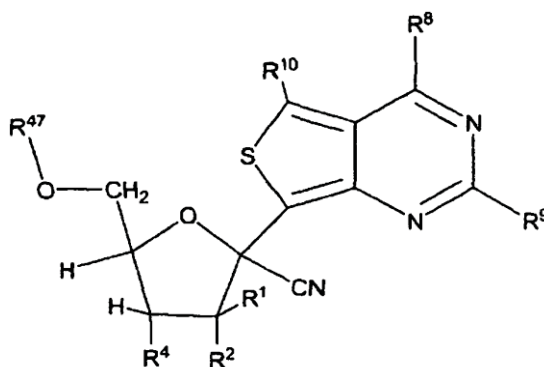
15 **[0029]** I en annen utførelse er en forbindelse ifølge oppfinnelsen valgt fra gruppen omfattende





eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en ester derav.

[0030] Det tilveiebringes en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse som
5 representeres ved formel IV:



Formel IV

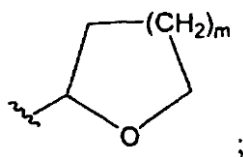
eller et akseptabelt salt eller en ester derav; hvor:

R^1 er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl,
10 (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl;

hver R^2 eller R^4 uavhengig er H, F eller OR^{44} ;

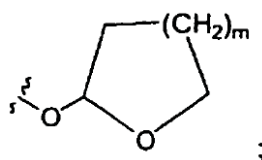
hver R^{43} uavhengig er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -
substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl, C_7-C_{20} -
substituert arylalkyl, (C_1-C_8) alkoksy eller (C_1-C_8) substituert alkoksy;

15 hver R^{44} eller R^{47} uavhengig er $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-$
 R^{55} eller



eller hvilke som helst to R^{44} eller R^{47} når de tas sammen er $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ eller $-Si-$
 $(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

20 hver R^{55} uavhengig er $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ eller



hver R^{45} , R^{58} eller R^{59} uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)-alkenyl, (C₂-C₈)substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl, C₆-C₂₀-aryl, C₆-C₂₀-substituert aryl, C₂-C₂₀-heterocyklyl, C₂-C₂₀-substituert heterocyklyl, C₇-C₂₀-arylalkyl eller C₇-C₂₀-substituert arylalkyl;

hver R^{46} uavhengig er C₆-C₂₀-aryl, C₆-C₂₀-substituert aryl eller valgfritt substituert heteroaryl;

hver R^a uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, (C₄-C₈)karbocyklylalkyl, -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) eller -SO₂NR¹¹R¹²;

hver X⁴² er O eller CH₂;

hver m er 1 eller 2;

hver n uavhengig er 0, 1 eller 2;

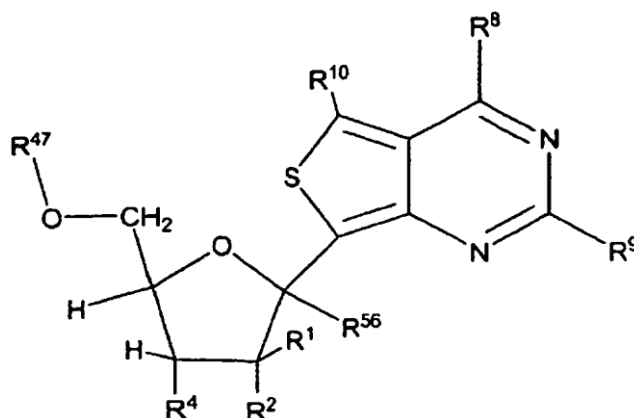
hver R^8 , R^9 eller R^{10} uavhengig er H, halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ eller SR¹¹;

hver R^{11} eller R^{12} uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₃-C₈)-karbocyklyl, (C₄-C₈)karbocyklylalkyl, valgfritt substituert aryl, valgfritt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₈)alkyl eller Si(R³)₃; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med nitrogenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor hvilket som helst karbonatom i den heterocykliske ringen valgfritt kan være erstattet med -O-, -S(O)_n- eller -NR^a-; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er -Si-(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-;

hver R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} eller R^{12} uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere halo, hydroksy, CN, N₃, N(R^a)₂ eller OR^a; og hvor ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert slike (C₁-C₈)alkyl valgfritt kan være erstattet med -O-, -S(O)_n- eller -NR^a-;

hvilken fremgangsmåte omfatter å:

(a) tilveiebringe en forbindelse med formel V



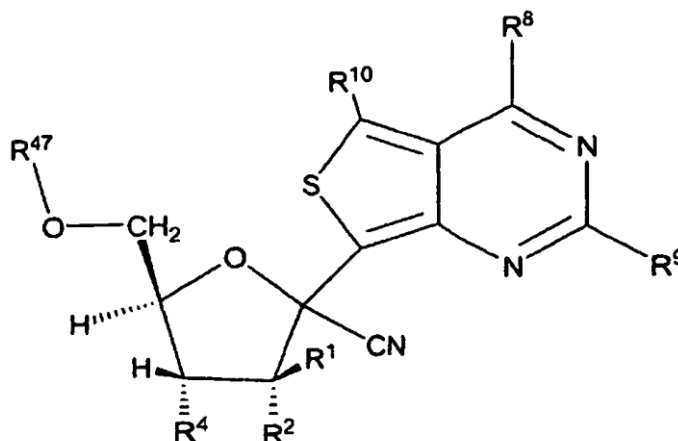
Formel V

hvor R^{56} er OH, $-OC(O)OR^{58}$ eller $-OC(O)R^{58}$;

(b) behandle forbindelsen med formel V med et cyanitreagensmiddel og en Lewis-syre; hvorved forbindelsen med formel IV dannes.

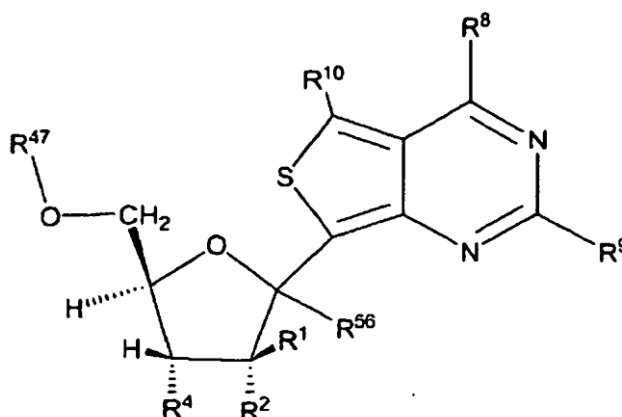
[0031] Forbindelsene med formel IV er nyttige for fremstilling av de antivirale forbindelser med formel I.

[0032] I én utførelse av fremgangsmåten er forbindelsen med formel IV Formula IVb



Formel IVb

og forbindelsen med formel V er formel Vb:



10

[0033] Typisk utføres fremgangsmåten ved fremstilling av forbindelser med formel IVb fra formel Vb i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til 80°C i omtrent 10 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$, acetonitril, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ eller andre halokarbonløsemidler. Mer typisk utføres fremgangsmåten ved omtrent -10 til omtrent 65°C i omtrent 10 minutter til 4 timer. Molforholdet mellom forbindelsen med formel Vb og cyanidreagensmidlet er omtrent 1:1 til 1:10, mer typisk omtrent 1:2 til 1:6. Molforholdet mellom forbindelsen med formel Vb og Lewis-syre er omtrent 1:0,1 til omtrent 1:10, mer typisk omtrent 1:0,7 til omtrent 1:6.

[0034] Typiske, men ikke begrensede, cyanidreagensmidler omfatter $(R^{43})_3\text{SiCN}$, $R^{45}\text{C(O)CN}$ og $R^{43}\text{C(O)CN}$ hvor R^{43} og R^{45} har ovennevnte betydninger. Et foretrukket cyanidreagensmiddel er $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Et annet foretrukket cyanidreagensmiddel er $R^{43}\text{C(O)CN}$ hvor R^{43} er $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkoksy eller $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ substituert alkoksy.

20

[0035] Omvandling av forbindelsene med formel Vb til en forbindelse med formel IVb fremmes av Lewis-syrer. Mange Lewis-syrer kan fremme denne omvandling, også mange som er tilgjengelige i handelen. Ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer omfattende bor som er egnet for å fremme denne omvandling, er bortrifluorideterater av metyl-, etyl-, propyl- og butyletere; bortrifluorid-*tert*-butylmetyleterat; bortrifluorid og bortrifluoridmetylsulfid-kompleks. Ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer omfattende trialkylsilylgrupper som er egnet for å fremme denne omvandling er trimetylsilyltrifluormetansulfonat, andre trimetylsilylpolyfluoralkylsulfonater, *tert*-butyldimetylsilyltrifluormetansulfonat og trietylsilyltrifluormetansulfonat. Ytterligere ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer som er egnet for å fremme denne omvandling er TiCl₄, AlCl₃, ZnCl₂, ZnI₂, SnCl₄, InCl₃, Sc(trifluormetansulfonat)₃, sølvtrifluormetansulfonat, sinktrifluormetansulfonat, magnesiumtrifluormetansulfonat, talliumtriflat, lantantrifluormetansulfonat, indium(III)trifluormetansulfonat, cerium(IV)-trifluormetansulfonat, erbium(III)trifluormetansulfonat, gadolinium(III)trifluormetansulfonat, lutetium(III)trifluormetansulfonat, neodymium(III)trifluormetansulfonat, praseodymium(III)-trifluormetansulfonat, samarium(III)trifluormetansulfonat, terbium(III)trifluormetansulfonat, dysprosium(III)trifluormetansulfonat, europiumtrifluormetansulfonat, holmium(III)-trifluormetansulfonat, tulium(III)trifluormetansulfonat, yttrium(III)trifluormetansulfonat, trifluormetansulfonsyrenikkelsalt, hafniumtrifluormetansulfonat, vismut(III)-trifluormetansulfonat, gallium(III)trifluormetansulfonat, cerium(III)trifluormetansulfonat, ytterbium(III)trifluormetansulfonat, tellurium(IV)trifluormetansulfonat, zirconium(IV)-trifluormetansulfonat, vismuttrifluormetansulfonat, jern(II)trifluormetansulfonat, Sn-(trifluormetansulfonat)₂, InBr₃, AuCl₃, montmorilliteleirer, Cu(trifluormetansulfonat)₂, vanadyltrifluormetansulfonat og salenkomplekser av Ti og Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771). I en foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og utbyttet av forbindelsen med formel IVb er 50% eller mer. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og utbyttet av forbindelsen med formel IVb er 70% eller mer. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og utbyttet av forbindelsen med formel IVb er 90% eller mer.

[0036] I en annen utførelse av fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel IVb, er R⁵⁶ i formel Vb OH.

Ytterligere uavhengige trekk av denne utførelse er:

- (a) R¹ er H. R¹ er CH₃.
- (b) R⁸ er NR¹¹R¹². R⁸ er OR¹¹. R⁸ er SR¹¹.
- (c) R⁹ er H. R⁹ er NR¹¹R¹². R⁹ er SR¹¹.
- (d) R² er OR⁴⁴. R² er F. Hver av R⁴ og R² er uavhengig OR⁴⁴. R² er OR⁴⁴ og R² er F. R⁴ er OR⁴⁴, R² er F og R⁴⁴ er C(O)R⁴⁵. R⁴ er OR⁴⁴, R^{2b} er F og R⁴⁴ er C(O)R⁴⁵ hvor R⁴⁵ er fenyl eller substituert fenyl. R² er OR⁴⁴ hvor R⁴⁴ er C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ og R⁴⁶ er fenyl eller substituert fenyl. R² er OR⁴⁴ hvor R⁴⁴ er CH₂R⁴⁶ og R⁴⁶ er fenyl. R² er OR⁴⁴ hvor R⁴⁴ er CH₂R⁴⁶ og R⁴⁶ er substituert fenyl. Hver R⁴ og R² er OR⁴⁴ hvor hver R⁴⁴ uavhengig er C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ og R⁴⁶ er fenyl eller substituert fenyl. Hver R⁴ og R² er OR⁴⁴ hvor hver R⁴⁴ er CH₂R⁴⁶ og R⁴⁶ er fenyl. Hver R⁴ og R² er OR⁴⁴ hvor hver R⁴⁴ er CH₂R⁴⁶ og hver R⁴⁶ uavhengig er substituert fenyl. Hver R⁴ og R² er OR⁴⁴ hvor de to R⁴⁴ tatt sammen er -C(R⁵⁹)₂-. Hver R⁴ og R² er OR⁴⁴ hvor de to R⁴⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-. Hver R⁴ og R² er OR⁴⁴ hvor de to R⁴⁴ tatt sammen er -CH(R⁵⁹)-. Hver R⁴ og R² er OR⁴⁴ hvor de to R⁴⁴ tatt sammen er -CH(R⁵⁹)- hvor R⁵⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁴ er OR⁴⁴ hvor R⁴⁴ er C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, R⁴⁶ er fenyl eller substituert fenyl og R² er F. R⁴ er H.

(e) R^{47} er $C(O)R^{45}$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og hver R^{45} og R^{46} er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 . R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $C(O)R^{45}$ hvor R^{45} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F.

(f) Cyanidreagensmidlet er $(R^{43})_3SiCN$. Cyanidreagensmidlet er $(CH_3)_3SiCN$. Cyanidreagensmidlet er $R^{45}C(O)CN$. Cyanidreagensmidlet er $R^{43}C(O)CN$. Cyanidreagensmidlet er $R^{43}C(O)CN$ hvor R^{43} er (C_1-C_8) alkoksy eller (C_1-C_8) substituert alkoksy.

(g) Lewis-syren omfatter bor. Lewis-syren omfatter BF_3 eller BCl_3 . Lewis-syren er $BF_3-O(R^{53})_2$, $BF_3-S(R^5)_2$, $BCl_3-O(R^{53})_2$ eller $BCl_3-S(R^{53})_2$ hvor hver R^{53} uavhengig er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl, C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl eller C_7-C_{20} substituert arylalkyl; hvor hver (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl i hver R^{53} uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere halogener og hvor ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert slike (C_1-C_8) alkyl valgfritt kan være erstattet med $-O-$ eller $-S(O)_n-$; eller to R^{53} når de tas sammen med oksygenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor ett karbonatom av den heterocykliske ring valgfritt kan være erstattet med $-O-$ eller $-S(O)_n-$. Lewis-syren er $BF_3-O(R^{53})_2$ og R^{53} er (C_1-C_8) alkyl. Lewis-syren omfatter $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ hvor R^{57} er substituert med to eller flere halogener og er (C_1-C_8) alkyl eller substituert (C_1-C_8) alkyl. Lewis-syren er $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ og R^{57} er (C_1-C_8) alkyl substituert med tre eller flere fluor. Lewis-syren er trimetylsilyltriflat. Lewis-syren omfatter et overgangsmetall eller salt derav. Lewis-syren omfatter titan eller et salt derav. Lewis-syren omfatter $TiCl_4$. Lewis-syren omfatter et lantanide eller et salt derav. Lewis-syren omfatter skandium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter vanadium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter tinn eller et salt derav. Lewis-syren omfatter $SnCl_4$. Lewis-syren omfatter sink eller et salt derav. Lewis-syren omfatter $ZnCl_2$. Lewis-syren omfatter samarium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter nikkel eller et salt derav. Lewis-syren omfatter

kobber eller et salt derav. Lewis-syren omfatter aluminum eller et salt derav. Lewis-syren omfatter gull eller et salt derav. Lewis-syren omfatter sinktrifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter indium(III)trifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter skandium(III)-trifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter yttrium(III)trifluormetansulfonat.

5 **[0037]** I en annen utførelse av fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel IVb, er R^{16} i formel Vb $-OC(O)R^{58}$ eller $-OC(O)OR^{58}$. Ytterligere uavhengige trekk av denne utførelse er:

(a) R^1 er H. R^1 er CH_3 .

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

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

(d) R^2 er OR^{44} . R^2 er F. Hver R^4 og R^2 er uavhengig OR^{44} . R^2 er OR^{44} og R^2 er F. R^4 er OR^{44} , R^2 er F og R^{44} er $C(O)R^{45}$. R^4 er OR^{44} , R^{2b} er F og R^{44} er $C(O)R^{45}$ hvor R^{45} er fenyl eller substituert fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} uavhengig er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} er CH_2R^{46} og hver R^{46} uavhengig er substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(R^{59})_2-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^4 er OR^{44} hvor R^{44} er $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F. R^4 er H.

(e) R^{47} er $C(O)R^{45}$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og hver R^{45} og R^{46} er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 . R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 and R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $C(O)R^{45}$ hvor R^{45} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F.

45 (f) Cyanidreagensmidlet er $(R^{43})_3SiCN$. Cyanidreagensmidlet er $(CH_3)_3SiCN$. Cyanidreagensmidlet er $R^{45}C(O)CN$. Cyanidreagensmidlet er $R^{43}C(O)CN$.

Cyanidreagensmidlet er $R^{43}C(O)CN$ hvor R^{43} er (C_1-C_8) alkoksy eller (C_1-C_8) substituert alkoksy.

(g) Lewis-syren omfatter bor. Lewis-syren omfatter BF_3 eller BCl_3 . Lewis-syren er $BF_3-O(R^{53})_2$, $BF_3-S(R^{53})_2$, $BCl_3-O(R^{53})_2$ eller $BCl_3-S(R^{53})_2$ hvor hver R^{53} uavhengig er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl, C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl, eller C_7-C_{20} -substituert arylalkyl; hvor hver (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl i hver R^{53} uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere halogener og hvor ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert slike (C_1-C_8) alkyl valgfritt kan være erstattet med $-O-$ eller $-S(O)_n-$; eller to R^{53} når de tas sammen med oksygenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor ett karbonatom av den heterocykliske ring valgfritt kan være erstattet med $-O-$ eller $-S(O)_n-$. Lewis-syren er $BF_3-O(R^{53})_2$ og R^{53} er (C_1-C_8) alkyl. Lewis-syren omfatter $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ hvor R^{57} er substituert med to eller flere halogener og er (C_1-C_8) alkyl eller substituert (C_1-C_8) alkyl. Lewis-syren er $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ og R^{57} er (C_1-C_8) alkyl substituert med tre eller flere fluor. Lewis-syren er trimetylsilyltriflat. Lewis-syren omfatter et overgangsmetall eller salt derav. Lewis-syren omfatter titan eller et salt derav. Lewis-syren omfatter $TiCl_4$. Lewis-syren omfatter et lantanid eller et salt derav. Lewis-syren omfatter skandium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter vanadium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter tinn eller et salt derav. Lewis-syren omfatter $SnCl_4$. Lewis-syren omfatter sink eller et salt derav. Lewis-syren omfatter $ZnCl_2$. Lewis-syren omfatter samarium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter nikkel eller et salt derav. Lewis-syren omfatter kobber eller et salt derav. Lewis-syren omfatter aluminium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter gull eller et salt derav. Lewis-syren omfatter sinktrifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter indium(III)trifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter skandium(III)-trifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter yttrium(III)trifluormetansulfonat.

(i) R^{58} er (C_1-C_8) alkyl eller substituert (C_1-C_8) alkyl. R^{58} er (C_1-C_8) alkyl. R^{58} er metyl.

[0038] Det tilveiebringes en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel Vb hvor R^{56} er $-OC(O)R^{58}$ eller $OC(O)OR^{58}$, hvilken fremgangsmåte omfatter å:

- (c) tilveiebringe en forbindelse med formel Vb hvor R^{56} er OH; og
 (d) behandle forbindelsen med formel Vb hvor R^{56} er OH med $YC(O)R^{58}$ eller $YC(O)OR^{58}$ hvor Y er valgt fra halogen, cyano, imidazol-1-yl; pyrazol-1-yl, $-O-C(O)R^{58}$ eller $-O-C(O)OR^{58}$;

hvorved det dannes en forbindelse med formel Vb hvor R^{56} er $-OC(O)R^{58}$ eller $OC(O)OR^{58}$.

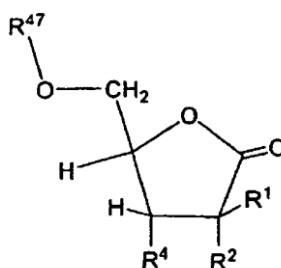
[0039] I én utførelse av fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel Vb hvor R^{56} er $-OC(O)R^{58}$ eller $OC(O)OR^{58}$, er molforholdet mellom forbindelsen med formel Vb hvor R^{56} er OH og $YC(O)R^{58}$ eller $YC(O)OR^{58}$ omtrent 1:1 til omtrent 1:10, fortrinnsvis omtrent 1:1 til omtrent 1:6,5. Typisk behandles forbindelsen med formel Vb hvor R^{56} er OH med $YC(O)R^{58}$ eller $YC(O)OR^{58}$ i et aprotisk løsemiddel så som, men ikke begrenset til, pyridin, THF eller eter ved omtrent -30 til omtrent $125^\circ C$ i omtrent 30 minutter til omtrent 24 timer. I ett trekk av denne utførelse er Y halogen. I et annet trekk av denne utførelse er Y Cl. I et annet trekk av denne utførelse er Y cyano. I et annet trekk av denne utførelse er Y imidazol-1-yl. I et annet trekk av denne utførelse er Y pyrazol-1-yl. I et annet trekk av denne utførelse er Y $-O-C(O)R^{58}$. I et annet trekk av denne utførelse er Y $-O-C(O)OR^{58}$. I et annet trekk av denne utførelse er $R^{58} C_1-C_6$ -alkyl. I et annet trekk av denne

utførelse er R^{58} CH_3 . I et annet trekk av denne utførelse er R^{58} C_1 - C_6 -alkyl og Y er $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{58}$. I et annet trekk av denne utførelse er R^{58} CH_3 og Y er $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$.

[0040] Omsetningen av forbindelsen med formel Vb hvor R^{56} er OH med $\text{YC}(\text{O})\text{R}^{58}$ eller $\text{YC}(\text{O})\text{OR}^{58}$ kan katalyseres eller fremskyndes i nærvær av en egnet base. Ikke-begrensede eksempler på egnede baser omfatter trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, DBU, NaH og KH. Molforholdet mellom $\text{YC}(\text{O})\text{R}^{58}$ eller $\text{YC}(\text{O})\text{OR}^{58}$ og basen er typisk omtrent 1:1 til 1:4.

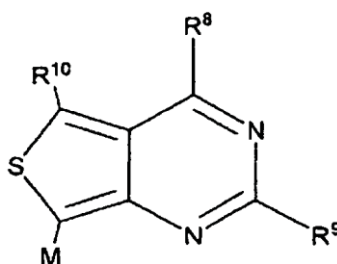
[0041] Det tilveiebringes en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel V hvor R^{56} er OH, hvilken fremgangsmåte omfatter å:

10 (e) tilveiebringe en forbindelse med formel VI:



Formel VI

(f) behandle forbindelsen med formel VI med en organometallisk forbindelse med formel VII:

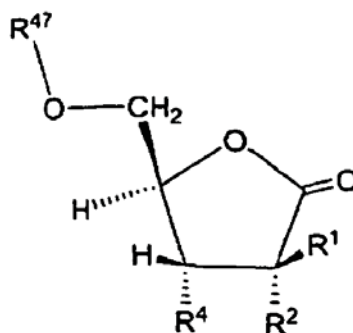


Formel VII

hvor M er MgX^3 eller Li og X^3 er halogen;

hvorved det dannes en forbindelse med formel V hvor R^{56} er OH.

[0042] I en annen utførelse av fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel V hvor R^{56} er OH, er forbindelsen med formel V formel Vb hvor R^{56} er OH og forbindelsen med formel V1 er en forbindelse med formel VIb:



Formel VIb

[0043] Ytterligere uavhengige trekk av denne utførelse er:

- (a) R^1 er H. R^1 er CH_3 .
- 5 (b) R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^8 er OR^{11} . R^8 er SR^{11} .
- (c) R^9 er H. R^9 er $NR^{11}R^{12}$. R^9 er SR^{11} .
- (d) R^2 er OR^{44} . R^2 er F. Hver R^4 og R^2 er uavhengig OR^{44} . R^2 er OR^{44} og R^2 er F. R^4 er OR^{44} , R^2 er F og R^{44} er $C(O)R^{45}$. R^4 er OR^{44} , R^{2b} er F og R^{44} er $C(O)R^{45}$ hvor R^{45} er fenyl eller substituert fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} uavhengig er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} er CH_2R^{46} og hver R^{46} uavhengig er substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(R^{59})_2-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^4 er OR^{44} hvor R^{44} er $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F. R^4 er H.
- 10 (e) R^{47} er $C(O)R^{45}$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og hver R^{45} og R^{46} er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 . R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor
- 15 hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt
- 20
25
30
35

sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ hvor R^{45} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F.

[0044] I en annen utførelse av fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel Vb hvor R^{56} er OH, omfatter forbindelsen med formel VII de følgende uavhengige trekk:

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

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

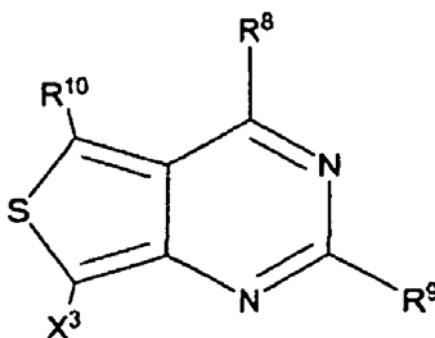
(c) Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl, aryl $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl eller $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med nitrogenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ hvor minst to R^{43} er CH_3 eller fenyl. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Hver R^{11} og R^{12} i $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ er uavhengig valgt fra $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, eller R^{11} og R^{12} i $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tatt sammen er $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$. Hver R^{11} og R^{12} i $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ er uavhengig valgt fra $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, eller R^{11} og R^{12} i $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tatt sammen er $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$; og hver R^{43} er metyl.

(d) M er MgX^3 . M er Li.

[0045] Typisk utføres fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel Vb hvor R^{56} er OH i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -100 til omtrent 50°C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter THF, dioksan og eter. Mer typisk er det egnede løsemiddel THF og den foretrukne temperatur er omtrent -78 til 0°C . Molforholdet mellom forbindelsen med formel VII og forbindelsen med formel VIb er omtrent 1:2 til 2:1; fortrinnsvis omtrent 1:1.

[0046] Det tilveiebringes en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel VII hvor M er MgX^3 eller Li og X^3 er halogen, hvilken fremgangsmåte omfatter å:

(g) tilveiebringe en forbindelse med formel VIII:



Formel VIII

hvor X^3 er Cl, Br eller I, og

(h) behandle forbindelsen med formel VIII med et organometallisk reagensmiddel omfattende en organomagnesium- eller organolitiumforbindelse;

hvorved det dannes en forbindelse med formel VII. I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel VII fra en forbindelse med formel VIII de følgende uavhengige trekk.

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

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

(c) Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig (C_1-C_8) alkyl, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ -alkyl, aryl (C_1-C_8) alkyl eller $Si(R^{43})_3$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med nitrogenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig (C_1-C_8) alkyl. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(R^{43})_3$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(R^{43})_3$ hvor minst to R^{43} er CH_3 eller fenyl. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(CH_3)_3$. Hver R^{11} og R^{12} i $NR^{11}R^{12}$ er uavhengig valgt fra $Si(R^{43})_3$, eller R^{11} og R^{12} i $NR^{11}R^{12}$ tatt sammen er $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Hver R^{11} og R^{12} i $NR^{11}R^{12}$ er uavhengig valgt fra $Si(R^{43})_3$, eller R^{11} og R^{12} i $NR^{11}R^{12}$ tatt sammen er $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; og hver R^{43} er metyl.

(d) X^3 er Cl. X^3 er Br. X^3 er I.

[0047] I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel VII ved behandling av en forbindelse med formel VIII med et organometallisk reagensmiddel, anvendelse av en organomagnesiumforbindelse. Typisk utføres transmetalliseringsreaksjonen i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til omtrent 50°C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter THF, dioksan og eter. I én utførelse er molforholdet mellom forbindelsen med formel VIII og organomagnesiumforbindelsen omtrent 1:1 til omtrent 1:3, fortrinnsvis omtrent 1:2. I én utførelse omfatter organomagnesiumforbindelsen et alkylmagnesiumklorid, -bromid eller -jodid. I en annen utførelse omfatter organomagnesiumforbindelsen 2-propylmagnesiumklorid. I én utførelse omfatter organomagnesiumforbindelsen et alkylmagnesiumklorid, -bromid eller -jodid og litiumklorid. I en annen utførelse omfatter organomagnesiumforbindelsen 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid. I en annen utførelse er organomagnesiumforbindelsen 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i omtrent et 1:1 molforhold. I en foretrukket utførelse omfatter organomagnesiumforbindelsen 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i et 1:1 molforhold, og X^3 i formel VIII er Br eller I.

[0048] I en annen utførelse av fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel VII ved å behandle en forbindelse med formel VIII med et organometallisk reagensmiddel, kan forbindelsen med formel VIII behandles med flere enn én organomagnesiumforbindelse. Denne prosedyren ville være å foretrekke når forbindelsen med formel VIII omfatter en substituent med et surt hydrogen. Ikke-begrensede eksempler på substituentene med sure hydrogen er NH_2 , OH, SH, $NH(C_1-C_6)$ -alkyl) og lignende. En fagperson vil erkjenne at den sure hydrogengruppe i substituenten av forbindelsen med formel VIII vil ta opp én molekvivalent av organomagnesiumforbindelsen.

Organomagnesiumforbindelsen som tas opp, kan være forskjellig fra organomagnesiumforbindelsen som utløser transmetalliseringsreaksjonen. For eksempel, men ikke som begrensning, ville det å behandle forbindelsen med formel VIII med omtrent én molekvivalent metylmagnesiumklorid nøytralisere et surt hydrogen av $NH(C_1-C_6)$ -alkyl)-, OH- eller SH-substituenten ved å danne et magnesiumsalt, og X^3 -gruppen (Cl-, Br- eller I-gruppen) i forbindelsen med formel VIII kan transmetalliseres med en annen organomagnesiumforbindelse så som 2-propylmagnesiumklorid eller 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid. På lignende måte, hvis det foreligger ytterligere sure hydrogen, vil det kreves ytterligere en omtrent ekvivalent mengde organomagnesiumforbindelse for å nøytralisere hvert ytterligere sure hydrogen, f.eks. ville hver ytterligere NH_2 -substituent kreve omtrent to ytterligere ekvivalenter organomagnesiumforbindelse. Typisk utføres transmetalliseringsreaksjonene i dette trekk i et

egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til omtrent 50°C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter THF, dioksan og eter.

[0049] I én utførelse fremstilles forbindelsen med formel VII ved å behandle forbindelsen med formel VIII med omtrent én molekvalent av en første organomagnesiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent, fulgt av behandling med en andre organomagnesiumforbindelse for å transmetallisere X^3 -gruppen i formel VIII. I et annet trekk av denne utførelse er molforholdet mellom den første organomagnesiumforbindelse og hvert sure hydrogen i en substituent i et molekyl med formel VIII omtrent 1:1 til omtrent 1:1,4 og molforholdet mellom den andre organomagnesiumforbindelse og forbindelsen med formel VIII er omtrent 1:0,8 til omtrent 1:2. I et annet trekk av denne utførelse omfatter den første organomagnesiumforbindelse et alkylmagnesiumklorid, -bromid eller -jodid. I et annet trekk av denne utførelse omfatter den første organomagnesiumforbindelse metylmagnesiumklorid. I et annet trekk av denne utførelse omfatter den andre organomagnesiumforbindelse et alkylmagnesiumklorid, -bromid eller -jodid. I et annet trekk av denne utførelse omfatter den andre alkylmagnesiumforbindelse 2-propylmagnesiumklorid. I et annet trekk av denne utførelse omfatter den andre organomagnesiumforbindelse et alkylmagnesiumklorid, -bromid eller -jodid og litiumklorid. I et annet trekk av denne utførelse er den andre organomagnesiumforbindelse 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i molforholdet 1:1. I et foretrukket trekk av denne utførelse er den første organomagnesiumforbindelse metylmagnesiumklorid og den andre organomagnesiumforbindelse omfatter 2-propylmagnesiumklorid. I et annet foretrukket trekk av denne utførelse er den første organomagnesiumforbindelse metylmagnesiumklorid og den andre organomagnesiumforbindelse er 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i molforholdet 1:1. I et annet foretrukket trekk av denne utførelse er den første organomagnesiumforbindelse metylmagnesiumklorid, den andre organomagnesiumforbindelse er 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i et omtrentlig molforhold på 1:1, og X^3 i formel VIII er Br eller I. I et annet foretrukket trekk av denne utførelse er den første organomagnesiumforbindelse metylmagnesiumklorid, den andre organomagnesiumforbindelse er 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i et omtrentlig molforhold på 1:1, X^3 i formel VIII er Br eller I, og R^8 er NH_2 .

[0050] Magnesiumsaltene av substituentene med formel VIII som ble diskutert ovenfor, kan omvandles til en beskyttet form for substituenten så som, men ikke begrenset til, en silylbeskyttet substituent. Deretter kan X^3 -gruppen (Cl-, Br- eller I-gruppen) i forbindelsen med formel VIII transmetalliseres med samme eller en annen organomagnesiumforbindelse så som 2-propylmagnesiumklorid eller 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid. På lignende måte, hvis det foreligger ytterligere sure hydrogen, vil det kreves ytterligere omtrent én ekvivalent mengde organomagnesiumforbindelse for å nøytralisere hvert ytterligere sure hydrogen, f.eks. vil hver ytterligere NH_2 -substituent kreve omtrent to ytterligere ekvivalenter organomagnesiumforbindelse og de dannede magnesiumsalter kunne omvandles til beskyttende grupper, så som, men ikke begrenset til, silyl-beskyttelsesgrupper. Ikke-begrensede eksempler på de dannede beskyttede substituentene kan være $\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{SSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3][\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}]$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2]$ og $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3]_2$. Alle slike mellomprodukter med beskyttede substituentene ligger innen rammen for foreliggende oppfinnelse. Ikke-begrensede eksempler på silylerende reagensmidler for å omvandle magnesiumsaltmellomproduktet på substituentene til beskyttede substituenter omfatter $X^3\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $X^3\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2X^3$ og $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$; mer spesielt $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_3$, ClSi -

$(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2Cl$ og $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$; og mest spesielt $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2Si(CH_3)_2Cl$ og $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Disse silylerende reagensmidler kan foreligge før tilsetning av det første organometalliske middel hvis temperaturen av reaksjonsblandingen begrenses tilstrekkelig, eller de kan tilsettes etter omvandling av substituenten til magnesiumsaltet.

5 Typisk utføres omvandlingen av substituenten i formel VIII med sure hydrogen for å beskytte substituentene, i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til omtrent $50^\circ C$ i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter THF, dioksan og eter.

[0051] I én utførelse fremstilles forbindelsen med formel VII ved å behandle
10 forbindelsen med formel VIII som har substituenten med sure hydrogen, med omtrent én molekvalent av en første organomagnesiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent, behandling med omtrent 1-1,4 ekvivalenter beskyttelsesgruppeholdig reagensmiddel for hvert sure hydrogen, og treatment med 1-2 ekvivalenter av samme eller en annen organomagnesiumforbindelse for å transmetallisere X^3 -gruppen i formel VIII.

15 **[0052]** I en annen utførelse fremstilles forbindelsen med formel VII ved å behandle en blanding av forbindelse med formel VIII og omtrent 1-1,4 ekvivalenter beskyttelsesgruppeholdig reagensmiddel per surt hydrogen i formel VIII med omtrent 1-1,4 ekvivalenter av en første organomagnesiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent, fulgt av behandling med 1-2 ekvivalenter av samme eller en annen
20 organomagnesiumforbindelse for å transmetallisere X^3 -gruppen i formel VIII.

[0053] I en annen utførelse fremstilles forbindelsen med formel VII ved å behandle en blanding av forbindelse med formel VIII og omtrent 1-1,4 ekvivalenter beskyttende reagensmiddel per surt hydrogen i formel VIII med omtrent 1-1,4 ekvivalenter organomagnesiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent og ytterligere 1-2
25 ekvivalenter organomagnesiumforbindelse for å transmetallisere X^3 -gruppen i formel VIII. I et annet trekk av denne utførelse er X^3 i formel VIII Br eller I og R^8 i formel VIII er NH_2 .

[0054] I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel VII hvor M er Li, å behandle en forbindelse med formel VIII med en organolitiumforbindelse. Typisk utføres transmetalliseringsreaksjonen i et egnet aprotisk
30 løsemiddel ved omtrent -100 til omtrent $20^\circ C$ i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter THF og eter. I ett trekk av denne utførelse er molforholdet mellom forbindelsen med formel VIII og organolitiumforbindelsen omtrent 1:1 til omtrent 1:3, fortrinnsvis omtrent 1:1,4. I et annet trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen en alkylitiumforbindelse. I et
35 annet trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *n*-butyllitium. I et annet trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *iso*-butyllitium. I et annet trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *tert*-butyllitium. I et foretrukket trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen en alkylitiumforbindelse og X^3 i formel VIII er Br eller I.

40 **[0055]** I en annen utførelse hvor forbindelsen med formel VII fremstilles ved å behandle en forbindelse med formel VIII med en organolitiumforbindelse, kan forbindelsen med formel VIII behandles med mer enn én molekvalent organolitiumforbindelse. Denne prosedyre ville være å foretrekke når forbindelsen med formel V omfatter en substituent med et surt hydrogen. Ikke-begrensede eksempler på substituentene med sure hydrogens er
45 NH_2 , OH, SH, $NH(C_1-C_6\text{-alkyl})$ og lignende. En fagperson vil erkjenne at den sure hydrogengruppe i substituenten av forbindelsen med formel VIII vil ta opp én molekvalent organolitiumforbindelse. For eksempel, men ikke som begrensning, vil behandling av

forbindelsen med formel V med omtrent én molekvivalent organolitiumforbindelse nøytraliserer et surt hydrogen av NH(C₁-C₆-alkyl)-, OH- eller SH-substituenten ved å danne et litiumsalt, og X³-gruppen (Cl-, Br- eller I-gruppe) av forbindelsen med formel VIII kan transmetalliseres med en ytterligere molekvivalent organolitiumforbindelse. På lignende

5 måte, hvis det foreligger ytterligere sure hydrogen, vil det kreves ytterligere en omtrentlig ekvivalent mengde organolitiumforbindelse for å nøytraliserer hvert ytterligere sure hydrogen, f.eks. vil hver ytterligere NH₂-substituent kreve omtrent to ytterligere ekvivalenter organolitiumforbindelse. Typisk utføres transmetalliseringsreaksjonene i dette trekk i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -100 til omtrent 20°C i omtrent 5 minutter til 24 timer.

10 Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter THF, dioksan og eter. I ett trekk av denne utførelse, er molforholdet mellom organolitiumforbindelsen og hvert sure hydrogen i en substituent av et molekyl med formel VIII omtrent 1:1 til omtrent 1:1,4 og molforholdet mellom den ytterligere mengde organolitiumforbindelse og forbindelsen med formel VIII er omtrent 1:0,8 til omtrent 1:1,4. I et annet trekk av denne utførelse omfatter

15 organolitiumforbindelsen en alkyl-litiumforbindelse. I et annet trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *n*-butyllitium. I et annet trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *iso*-butyllitium. I et annet trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *tert*-butyllitium. I et foretrukket trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen en (C₁-C₆)-alkyl-litiumforbindelse og X³ i formel VIII er Br eller I.

20 **[0056]** Litiumsaltene av substituentene i formel VIII som ble diskutert ovenfor, kan omvandles til en beskyttet form for substituenten så som, men ikke begrenset til, en silylbeskyttet substituent. Deretter kan X³-gruppen (Cl-, Br- eller I-gruppe) av forbindelsen med formel VIII transmetalliseres med samme eller en annen organolitiumforbindelse. På lignende måte, hvis det foreligger ytterligere sure hydrogen, vil det kreves ytterligere en

25 omtrentlig ekvivalent mengde organolitiumforbindelse for å nøytraliserer hvert ytterligere sure hydrogen, f.eks. vil hver ytterligere NH₂-substituent kreve omtrent to ytterligere ekvivalenter organolitiumforbindelse og de dannede litiumsalter kunne omvandles til beskyttende grupper, så som, men ikke begrenset til, silyl-beskyttelsesgrupper. Ikke-begrensede eksempler på de dannede beskyttede substituentene kan være OSi(R⁴³)₃, SSi-(R⁴³)₃, N[Si(R⁴³)₃][C₁-C₆-alkyl], N[Si(R⁴³)₂(CH₂)₂Si(R⁴³)₂] og N[Si(R⁴³)₃]₂. Alle slike mellomprodukter med beskyttede substituentene ligger innen rammen for foreliggende oppfinnelse. Ikke-begrensede eksempler på silyleringsreagensmidler for å omvandle mellomproduktets litiumsalt av substituentene til beskyttede substituentene omfatter X³Si-(R⁴³)₃, X³Si(R⁴³)₂(CH₂)₂Si(R⁴³)₂X³ og R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃, mer spesielt ClSi(R⁴³)₃, ClSi-(R⁴³)₂(CH₂)₂Si(R⁴³)₂Cl og CF₃S(O)₂OSi(R⁴³)₃, og mest spesielt ClSi(CH₃)₃, ClSi(CH₃)₂(CH₂)₂Si-(CH₃)₂Cl og CF₃S(O)₂OSi(CH₃)₃. Disse silylerende reagensmidler kan foreligge før tilsetningen av det første organometalliske middel dersom temperaturen av reaksjonsblandingen begrenses tilstrekkelig, eller de kan tilsettes etter omvandling av substituenten til litiumsaltet.

40 **[0057]** Typisk utføres omvandlingen av substituentene i formel VIII med sure hydrogen til beskyttede substituentene i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -100 til omtrent 20°C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter THF, dioksan og eter.

[0058] I én utførelse fremstilles forbindelsen med formel VII ved å behandle

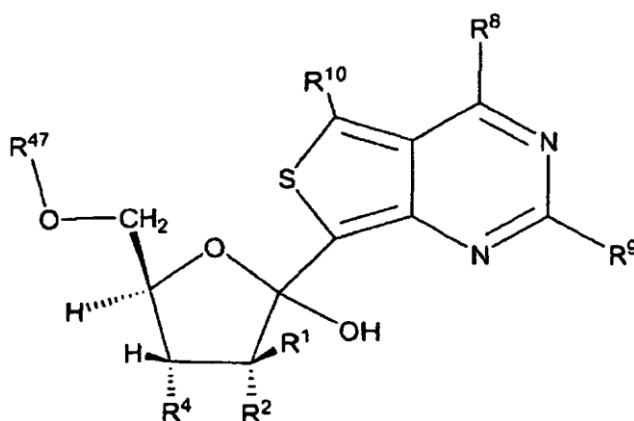
45 forbindelsen med formel VIII omfattende substituentene med sure hydrogen med omtrent 1-1,4 molekvivalent organolitiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent, behandling med omtrent 1-1,4 ekvivalenter beskyttelsesgruppe-holdig reagensmiddel for

hvert sure hydrogen, og behandling med 1-1,4 ekvivalenter av samme eller en annen organolitiumforbindelse for å transmetallisere X^3 -gruppen i formel VIII.

[0059] I en annen utførelse fremstilles forbindelsen med formel VII ved å behandle en blanding av forbindelse med formel VIII og omtrent 1-1,4 ekvivalenter beskyttelsesgruppe-holdig reagensmiddel per sure hydrogen i formel VIII med omtrent 1-1,4 ekvivalenter av en første organolitiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent, fulgt av behandling med 1-1,4 ekvivalenter av samme eller en annen organolitiumforbindelse for å transmetallisere X^3 -gruppen i formel VIII.

[0060] I en annen utførelse fremstilles forbindelsen med formel VII ved å behandle en blanding av forbindelse med formel VIII og omtrent 1-1,4 ekvivalenter beskyttelsesgruppe-holdig reagensmiddel per surt hydrogen i formel VIII med omtrent 1-1,4 ekvivalenter organolitiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent og ytterligere 1-1,4 ekvivalenter organolitiumforbindelse for å transmetallisere X^3 -gruppen i formel VIII. I et annet trekk av denne utførelse er X^3 i formel VIII Br eller I, og R^8 i formel VIII er NH_2 . I et annet trekk av denne utførelse omfatter organolitiumforbindelsen en alkyllitiumforbindelse. I en annen utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *n*-butyllitium. I en annen utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *iso*-butyllitium. I en annen utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *tert*-butyllitium. I en foretrukket utførelse omfatter organolitiumforbindelsen en (C_1 - C_6)alkyllitiumforbindelse og X^3 i formel VIII er Br eller I. I en annen utførelse er det beskyttelsesgruppe-holdige reagensmiddel et silylerende reagensmiddel. I en annen utførelse er det beskyttelsesgruppe-holdige reagensmiddel $X^3Si(R^{43})_3$ eller $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$. I en annen utførelse er det beskyttelsesgruppe-holdige reagensmiddel $ClSi(R^{43})_3$ eller $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$. I en annen utførelse er det beskyttelsesgruppe-holdige reagensmiddel $ClSi(CH_3)_3$ eller $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$.

[0061] Det tilveiebringes en forbindelse som er nyttig for syntese av en anti-viral forbindelse med formel Ib, som representeres ved formel IX:



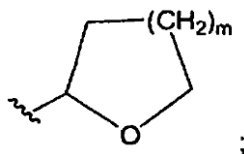
Formel IX

eller et akseptabelt salt eller en ester derav; hvor:

30 R^1 er H, (C_1 - C_8)alkyl, (C_4 - C_8)karbocyklylalkyl, (C_1 - C_8)substituert alkyl, (C_2 - C_8)alkenyl, (C_2 - C_8)substituert alkenyl, (C_2 - C_8)alkynyl, (C_2 - C_8)substituert alkynyl eller aryl(C_1 - C_8)alkyl; hver R^2 eller R^4 uavhengig er H, F eller OR^{44} ; hver R^{43} uavhengig er (C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)substituert alkyl, C_6 - C_{20} -aryl, C_6 - C_{20} -substituert aryl, C_2 - C_{20} -heterocyklyl, C_2 - C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7 - C_{20} -arylalkyl, C_7 - C_{20} -substituert arylalkyl, (C_1 - C_8)alkoksy eller (C_1 - C_8)substituert alkoksy;

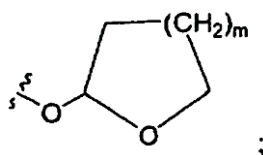
35

hver R^{44} eller R^{47} uavhengig er $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$
 eller



5 eller hvilke som helst to R^{44} eller R^{47} når de tas sammen er $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ eller $-Si-$
 $(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

hver R^{55} uavhengig er $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ eller



10 hver R^{45} , R^{58} eller R^{59} uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) -
 alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl, C_6-C_{20} -aryl, C_6-
 C_{20} -substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl eller
 C_7-C_{20} -substituert arylalkyl;

hver R^{46} uavhengig er C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -substituert aryl eller valgfritt substituert
 heteroaryl;

15 hver R^a uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl (C_1-C_8) alkyl,
 (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S-$
 $(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, eller $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

hver X^{42} er O eller CH_2 ;

hver m er 1 eller 2;

hver n uavhengig er 0, 1 eller 2;

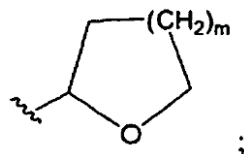
20 hvor:

R^1 er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl,
 (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl;

hver R^2 eller R^4 uavhengig er H, F eller OR^{44} ;

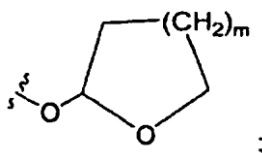
25 hver R^{43} uavhengig er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, C_6-C_{20} -aryl, $C_6-C_{20}-$
 substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl, $C_7-C_{20}-$
 substituert arylalkyl, (C_1-C_8) alkoksy eller (C_1-C_8) substituert alkoksy;

hver R^{44} eller R^{47} uavhengig er $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$
 eller



30 eller hvilke som helst to R^{44} eller R^{47} når de tas sammen er $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ eller $-Si-$
 $(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

hver R^{55} uavhengig er $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $C(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ eller



hver R^{45} , R^{58} eller R^{59} uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) -alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl, C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl eller C_7-C_{20} -substituert arylalkyl;

hver R^{46} uavhengig er C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -substituert aryl eller valgfritt substituert heteroaryl;

hver R^a uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ eller $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

hver X^{42} er O eller CH_2 ;

hver m er 1 eller 2;

hver n uavhengig er 0, 1 eller 2;

hver R^8 , R^9 eller R^{10} uavhengig er H, halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} eller SR^{11} ;

hver R^{11} eller R^{12} uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_3-C_8) -karbocyklyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, valgfritt substituert aryl, valgfritt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_n(C_1-C_8)alkyl$, aryl $(C_1-C_8)alkyl$ eller $Si(R^3)_3$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med nitrogenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor hvilket som helst karbonatom i den heterocykliske ringen valgfritt kan være erstattet med $-O-$, $-S(O)_n-$ eller $-NR^a-$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; og

hver R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{38} , R^{59} , R^{11} eller R^{12} uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere halo, hydroksy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ eller OR^a ; og hvor ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert slike $(C_1-C_8)alkyl$ valgfritt kan være erstattet med $-O-$, $-S(O)_n-$ eller $-NR^8-$.

[0062] Ytterligere uavhengige utførelser av formel IX er:

(a) R^1 er H. R^1 er CH_3 .

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

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

(d) R^2 er OR^{44} . R^2 er F. Hver R^4 og R^4 er uavhengig OR^{44} . R^2 er OR^{44} og R^2 er F. R^4 er OR^{44} , R^2 er F og R^{44} er $C(O)R^{45}$. R^4 er OR^{44} , R^{2b} er F og R^{44} er $C(O)R^{45}$ hvor R^{45} er fenyl eller substituert fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} uavhengig er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} er CH_2R^{46} og hver R^{46} uavhengig er substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(R^{59})_2-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^4 er OR^{44} hvor R^{44} er $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F. R^4 er H.

(e) R^{47} er $C(O)R^{45}$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og hver R^{45} og R^{46} er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 - R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $C(O)R^{45}$ hvor R^{45} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F.

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

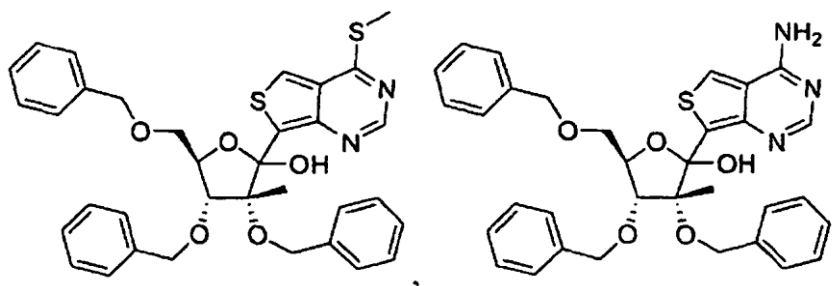
(g) R^1 er H og R^8 er OR^{11} . R^1 er H og R^8 er OH. R^1 er CH_3 og R^8 er OR^{11} . R^1 er CH_3 og R^8 er OH.

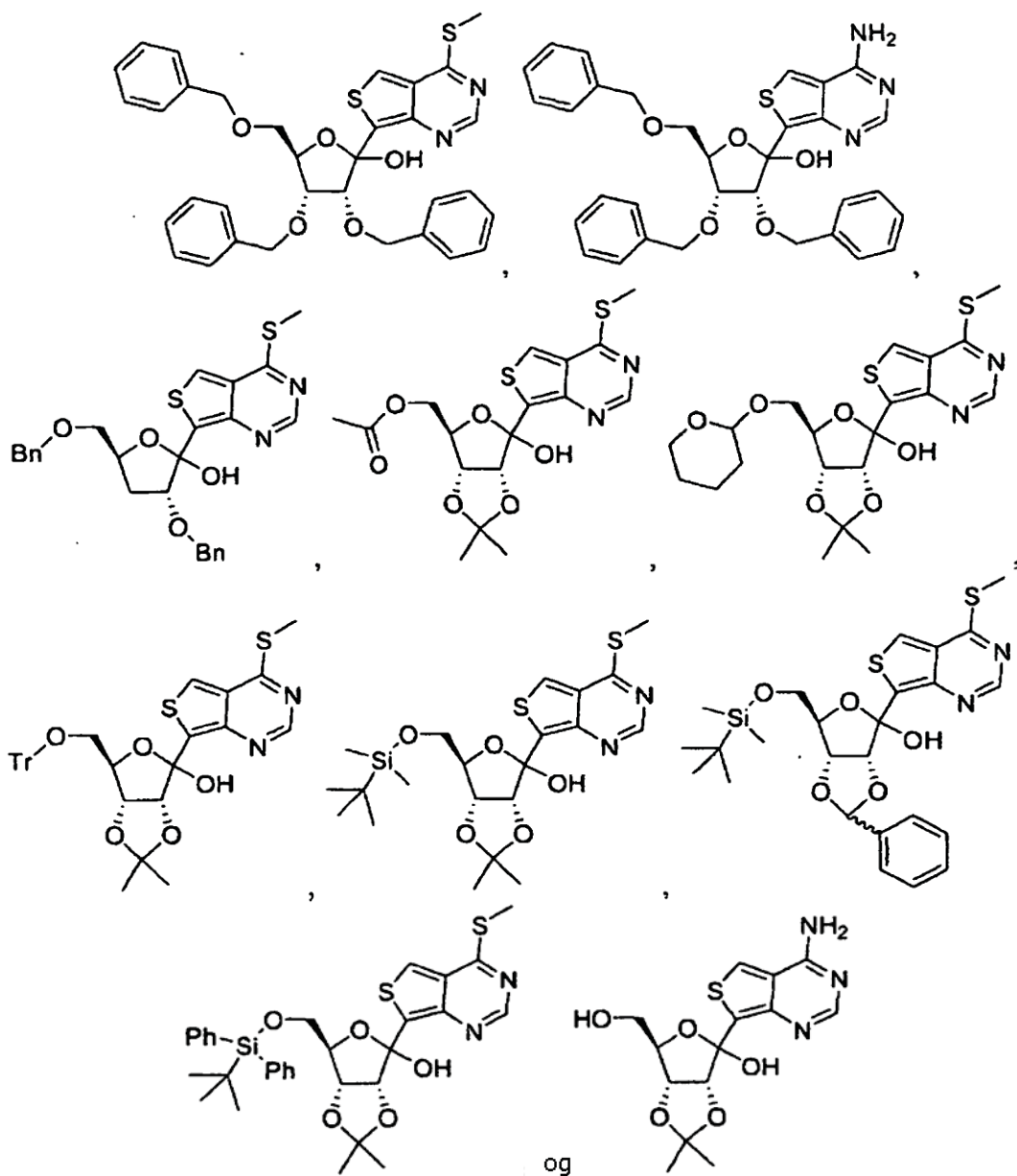
(h) R^1 er H og R^8 er SR^{11} . R^1 er H og R^8 er SH. R^1 er CH_3 og R^8 er SR^{11} . R^1 er CH_3 og R^8 er SH.

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

(j) R^1 er H og R^8 og R^9 er uavhengig SR^{11} . R^1 er CH_3 og R^8 og R^9 er uavhengig SR^{11} .

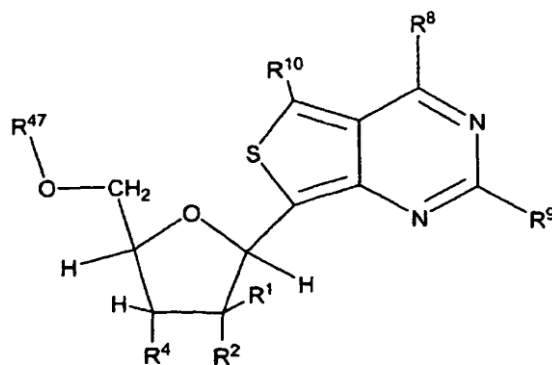
[0063] I en annen utførelse er forbindelsen med formel IX valgt fra gruppen omfattende





5 eller et salt eller en ester derav.

[0064] Det tilvejebringes en fremgangsmåde ved fremstilling av en forbindelse med formel X:



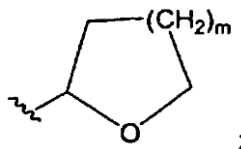
Formel X

eller et akseptabelt salt eller en ester derav; hvor:

R^1 er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl;
hver R^2 eller R^4 uavhengig er H, F eller OR^{44} ;

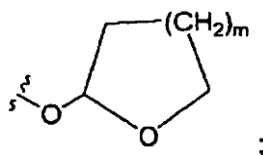
5 hver R^{43} uavhengig er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl, C_7-C_{20} -substituert arylalkyl, (C_1-C_8) alkoksy eller (C_1-C_8) substituert alkoksy;

hver R^{44} eller R^{47} uavhengig er $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ eller



eller hvilke som helst to R^{44} eller R^{47} når de tas sammen er $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ eller $-Si-(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

hver R^{55} uavhengig er $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ eller



15 hver R^{45} , R^{58} eller R^{59} uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) -alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl, C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl eller C_7-C_{20} -substituert arylalkyl;

20 hver R^{46} uavhengig er C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -substituert aryl eller valgfritt substituert heteroaryl;

hver R^a uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ eller $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

25 hver X^{42} er O eller CH_2 ;

hver m er 1 eller 2;

hver n uavhengig er 0, 1 eller 2;

hver R^8 , R^9 eller R^{10} uavhengig er H, halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} eller SR^{11} ;

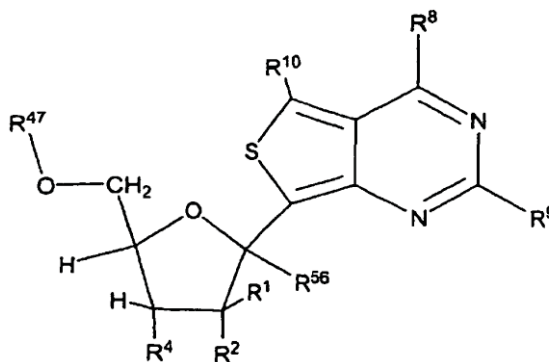
30 hver R^{11} eller R^{12} uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_3-C_8) -karbocyklyl, (C_4-C_8) karbocyclalkyl, valgfritt substituert aryl, valgfritt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_n(C_1-C_8)alkyl$, aryl $(C_1-C_8)alkyl$ eller $Si(R^3)_3$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med nitrogenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor hvilket som helst karbonatom i den heterocykliske ringen valgfritt kan være erstattet med -O-, $-S(O)_n-$ eller $-NR^a-$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-Si-(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

35 hvor hver $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$ eller aryl $(C_1-C_8)alkyl$ av hver R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} eller R^{12} uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere

halo, hydroksy, CN, N₃, N(R^a)₂ eller OR^a; og hvor ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert slike (C₁-C₈)alkyl valgfritt kan være erstattet med -O-, -S(O)_n- eller -NR^a-;

hvilken fremgangsmåte omfatter å:

- 5 (a) tilveiebringe en forbindelse med formel V



Formel V

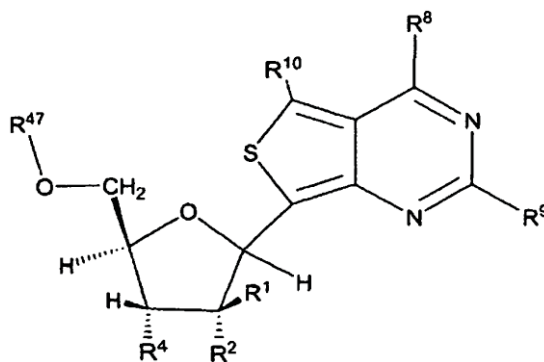
hvor R⁵⁶ er OH, -OC(O)OR⁵⁸ eller -OC(O)R⁵⁸;

- 10 (b) behandle forbindelsen med formel V med en Lewis-syre og et reduksjonsmiddel som er HSi(R⁴³)₃;

hvorved forbindelsen med formel X dannes.

[0065] Forbindelsene med formel X er nyttige for fremstilling av anti-virale forbindelser med formel I.

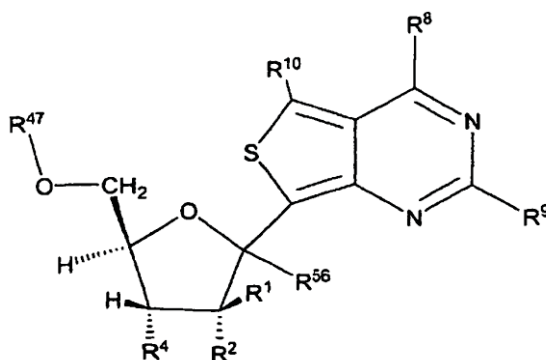
[0066] I én utførelse av fremgangsmåten er forbindelsen med formel X formel Xb



Formel Xb

15

og forbindelsen med formel V er formel Vb:



[0067] Typisk utføres fremgangsmåten ved fremstilling av forbindelser med formel Xb fra formel Vb i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til 80°C i omtrent 10 minutter til 7 dager. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler omfatter CH₂Cl₂, acetonitril, CH₂ClCH₂Cl eller andre halokarbonløsemidler. Mer typisk utføres metoden ved omtrent -78 til omtrent 25°C i omtrent 3 timer til 7 dager. Molforholdet mellom forbindelsen med formel Vb og HSi(R⁴³)₃ er omtrent 1:1 til 1:10, mer typisk omtrent 1:2 til 1:6. Molforholdet mellom forbindelsen med formel Vb og Lewis-syre er omtrent 1:0,1 til omtrent 1:10, mer typisk omtrent 1:1 til omtrent 1:6. Typisk er molforholdet mellom Lewis-syre og HSi(R⁴³)₃ omtrent 0,1:1 til omtrent 1:10; fortrinnsvis omtrent 1:1.

[0068] Omvandlingen av forbindelsen med formel Vb til en forbindelse med formel Xb fremmes med Lewis-syrer. Mange Lewis-syrer kan fremme denne omvendning, også mange som er tilgjengelige i handelen. Ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer omfattende bor som er egnet for å fremme denne omvandling er bortrifluorideterater av metyl-, etyl-, propyl- og butyletere; bortrifluorid-*tert*-butylmetyleterat; bortrifluorid og bortrifluoridmetylsulfid-kompleks. Ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer omfattende trialkylsilylgrupper som er egnet for å fremme denne omvandling er trimetylsilyltrifluormetansulfonat, andre trimetylsilylpolyfluoralkylsulfonater, *tert*-butyldimetylsilyltrifluormetansulfonat og trietylsilyltrifluormetansulfonat. Ytterligere ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer som er egnet for å fremme denne omvandling er TiCl₄, AlCl₃, ZnCl₂, ZnI₂, SnCl₄, InCl₃, Sc(trifluormetansulfonat)₃, sølvtrifluormetansulfonat, sinktrifluormetansulfonat, magnesiumtrifluormetansulfonat, talliumtriflat, lantantrifluormetansulfonat, indium(III)trifluormetansulfonat, cerium(IV)-trifluormetansulfonat, erbium(III)trifluormetansulfonat, gadolinium(III)trifluormetansulfonat, lutetium(III)trifluormetansulfonat, neodymium(III)trifluormetansulfonat, praseodymium(III)-trifluormetansulfonat, samarium(III)trifluormetansulfonat, terbium(III)trifluormetansulfonat, dysprosium(III)trifluormetansulfonat, europiumtrifluormetansulfonat, bolmium(III)-trifluormetansulfonat, tulium(III)trifluormetansulfonat, yttrium(III)trifluormetansulfonat, trifluormetansulfonsyrenikkelsalt, hafniumtrifluormetansulfonat, vismut(III)-trifluormetansulfonat, gallium(III)trifluormetansulfonat, cerium(III)trifluormetansulfonat, ytterbium(III)trifluormetansulfonat, tellurium(IV)trifluormetansulfonat, zirconium(IV)-trifluormetansulfonat, vismuttrifluormetansulfonat, jern(II)trifluormetansulfonat, Sn-(trifluormetansulfonat)₂, InBr₃, AuCl₃, montmoriliteirer, Cu(trifluormetansulfonat)₂, vanadyltrifluormetansulfonat og salenkomplekser av Ti og Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771). I en foretrukket utførelse er Lewis-syren bortrifluorideterat. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren bortrifluorideterat og utbyttet av forbindelsen med formel Xb er 50% eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren bortrifluorideterat og utbyttet av forbindelsen med formel Xb er 70% eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren bortrifluorideterat og utbyttet av forbindelsen med formel Xb er 90% eller høyere.

[0069] I en annen utførelse av fremgangsmåten ved fremstilling av en forbindelse med formel Xb er R⁵⁶ i formel Vb OH.

Ytterligere uavhengige trekk av denne utførelse er:

(a) R¹ er H. R¹ er CH₃.

(b) R⁸ er NR¹¹R¹². R⁸ er OR¹¹. R⁸ er SR¹¹.

(c) R⁹ er H. R⁹ er NR¹¹R¹². R⁹ er SR¹¹.

(d) R² er OR⁴⁴. R² er F. Hver R⁴ og R² er uavhengig OR⁴⁴. R² er OR⁴⁴ og R² er F. R⁴ er OR⁴⁴, R² er F og R⁴⁴ er C(O)R⁴⁵. R⁴ er OR⁴⁴, R^{2b} er F og R⁴⁴ er C(O)R⁴⁵ hvor R⁴⁵ er fenyl eller

- substituert fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. R^2 er OR^{44} hvor R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} uavhengig er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor hver R^{44} er CH_2R^{46} og hver R^{46} uavhengig er substituert fenyl. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(R^{59})_2-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$. Hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^4 er OR^{44} hvor R^{44} er $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F. R^4 er H.
- (e) R^{47} er $C(O)R^{45}$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og R^{46} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er CH_2R^{46} og R^{46} er fenyl. R^{41} er CH_2R^{46} og R^{46} er substituert fenyl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ og hver R^{45} og R^{46} er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 . R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{47} er $C(R^{45})_2R^{46}$ hvor hver R^{45} og R^{46} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_3$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} er CH_3 og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $Si(R^{43})_2(t\text{-butyl})$ hvor hver R^{43} uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{41} er $C(O)R^{45}$ og hver R^4 og R^2 er OR^{44} hvor de to R^{44} tatt sammen er $-CH(R^{59})-$ hvor R^{59} er fenyl eller substituert fenyl. R^{47} er $C(O)R^{45}$ hvor R^{45} er fenyl eller substituert fenyl og R^2 er F.
- (f) Reduksjonsmidlet er $(R^{43})_3SiH$. Reduksjonsmidlet er $(R^{43})_3SiH$ hvor R^{43} er (C_1-C_8) -alkyl eller substituert (C_1-C_8) alkyl. Reduksjonsmidlet er $(CH_3CH_2)_3SiH$.
- (g) Lewis-syren omfatter bor. Lewis-syren omfatter BF_3 eller BCl_3 . Lewis-syren er $BF_3-O(R^{53})_2$, $BF_3-S(R^{53})_2$, $BCl_3-O(R^{53})_2$ eller $BCl_3-S(R^{53})_2$ hvor hver R^{53} uavhengig er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl, C_6-C_{20} -aryl, C_6-C_{20} -substituert aryl, C_2-C_{20} -heterocyklyl, C_2-C_{20} -substituert heterocyklyl, C_7-C_{20} -arylalkyl eller C_7-C_{20} -substituert arylalkyl; hvor hver (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl(C_1-C_8)alkyl i hver R^{53} uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere halogener og hvor ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert slike (C_1-C_8) alkyl valgfritt kan være erstattet med -O- eller -S(O)_n-; eller to R^{53} når de tas sammen med oksygenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor ett karbonatom av den heterocykliske ringen valgfritt kan være erstattet med -O- eller -S(O)_n-. Lewis-syren er $BF_3-O(R^{53})_2$ og R^{53} er (C_1-C_8) alkyl. Lewis-syren omfatter $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ hvor R^{57} er substituert med to eller flere halogener og er (C_1-C_8) alkyl eller substituert (C_1-C_8) alkyl. Lewis-syren er $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ og R^{57} er

(C₁-C₈)alkyl substituert med tre eller flere fluor. Lewis-syren er trimetylsilyltriflat. Lewis-syren omfatter et overgangsmetall eller salt deriv. Lewis-syren omfatter titan eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter TiCl₄. Lewis-syren omfatter et lantanid eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter skandium eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter vanadium eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter tinn eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter SnCl₄. Lewis-syren omfatter sink eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter ZnCl₂. Lewis-syren omfatter samarium eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter nikkel eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter kobber eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter aluminum eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter gull eller et salt deriv. Lewis-syren omfatter sinktrifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter indium(III)trifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter skandium(III)-trifluormetansulfonat. Lewis-syren omfatter yttrium(III) trifluormetansulfonat.

DEFINISJONER

[0070] Hvis intet annet er nevnt, skal de følgende begreper og fraser som brukes heri ha de følgende betydninger:

[0071] Når det brukes handelsbetegnelser heri, menes uavhengig både produktet som selges under handelsbetegnelsen, og den eller de aktive farmasøytiske ingredienser i produktet som selges under handelsbetegnelsen.

[0072] Anvendt heri betyr "en forbindelse ifølge oppfinnelsen" eller "en forbindelse med formel I" en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv. Med hensyn til isolerbare mellomprodukter, betyr frasen "en forbindelse med formel (nummer)" en forbindelse med denne formel, og og farmasøytisk akseptable salter deriv.

[0073] "Alkyl" er et hydrokarbon som inneholder normale, sekundære, tertiære eller cycliske karbonatomer. For eksempel kan en alkylgruppe ha 1 til 20 karbonatoms (dvs. C₁-C₂₀-alkyl), 1 til 8 karbonatomer (dvs. C₁-C₈-alkyl) eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C₁-C₆-alkyl). Eksempler på egnede alkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, metyl (Me, -CH₃), etyl (Et, -CH₂CH₃), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -CH₂CH₂CH₃), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, -CH(CH₃)₂), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -C(CH₃)₃), 1-pentyl (n-pentyl, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-butyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metyl-1-butyl (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metyl-1-butyl (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-heksyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-heksyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-heksyl (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metyl-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metyl-3-pentyl (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetyl-2-butyl (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), og oktyl (-CH₂)₇CH₃.

[0074] "Alkoksy" means en gruppe som har formel -O-alkyl, hvor en alkylgruppe som definert ovenfor er festet på modermolekylet via et oksygenatom. Alkylpartiet av en alkoksygruppe kan ha 1 til 20 karbonatomer (dvs. C₁-C₂₀-alkoksy), 1 til 12 karbonatomer (dvs. C₁-C₁₂-alkoksy) eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C₁-C₆-alkoksy). Eksempler på egnede alkoksygrupper omfatter, men er ikke begrenset til, metoksy (-O-CH₃ eller -OMe), etoksy (-OCH₂CH₃ eller -OEt), t-butoksy (-O-C(CH₃)₃ eller -OtBu) og lignende.

[0075] "Haloalkyl" er en alkylgruppe som definert ovenfor hvor ett eller flere hydrogenatomer av alkylgruppen er erstattet med et halogenatom. Alkylpartiet av en haloalkylgruppe kan ha 1 til 20 karbonatomer (dvs. C₁-C₂₀-haloalkyl), 1 til 12 karbonatomer

(dvs. C₁-C₁₂-haloalkyl) eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C₁-C₆-alkyl). Eksempler på egnede haloalkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ og lignende.

5 **[0076]** "Alkenyl" er et hydrokarbon som inneholder normale, sekundære, tertiære eller cycliske karbonatomer med minst ett umettet sete, dvs. en karbon-karbon-, *sp*²-dobbeltbinding. For eksempel kan en alkenylgruppe ha 2 til 20 karbonatomer (dvs. C₂-C₂₀-alkenyl), 2 til 8 karbonatomer (dvs. C₂-C₈-alkenyl) eller 2 til 6 karbonatomer (dvs. C₂-C₆-alkenyl). Eksempler på egnede alkenylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, etylen eller vinyl (-CH=CH₂), allyl (-CH₂CH=CH₂), cyklopentenyl (-C₅H₇) og 5-heksenyl
10 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

[0077] "Alkynyl" er et hydrokarbon som inneholder normale, sekundære, tertiære eller cycliske karbonatomer med minst ett umettet sete, dvs. en karbon-karbon-, *sp*-trippeltbinding. For eksempel kan en alkynylgruppe ha 2 til 20 karbonatomer (dvs. C₂-C₂₀-alkynyl), 2 til 8 karbonatomer (dvs. C₂-C₈-alkyn) eller 2 til 6 karbonatomer (dvs. C₂-C₆-alkynyl). Eksempler på egnede alkynylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, acetylen
15 (-C≡CH), propargyl (-CH²C≡CH) og lignende.

[0078] "Alkylene" viser til et mettet, forgrenet eller rettkjedet eller cyclisk hydrokarbonradikal som har to énverdige radikalsentere avledet ved fjerning av to hydrogenatomer fra samme eller to forskjellige karbonatomer av et opphavalkan. For
20 eksempel kan en alkylengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske alkylene-radikaler omfatter, men er ikke begrenset til, metylen (-CH₂-), 1,1-etyl (-CH(CH₃)-), 1,2-etyl (-CH₂CH₂-), 1,1-propyl (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propyl (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propyl (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) og lignende.

[0079] "Alkenylen" viser til et umettet, forgrenet eller rettkjedet eller cyclisk hydrokarbonradikal som har to énverdige radikalsentere avledet fra fjerning av to hydrogenatomer fra samme eller to forskjellige karbonatomer i et opphavalkylen. For
25 eksempel kan en alkenylenengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske alkenylenradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, 1,2-etylen (-CH=CH-).

[0080] "Alkynylen" viser til et umettet, forgrenet eller rettkjedet eller cyclisk hydrokarbonradikal som har to énverdige radikalsentere avledet fra fjerning av to hydrogenatomer fra samme eller to forskjellige karbonatomer av et opphavalkyn. For
30 eksempel kan en alkynylenengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske alkynylenradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, acetylen (-C≡C-), propargyl (-CH²C≡C-) og 4-pentynyl (-CH²CH²CH²C≡CH-).

[0081] "Amino" viser generelt til et nitrogenradikal som kan anses å være et derivat av ammoniakk, som har formel -N(X)₂, hvor hver "X" uavhengig er H, substituert eller
35 usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert karbocyklyl, substituert eller usubstituert heterocyklyl osv. Hybridiseringen av nitrogenet er omtrent *sp*³. Ikke-begrensede typer amino omfatter -NH₂, -N(alkyl)₂, -NH(alkyl), -N(karbocyklyl)₂, -NH(karbocyklyl), -N(heterocyklyl)₂, -NH(heterocyklyl), -N(aryl)₂, -NH(aryl), -N(alkyl)(aryl), -N(alkyl)(heterocyklyl), -N(karbocyklyl)(heterocyklyl), -N(aryl)(heteroaryl), -N(alkyl)(heteroaryl), osv. Begrepet "alkylamino" viser til en aminogruppe substituert med minst én alkylgruppe.
40 Ikke-begrensede eksempler på aminogrupeer omfatter -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(fenyl), -N(fenyl)₂, -NH(benzyl), -N(benzyl)₂, osv. Substituert alkylamino viser generelt til alkylaminogrupeer som definert ovenfor, hvor minst ett substituert alkyl som definert heri er bundet til aminoets nitrogenatom. Ikke-begrensede

eksempler på substituert alkylamino omfatter -NH(alkylen-C(O)-OH), -NH(alkylen-C(O)-O-alkyl), -N(alkylen-C(O)-OH)₂, -N(alkylen-C(O)-O-alkyl)₂ osv.

[0082] "Aryl" betyr et aromatisk hydrokarbonradikal avledet ved å fjerne ett hydrogenatom fra et enkelt karbonatom av et aromatisk opphavringsystem. For eksempel kan en arylgruppe ha 6 til 20 karbonatomer, 6 til 14 karbonatomer eller 6 til 10 karbonatomer. Typiske arylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, radikaler avledet fra benzen (f.eks. fenyyl), substituert benzen, naftalen, antracen, bifenyyl og lignende.

[0083] "Arylalkyl" viser til et acyklisk alkylradikal hvor ett av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp³-karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Typiske arylalkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, benzyl, 2-fenyletan-1-yl, naftylmetyl, 2-naftyletan-1-yl, naftobenzyl, 2-naftofenyletan-1-yl og lignende. Arylalkylgruppen kan omfatte 7 til 20 karbonatomer, f.eks. kan alkylenheden ha 1 til 6 karbonatomer og arylenheden kan ha 6 til 14 karbonatomer.

[0084] "Arylalkenyl" viser til et acyklisk alkenylradikal hvor ett av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp³-karbonatom, men også et sp²-karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Arylpartiet av arylalkenylet kan for eksempel omfatte hvilken som helst arylgruppe som beskrives heri, og alkenylpartiet av arylalkenylet kan for eksempel omfatte hvilken som helst av alkenylgruppene som beskrives heri. Arylalkenylgruppen kan omfatte 8 til 20 karbonatomer, f.eks. kan alkenylenheten ha 2 til 6 karbonatomer og arylenheden ha 6 til 14 karbonatomer.

[0085] "Arylalkynyl" viser til et acyklisk alkynylradikal hvor ett av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp³-karbonatom, men også et sp-karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Arylpartiet av arylalkynylet kan for eksempel omfatte hvilken som helst av arylgruppene som beskrives heri, og alkynylpartiet av arylalkynylet kan for eksempel omfatte hvilken som helst av alkynylgruppene som beskrives heri. Arylalkynylgruppen kan omfatte 8 til 20 karbonatomer, f.eks. kan alkynylenheten ha 2 til 6 karbonatomer og arylenheden ha 6 til 14 karbonatomer.

[0086] Begrepet "substituert" i sammenheng med alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, alkoksy, heterocyklyl, heteroaryl, karbocyklyl osv., for eksempel "substituert alkyl", "substituert alkylen", "substituert aryl", "substituert arylalkyl", "substituert heterocyklyl" og "substituert karbocyklyl" betyr henholdsvis alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, heterocyklyl, karbocyklyl, hvor ett eller flere hydrogenatomer hver uavhengig er blitt erstattet med en ikke-hydrogen-substituent. Typiske substituents omfatter, men er ikke begrenset til, -X, -R^b, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, -NR^b₂, -N⁺R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)-R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)-R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)-NR^h₂, -C(=NR^b)NR^b₂, hvor hver X uavhengig er et halogen: F, Cl, Br eller I; og hver R^b uavhengig er H, alkyl, aryl, arylalkyl, en heterocyklus eller en beskyttende gruppe eller prodrogeenhet. Alkylen-, alkenylene- og alkynylenegrupper kan også være substituert på lignende måte. Hvis intet annet er nevnt kan, når begrepet "substituert" brukes i sammenheng med grupper så som arylalkyl, som har to eller flere enheter som kan substitueres, substituentene være bundet til arylenheden, alkylenheden eller begge deler.

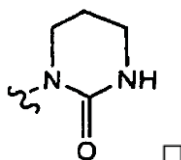
[0087] Begrepet "prodroge" viser slik som det brukes heri, til hvilken som helst forbindelse som når den administreres til et biologisk system, genererer legemiddelsubstansen, dvs. den aktive ingrediens, som et resultat av én eller flere spontane

kjemiske reaksjoner, enzymkatalyserte kjemiske reaksjoner, fotolyse og/eller metabolske kjemiske reaksjoner. En prodroge er dermed en kovalent modifisert analog eller latent form for en terapeutisk aktiv forbindelse.

[0088] En fagperson vil anerkjenne at substituentene og andre enheter i forbindelsene med formel I-III bør velges slik at det tilveiebringes en forbindelse som er tilstrekkelig stabil til å tilveiebringe en farmasøytisk nyttig forbindelse som kan formuleres i en akseptabelt stabil farmasøytisk sammensetning. Forbindelser med formel I-III som har en slik stabilitet, anses å ligge innen rammen for foreliggende oppfinnelse.

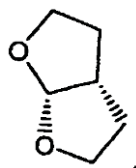
[0089] "Heteroalkyl" viser til en alkylgruppe hvor ett eller flere karbonatomer er blitt erstattet med et heteroatom, så som, O, N eller S. For eksempel, hvis karbonatomet av alkylgruppen som er bundet til opphavsmolekylet, erstattes med et heteroatom (f.eks. O, N eller S), er de dannede heteroalkylgrupper henholdsvis en alkoksygruppe (f.eks. $-OCH_3$ osv.), et amin (f.eks. $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ osv.) eller en tioalkylgruppe (f.eks. $-SCH_3$). Hvis et ikke-terminalt karbonatom i alkylgruppen som ikke er bundet til opphavsmolekylet, erstattes med et heteroatom (f.eks. O, N eller S), er de dannede heteroalkylgrupper henholdsvis en alkyleter (f.eks. $-CH_2CH_2-O-CH_3$ osv.), et alkylamin (f.eks. $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ osv.) eller en tioalkyleter (f.eks. $-CH_2-S-CH_3$). Hvis et terminalt karbonatom i alkylgruppen erstattes med et heteroatom (f.eks. O, N eller S), er de dannede heteroalkylgrupper henholdsvis en hydroksyalkylgruppe (f.eks. $-CH_2CH_2-OH$), en aminoalkylgruppe (f.eks. $-CH_2NH_2$) eller en alkyl tiolgruppe (f.eks. $-CH_2CH_2-SH$). En heteroalkylgruppe kan ha for eksempel 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. En C_1 - C_6 -heteroalkylgruppe betyr en heteroalkylgruppe som har 1 til 6 karbonatomer.

[0090] "Heterocyklus" eller "heterocyklyl" omfatter slik som det brukes heri for eksempel, og ikke som begrensning, heterocyklene som beskrives i Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), spesielt kapitlene 1, 3, 4, 6, 7 og 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 til i dag), spesielt vol. 13, 14, 16, 19 og 28; og J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. I én bestemt utførelse av oppfinnelsen omfatter "heterocyklus" en "karbocyklus" som definert heri, hvor ett eller flere (f.eks. 1, 2, 3 eller 4) karbonatomer er blitt erstattet med et heteroatom (f.eks. O, N eller S). Begrepene "heterocyklus" eller "heterocyklyl" omfatter mettede ringer, delvis umettede ringer og aromatiske ringer (dvs. heteroaromatiske ringer). Substituerte heterocyklyler omfatter for eksempel heterocykliske ringer som er substituert med hvilke som helst av substituentene som beskrives heri, medregnet karbonylgrupper. Et ikke-begrensende eksempel på et karbonylsubstituert heterocyklyl er:



[0091] Eksempler på heterocykluser omfatter for by eksempel, og ikke som begrensning, pyridyl, dihydroypyridyl, tetrahydroypyridyl (piperidyl), tiazolyl, tetrahydrotiofenyl, svovel-oksideret tetrahydrotiofenyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, tianaftalenyl, indolyl, indolenyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrokinolinyl, tetrahydroisokinolinyl, dekahydrokinolinyl,

oktahydroisokinolinyl, azocinyl, triazinyl, 6H-1,2,5-tiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-ditiazinyl, tienyl, tiantrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, kromenyl, xantenyl, fenoksatinyll, 2H-pyrrolyl, isotiazolyl, isoksazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyll, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-kinolizinyll, ftalazinyl, naftyridinyll, kinoksalinyll, kinazolinyll, cinnolinyll, pteridinyll, 5 4aH-karbazolyl, karbazolyl, β -karbolinyll, fenantridinyll, akridinyll, pyrimidinyll, fenantrolinyll, fenazinyl, fenotiazinyll, furazanyll, fenoksazinyll, isokromanyll, kromanyll, imidazotidinyll, imidazolinyll, pyrazolidinyll, pyrazolinyll, piperazinyll, indolinyll, isoindolinyll, kinuklidinyll, morfolinyll, oksazolidinyll, benzotriazolyl, benzisoksazolyl, oksindolyl, benzoksazolinyll, isatinoyll og bis-tetrahydrofuranyll:



10

[0092] For eksempel, og ikke som begrensning, er karbonbundne heterocykluser bundet i posisjon 2, 3, 4, 5 eller 6 av et pyridin, posisjon 3, 4, 5 eller 6 av et pyridazin, posisjon 2, 4, 5 eller 6 av et pyrimidin, posisjon 2, 3, 5 eller 6 av et pyrazin, posisjon 2, 3, 4 eller 5 av et furan, tetrahydrofuran, tiofuran, tiofen, pyrrol eller tetrahydropyrrol, posisjon 2, 4 eller 5 av et oksazol, imidazol eller tiazol, posisjon 3, 4 eller 5 av et isoksazol, pyrazol eller isotiazol, posisjon 2 eller 3 av et aziridin, posisjon 2, 3 eller 4 av et azetidin, posisjon 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 av et kinolin eller posisjon 1, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 av et isokinolin. Enda mer typisk omfatter karbon-bundne heterocykluser 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyll, 4-pyrimidinyll, 5-pyrimidinyll, 6-pyrimidinyll, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-tiazolyl, 4-tiazolyl eller 5-tiazolyl.

[0093] Som eksempel og ikke begrensning, er nitrogenbundne heterocykluser bundet i posisjon 1 av et aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, 25 piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, posisjon 2 av et isoindol eller isoindolin, posisjon 4 av et morfolin, og posisjon 9 av et karbazol eller β -karbolin. Enda mer typisk omfatter nitrogenbundne heterocykluser 1-aziridyl, 1-azetedyll, 1-pyrrolyll, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl og 1-piperidinyll.

[0094] "Heterocyklylalkyl" viser til et acyklisk alkylradikal hvor ett av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp^3 -karbonatom, er erstattet med et heterocyklylradikal (dvs. en heterocyklylalkylen-enhet). Typiske heterocyklylalkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, heterocyklyl- CH_2 -, 2-(heterocyklyl)etan-1-yl og lignende, hvor "heterocyklyl"-partiet omfatter hvilken som helst av heterocyklylgruppene som ble beskrevet ovenfor, medregnet slike som beskrives i Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. En fagperson vil også innse at heterocyklylgruppen kan være bundet til alkylpartiet av heterocyklylalkylet via en karbon-karbon-binding eller en karbon-heteroatom-binding, med det forbehold at den dannede gruppe er kjemisk stabil. Heterocyklylalkylgruppen omfatter 3 til 20 karbonatomer, f.eks. kan alkylpartiet av arylalkylgruppen ha 1 til 6 karbonatomer og heterocyklylenheten ha 2 til 14 karbonatomer. Eksempler på heterocyklylalkyler omfatter for eksempel, og ikke som 40 begrensning, 5-leddede svovel-, oksygen- og/eller nitrogen-holdige heterocykluser så som tiazolylmetyl, 2-tiazolyletan-1-yl, imidazolylmetyl, oksazolylmetyl, tiadiazolylmetyl osv., 6-

leddede svovel-, oksygen- og/eller nitrogen-holdige heterocykluser så som piperidinylmetyl, piperazinylmetyl, morfolinylmetyl, pyridinylmetyl, pyridizinylmetyl, pyrimidinylmetyl, pyrazinylmetyl osv.

[0095] "Heterocyklylalkenyl" viser til et acyklisk alkenylradikal hvor én av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp^3 -karbonatom, men også et sp^2 -karbonatom, er erstattet med et heterocyklylradikal (dvs. en heterocyklylalkenyl-enhet). Heterocyklylpartiet av heterocyklylalkenylgruppen omfatter hvilken som helst av heterocyklylgruppene som beskrives heri, medregnet dem som beskrives i Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, og alkenylpartiet av heterocyklylalkenylgruppen omfatter hvilken som helst av alkenylgruppene som beskrives heri. En fagperson vil også innse at heterocyklylgruppen kan være bundet til alkenylpartiet av heterocyklylalkenylet via en karbon-karbon-binding eller en karbon-heteroatom-binding, med det forbehold at den dannede gruppe er kjemisk stabil. Heterocyklylalkenylgruppen omfatter 4 til 20 karbonatomer, f.eks. kan alkenylpartiet av heterocyklylalkenylgruppen ha 2 til 6 karbonatomer og heterocyklylenheten ha 2 til 14 karbonatomer.

[0096] "Heterocyklylalkynyl" viser til et acyklisk alkynylradikal hvor ett av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp^3 -karbonatom, men også et sp -karbonatom, er erstattet med et heterocyklylradikal (dvs. en heterocyklylalkynyl-enhet). Heterocyklylpartiet av heterocyklylalkynylgruppen omfatter hvilken som helst av heterocyklylgruppene som beskrives heri, medregnet dem som beskrives i Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, og alkynylpartiet av heterocyklylalkynylgruppen omfatter hvilken som helst av alkynylgruppene som beskrives heri. En fagperson vil også innse at heterocyklylgruppen kan være bundet til alkynylpartiet av heterocyklylalkynylet ved hjelp av en karbon-karbon-binding eller en karbon-heteroatom-binding, med det forbehold at den dannede gruppe er kjemisk stabil. Heterocyklylalkynylgruppen omfatter 4 til 20 karbonatomer, f.eks. kan alkynylpartiet av heterocyklylalkynylgruppen ha 2 til 6 karbonatomer og heterocyklylenheten ha 2 til 14 karbonatomer.

[0097] "Heteroaryl" viser til et aromatisk heterocyklyl som har minst ett heteroatom i ringen. Ikke-begrensede eksempler på egnede heteroatomer som kan være innlemmet i den aromatiske ring omfatter oksygen, svovel og nitrogen. Ikke-begrensede eksempler på heteroarylringer omfatter alle de aromatiske rings som er ført opp i definisjonen av "heterocyklyl", medregnet pyridinyl, pyrrolyl, oksazolyl, indolyl, isoindolyl, purinyl, furanyl, tienyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, karbazolyl, imidazolyl, tiazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, isotiazolyl, kinolyl, isokinolyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazyl osv.

[0098] "Karbocyklyl" eller "karbocyklyl" viser til en mettet (dvs. cykloalkyl), delvis umettet (f.eks. cykloakenyl, cykloalkadienyl osv.) eller aromatisk ring som har 3 til 7 karbonatomer som en monocyklyl, 7 til 12 karbonatomer som en bicyklyl og opptil omtrent 20 karbonatomer som en polycyklyl. Monocykliske karbocykluser har 3 til 7 ringatoms, enda mer typisk 5 eller 6 ringatoms. Bicykliske karbocykluser har 7 til 12 ringatoms, f.eks. arrangert som et bicyklo-[4,5]-, [5,5]-, [5,6]- eller [6,6]-system, eller 9 eller 10 ringatoms arrangert som et bicyklo-[5,6]- eller [6,6]-system, eller spiro-kondenserte ringer. Ikke-begrensede eksempler på monocykliske karbocykluser omfatter cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, 1-cyklopent-1-enyl, 1-cyklopent-2-enyl, 1-cyklopent-3-enyl, cykloheksyl, 1-cykloheks-1-enyl, 1-cykloheks-2-enyl, 1-cykloheks-3-enyl og fenyl. Ikke-begrensede eksempler på bicyklo-karbocykluser omfatter naftyl, tetrahydronaftalen og dekalin.

[0099] "Karbocyklylalkyl" viser til et acyklisk alkylradikal hvor ett av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, er erstattet med et karbocyklylradikal

slik som det beskrives heri. Typiske, men ikke-begrensede eksempler på karbocyklylalkylgrupper omfatter cyklopropylmetyl, cyklopropyletyl, cyklobutylmetyl, cyklopentylmetyl og cykloheksylmetyl.

[0100] "Arylheteroalkyl" viser til et heteroalkyl som definert heri, hvor et hydrogenatom (som kan være bundet enten til et karbonatom eller et heteroatom) er blitt erstattet med en arylgruppe som definert heri. Arylgruppene kan være bundet til et karbonatom i heteroalkylgruppen eller til et heteroatom i heteroalkylgruppen, forutsatt at den dannede arylheteroalkylgruppe tilveiebringer en kjemisk stabil enhet. For eksempel kan en arylheteroalkylgruppe ha de generelle formler -alkylen-O-aryl, -alkylen-O-alkylen-aryl, -alkylen-NH-aryl, -alkylen-NH-alkylen-aryl, -alkylen-S-aryl, -alkylen-S-alkylen-aryl osv. I tillegg kan hvilken som helst alkylenenhet i de generelle former ovenfor være ytterligere substituert med hvilken som helst av substituentene som defineres eller eksemplifiseres heri.

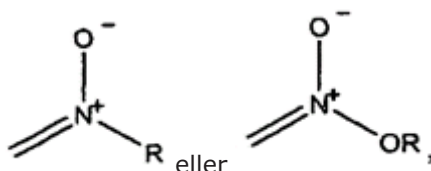
[0101] "Heteroarylalkyl" viser til en alkylgruppe som definert heri, hvor et hydrogenatom er blitt erstattet med en heteroarylgruppe som definert heri. Ikke-begrensede eksempler på heteroarylalkyl omfatter -CH₂-pyridinyl, -CH₂-pyrrolyl, -CH₂-oksazolyl, -CH₂-indolyl, -CH₂-isoindolyl, -CH₂-purinyl, -CH₂-furanlyl, -CH₂-tienyl, -CH₂-benzofuranlyl, -CH₂-benzotiofenyl, -CH₂-karbazolyl, -CH₂-imidazolyl, -CH₂-tiazolyl, -CH₂-isoksazolyl, -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-isotiazolyl, -CH₂-kinolyl, -CH₂-isokinolyl, -CH₂-pyridazyl, -CH₂-pyrimidyl, -CH₂-pyrazyl, -CH(CH₃)-pyridinyl, -CH(CH₃)-pyrrolyl, -CH(CH₃)-oksazolyl, -CH(CH₃)-indolyl, -CH(CH₃)-isoindolyl, -CH(CH₃)-purinyl, -CH(CH₃)-furanlyl, -CH(CH₃)-tienyl, -CH(CH₃)-benzofuranlyl, -CH(CH₃)-benzotiofenyl, -CH(CH₃)-karbazolyl, -CH(CH₃)-imidazolyl, -CH(CH₃)-tiazolyl, -CH(CH₃)-isoksazolyl, -CH(CH₃)-pyrazolyl, -CH(CH₃)-isotiazolyl, -CH(CH₃)-kinolyl, -CH(CH₃)-isokinolyl, -CH(CH₃)-pyridazyl, -CH(CH₃)-pyrimidyl, -CH(CH₃)-pyrazyl, osv.

[0102] Begrepet "valgfritt substituert" under henvisning til en bestemt enhet av forbindelsen med formel I-III (f.eks. en valgfritt substituert arylgruppe) viser til en enhet hvor alle substituentene er hydrogen eller hvor ett eller flere av hydrogenene i enheten kan være erstattet med substituenten så som dem som er ført opp i definisjonen av "substituert".

[0103] Begrepet "valgfritt erstattet" under henvisning til en bestemt enhet i forbindelsen med formel I-III (f.eks. kan karbonatomene i (C₁-C₈)alkyl valgfritt være erstattet med -O-, -S- eller -NR^a-) betyr at én eller flere av metylengruppene i (C₁-C₈)alkylet kan være erstattet med 0, 1, 2 eller flere av de angitte gruppene (f.eks. -O-, -S- eller -NR^a-).

[0104] Begrepet "ikke-terminalt karbonatom" eller "ikke-terminale karbonatomer" under henvisning til en alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, alkyl-, alkenyl- eller alkynylenhet viser til karbonatomene i enheten som ligger mellom det første karbonatom i enheten og det siste karbonatom i enheten. Dermed vil, som et eksempel og ikke noen begrensning, C*-atomene i alkylenheten -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ eller alkylenheten -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂-anses å være de ikke-terminale karbonatomer.

[0105] Visse Y- og Y¹-alternativer er nitrogenoksider så som ⁺N(O)(R) eller ⁺N(O)-(OR). Disse nitrogenoksider, som vises her bundet til et karbonatom, kan også representeres som ladningsseparerte grupper så som henholdsvis

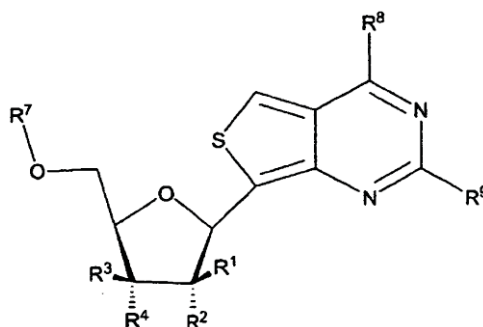


og skal være likeverdige med de ovennevnte visninger hva angår formålet med å beskrive den foreliggende oppfinnelse.

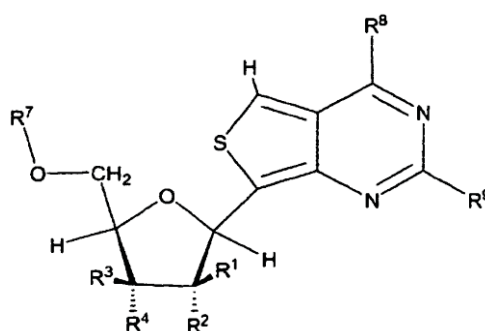
[0106] "Bindeledd", "bundne" eller "ledd" betyr en kjemisk enhet som omfatter en kovalent binding eller en kjede av atomer. Bindeledd omfatter gjentatte enheter av alkyloksy (f.eks. polyetylenoksy, PEG, polymetylenoksy) og alkylamino (f.eks. polyetylenamino, Jeffamin™); og disyreestere og -amider omfattende suksinat, suksinamid, diglykolat, malonat og kaproamid.

[0107] Begreper så som "oksygen-bundne", "nitrogen-bundne", "karbon-bundne", "svovel-bundne" eller "fosfor-bundne" betyr at hvis det kan dannes en binding mellom to enheter ved bruk av flere enn ett type atom i en enhet, da ligger bindingen som dannes mellom de to enhetene, via det angitte atom. For eksempel vil en nitrogen-bundet aminosyre være bundet via et nitrogenatom av aminosyren heller enn via et oksygen- eller karbonatom av aminosyren.

[0108] Hvis intet annet er nevnt, skal karbonatomene ifølge foreliggende oppfinnelse ha valensen fire. I enkelte kjemiske strukturavbildninger hvor karbonatomene ikke har et tilstrekkelig antall variabler bundet til seg for å danne valensen fire, skal det antas at de øvrige karbonsubstituentter som er nødvendige for å gi valensen fire, er hydrogen. For eksempel har



20 samme betydning som



[0109] "Beskyttende gruppe" viser til en enhet i en forbindelse som maskerer eller endrer egenskapene av en funksjonell gruppe eller egenskapene av forbindelsen som helhet. Den kjemiske substruktur av en beskyttende gruppe varierer sterkt. Én funksjon av en beskyttende gruppe er å tjene som mellomprodukt ved syntese av hovedlegemiddelsubstansen. Kjemiske beskyttende grupper og strategier for beskyttelse/avbeskyttelse er velkjent innen faget. Se: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Beskyttende grupper brukes ofte til å maskere reaktiviteten av visse funksjonelle grupper, for å fremme

effekten av ønskelige kjemiske reaksjoner, f.eks. dannelsen og bryting av kjemiske bindinger på ryddig og planlagt måte. Beskyttelse av funksjonelle grupper av en forbindelse endrer andre fysiske egenskaper foruten reaktiviteten av den beskyttede funksjonelle gruppe, så som polariteten, lipofilisiteten (hydrofobisiteten) og andre egenskaper som kan måles med 5 vanlige analytiske verktøy. Kjemisk beskyttede mellomprodukter kan i seg selv være biologisk aktive eller inaktive.

[0110] Beskyttede forbindelser kan også oppvise endrede, og i enkelte tilfeller optimaliserte egenskaper *in vitro* og *in vivo*, så som passasje gjennom cellemembraner og resistens mot enzymatisk spaltning eller utsondring. I denne rolle kan beskyttede 10 forbindelser med tiltenkte terapeutiske virkninger nevnes prodroger. En annen funksjon av en beskyttende gruppe er å omvandle opphavslegemidlet til en prodroge, hvorved opphavslegemidlet frigis ved omvandling av prodrogen *in vivo*. Ettersom aktive prodroger kan absorberes mer virksomt enn opphavslegemidlet, kan prodroger ha en sterkere potens *in vivo* enn opphavslegemidlet. Beskyttende grupper fjernes enten *in vitro*, i tilfellet av 15 kjemiske mellomprodukter, eller *in vivo*, i tilfellet av prodroger. Med kjemiske mellomprodukter er det ikke spesielt viktig at produktene som dannes etter avbeskyttelse, f.eks. alkoholer, er fysiologisk akseptable, selv om det generelt er mer ønskelig at produktene er farmakologisk ufarlige.

[0111] "Prodrogeenhet" betyr en labil funksjonell gruppe som skilles ut fra den 20 aktive inhiberende forbindelse under metabolisme, systemisk, inne i en celle, ved hydrolyse, enzymatisk spaltning eller ved en annen prosess (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" i Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen og H. Bundgaard, utg. Harwood Academic Publishers, s. 113-191). Enzymer som har evnen til en enzymatisk aktiveringsmekanisme med fosfonatprodrogeforbindelsene ifølge 25 oppfinnelsen omfatter, men er ikke begrenset til, amidaser, esteraser, microbielle enzymer, fosfolipaser, kolinsteraser og fosfaser. Prodrogeenheter kan tjene til å forbedre løseligheten, absorpsjonen og lipofilisiteten for å optimere legemiddelleveringen, biotilgjengeligheten og virkningen.

[0112] En prodrogeenhet kan omfatte en aktiv metabolitt eller et legemiddel i og for 30 seg.

[0113] Eksempler på prodrogeenheter omfatter de hydrolytisk følsomme eller labile acyloksymetylestere $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ og acyloksymetylkarbonater $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ hvor R^{30} er C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -substituert alkyl, C_6 - C_{20} -aryl eller C_6 - C_{20} -substituert aryl. Acyloksyalkylester ble brukt som prodrogestrategi for karboksylsyrer og deretter anvendt på 35 fosfater og fosfonater av Farquhar et al (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; også US-patentene nr. 4816570, 4968788, 5663159 og 5792756. I visse forbindelser ifølge oppfinnelsen er en prodrogeenhet del av en fosfatgruppe. Acyloksyalkylester kan brukes til å levere fosforsyrer gjennom cellemembraner og å forsterke den orale biotilgjengelighet. En nær variant av acyloksyalkylester, nemlig alkoksykarbonyloksyalkylester(karbonat), kan også forbedre den 40 orale biotilgjengelighet som en prodrogeenhet i forbindelsene i kombinasjonene ifølge oppfinnelsen. Et eksempel på en acyloksymetylestere er pivaloyloksymetoksy (POM), $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Et eksempel på en acyloksymetylkarbonat-prodrogeenhet er pivaloyloksymetylkarbonat (POC), $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[0114] Fosfatgruppen kan være en fosfatprodrogeenhet. Prodrogeenheten kan være 45 følsom for hydrolyse, så som, men ikke begrenset til, slike som omfatter etn pivaloyloksymetylkarbonat- (POC) eller POM-gruppe. Alternativt kan prodrogeenheten være

følsom for enzymatisk potensiert spaltning, så som en laktatester eller en fosfonamidatestergruppe.

[0115] Det rapporteres at arylestere av fosforgrupper, spesielt fenylestere, forsterker den orale biotilgjengelighet (DeLambert et al (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Fenylestere som inneholder en karboksylsyreester til orto for fosfatet er også blitt beskrevet (Khamnei og Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Det rapporteres at benzylestere genererer opphavs-fosfonsyren. I enkelte tilfeller kan substituenten i *orto-ortpara*-posisjon aksellerere hydrolysen. Benzylanaloger med en acylert fenol eller en alkylert fenol kan generere fenolforbindelsen via innvirkning av enzymer, f.eks. esteraser, oksidaser osv, som i sin tur gjennomgår spaltning i benzylets C-O-binding for å generere fosforsyre og kinonmetidmellomprodukt. Eksempler på denne klasse prodroger beskrives av Mitchell et al (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brook et al WO 91/19721. Enda andre benzylprodroger er blitt beskrevet som inneholder en karboksylsyreester-holdig gruppe bundet til benzylets metylen (Glazier et al WO 91/19721). Det rapporteres at tio-holdige prodroger er nyttige for intracellulær levering av fosfonatlegemidler. Disse proestere inneholder en etyltiogruppe hvor tiolgruppen er enten forestret med en acylgruppe eller kombinert med en annen tiolgruppe for å danne et disulfid. Avestring eller reduksjon av disulfidet genererer det frie tiomellomprodukt, som deretter brytes ned til fosforsyren og episulfidet (Puech et al (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Cycliske fosfonatester er også blitt beskrevet som prodroger av fosforholdige forbindelser (Erion et al, US Patent No. 6312662).

[0116] Det skal bemerkes at alle enantiomerer, diastereomerer og racemiske blandinger, tautomerer, polymorfer, pseudopolymorfer av forbindelser ifølge oppfinnelsen og farmasøytisk akseptable salter derav er omfattet innen foreliggende oppfinnelse. Alle blandinger så som enantiomerer og diastereomerer ligger innen rammen for foreliggende oppfinnelse.

[0117] En forbindelse ifølge oppfinnelsen og dens farmasøytisk akseptable salter kan foreligge som forskjellige polymorfer eller pseudopolymorfer. Anvendt heri betyr krystallinsk polymorfisme evnen av en krystallinsk forbindelse til å eksistere i forskjellige krystallstrukturer. Krystallinsk polymorfisme kan oppstå ved forskjellig krystallpakking (pakkemorfisme) eller forskjellig pakking mellom forskjellige konformerer av samme molekyl (konformasjonell polymorfisme). Anvendt heri betyr krystallinsk pseudopolymorfisme evnen av et hydrat eller solvat av en forbindelse til å eksistere i forskjellige krystallstrukturer. Pseudopolymorfene ifølge foreliggende oppfinnelse kan eksistere grunnet forskjeller i krystallpakkingen (pakkepseudopolymorfisme) eller grunnet forskjeller i pakkingen mellom forskjellige konformerer av det samme molekyl (konformasjonell pseudopolymorfisme). Foreliggende oppfinnelse omfatter alle polymorfer og pseudopolymorfer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres farmasøytisk akseptable salter.

[0118] En forbindelse ifølge oppfinnelsen og dens farmasøytisk akseptable salter kan også foreligge som et amorft fast stoff. Anvendt heri er et amorft fast stoff et fast stoff hvor det ikke foreligger noen langdistanseorden mellom posisjonene av atomene i det faste stoff. Denne definisjonen gjelder også når krystallstørrelsen er to nanometer eller mindre. Additiver, medregnet løsemidler, kan brukes til å danne de amorfe former for foreliggende oppfinnelse. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle amorfe former for forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres farmasøytisk akseptable salter.

Rekursive substituent

[0119] Utvalgte substituent omfattende forbindelsene ifølge oppfinnelsen foreligger i gjentakende eller rekursiv grad. I denne sammenhengen betyr "rekursiv substituent" at en substituent kan styre en annen opptreden av seg selv. På grunn av den rekursive natur av slike substituent kan teoretisk et stort antall forbindelser være til stede i en gitt utførelsesform. For eksempel omfatter R^x en R^y -substituent. R^y kan være R. R kan være W^3 . W^3 kan være W^4 og W^4 kan være R eller omfatte substituent omfattende R^y . Fagpersonen innen medisinsk kjemi forstår at det totale antall av slike substituent er rimelig begrenset av de ønskede egenskaper av den aktuelle forbindelsen. Slike egenskaper innbefatter, som eksempel og ikke som begrensnig, fysiske egenskaper så som molekylvekt, oppløselighet eller log P, anvendelsesegenskaper så som aktivitet mot det tiltenkte mål samt praktiske egenskaper så som letthet ved syntese.

[0120] Som eksempel og ikke som begrensnig er W^3 og R^y rekursive substituent i visse utførelsesformer. Typisk kan hver rekursive substituent uavhengig opptre 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 eller 0 ganger i en gitt utførelse. Mer typisk kan hver rekursive substituent uavhengig opptre 10 eller færre ganger i en gitt utførelsesform. Mer typisk vil W^3 opptre 0 til 8 ganger, R^y vil opptre 0 til 6 ganger i en gitt utførelsesform. Enda mer typisk vil W^3 opptre 0 til 6 ganger og R^y vil opptre 0 til 4 ganger i en gitt utførelsesform.

[0121] Rekursive substituent er et tiltenkt trekk av oppfinnelsen. Fagpersonen innen medisinsk kjemi forstår nytten av slike substituent. I den grad at rekursive substituent er til stede i en utførelse av oppfinnelsen, vil det totale antall bestemmes som angitt ovenfor.

[0122] Det modifierende uttrykk "omtrent" benyttet i sammenheng med en mengde, er inklusive den angitte verdi og har betydningen diktert av sammenhengen (for eksempel innbefattet feilgraden assosiert med målinger av den spesielle størrelse).

[0123] Enhver henvisning til forbindelsene beskrevet heri ifølge oppfinnelsen innbefatter også en henvisning til et fysiologisk akseptabelt salt derav. Eksempler på fysiologisk akseptable salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter salter avledet fra en passende base så som et alkalimetall eller jordalkalimetall (for eksempel Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} og Mg^{2+}), ammonium og NR_4^+ (hvor R er som definer heri). Fysiologisk akseptable salter av et nitrogenatom eller en aminogruppe innbefatter (a) syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer, for eksempel saltsyre, bromsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende, (b) salter dannet med organiske syrer så som for eksempel eddiksyre, oksalsyre, tartarsyre, ravsyre, eplesyre, fumarsyre, glukonsyre, sitronsyre, malinsyre, benzoesyre, isetonsyre, garvesyre, palmitinsyre, algininsyre, polyglutaminsyre, naftalensulfonsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, naftalendisulfonsyre, polygalakturonsyre, malonsyre, sulfosalisylsyre, glykolsyre, 2-hydrokxy-3-naftoat, pamoat, salisylsyre, stearinsyre, ftalsyre, mandelsyre, melkesyre, etansulfonsyre, lysin, arginin, glutaminsyre, glysin, serin, treonin, alanin, isoleusin, leusin og liknende, og (c) salter dannet av elementære anioner for eksempel klor, brom og jod. Fysiologisk akseptable salter av en forbindelse av en hydrokxygruppe innbefatter anionet av nevnte forbindelse i kombinasjon med et passende kation så som Na^+ og NR_4^+ .

[0124] For terapeutisk anvendelse vil salter av aktive ingredienser av forbindelsene ifølge oppfinnelsen være fysiologisk akseptable, dvs. de vil være salter avledet fra en fysiologisk akseptabel syre eller base. Imidlertid kan salter av syrer eller baser som ikke er fysiologisk akseptable, også finne anvendelse for eksempel ved fremstilling eller rensing av

en fysiologisk akseptabel forbindelse. Alle salter, uansett om de er avledet fra en fysiologisk akseptabel syre eller base, ligger innenfor rammen for foreliggende oppfinnelse.

5 **[0125]** Endelig vil det forstås at sammensetningene heri omfatter forbindelser ifølge oppfinnelsen i sin ikke-ioniserte så vel som sin zwitterioniske form, samt kombinasjoner med støkiometriske mengder av vann som i hydrater.

[0126] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eksemplifisert av Formel I-III, kan ha kirale sentere, for eksempel kirale karbon- eller fosforatomer. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter således racemiske blandinger av alle stereoisomerer omfattende enantiomerer, diastereomerer og atropisomerer. I tillegg omfatter forbindelsene ifølge oppfinnelsen anrikede eller adskilte optiske isomerer ved ethvert eller alle asymmetriske, kirale atomer. Med andre ord er de kirale sentere som går frem av figurene, gitt som de kirale isomere eller racemiske blandinger. Både racemiske og diastereomere blandinger, så vel som de individuelle optiske isomerer som er isolert eller syntetisert, i hovedsak fri for sine enantiomere eller diastereomere partnere, er alle innenfor rammen for oppnnelsen. De racemiske blandinger blir separert i sine individuelle, i hovedsak optisk rene isomerer via velkjente teknikker så som for eksempel separasjonen av diastereomere salter som er dannet med optisk aktive hjelpestoffer, for eksempel syrer eller baser, fulgt av omdannelse tilbake til de optisk aktive substanser. I de fleste tilfeller blir de ønskede optiske isomerer syntetisert ved hjelp av stereospesifikke reaksjoner som starter med den passende stereoisomer av det ønskede utgangsmatriale.

[0127] Uttrykket "kiral" viser til molekyler som har egenskapen ikke-overleggbarhet av den speilvendte partner, mens uttrykket "akiral" viser til molekyler som kan overlegge over sin speilvendte partner.

25 **[0128]** Uttrykket "stereoisomerer" viser til forbindelser som har identisk kjemisk sammensetning, men som er forskjellige med hensyn til arrangementet av atomer eller grupper i rommet.

[0129] "Diastereomer" viser til stereoisomerer med to eller flere sentere av kiralitet og hvis molekyler ikke er speilbilder av hverandre. Diastereomerer har forskjellige fysiske egenskaper for eksempel smeltepunkter, kokepunkter, spektralegenskaper og reaktiviteter. Blandinger av diastereomerer kan skilles under høyoppløsnings analytiske prosedyrer så som elektroforese og kromatografi.

[0130] "Enantiomerer" viser til to stereoisomerer av en forbindelse som er ikke-overleggbare speilbilder av hverandre.

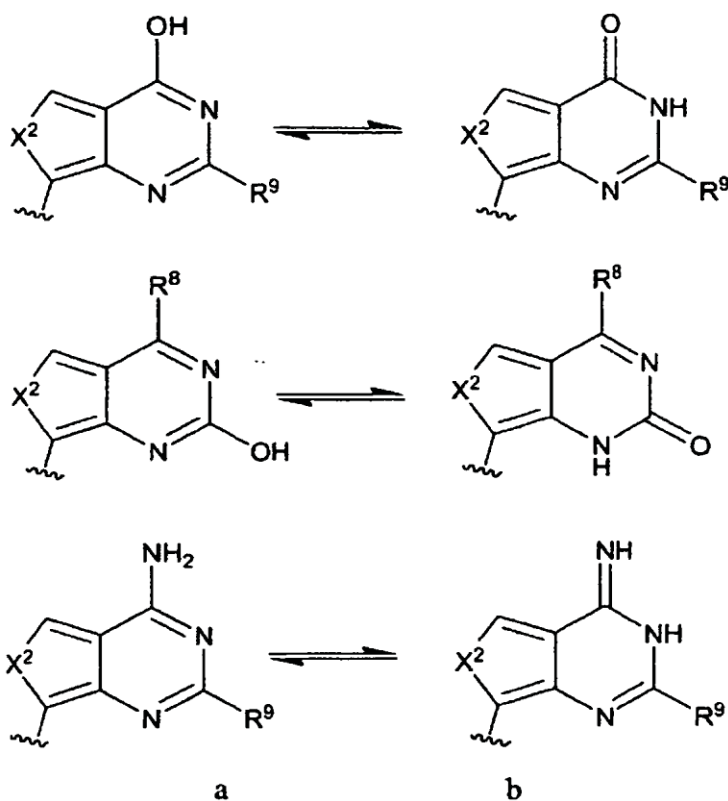
[0131] Stereokjemiske definisjoner og konvensjoner benyttet heri følger generelt S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; og Eliel, E. og Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Mange organiske forbindelser eksisterer i optisk aktive former, dvs. at de har egenskapen å rotere planet av planpolarisert lys. Ved beskrivelse av en optisk aktiv forbindelse blir prefiksene D og L eller R og S brukt for å betegne den absolutte konfigurasjon av molekylet omkring sitt eller sine kirale sentere. Prefiksene d og l, D og L eller (+) og (-) blir benyttet for å betegne rotasjonen av planpolarisert lys av forbindelsen, hvor S, (-) eller l betyr at forbindelsen er levorotatorisk mens en forbindelse med prefiksene R, (+) eller d er dekstrorotatoriske. For en gitt kjemisk struktur er disse stereoisomerer identiske bortsett fra at de er speilbilder av hverandre. En spesifikk stereoisomer kan også nevnes en enantiomer, og en blanding av slike isomerer blir ofte kalt en enantiomer blanding. En 50/50-blanding av enantiomerer nevnes en racemisk blanding eller et racemat, som kan oppstå hvor det ikke har vært noen stereoseleksjon eller stereospesifisitet i en

kjemisk reaksjon eller prosess. Uttrykket "racemisk blanding" og "racemat" viser til en ekvimolar blanding av to enantiomere forbindelser som ikke har optisk aktivitet.

[0132] Hvor enn en forbindelse beskrevet heri blir substituert med flere enn én av samme designerte gruppe, for eksempel "R" eller "R¹", vil det være underforstått at gruppene kan være like eller forskjellige, dvs. at hver gruppe er uavhengig valgt. Bølgelinjer, ~~~~~, indikerer setet for kovalente bindinger til de tilstøtende substrukturer, grupper, enheter eller atomer.

[0133] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også eksistere som tautomere isomerer i visse tilfeller. Selv om kun en delokalisert resonansstruktur kan avbildes, er alle slike former ment å ligge innenfor rammen for oppfinnelsen. For eksempel kan en-amin-tautomerer eksistere for purin-, pyrimidin-, imidazol-, guanidin-, amidin- og tetrazol-systemer, og alle deres mulige tautomere former ligger innenfor rammen for oppfinnelsen.

[0134] Fagpersonen vil forstå at tieno[3,4-d]pyrimidinyl- og furo[3,4-d]pyrimidinyl-heterocyklusene kan eksistere i tautomere former. For eksempel, men ikke som begrensning, kan strukturene (a) og (b) ha ekvivalente tautomere former som vist nedenfor:



[0135] Alle mulige tautomere former av heterocyklusene i alle utførelsesformene som beskrives heri, ligger innenfor rammen for oppfinnelsen.

Metoder for inhibering av HCV-polymerase

[0136] Et annet trekk av oppfinnelsen vedrører metoder for inhibering av aktiviteten av HCV-polymerase, omfattende trinnet å behandle en prøve mistenkt for å inneholde HCV med en sammensetning ifølge oppfinnelsen.

[0137] Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan virke som inhibitorer av HCV-polymerase, som mellomprodukter for slike inhibitorer eller ha andre anvendelser som

beskrevet nedenfor. Inhibitorene vil bindes til steder på overflaten eller i et hulrom av HCV-polymerase som har en geometri som er enestående for HCV-polymerase. Sammensetninger som binder HCV-polymerase, kan binde med varierende grad av reverserbarhet. De forbindelser som binder i hovedsak irreversibelt er ideelle kandidater for anvendelse i denne fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen. Når de en gang er merket, er irreversibelt bindende sammensetninger anvendelige som prober for påvisning av HCV-polymerase. Følgelig angår oppfinnelsen fremgangsmåter for påvisning av HCV-polymerase i en prøve som er mistenkt for å inneholde HCV-polymerase, omfattende trinnene å behandle en prøve som er mistenkt for å inneholde HCV-polymerase, med en sammensetning omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen bundet til en markør; og å observere effekten av prøven på aktiviteten av markøren. Passende markører er velkjent innenfor det diagnostiske felt og omfatter stabile frie radikaler, fluoroforer, radioisotoper, enzymer, kjemiluminescente grupper og kromogener. Forbindelsene heri merkes på konvensjonell måte ved å bruke funksjonelle grupper så som hydroksyl, karboksyl, sulfhydryl eller amino.

[0138] Innenfor sammenhengen av oppfinnelsen omfatter prøver som er mistenkt for å inneholde HCV-polymerase, naturlige eller syntetiske materialer så som levende organismer, vev eller cellekulturer, biologiske prøver så som prøver av biologisk materiale (blod, serum, urin, cerebrospinal væske, tårer, spytt, sikkkel, vevprøver og lignende); laboratorieprøver, matvarer, vann- eller luftprøver, bioproduktprøver så som ekstrakter av celler, spesielt rekombinante celler som syntetiserer et ønsket glykoprotein, og lignende. Typisk vil prøven bli mistenkt for å inneholde en organisme som produserer HCV-polymerase, ofte en patogen organisme så som HCV. Prøver kan foreligge i ethvert medium omfattende vann og blandinger av organisk oppløsningsmiddel og vann. Prøver omfatter levende organismer så som mennesker samt syntetiske materialer så som cellekulturer.

[0139] Behandlingstrinnet ifølge oppfinnelsen omfatter å tilsette sammensetningen ifølge oppfinnelsen til prøven, eller den omfatter å tilsette en forløper for sammensetningen til prøven. Tilsetningstrinnet omfatter enhver tilførselsmetode som beskrevet ovenfor.

[0140], [0141] Om ønsket kan aktiviteten av HCV-polymerase etter tilførsel av sammensetningen, observeres ved enhver metode omfattende direkte og indirekte metoder for påvisning av HCV-polymeraseaktivitet. Kvantitative, kvalitative og semikvantitative metoder for bestemmelse av HCV-polymeraseaktivitet er alle påtenkt. Typisk blir en av undersøkelsesmetodene beskrevet ovenfor anvendt, men enhver annen metode så som observasjon av de fysiologiske egenskaper hos en levende organisme, kan også anvendes.

[0142] Organismer som inneholder HCV-polymerase, omfatter HCV-viruset. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige ved behandling eller forebygging av HCV-infeksjoner i dyr eller mennesker.

[0143] Imidlertid bør det, ved utvelgelse av forbindelser som er i stand til inhibere humane immunsviktvirus, holdes i tankene at resultatene av enzym-assayer ikke behøver å korrelere med cellekulturassayer. Således bør et cellebasert assay være det primære utvelgelsesverktøy.

Screeningtester for HCV-polymeraseinhibitorer.

[0144] Sammensetninger ifølge oppfinnelsen undersøkes for sin inhibitoriske aktivitet mot HCV-polymerase ved enhver av de konvensjonelle teknikker for evaluering av enzymaktivitet. I sammenheng med oppfinnelsen blir typiske sammensetninger først undresøkt for sin inhibering av HCV-polymerase *in vitro*, og sammensetninger som viser

inhibitorisk aktivitet blir så undersøkt for sin aktivitet *in vivo*. Sammensetninger som har *in vitro*-K_i (inhibitoriske konstanter) på mindre enn omtrent 5×10^{-6} M, typisk mindre enn omtrent 1×10^{-7} M og fortrinnsvis mindre enn omtrent 5×10^{-8} M er foretrukket for *in vivo*-anvendelse.

- 5 **[0145]** Nyttige *in vitro*-screeningmetoder er blitt beskrevet i detalj og skal ikke behandles utførlig her. Imidlertid beskriver eksemplene passende *in vitro*-assayer.

Farmasøytiske formuleringer

10 **[0146]** Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formuleres med konvensjonelle bærere og eksipienser som vil velges i samsvar med vanlig praksis. Tabletter vil inneholde eksipienter, glidemidler, fyllstoffer, bindemidler og lignende. Vandige formuleringer fremstilles i steril form og når vil når de er tiltenkt for avlevering ved noe annet enn oral administrasjon, generelt være isotoniske. Alle formuleringer vil valgfritt inneholde eksipienser så som dem som angis i "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Eksipienser omfatter askorbinsyre og andre antioksidanter, gelateringsmidler så som EDTA, 15 karbohydrater så som dekstran, hydroksyalkylcellulose, hydroksyalkylmetylcellulose, stearinsyre og lignende. pH av formuleringene strekker seg fra omtrent 3 til omtrent 12, men er vanligvis omkring 7 til 10.

20 **[0147]** Selv om det er mulig å administrere de aktive bestanddeler alene, kan det være å foretrekke å presentere dem som farmasøytiske formuleringer. Formuleringene ifølge oppfinnelsen, både for veterinærmedisinsk og for human anvendelse, omfatter minst én aktiv ingrediens som definert ovenfor, sammen med én eller flere akseptable bærere for disse samt eventuelt andre terapeutiske ingredienser. Bæreren eller bærerne må være "aksptable" i betydningen av å være kompatible med de andre bestanddelene av formuleringen og fysiologisk ufarlige for mottaker derav.

25 **[0148]** Formuleringene omfatter dem som er egnet for de forutgående administrasjonsruter. Formuleringene kan passende presenteres i enhetsdoseform og kan være fremstilt ved enhver av metodene som er velkjent innen farmasifaget. Teknikker og formuleringer generelt finnes i Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co. Easton, PA). Slike metoder omfatter trinnet å bringe den aktive bestanddel i berøring med bæreren som 30 utgjøres av én eller flere tilleggsingredienser. Generelt fremstilles formuleringene ved å bringe den aktive bestanddel i enhetlig og nær berøring med flyende bærere eller finfordelte faste bærere eller begge deler, og så om nødvendig forme produktet.

35 **[0149]** Formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse som er egnet for oral administrasjon, kan presenteres som atskilte enheter så som kapsler, puter eller tabletter som hver inneholder en på forhånd bestemt mengde av den aktive bestanddel, som et pulver eller granuler, som en oppløsning eller en suspensjon i en vandig eller ikke-vandig væske eller som en flytende olje-i-vann -emulsjon eller flytende vann-i-olje-emulsjon. Den aktive bestanddel kan også administreres som en bolus, elektuaritet eller pasta.

40 **[0150]** En tablett fremstilles ved komprimering eller støping med én eller flere tilleggsingredienser. Sammenpressede tabletter kan fremstilles ved komprimering i en egnet maskin av den aktive bestanddel i en frittflytende form så som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel, smøremiddel, inert fortynningsmiddel, konserveringsstoff, overflateaktivt middel eller dispergeringsmiddel. Støpte tabletter kan dannes ved å støpe i en egnet maskin en blanding av den forpulvrede aktive bestanddel 45 fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. Tablettene kan eventuelt belegges og risses

og formuleres eventuelt slik at de gir langsom og regulert frigjøring av den aktive bestanddel fra disse.

[0151] For infeksjoner i øyet eller andre utvendige vev, for eksempel munnen og huden, blir formuleringene fortrinnsvis påført som en topisk salve eller krem inneholdende den eller de aktive bestanddeler i en mengde av for eksempel 0,075 til 20 vekt% (omfattende aktiv(e) bestanddel(er) i et område mellom 0,1% og 20% i trinn på 0,1% så som 0,6 vekt%, 0,7 vekt% osv.), fortrinnsvis 0,2 til 15 vekt% og mest foretrukket 0,5 til 10 vekt%. Når den aktive bestanddel formuleres i en salve, kan den brukes med en paraffinbasert eller vann-blandbar salvebase. Alternativt kan den eller de aktive bestanddeler formuleres i en krem med en olje-i-vann-krembase.

[0152] Om ønsket kan den vandige fase av krembasen omfatte for eksempel minst 30 vekt% av en polyhydrisk alkohol, dvs. en alkohol som har to eller flere hydroksylgrupper, så som propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyserol og polyetylen glykol (omfattende PEG 400) og blandinger derav. De topiske formuleringer kan om ønsket omfatte en forbindelse som øker absorpsjonen eller penetrasjonen av den aktive bestanddel gjennom huden eller andre angrepne områder. Eksempler på slike dermale penetrasjonsforsterkere omfatter dimetylsulfoksid og relaterte analoger.

[0153] Oljefasen av emulsjonen ifølge foreliggende oppfinnelse kan være sammensatt av kjente ingredienser på kjent måte. Mens fasen kan omfatte kun én emulgator (ellers kjent som en emulgent), er det ønskelig at den omfatter en blanding av minst én emulgator med en fett eller en olje eller med både en fett og en olje. Fortrukket brukes en hydrofil emulgator sammen med en lipofil emulgator som virker som en stabilisator. Det er også foretrukket å inkludere både en olje og en fett. Sammen danner emulgatoren(e) med eller uten stabilisator(er) den såkalte emulgerende voks, og voksen sammen med oljen og fettene utgjør den såkalte emulgerende salvebase som danner den oljedispergerte fase av kremformuleringene.

[0154] Emulgatorer og emulsjonsstabilisatorer som er egnet for anvendelse i formuleringen ifølge oppfinnelsen, omfatter Tween[®] 60, Span[®] 80, cetostearylalkohol, benzylalkohol, myristylalkohol, glyceryl-monostearat og natriumlaurylsulfat.

[0155] Valget av passende oljer eller fett for formuleringen baserer seg på det å oppnå de ønskede kosmetiske egenskaper. Kremen bør fortrinnsvis være et ikke-fettaktig, ikke-fargende og vaskbart produkt med egnet konsistens for å unngå lekkasje fra tuber eller andre beholdere. Rette eller forgrenede mono- eller dibasiske alkylestere så som diisoadipat, isocetylstearat, propylenglykoldiester av kokosnøttfettsyrer, isopropylmyristat, decyloleat, isopropylpalmitat, butylstearat, 2-etylheksylpalmitat eller en blanding av forgrenede kjedeestere kjent som Crodamol CAP kan brukes, hvor de siste tre fortrinnsvis er estere. Disse kan brukes alene eller i kombinasjon avhengig av de ønskede egenskaper. Alternativt brukes lipider med høyt smeltepunkt så som hvit myk parafin og/eller flytende parafin eller andre mineraloljer.

[0156] Farmasøytiske formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en kombinasjon ifølge oppfinnelsen sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser og eventuelt andre terapeutiske midler. Farmasøytiske formuleringer inneholdende den aktive bestanddel kan foreligge i enhver form som er egnet for den tiltenkte administrasjonsmetode. For oralt bruk for eksempel, kan tablett, drasjee, sugetablett, vann- eller oljeemulsjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, siruper eller eliksirer fremstilles. Sammensetninger ment for oralt bruk kan fremstilles i henhold til enhver kjent metode innen faget for fremstilling av

farmasøytiske sammensetninger, og slike sammensetninger kan inneholde ett eller flere midler omfattende søtstoffer, smaksstoffer, fargestoffer og konserveringsmidler for å tilveiebringe et smakelig preparat. Tabletter inneholdende den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable eksipienter som er egnet for fremstilling av tabletter, er akseptable. Disse eksipienter kan for eksempel være inerte fortynningsmidler så som kalsium- eller natriumkarbonat, laktose, kalsium- eller natriumfosfat, granulerende og desintegrerende midler så som maisstivelse eller algininsyre; bindemidler så som stivelse, gelatin eller akasie og smøremidler så som magnesiumstearat, stearinsyre eller talk. Tabletter kan være ubelagt eller kan være belagt ved kjente teknikker omfattende mikroinnkapsling for å forsinke desintegrasjon og absorpsjon i fordøyelseskanalen og derved gi en vedvarende virkning over en lengre periode. For eksempel kan det benyttes et tidsforsinkende materiale så som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat alene eller med en voks.

[0157] Formuleringer for oral bruk kan også presenteres som harde gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med et inert fast fortynningsmiddel, for eksempel kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med vann eller et oljemedium så som peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

[0158] Vandige suspensjoner ifølge oppfinnelsen inneholder de aktive materialer i blanding med eksipienser som er egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike eksipienter omfatter et suspensjonsmiddel så som natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, tragakantgummi og akasiegummi og dispergerende eller fuktende midler så som et naturlig forekommende fosfatid (for eksempel lecitin), et kondenseringsprodukt av et alkyleneoksid med en fettsyre (for eksempel polyoksyetylenstearat), et kondensasjonsprodukt av etyleneoksid med en langkjedet alifatisk alkohol (for eksempel heptadkaetylenoksyacetanol), et kondensasjonsprodukt av etyleneoksid med en partiell ester avledet fra en fettsyre og et heksitolanhydrid (for eksempel polyoksyetylenorbitanmonooleat). De vandige suspensjoner kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler så som etyl- eller n-propyl-p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargestoffer, ett eller flere smaksstoffer og ett eller flere søtstoffer så som sukrose eller sakkarin.

[0159] Oljesuspensjoner kan formuleres ved å suspendere den aktive bestanddel i en vegetabilsk olje så som arachisolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i en mineralolje så som flytende parafin. De orale suspensjoner kan inneholde et fortykningsmiddel så som bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsstoffer så som dem som ble angitt ovenfor, og smaksstoffer kan tilsettes for å gi et smakelig preparat. Disse sammensetninger kan konserveres ved tilsetning av en antioksidant så som askorbinsyre.

[0160] Dispergerbare pulvere og granuler ifølge oppfinnelsen som er egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann, gir den aktive bestanddel i blanding med et dispergerende eller fuktende middel, et suspenderende middel og ett eller flere konserveringsmidler. Passende dispergerende eller fuktende midler og suspenderende midler er eksemplifisert ved dem beskrevet ovenfor. Ytterligere eksipienser, for eksempel søtende, smaksgivende og fargende midler, kan også foreligge.

[0161] De farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også foreligge i form av olje-i-vann-emulsjoner. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje så som olivenolje eller arachisolje, en mineralolje så som flytende parafin eller en blanding av disse. Passende emulgeringsmidler omfatter naturlig forekommende gummier så som akasiagummi og tragakantgummi, naturlig forekommende fosfatider så som soyabønne-lecitin, estere eller

partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider så som sorbitanmonooleat samt kondensasjonsprodukter av disse partielle estere med etylenoksid så som polyoksyetylensorbitanmonooleat. Emulsjonen kan også inneholde søtende og smaksgevende midler. Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsstoffer så som glyserol, sorbitol eller 5 sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et emulgeringsmiddel, et konserveringsmiddel, et smaksgevende eller et fargegevende middel.

[0162] De farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan foreligge i form av et sterilt injiserbart preparat så som en steril injiserbar vandig eller oljebasert suspensjon. Suspensjonen kan formuleres i henhold til kjent teknikk ved å bruke de passende 10 dispergerende eller fuktende midler som ble nevnt ovenfor. Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar oppløsning eller suspensjon i et ikke-toksisk farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel så som en oppløsning av 1,3-butandiol eller fremstilt som et frysetørket pulver. Blant de akseptable vehikler og oppløsningsmidler som kan benyttes er vann, Ringer's oppløsning og isoton 15 natriumkloridoppløsning. I tillegg kan sterile fikserte oljer passende benyttes som et oppløsningsmiddel eller suspenderende medium. For dette formålet kan enhver nøytral fiksert olje brukes, omfattende syntetiske mono- eller diglycerider. I tillegg kan fettsyrer så som oleinsyre likeledes brukes ved fremstilling av injiserbare preparater.

[0163] Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærer materialet for å 20 gi en enkelt doseringsform, vil variere avhengig av verten som behandles og den spesielle administrasjonsmetode. For eksempel kan en tidsfrigjørende formulering tiltenkt for oral administrasjon til mennesker, inneholde omtrent 1 til 1000 mg aktiv materialforbindelse med en riktig og passende mengde av bærer materiale som kan variere fra omtrent 5 til omtrent 95% av den totale sammensetning (vekt/vekt). Den farmasøytiske sammensetning kan 25 fremstilles slik at det oppnås lett målbare mengder for administrasjon. For eksempel kan en vandig oppløsning tiltenkt intravenøs infusjon inneholde fra omtrent 3 til 500 µg av den aktive bestanddel per milliliter oppløsning slik at det kan finne sted infusjon av et passende volum ved en hastighet på omkring 30 ml/time.

[0164] Formuleringer som er egnet for topisk administrasjon til øyet omfatter også 30 øyedråper hvor den aktive bestanddel er oppløst eller suspendert i en passende bærer, spesielt et vandig oppløsningsmiddel for den aktive bestanddel. Den aktive bestanddel foreligger fortrinnsvis i slike formuleringer i en konsentrasjon på 0,5 til 20 vekt%, fortrinnsvis 0,5 til 10 vekt% og spesielt omtrent 1,5 vekt%.

[0165] Formuleringer som er egnet for topisk administrasjon i munnen, omfatter 35 sugetabletter omfattende den aktive bestanddel i en smakssatt basis, vanligvis sukrose og akasia eller tragakant; pastiller omfattende den aktive bestanddel i en inert basis så som gelatin og glycerin, eller sukrose og akasia; og munnskyll omfattende den aktive bestanddel i en passende flytende bærer.

[0166] Formuleringer for rektal administrasjon kan presenteres som et 40 suppositorium med en passende base omfattende for eksempel kokossmør eller et salisylat.

[0167] Formuleringer som er egnet for intrapulmonal eller nasal administrasjon, har en partikkelstørrelse for eksempel i området 0,1 til 500 mikroner, så som 0,5, 1, 30, 35 osv., som administreres ved rask inhalering gjennom nesepassasjen eller ved inhalering gjennom 45 munnen for å nå alveolesekkene. Passende formuleringer omfatter vandige eller oljebaserte oppløsninger av den aktive bestanddel. Formuleringer som er egnet for aerosol eller tørrpulver-administrasjon, kan fremstilles i henhold til konvensjonelle metoder og kan

avleveres med andre terapeutiske midler så som forbindelser tidligere benyttet ved behandling eller forebygging av HCV-infeksjoner som beskrevet nedenfor.

[0168] Formuleringer som er egnet for vaginal administrasjon kan presenteres som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer som i tillegg til den aktive bestanddel, inneholder slike bærere som er kjent innen faget for å være passende.

[0169] Formuleringer som er egnet for parenteral administrasjon omfatter vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsoppløsninger som kan inneholde antioksidanter, buffere, baktριοstatika og oppløste materialer som gjør formuleringene isotone med blodet hos den tiltenkte mottaker, samt vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan omfatte suspensjonsmidler og fortykningsmidler.

[0170] Formuleringene presenteres i enhetsdose- eller flerdose-beholdere, for eksempel forseglede ampuller eller perler, og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som kun krever tilsetning av den sterile flytende bærer, for eksempel vann for injeksjon, umiddelbart før bruk. Eksempler på injeksjonsoppløsninger og suspensjoner fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter av den typen som er beskrevet tidligere. Foretrukne enhetsdoseformuleringer er slike som inneholder en daglig dose eller daglig enhetsunderdose som heri forklart ovenfor, eller en passende andel derav, av den aktive bestanddel.

[0171] Det vil forstås at i tillegg til ingrediensene som er spesielt nevnt ovenfor, kan formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatte andre midler som er konvensjonelle innen faget med hensyn til den aktuelle type av formulering, for eksempel kan de som er egnet for oral administrasjon omfatte smaksgivende midler.

[0172] Oppfinnelsen tilveiebringer videre sammensetninger for veterinærmedisinsk bruk omfattende minst én aktiv bestanddel som definert ovenfor, sammen med en veterinærmedisinsk bærer for denne.

[0173] Veterinærmedisinske bærere er materialer som er egnet for formålet å administrere sammensetningen og kan være faste, flytende eller gassformede materialer som ellers er inerte eller akseptable innen det veterinærmedisinske felt og er kompatible med den aktive bestanddel. Disse veterinærmedisinske sammensetninger kan administreres oralt, parenteralt eller via enhver annen ønsket rute.

[0174] Forbindelser ifølge oppfinnelsen er nyttige for å gi farmasøytiske formuleringer med regulert frigivning, som som aktiv ingrediens inneholder én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen ("regulert frigivningsformuleringer"), hvor frigivningen av den aktive ingrediens begrenses og reguleres for å gi en mindre hyppig dosering eller for å forbedre den farmakokinetiske eller toksisitetsprofilen av en gitt aktiv ingrediens.

[0175] Den effektive dose av aktiv ingrediens avhenger minst av naturen av tilstanden som behandles, toksisiteten, om forbindelsen brukes profylaktisk (lavere doser) eller mot en aktiv viral infeksjon, avleveringsmetoden og den farmasøytiske formulering, og vil bestemmes av legen ved bruk av konvensjonelle doseøkingsstudier. Den kan forventes å være fra omtrent 0,0001 til omtrent 100 mg/kg kroppsvekt per dag, mer typiske fra omtrent 0,1 til omtrent 5 mg/kg kroppsvekt per dag, mest typisk fra omtrent 0,05 til omtrent 0,5 mg/kg kroppsvekt per dag. For eksempel vil den daglige kandidatdose for et voksent menneske på omtrent 70 kg kroppsvekt ligge i området fra 1 mg til 1000 mg, foretrukket mellom 5 mg og 500 mg, og kan ta form av enkle eller multiple doser.

Administrasjonsruter

[0176] Én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen (heri nevnt de aktive bestanddeler) administreres ved enhver rute som er passende for den tilstanden som behandles. Passende ruter omfatter oral, rektal, nasal, topisk (omfattende bukkal og sublingual), vaginal og parenteral (omfattende subkutan, intramuskulær, intravenøs, intradermal, intratekal og epidural) og lignende. Det vil forstås at den foretrukne rute kan variere med for eksempel tilstanden hos mottaker. En fordel med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er at de er oralt biotilgjengelige og kan doseres oralt.

Kombinasjonsterapi

[0177] Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også brukes i kombinasjon med andre aktive ingredienser. Foretrukket er de andre aktive terapeutiske ingredienser eller midler interferoner, ribavirin eller dennes analoger, HCV-NS3-proteaseinhibitorer, alfa-glukosidase I-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, nukleoside eller nukleotide inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV-NS5A-inhibitorer, TLR-7-agonister, cyklofilininhibitorer, HCV-IRES-inhibitorer, farmakokinetiske forsterkere og andre medikamenter for behandling av HCV eller blandinger derav. Kombinasjoner av forbindelser med formel **I-III** velges typisk basert på tilstanden som skal behandles, kryss-reaktiviteter av ingrediensene og farmako-egenskapene av kombinasjonen. For eksempel når en infeksjon behandles (f.eks. HCV), kombineres sammensetningene ifølge oppfinnelsen med andre aktive terapeutiske midler (så som dem beskrevet heri).

Passende aktive terapeutiske midler som kan kombineres med forbindelsene med formel **I-III** kan for eksempel omfatte interferoner, f.eks. pegylert rIFN-alfa 2b, pegylert rIFN-alfa 2a, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, konsensus IFN alfa, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, pegylert IFN-beta, oral interferon alfa, feron, reafteron, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega med DUROS og albuferon; ribavirin-analoger, f.eks. rebetol, copegus, VX-497 og viramidin (taribavirin); NS5a-inhibitorer, f.eks. A-831, A-689 og BMS-790052; NS5b polymerase-inhibitorer, f.eks. NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 og XTL-2125; NS3-proteaseinhibitorer, f.eks. SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 og BILN-2065; alfa-glukosidase 1-inhibitorer, f.eks. MX-3253 (celgosivir) og UT-231B; hepatobeskyttende midler, f.eks. IDN-6556, ME 3738, MitoQ, og LB-84451; ikke-nukleoside inhibitorer av HCV, f.eks. benzimidazolderivater, benzo-1,2,4-tiadiazinderivater og fenylalaninderivater og andre medikamenter for behandling av HCV, f.eks. zadaxin, nitazoxanid (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 og NIM811.

[0179] I enda en annen utførelsesform beskriver foreliggende søknad farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav, i kombinasjon med minst ett ytterligere terapeutisk middel samt en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

[0180] I henhold til foreliggende oppfinnelse kan det terapeutiske middel som brukes i kombinasjon med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, være ethvert middel som har en terapeutisk effekt når det brukes i kombinasjon med forbindelsen ifølge

foreliggende oppfinnelse. For eksempel kan det terapeutiske middel som brukes i kombinasjon med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, være interferoner, ribavirin eller dets analoger, HCV-NS3-proteaseinhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, nukleoside eller nukleotide inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, HCV-NS5A inhibitorer, TLR-7-agonister, cyklofilininhibitorer, HCV-IRES-inhibitorer, farmakokinetiske forsterkere og andre medikamenter for behandling av HCV eller blandinger derav.

[0181] I en annen utførelse tilveiebringer foreliggende søknad farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav i kombinasjon med minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av pegylert rIFN-alfa 2b, pegylert rIFN-alfa 2a, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, konsensus IFN alfa, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, pegylert IFN-beta, oral interferon alfa, feron, reafteron, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega med DUROS, albuferon, rebetol, copegus, VX-497, viramidin (taribavirin), A-831, A-689, NM-283, valopicitabin, 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 og BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, og LB-84451, benzimidazol-derivater, benzo-1,2,4-tiadiazin-derivater og fenyalanin-derivater, 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 og NIM811 samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel eller eksipient.

[0182] I enda en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende søknad et farmasøytisk kombinasjonsmiddel omfattende:

- a) en første farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en ester derav; og
- b) en andre farmasøytisk sammensetning omfattende minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen omfattende HIV-protease-inhiberende forbindelser, HIV-ikke-nukleoside inhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleoside inhibitorer for revers transkriptase, HIV-nukleotide inhibitorer for revers transkriptase, HIV-integraseinhibitorer, gp41-inhibitorer, CXCR4-inhibitorer, gp120-inhibitorer, CCR5-inhibitorer, interferoner, ribavirin-analoger, NS3-proteaseinhibitorer, NS5a-inhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV samt andre medikamenter for behandling av HCV, og kombinasjoner derav.

[0183] Kombinasjoner av forbindelsene med formel **I-III** og ytterligere aktive terapeutiske midler kan velges til å behandle pasienter infisert med HCV og andre tilstander så som HIV-infeksjoner. Følgelig kan forbindelsene med formel **I-III** kombineres med én eller flere forbindelser som kan brukes til behandling av HIV, f.eks. HIV protease-inhiberende forbindelser, HIV ikke-nukleoside inhibitorer av revers transkriptase, HIV nukleoside inhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleotide inhibitorer av revers transkriptase, HIV-integraseinhibitorer, gp41-inhibitorer, CXCR4-inhibitorer, gp120-inhibitorer, CCR5-inhibitorer, interferoner, ribavirin-analoger, NS3-proteaseinhibitorer, NS5a-inhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV og andre medikamenter til behandling av HCV.

[0184] Mer spesielt kan én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kombineres med én eller flere forbindelser valgt fra gruppen omfattende 1) HIV-

proteaseinhibitorer, f.eks. 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, og GW640385X, DG17, PPL-100, 2) en HIV-ikke-nukleosid inhibitor av revers transkriptase, f.eks. capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+)-calanolid A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 og TMC-120, TMC-278 (rilpivirin), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) en HIV-nukleosid inhibitor av revers transkriptase, f.eks. zidovudin, emtricitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvucitabin, alovudin, MIV-210, racivir (δ -FTC), D-d4FC, emtricitabin, fosfazid, fozivudintidoxil, fosalvudintidoxil, apricitabin (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudin, abacavir + lamivudin + zidovudin, zidovudin + lamivudin, 4) en HIV-nukleotid inhibitor av revers transkriptase, f.eks. tenofovir, tenofoviridisoproxil fumarat + emtricitabine, tenofoviridisoproxilfumarat + emtricitabin + efavirenz, og adefovir, 5) en HIV-integrase inhibitor, f.eks. curcumin, derivater av curcumin, chicorinsyre, derivater av chicorinsyre, 3,5-dikaffeoylkininsyre, derivater av 3,5-dikaffeoylkininsyre, aurintrikarboksylysyre, derivater av aurintrikarboksylysyre, kaffeinsyrephenetylester, derivater av kaffeinsyrephenetylester, tyrfostin, derivater av tyrfostin, quercetin, derivater av quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, og L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) en gp41-inhibitor, f.eks. enfuvirtid, sifuvirtid, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX og REP 9, 7) en CXCR4-inhibitor, f.eks. AMD-070, 8) en inntrengningsinhibitor, f.eks. SP01A, TNX-355, 9) en gp120-inhibitor, f.eks. BMS-488043 og BlockAide/CR, 10) en G6PD- og NADH-oksidase-inhibitor, f.eks. immunitin, 10) en CCR5-inhibitor, f.eks. aplaviroc, vicriviroc, NCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 og maraviroc, 11) et interferon, f.eks. pegylert rIFN-alfa 2b, pegylert rIFN-alfa 2a, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, konsensus IFN alfa, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, pegylert IFN-beta, oral interferon alfa, feron, reafeon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + aktimmun, IFN-omega med DUROS og albuferon, 12) ribavirinanaloger, f.eks. rebetol, copegus, VX-497 og viramidin (taribavirin) 13) NS5a-inhibitorer, f.eks. A-831, A-689 og BMS-790052, 14) NS5b-polymeraseinhibitorer, f.eks. NM-283, valopicitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 og XTL-2125, 15) NS3-protease-inhibitorer, f.eks. SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 og BILN-2065, 16) alfa-glukosidase 1-inhibitorer, f.eks. MX-3253 (celgosivir) og UT-231B, 17) hepatobeskyttende midler f.eks. IDN-6556, ME 3738, MitoQ og LB-84451, 18) ikke-nukleoside inhibitorer av HCV, f.eks. benzimidazolderivater, benzo-1,2,4-tiadiazinderivater og fenylalaninderivater, 19) andre medikamenter til behandling av HCV, f.eks. zadaxin, nitazoxanid (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 og NIM811, 19) farmakokinetiske forsterkere, f.eks. BAS-100 og SPI452, 20) RNase H-inhibitorer, f.eks. ODN-93 og ODN-112, 21) andre anti-HIV-midler, f.eks. VGV-1, PA-457 (bevrimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007 levert samtidig i en kombinert formulering; (2) levert ved alternering eller parallelt som separate formuleringer; eller (3) ved et annet regime. Når de tilføres i alternerende terapi, kan en synergistisk effekt oppnås når forbindelsene administreres eller tilføres sekvensielt, f.eks. i separate tabletter, piller eller kapsler, eller ved forskjellige injiseringer i separate sprøyter.

Generelt administreres, under alternerende terapi, en effektiv dose av hver aktive bestanddel sekvensielt, dvs. serielt, mens i man i kombinasjonsterapi administrerer effektive doser av to eller flere aktive bestanddeler sammen. En synergistisk anti-viral effekt betegner en antiviral effekt som er større enn de forutsagte rent additive effekter av de individuelle forbindelser i kombinasjonen

5 **[0185]** I enda en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i metoder for å inhibere HCV-polymerase i en celle, omfattende: å bringe en celle som er infisert med HCV, i berøring med en virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav, hvorved HCV-polymerase inhiberes.

10 **[0186]** I enda en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i metoder for å inhibere HCV-polymerase i en celle, omfattende: å bringe en celle som er infisert med HCV, i berøring med en virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvate og/eller en ester derav, og minst ett ytterligere aktivt terapeutisk middel, hvorved HCV-polymerase inhiberes.

15 **[0187]** I enda en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i metoder for å inhibere HCV-polymerase i en celle, omfattende: å bringe en celle som er infisert med HCV, i berøring med en virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav, og minst ett ytterligere aktivt terapeutisk middel valgt fra gruppen omfattende interferoner, ribavirin eller dets analoger, HCV-NS3-proteaseinhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, nukleoside eller nukleotide inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, HCV-NS5A-inhibitorer, TLR-7-agonister, cyklofilininhibitorer, HCV-IRES-inhibitorer, farmakokinetiske forsterkere og andre legemidler for behandling av HCV eller blandinger derav.

20 **[0188]** I enda en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for å behandle HCV i en pasient, omfattende: å administrere til pasienten en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav.

25 **[0189]** I enda en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for å behandle HCV i en pasient, omfattende: å administrere til pasienten en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav, og minst ett ytterligere aktivt terapeutisk middel, hvorved HCV-polymerase inhiberes.

30 **[0190]** I enda en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for å behandle HCV i en pasient, omfattende: å administrere til pasienten en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav, og minst ett ytterligere aktivt terapeutisk middel valgt fra gruppen omfattende interferoner, ribavirin eller dets analoger, HCV-NS3-proteaseinhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, nukleoside eller nukleotide inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, HCV-NS5A-inhibitorer, TLR-7-agonister, cyklofilininhibitorer, HCV-IRES-inhibitorer, farmakokinetiske forsterkere og andre legemidler for behandling av HCV eller blandinger derav.

45

[0191] I enda en annen utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav, for fremstilling av et legemiddel for å behandle en HCV-infeksjon i en pasient.

5 **Metabolitter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen**

[0192] Innen rammen for foreliggende oppfinnelse faller også *in vivo*-metabolske produkter av forbindelsene beskrevet heri, i den grad slike produkter er nye og ikke innlysende i forhold til den tidligere teknikk. Slike produkter kan f.eks. stamme fra oksidasjon, reduksjon, hydrolyse, amidering, forestring og lignende av den administrerte forbindelse, primært grunnet enzymatiske prosesser. Følgelig omfatter oppfinnelsen nye og ikke innlysende forbindelser som dannes ved en prosess omfattende å bringe en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i berøring med et pattedyr over en tidsperiode som er tilstrekkelig til å gi et metabolsk produkt derav. Slike produkter blir typisk identifisert ved å fremstille en radiomerket (f.eks. ^{14}C eller ^3H) forbindelse ifølge oppfinnelsen, administrere denne parenteralt i en påvisbar dose (f.eks. større enn omtrent 0,5 mg/kg) til et dyr så som rotte, mus, marsvin, ape eller menneske, la det gå tilstrekkelig lang tid til at metabolisering skal kunne finne sted (typisk omtrent 30 sekunder til 30 timer) og isolere dets konverteringsprodukter fra urin, blod eller andre biologiske prøver. Disse produkter er lette å isolere siden de er merket (andre blir isolert ved anvendelse av antistoffer som er i stand til å binde epitoper som overlever i metabolitten). Metabolittstrukturene bestemmes på konvensjonell måte, f.eks. ved MS- eller NMR-analyse. Generelt foretas analyse av metabolitter på samme måte som konvensjonelle medikamentmetabolismestudier som er velkjent innen faget. Omdannelsesproduktene kan, så lenge de ikke eller finnes *in vivo*, brukes i diagnostiske assayer for terapeutisk dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, selv om de ikke har noen HCV-polymeraseinhibitorisk aktivitet i seg selv.

[0193] Fremgangsmåter og metoder for bestemmelse av stabiliteten av forbindelser i kunstige fordøyelseskannalsekreter er kjent. Forbindelser defineres heri som stabile i fordøyelseskannalen hvis mindre enn 50 molprosent av de beskyttede grupper avblokkeres i kunstig tarm- eller magesaft ved inkubering i 1 time ved 37°C . Det at forbindelsene er stabile i fordøyelseskannalen, betyr ikke i seg selv at de ikke kan hydrolyseres *in vivo*. Prodrogene ifølge oppfinnelsen vil typisk være stabile i fordøyelsessystemet, men kan i stor grad hydrolyseres til det opprinnelige medikament i fordøyelseslumen, lever eller et annet metabolsk organ eller i celler generelt.

Eksempler

[0194] Det brukes visse forkortelser og akronymer ved beskrivelse av de eksperimentelle detaljer. Selv om fagpersonen vil forstå de fleste av disse, inneholder tabell 1 en liste over mange av disse forkortelser og akronymer.

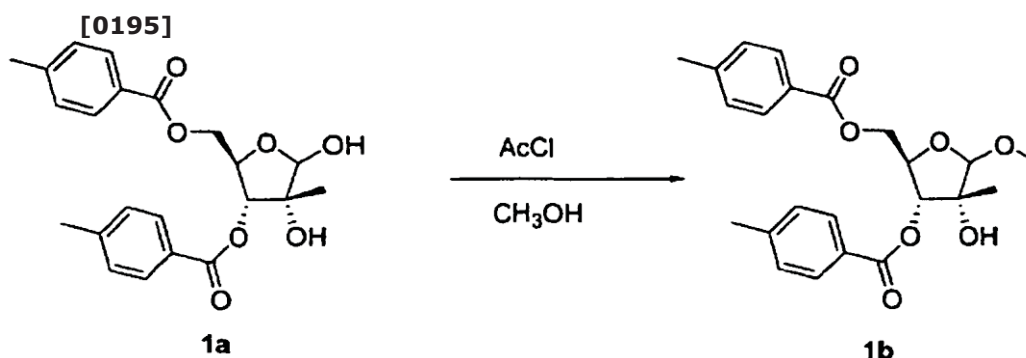
Tabell 1. Liste over forkortelser og akronymer

Forkortelse	Betydning
AIBN	2,2-azobis(2-metylpropionitril)
Bn	benzyl
BnBr	benzylbromid
BSA	bis(trimetylsilyl)acetamid
BzCl	benzoylklorid
CDI	karbonyldiimidazol

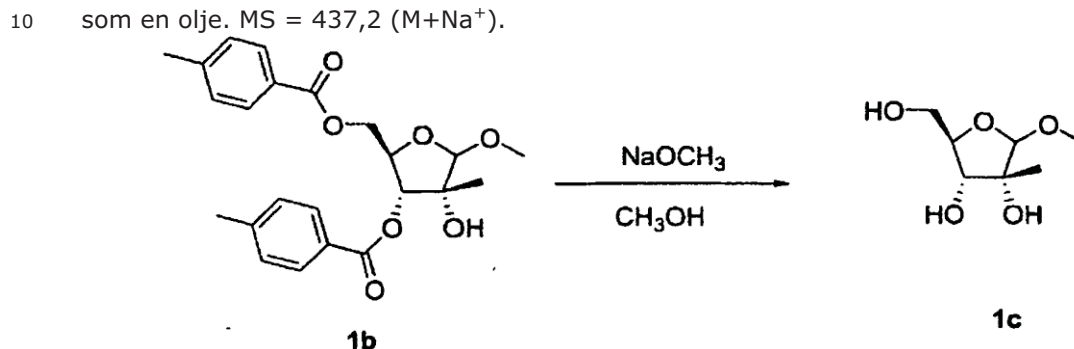
Forkortelse	Betydning
DABCO	1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan
DBN	1,5-diazabicydo[4,3,0]nonen-5
Ac ₂ O	eddiksyreanhydrid
DBU	1,5-diazabicyklo[5,4,0]undecen-5
DCA	dikloracetamid
DCC	dicykloheksylkarbodiimid
DCM	diklorometan
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DME	1,2-dimetoksyetan
DMTCI	dimetoksytritylklorid
DMSO	dimetylsulfoksid
DMTr	4,4-dimetoksytrityl
DMF	dimetylfomamid
EtOAc	etylacetat
ESI	elektrosprayjonisering
HMDS	heksametyldisilazan
HPLC	høytrykks væskekromatografi
LDA	litiumdiisopropylamid
LRMS	lavopløsnings massspektrum
mCPBA	meta-klorperbenzoesyre
MeCN	acetonitril
MeOH	metanol
MMTC	monometoksytritylklorid
m/z eller m/e	masse-til-ladning-forhold
MH ⁺	masse pluss 1
MH ⁻	masse minus 1
MsOH	metansulfonsyre
MS eller ms	massespektrum
NBS	N-bromsuksinimid
rt eller r.t.	romtemperatur
TBAF	tetrabutylammoniumfluorid
TMSCI	klortrimetylsilan
TMSBr	bromtrimetylsilan
TMSI	jodtrimetylsilan
TEA	trietylamin
TBA	tributylamin
TBAP	tributylammoniumpyrofosfat
TBSCI	t-butyltrimetylsilylklorid
TEAB	trietylammmoniumbikarbonat
TFA	trifluoreddiksyre
TLC eller tlc	tynnsjiktskromatografi
Tr	trifenylmetyl
Tol	4-metylbenzoyl
δ	deler per million nedfelts fra tetrametylsilan

Fremstilling av forbindelser

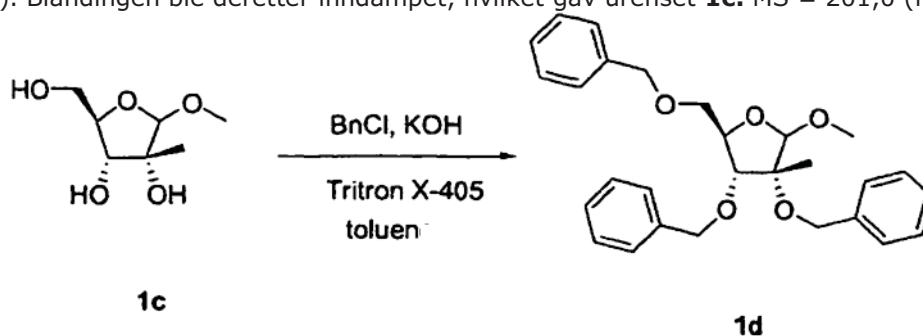
Forbindelse 1



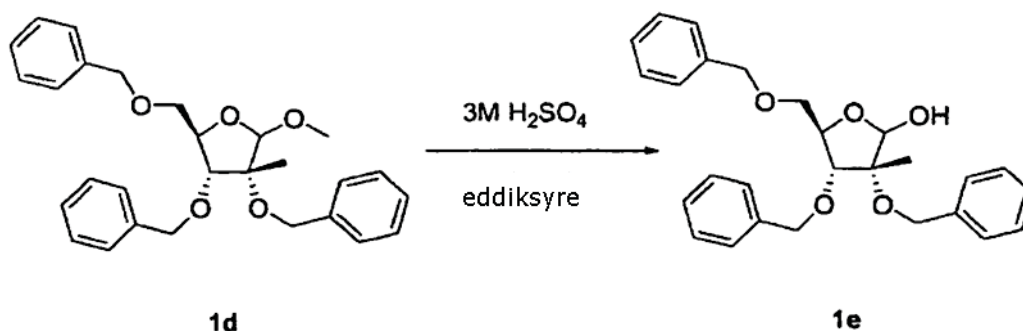
- 5 **[0196]** Til en oppløsning av **1a** (22,0 g, 54,9 mmol, fremstilt i henhold til prosedyrene som beskrives i J.O.C., 2004, 6257) i metanol (300 mL) tilsatte man dråpevis acetylklorid (22 mL) ved 0°C ved bruk av en dryppetrakt i løpet av 30 min. og omrørte deretter ved romtemperatur i 16 h. Blandingen ble inndampet, gjenoppløst i etylacetat (400 mL), vasket med iskald 2 N NaOH og inndampet til tørrhet, hvilket gav urensset metyleter **1b** som en olje. MS = 437,2 (M+Na⁺).



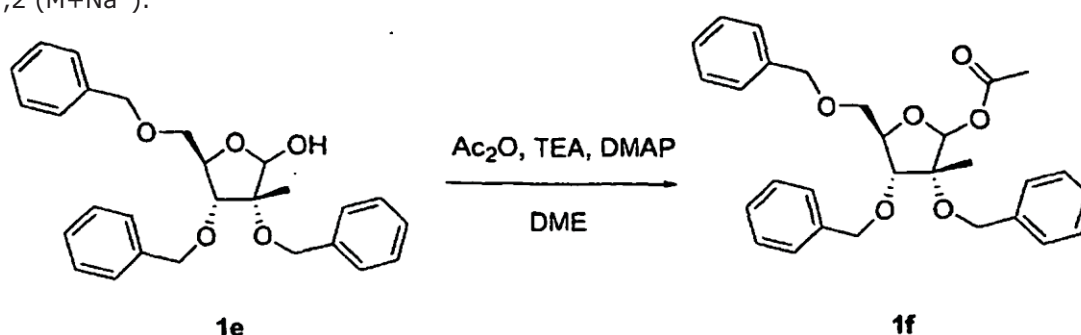
- 15 **[0197]** Til en oppløsning av **1b** (erholdt fra forrige trinn) i metanol (300 mL) tilsatte man 0,5 M natriummetoksidoppløsning i metanol (20 mL, 10 mmol) og omrørte i 16 h ved romtemperatur. Reaksjonen ble stanset med 4,0 N HCl-oppløsning i dioksan (2,5 mL, 10 mmol). Blandingen ble deretter inndampet, hvilket gav urensset **1c**. MS = 201,0 (M+Na⁺).



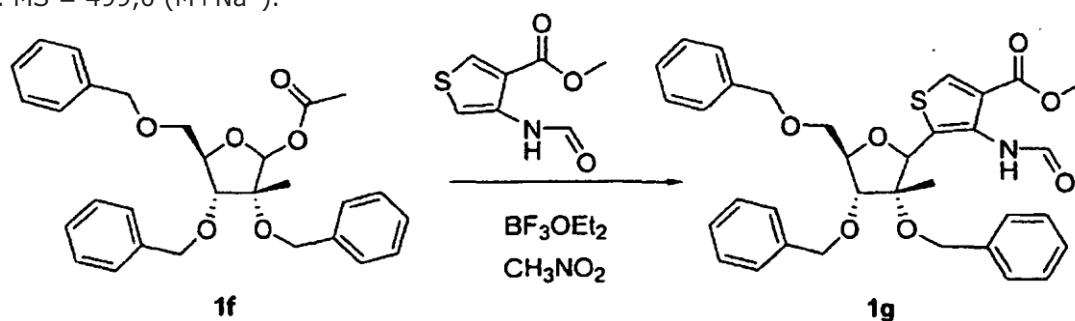
- 20 **[0198]** En blanding av **1c** (erholdt fra forrige trinn), Triton X-405 (70% i vann, 6,0 g), 50% KOH (i vann, 85 g) i toluen (500 mL) ble varmet opp til tilbakekøpstemperaturen med en Dean-Stark-felle koblet til. Etter innsamling av ca. 25 ml vann i løpet av 1h, tilsatte man benzylklorid (33 g, 260 mmol) og fortsatte oppvarmingen under tilbakekøp under omrøring i 16 h. Blandingen ble deretter avkjølt og fordelt mellom etylacetat (400 mL) og vann (300 mL). Det organiske sjikt ble vasket med vann (300 mL) og inndampet. Residuet ble rensset ved kiselgel-kolonnekromatografi (~20% EtOAc/heksan), hvilket gav metyleteren **1d** som en olje (22,0 g, 89% i tre trinn). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).
- 25



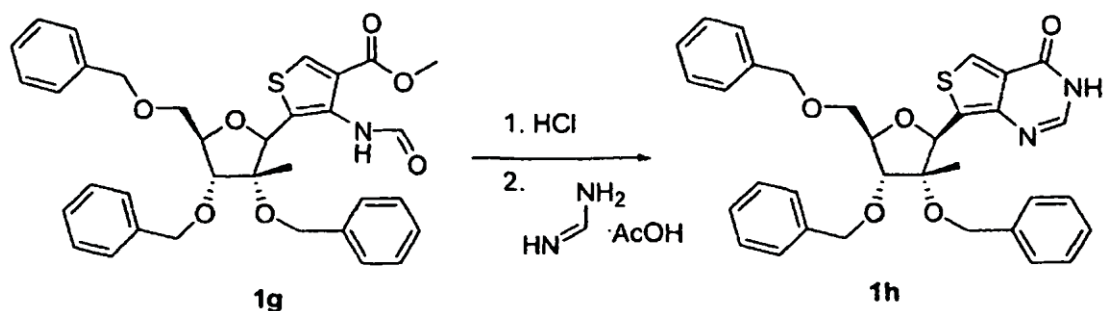
[0199] Til en oppløsning av **1d** (22,0 g, 49,0 mmol) i eddiksyre (110 mL) tilsatte man ~3 M svovelsyre (fremstilt ved å blande 4,8 g konsentrert svovelsyre med 24 mL vann) og rørte om ved 70°C i 8 h. Blandingen ble inndampet til et volum på ~20 mL og fordelt mellom etylacetat og iskald 2N NaOH. Etylacetatsjiktet ble inndampet og rensset ved kiselgel-kolonnekromatografi (~35% EtOAc/heksan), hvilket gav **1e** som en olje (17,0 g, 80%). MS = 457,2 (M+Na⁺).



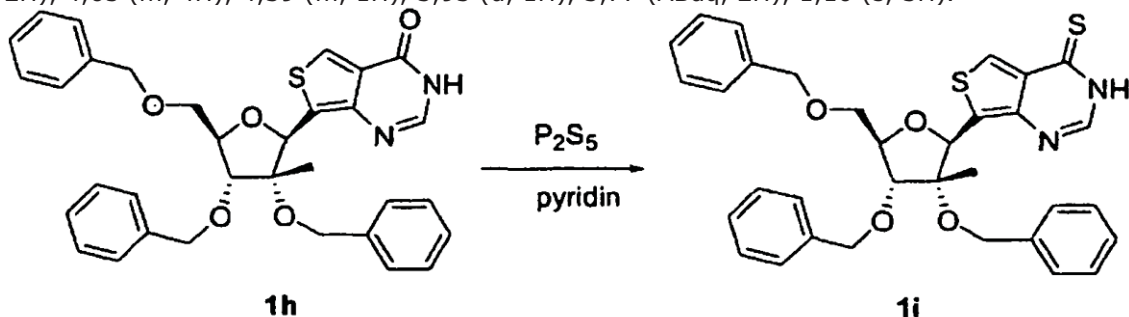
[0200] Til en oppløsning av **1e** (21,0 g, 48,4 mmol), DMAP (790 mg, 4,84 mmol) og trietylamin (21,0 mL, 145 mmol) i dimetoksyetan (200 mL) tilsatte man eddiksyreanhydrid (6,85 mL, 72,5 mmol) ved 0°C. Den dannede blanding ble deretter omrørt ved romtemperatur i 16 h. Blandingen ble inndampet *in vacuo*, og residuet ble rensset ved kiselgel-kolonnekromatografi (~10% EtOAc/heksan), hvilket gav **1f** som en olje (22,8 g, 99%). MS = 499,0 (M+Na⁺).



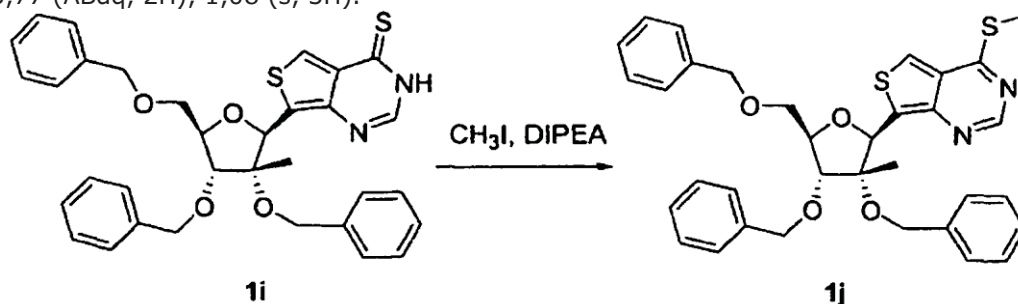
[0201] Til en oppløsning av **1f** (1,70 g, 3,57 mmol) og 4-(*N*-formylamino)tiofen-3-karboksylysyremetyler (2,64 g, 14,3 mmol) i vannfritt nitrometan (12 mL) tilsatte man bortrifluoriddietyleter-kompleks (1,30 mL, 10,4 mmol), og det hele ble omrørt ved romtemperatur i 16 h. Den dannede blanding ble helt i is/mettet natriumbikarbonat. Etylacetat ble tilsatt. Den tofasede oppløsning ble omrørt inntil isen var fullstendig smeltet. Etylacetatsjiktet ble deretter tatt opp og inndampet *in vacuo*. Residuet ble rensset ved kiselgel-kolonnekromatografi (~40% EtOAc/heksan), hvilket gav **1g** som en olje (0,39 g, 18%). MS = 600,2 (M-H⁺).



[0202] Til en suspensjon av **1g** (390 mg, 0,65 mmol) i metanol (26 mL) tilsatte man dråpevis konsentrert HCl (4,5 mL) under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Den dannede oppløsning ble inndampet *in vacuo* og tørket. Residuet ble deretter løst opp i etanol (20 mL). Formamidinacetat (680 mg, 6,5 mmol) og trietylammin (0,09 mL, 0,65 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved tilbakeføpstemperaturen i 11 h. Etter avkjøling ble blandingen inndampet og fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatsjiktet ble inndampet og residuet ble renset ved kiselgel-kolonnekromatografi (~70% EtOAc/heksan), hvilket gav **1h** som en olje (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).

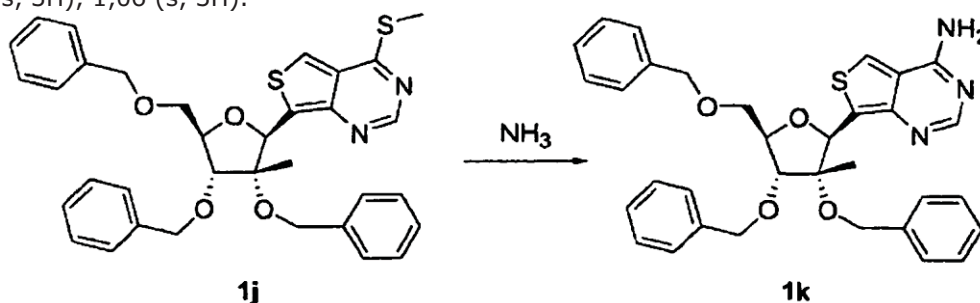


[0203] En blanding av **1h** (160 mg, 0,28 mmol) og P₂S₅ (137 mg, 0,31 mmol) i pyridin (2 mL) ble varmet opp til tilbakeføpstemperaturen i 30 min. Den dannede blanding ble inndampet og behandlet med 5% ammoniumhydroksid (25 mL). Blandingen ble omrørt i 30 min. og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatekstraktet ble inndampet, og residuet ble renset ved kiselgel-kolonnekromatografi (~40% EtOAc/heksan), hvilket gav **1i** som en olje (100 mg, 61%). MS = 585,1 (M+H⁺). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 5,99 (s, 1H), 4,82 (ABq, 2H), 4,66 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,77 (ABdq, 2H), 1,08 (s, 3H).

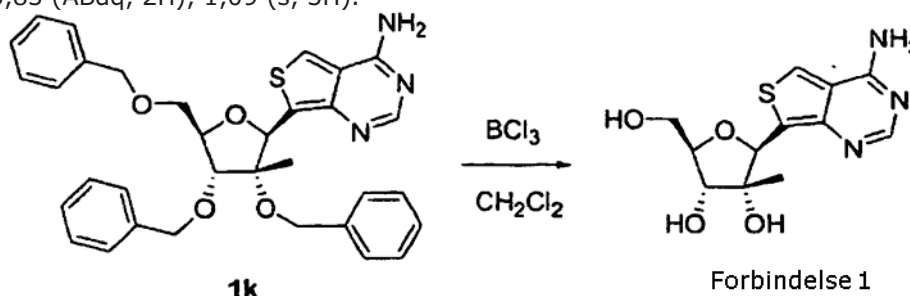


[0204] Til en oppløsning av **1i** (218 mg, 0,37 mmol) og diisopropyletylammin (0,13 mL, 0,75 mmol) i diklormetan (3 mL) tilsatte man metyljodid (0,035 mL, 0,56 mmol), og det hele ble omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Blandingen ble inndampet, og residuet ble renset ved kiselgel-kolonnekromatografi (EtOAc/heksan), hvilket gav **1j** som et gult fast stoff (221 mg, 99%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).



[0205] En blanding av **1j** (89 mg, 0,15 mmol) og ammoniakk i en lukket reaktor ble omrørt ved 40°C i 16 h. Etter fjerning av ammoniakken, ble residuet rensed ved kiselgel-kolonnekromatografi (EtOAc/heksan), hvilket gav **1k** som et klargult fast stoff (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).

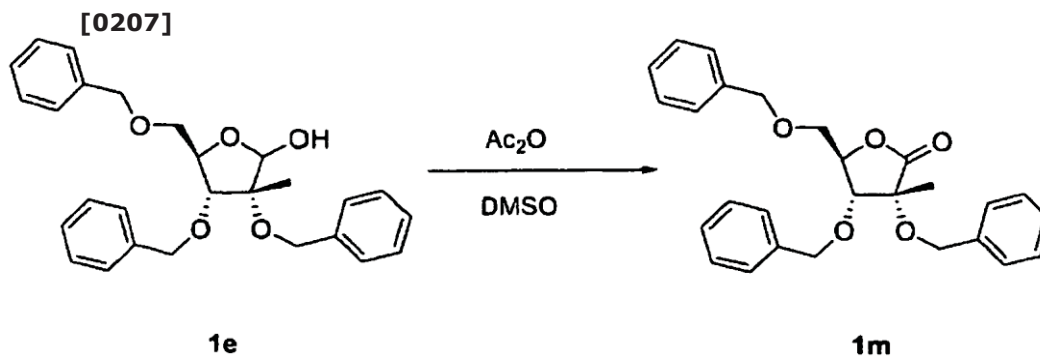


10

[0206] Til en avkjølt (-78°C) oppløsning av **1k** (179 mg, 0,315 mmol) i diklormetan (6 mL) tilsatte man 1,0 M oppløsning av BCl₃ i diklormetan (6 mL) og omrørte i 1 h ved samme temperatur. En blanding av pyridin og metanol (1:2, 9 mL) ble deretter tilsatt for å stanse reaksjonen. Den dannede blanding ble langsomt varmet opp til romtemperatur og inndampet. Residuet ble suspendert i 27% ammoniumhydroksid (30 mL) og inndampet. Denne prosess ble gjentatt to ganger. Residuet ble gjenoppløst i metanol (60 mL) og inndampet. Denne prosess ble gjentatt én gang. Residuet ble rensed ved RP-HPLC (acetonitril/vann), hvilket gav **Forbindelse 1** (75 mg, 80%) som et elfenbenshvitt fast stoff. 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).

20

Forbindelse 1m



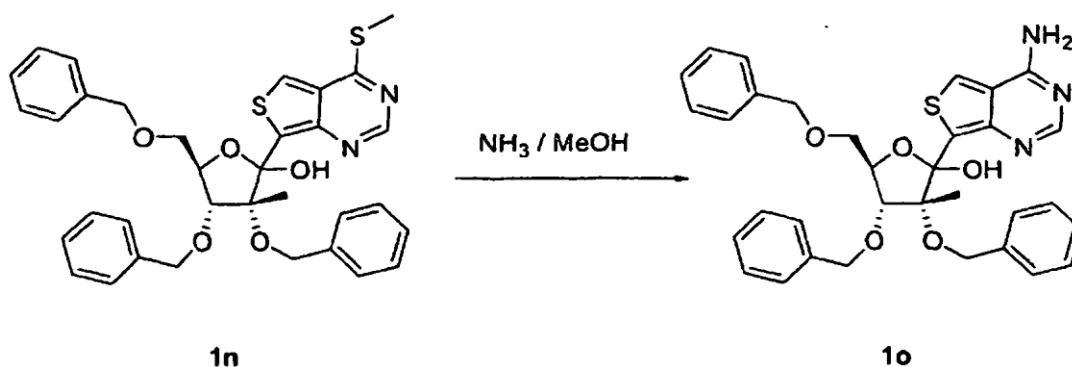
[0208] Til en tørr rundbunnet kolbe som var blitt spylt med argon (100 mL), tilsatte man vannfritt DMSO (6 mL) og vannfritt eddiksyreanhydrid (4 mL, 42,4 mmol). Forbindelse

25

heksan) ble tilsatt dråpevis. Etter 15 min, tilsatte man en oppløsning av **1m** (3,02 g, 7,0 mmol) i THF (5 mL) til kolben ved -78°C , via en kannyle. Etter 2 timers omrøring ved -78°C , varmet man opp kolben til 0°C . Mettet NH_4Cl (50 mL) ble tilsatt for å stanse reaksjonen. Blandingen ble ekstrahert ved bruk av etylacetat (3 x 50 mL), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket ved bruk av MgSO_4 . Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved bruk av flash-kiselgelkromatografi (heksan/etylacetat). 2,0 g (47%) av det ønskede materiale **1n** ble isolert. LC/MS = 615,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^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).

Forbindelse 1o

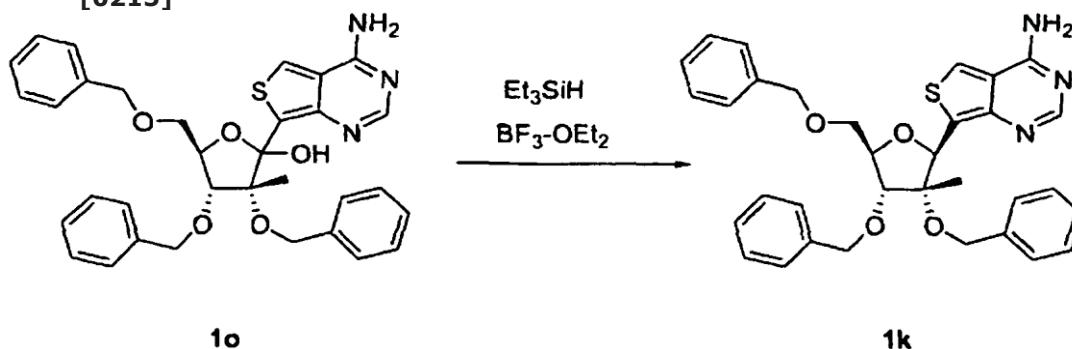
[0213]



[0214] Til en tørr rundbunnet kolbe som var blitt spylt med argon tilsatte man 3,4-bis-benzyloksy-5-benzyloksymetyl-3-metyl-2-(4-metylsulfanyltieno[3,4-d]pyrimidin-7-yl)-tetrahydrofuran-2-ol (**1n**, 1,80 g, 2,93 mmol) og 7 N NH_3 i metanol (100 mL). Kolben ble deretter plassert i et varmeapparat justert til 45°C og fikk stå under omrøring i 16 h. Løsemidlet ble deretter fjernet under redusert trykk, og urensset materiale ble rensert ved bruk av flash-kiselgelkromatografi (10% metanol/etylacetat). 950 mg (56%) av det ønskede materiale **1o** ble isolert. LC/MS = 584,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H 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).

Alternativ syntese av forbindelse 1k

[0215]



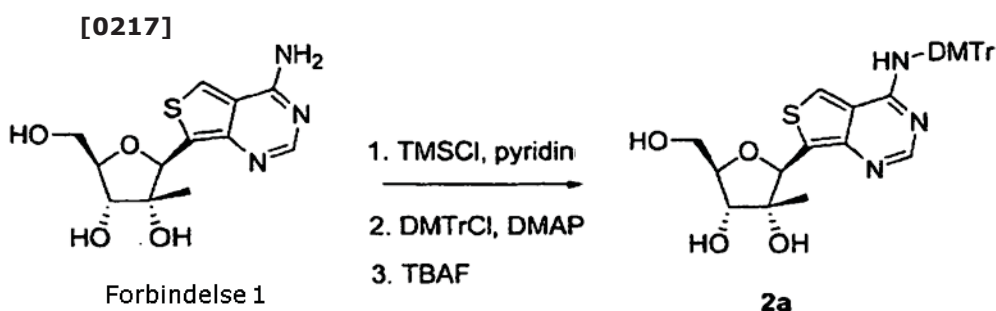
25

[0216] Til en oppløsning av forbindelse **1o** (950 mg, 1,63 mmol) i diklormetan (13 mL) ved -78°C tilsatte man $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0,61 mL, 4,88 mmol) og Et_3SiH (0,78 mL, 4,88 mmol).

Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 0°C og fikk stå under omrøring i 1,5 h. Reaksjonen ble stanset med mettet vandig natriumbikarbonat ved 0°C, og blandingen ble fortynnet med etylacetat. Den organiske fase ble separert, vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi på kiselgel, under eluering med etylacetat (100%), for å gi 763 mg av den ønskede forbindelse **1k** som en enkelt stereoisomer (82%). MS = 568,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

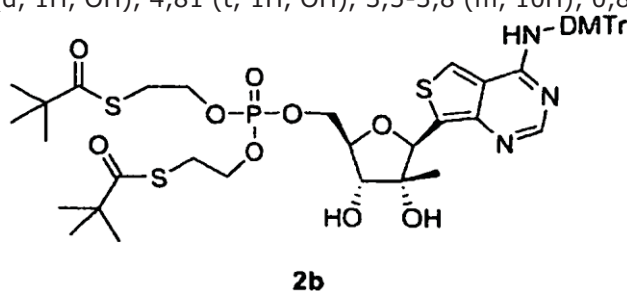
Forbindelse 2

10



[0218] Forbindelse 1 (65 mg, 0,22 mmol) ble løst opp i vannfritt pyridin (2 mL), og man tilsatte klortrimetylsilan (0,17 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Ytterligere klortrimetylsilan (0,1 mL) ble tilsatt, og det hele ble omrørt i 16 h. 4,4-Dimetoksytritylklorid (112 mg, 0,33 mmol) og DMAP (14 mg, 0,11 mmol) ble tilsatt sekvensielt. Blandingen ble omrørt over natten. En oppløsning av TBAF (1,0 M, 0,22 mL) i THF ble tilsatt, og det hele ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatsjiktet ble tatt opp og inndampet. Residuet ble rensert ved kiselgel-kolonnekromatografi (MeOH/diklormetan), hvilket gav **2a** som et blekgult fast stoff (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).

20

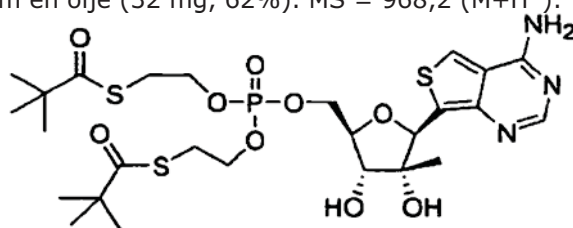


[0219] Til en oppløsning av **2a** (32 mg, 0,053 mmol) og 1*H*-tetrazol (7,4 mg, 0,11 mmol) i vannfritt acetonitril (5 mL) tilsatte man en oppløsning av bis(*S*-pivaloyl-2-tioetyl)-*N,N*-diisopropylfosforamiditt (29 mg, 0,064 mmol, fremstilt i henhold til prosedyren beskrevet i J. Med. Chem., 1995, 3941) i acetonitril (0,2 mL) ved 0°C, og det hele fikk varmes opp til romtemperatur i 30 min. Etter omrøring i 1,5 h, tilsatte man ytterligere 1*H*-tetrazol (7 mg) og bis(*S*-pivaloyl-2-tioetyl)-*N,N*-diisopropylfosforamiditt (15 mg). Blandingen ble omrørt i 5 min. ved samme temperatur og deretter lagret i fryser (-20°C) over natten. Blandingen ble avkjølt til -40°C. En oppløsning av MCPBA (18 mg, 0,11 mmol) i diklormetan (0,2 mL) ble tilsatt, og det hele fikk varmes opp til romtemperatur i 30 min. Vandig natriumsulfitt (10%, 5 mL) og diklormetan (~20 mL) ble tilsatt under omrøring. Det

25

30

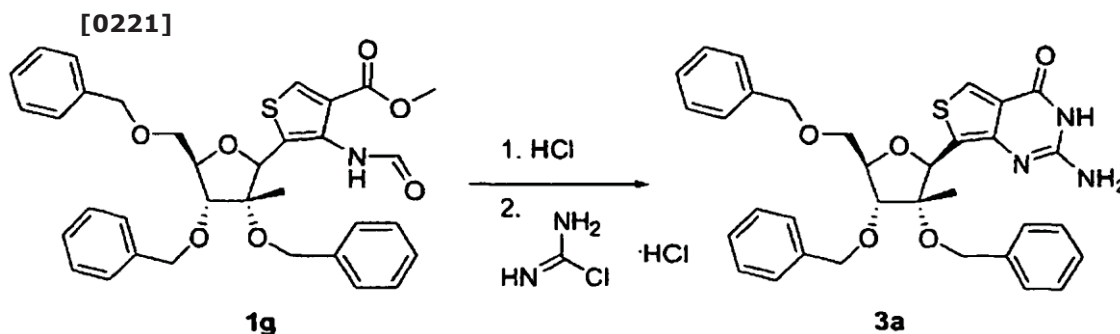
organiske sjikt ble inndampet, og residuet ble renset ved RP-HPLC (acetonitril/vann) for å gi **2b** som en olje (32 mg, 62%). MS = 968,2 (M+H⁺).



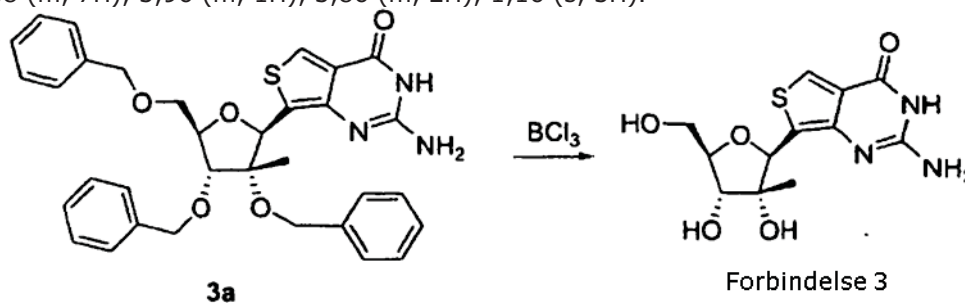
Forbindelse 2

[0220] Forbindelse **2b** (32 mg, 0,033 mmol) ble løst opp i eddiksyre (1,6 mL) og vann (0,4 mL), og det hele ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble deretter omrørt ved 35°C i ytterligere 4 timer for å fullføre reaksjonen. Blandingen ble inndampet og renset ved RP-HPLC (acetonitril/vann), hvilket gav **forbindelse 2** som et hvitt fast stoff (18 mg, 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).

Forbindelse 3

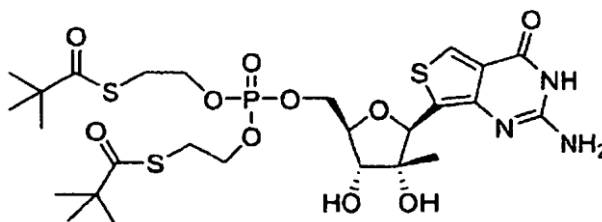


[0222] Til en suspensjon av **1g** (400 mg, 0,66 mmol) i metanol (26 mL) tilsatte man dråpevis konsentrert HCl (4,5 mL) under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Den dannede oppløsning ble inndampet *in vacuo* og tørket. Residuet ble deretter blandet med metylsulfon (6 g) og kloramidinhydroklorid (113 mg, 0,99 mmol) i et mikrobølgeglass, og det hele ble varmet opp til 150°C i 1 h. Mens man avkjølte til romtemperatur, ble blandingen behandlet med 1N ammoniumhydroksid (5 mL) og etylacetat (5 mL) under kraftig omrøring. Det organiske sjikt ble inndampet, og residuet ble renset ved kiselgel-kolonnekromatografi (EtOAc/heksan), hvilket gav **3a** som en olje (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).



[0223] Forbindelse 3 ble erholdt på lignende måte som hva som ble beskrevet for fremstilling av **forbindelse 1**, unntatt at man startet med **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).

Forbindelse 62



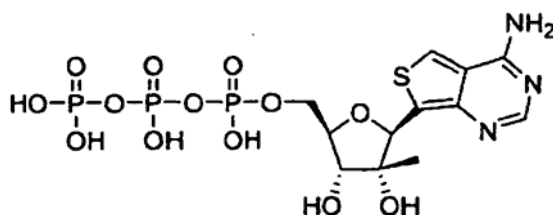
[0224]

[0225] Forbindelse 62 ble fremstilt på samme måte som **forbindelse 2**, utgående fra **forbindelse 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).

Generell prosedyre for fremstilling av et nukleosidtrifosfat:

[0226] Til en pæreformet kolbe (5-15 mL) tilsatte man et nukleosid (~20 mg). Trimetylfosfat (0,5-1,0 mL) ble tilsatt. Oppløsningen ble avkjølt med et is/vann-bad. POCl₃ (40-45 mg) ble tilsatt, og det hele ble omrørt ved 0°C inntil reaksjonen var fullført (1 til 4 h; reaksjonens fremskriden ble overvåket ved ionbytte-HPLC; analytiske prøver ble preparert ved å ta ~3 µL av reaksjonsblandingen og fortynde den med 1,0 M Et₃NH₂CO₃ (30-50 µL)). En oppløsning av pyrofosfat-Bu₃N (250 mg) og Bu₃N (90-105 mg) i acetonitril eller DMF (1-1,5 mL) ble deretter tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 0,3 til 2,5 h, og deretter ble reaksjonen stanset med 1,0 M Et₃NH₂CO₃ (~5 mL). Den dannede blanding ble omrørt i ytterligere 0,5-1 h under oppvarming til romtemperatur. Blandingen ble inndampet til tørrhet, gjenoppløst i vann (4 mL) og renses ved ionbytte-HPLC. Fraksjonene som inneholdt det ønskede produkt ble inndampet til tørrhet, løst opp i vann (~5 mL), inndampet til tørrhet og igjen løst opp i vann (~5 mL). NaHCO₃ (30-50 mg) ble tilsatt, og det hele ble inndampet til tørrhet. Residuet ble løst opp i vann, og det hele ble igjen inndampet til tørrhet. Denne prosess ble gjentatt 2-5 ganger. Residuet ble deretter underkastet rensing ved C-18-HPLC, hvilket gav det ønskede produkt som natriumsalter. Alternativt ble den urensede reaksjonsblanding renses først ved C-18-HPLC og deretter ved ionbytte-HPLC.

Forbindelse 4

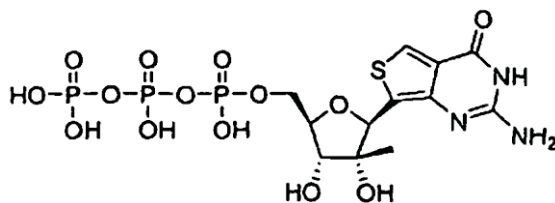


Forbindelse 4

[0227]

[0228] Forbindelse 4 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble beskrevet ovenfor, utgående fra **forbindelse 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).

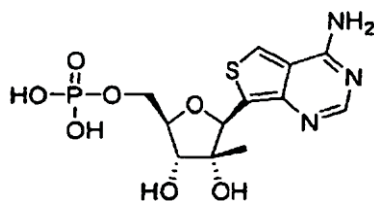
5 **Forbindelse 63**



[0229]

[0230] Forbindelse 63 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble beskrevet ovenfor, utgående fra **forbindelse 3**, og ble isolert som et trietylaminsalt. MS = 551,9 (M-H⁺). ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 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). ^{31}P NMR (121,4 MHz, D_2O): -10,4 (d), -10,7 (d), -22,9 (t).

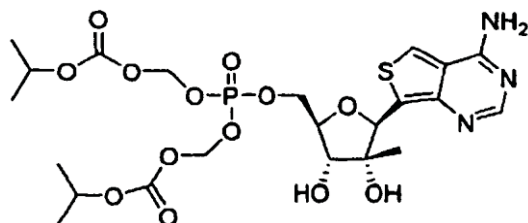
Forbindelse 5



[0231]

[0232] En blanding av omtrent 0,05 mmol **forbindelse 1** og omtrent 0,5 mL trimetylfosfat forsegles i en beholder. Blandingen avkjøles til fra omtrent -10 til omtrent 10°C, og omtrent 0,075 mmol fosforoksyklorid tilsettes. Etter omtrent én til omtrent 24 timer stanses reaksjonen med omtrent 0,5 mL 1M tetraetylammmoniumbikarbonat, og de ønskede fraksjoner isoleres ved anionbyttekromatografi. De passende fraksjoner avsaltes deretter ved reversfasekromatografi for å gi **forbindelse 5**.

20 **Forbindelse 6**



[0233]

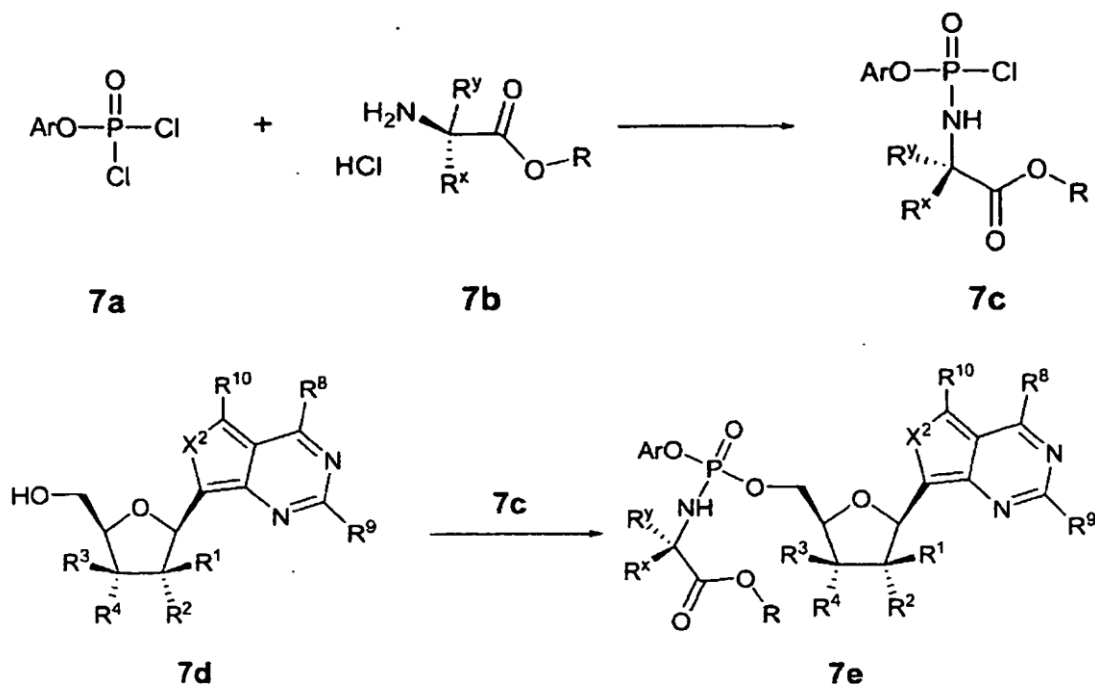
[0234] Forbindelse 5 (omtrent 1,19 mmol) tørkes over fosforpentoxid i et vakuum omtrent over natten. Det tørkede materiale suspenderes i omtrent 4 mL vannfritt DMF og omtrent 4,92 mmol DIPEA. Omtrent 7,34 mmol *iso*-propylklormetylkarbonat (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8:557 (1997)) tilsettes, og blandingen varmes opp til fra omtrent 25 til omtrent 60°C i fra omtrent 30 min til omtrent 24 timer. Varmekilden fjernes i fra omtrent én til omtrent 48 timer, og reaksjonsblandingen filtreres. Filtratet fortyndes med

vann, **forbindelse 6** fordeles inn i CH₂Cl₂, den organiske oppløsning tørkes og inndampes, og residuet renses ved reversfase-HPLC for å isolere **forbindelse 6**.

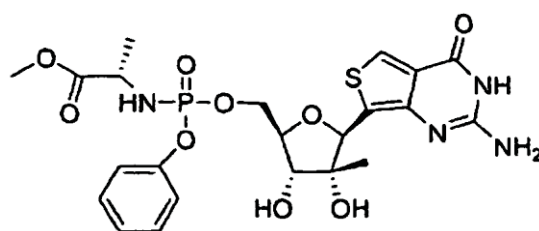
Eksempel 7: Monofosforamidat-prodroger

[0235] Ikke-begrensede eksempler på mono-fosforamidat-prodroger omfattende foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til det generelle skjema 1.

Skjema 1

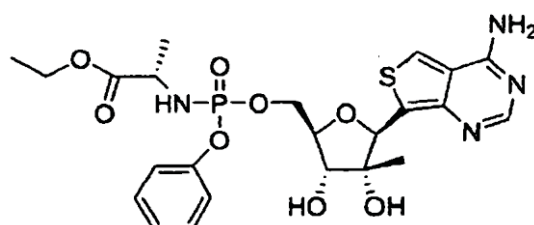


[0236] Den generelle prosedyren omfatter omsetning av et aminoacidestersalt **7b**, f.eks. HCl-salt, med et aryldiklorfosfat **7a** i nærvær av omtrent to til ti ekvivalenter av en egnet base for å gi fosforamidatet **7c**. Egnede baser omfatter, men er ikke begrenset til, imidazoler, pyridiner så som lutidin og DMAP, tertiære aminer så som trietylamin og DABCO, og substituerte amidiner så som DBN og DBU. Tertiære aminer er spesielt foretrukne. Fortrinnsvis brukes produktet fra hvert trinn direkte i de påfølgende trinn, uten rekrystallisasjon eller kromatografi. Spesielle, men ikke begrensede eksempler på **7a**, **7b**, og **7c** finnes i WO 2006/121820, hermed innlemmes i sin helhet heri ved henvisning. En nukleosidbase **7d** omsettes med fosforamidatet **7c** i nærvær av en egnet base. Egnede baser omfatter, men er ikke begrenset til, imidazoler, pyridiner så som lutidin og DMAP, tertiære aminer så som trietylamin og DABCO, og substituerte amidiner så som DBN og DBU. Produktet **7e** kan isoleres ved rekrystallisasjon og/eller kromatografi.

Forbindelse 8

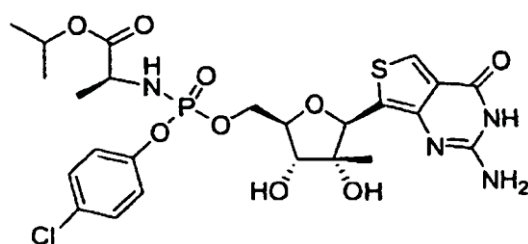
[0237]

[0238] Omtrent 3,1 mmol fenylmetoksyalaninylfosforokloridat (fremstilt i henhold til McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) i omtrent 3 mL THF tilsettes til en blanding av omtrent 0,5 mmol **forbindelse 3** og omtrent 3,8 mmol N-metylimidazol i omtrent 3 mL THF eller vannfritt trimetylfosfat. Reaksjonsblandingen omrøres i omtrent 24 timer og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Residuet renses ved reversfase-HPLC for å gi **forbindelse 8**.

Forbindelse 64

[0239]

[0240] Til en tørr rundbunnet kolbe som var blitt spylt med argon (50 mL) tilsatte man **forbindelse 1** (250 mg, 0,84 mmol) og vannfritt trimetylfosfat (15 mL). N-metylimidazol (0,53 mL, 6,7 mmol) ble deretter tilsatt, og kolben ble plassert i et isbad. Etter omrøring i 15 min, tilsatte man dråpevis rent fenyletoksyalaninylfosforokloridat (fremstilt i henhold til McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052; 1,6 g, 5,47 mmol). Isbadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble varmet opp tiki romtemperatur og fikk stå under omrøring inntil utgangsstoffet var fullstendig forsvunnet. Etter 45 min, tilsatte man MeOH (5 mL) til kolben, og blandingen ble omrørt i ytterligere 5 min. Løsemidlet ble deretter fjernet under redusert trykk, og urensset materiale ble renses ved HPLC for å gi 38 mg **forbindelse 64** (8%) som en blanding av to diastereoisomerer. LC/MS = 551,2 (M+H⁺). ³¹P NMR (161,9 MHz, CDCl₃) 10,0

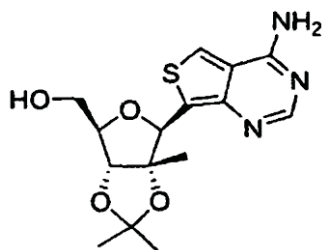
Forbindelse 9

[0241]

[0242] Omtrent 3,1 mmol 4-klorfenyl-2-propyloksyalaninylfosforokloridat (fremstilt i henhold til McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) i omtrent 3 mL THF tilsettes til en blanding av omtrent 0,5 mmol **forbindelse 3** og omtrent 3,8 mmol N-metylimidazol i omtrent 3 mL THF eller vannfritt trimetylfosfat. Reaksjonsblandingen omrøres i omtrent 24

timer og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Residuet renses ved reversfase-HPLC for å gi **forbindelse 9**.

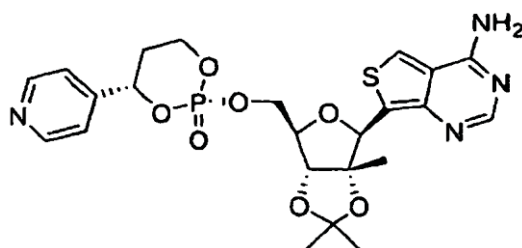
Forbindelse 10



[0243]

- 5 [0244] En blanding av omtrent 0,52 mmol **forbindelse 1** og omtrent 12 mL tørt aceton, omtrent 0,7 mL 2,2,-dimetoksypropan og omtrent 1,28 mmol di-*p*-nitrofenylfosforsyre omrøres i fra omtrent 24 timer til omtrent syv dager. Reaksjonsblandingen nøytraliseres med omtrent 20 mL 0,1 N NaHCO₃, og acetonet indampes. Det ønskede materiale fordeles inn i klorform, klorformoppløsningen tørkes, og
- 10 løsemidlet indampes. **Forbindelse 10** renses fra residuet på konvensjonell måte.

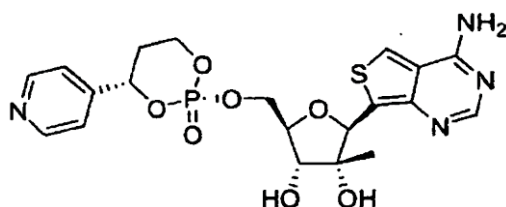
Forbindelse 11



[0245]

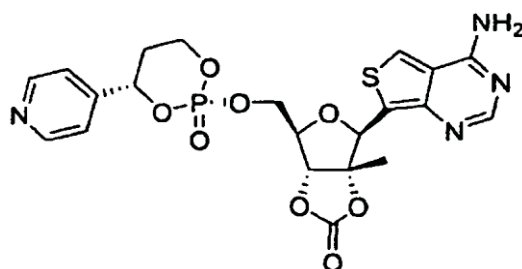
- 15 [0246] En oppløsning av omtrent 0,53 mmol **forbindelse 10** i omtrent 5 mL DMF behandles med omtrent 1 mL av en 1 M oppløsning av *t*-butylmagnesiumklorid i THF. Etter omtrent 30 min til omtrent 5 timer tilsettes en oppløsning av omtrent 0,65 mmol *trans*-4-[(*S*)-pyridin-4-yl]-2-(4-nitrofenoksy)-2-okso-1,3,2-dioksofosforin (Reddy, Tetrahedron Letters 2005, 4321-4324), og reaksjonsblandingen omrøres i fra omtrent én til omtrent 24 timer. Oppløsningen konsentreres i et vakuum, og residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 11**.

20 Forbindelse 12



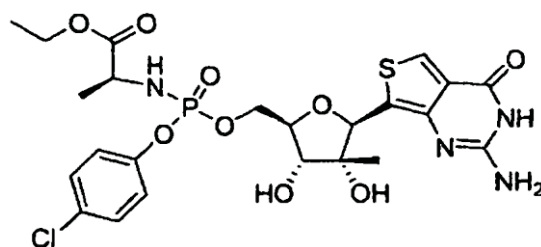
[0247]

- [0248] En oppløsning av omtrent 70% vandig trifluoreddiksyre avkjøles til 0°C og behandles med omtrent 0,32 mmol **forbindelse 11** i fra omtrent én til 24 timer. Oppløsningen indampes, og residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 12**.

Forbindelse 13

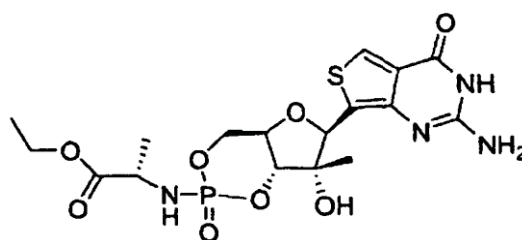
[0249]

[0250] En oppløsning av omtrent 1,56 mmol **forbindelse 12** i omtrent 15 mL THF behandles med omtrent 4,32 mmol CDI. Etter fra omtrent én til omtrent 24 timer, inndampes løsemidlet, og residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 13**.

Forbindelse 14

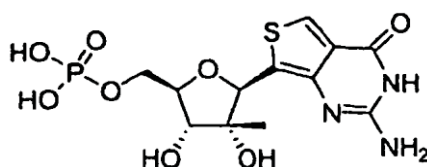
[0251]

[0252] Omtrent 3,1 mmol 4-klorfenyl-2-etoksyalaninylfosforokloridat (fremstilt i henhold til McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) i omtrent 3 mL THF tilsettes til en blanding av omtrent 0,5 mmol **forbindelse 3** og omtrent 3,8 mmol N-metylimidazol i omtrent 3 mL THF eller vannfritt trimetylfosfat. Reaksjonsblandingen omrøres i omtrent 24 timer og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Residuet renses ved reversfase-HPLC for å gi **forbindelse 14**.

Forbindelse 15

[0253]

[0254] En oppløsning av **forbindelse 14** i DMSO behandles med omtrent 3 molekvivalenter kalium-*t*-butoksid i fra omtrent 15 min til 24 timer. Reaksjonen stanses med 1N HCl og **forbindelse 15** isoleres ved reversfase-HPLC.

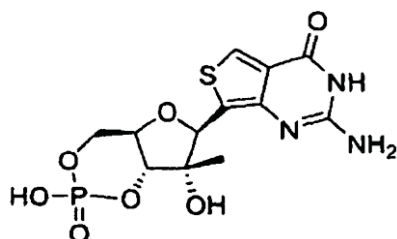
Forbindelse 16

[0255]

20

[0256] **Forbindelse 16** fremstilles på samme måte som forbindelse 5, men ved bruk av **forbindelse 3** som utgangsstoff.

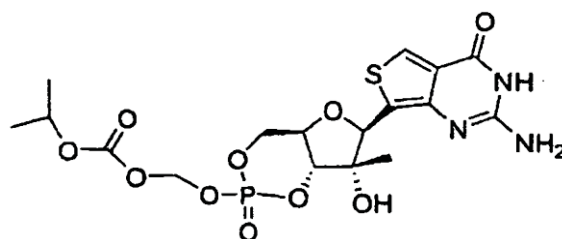
Forbindelse 17



[0257]

5 [0258] **Forbindelse 17** fremstilles ved å behandle **forbindelse 16** med fra omtrent én til omtrent fem ekvivalenter DCC i pyridin og å varme opp reaksjonsblandingen til tilbakeløpstemperaturen i fra omtrent én til omtrent 24 timer. **Forbindelse 17** isoleres ved konvensjonell ionbytte og reversfase-HPLC.

Forbindelse 18

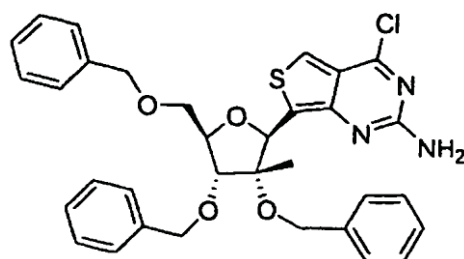


10 [0259]

[0260] En oppløsning av omtrent 0,4 mmol **forbindelse 17** i omtrent 10 mL DMF behandles med omtrent 0,8 mmol DIPEA og omtrent 0,8 mmol klormetylisopropylkarbonat (WO2007/027248). Reaksjonsblandingen varmes opp til fra omtrent 25 til omtrent 80°C i fra omtrent 15 min til omtrent 24 timer. Løsemidlet fjernes under vakuum og residuet renses ved HPLC for å gi **forbindelse 18**.

15

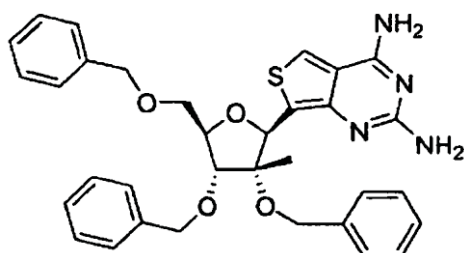
Forbindelse 19



[0261]

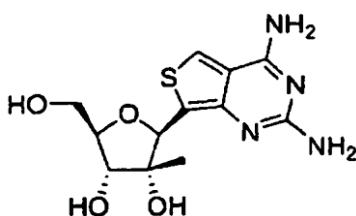
[0262] En oppløsning av omtrent 0,85 mmol **forbindelse 3a** i omtrent 5 mL acetonitril behandles med omtrent 1,7 mmol benzyltriethylammoniumklorid og omtrent 1,28 mmol *N,N*-dimetylanilin. Reaksjonsblandingen varmes opp til omtrent 80°C og behandles med omtrent 5,1 mmol fosforoksyklorid i fra omtrent 30 min til omtrent 24 timer. Reaksjonsblandingen inndampes deretter, behandles med kaldt vann og fordeles inn i klorform. Ekstraktene tørkes, løsemidlet inndampes, og residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 19**.

20

Forbindelse 20

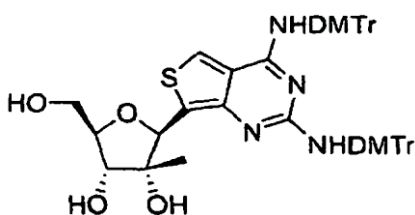
[0263]

[0264] En blanding av **forbindelse 19** og ammoniakk i en lukket reaktor omrøres ved omtrent 40°C i omtrent fra én til 24 timer. Etter fjerning av ammoniakken, renses
5 residuet ved kromatografi for å gi **forbindelse 20**.

Forbindelse 21

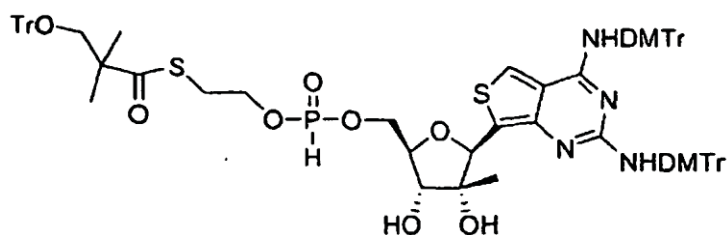
[0265]

[0266] En oppløsning av omtrent 0,315 mmol **forbindelse 20** i omtrent 6 mL diklormetan avkjøles til omtrent -78°C, og omtrent 6 mL av en 1,0 M oppløsning av BCl₃ i
10 diklormetan tilsettes. Etter fra omtrent én til omtrent 24 timer tilsettes en blanding av pyridin og metanol (1:2, 9 mL) for å stanse reaksjonen. Den dannede blanding varmes
langsomt opp til romtemperatur og inndampes. Residuet suspenderes i 27% ammoniumhydroksid (30 mL) og inndampes. Residuet gjenoppløses i metanol (60 mL) og
inndampes. Residuet renses ved RP-HPLG for å gi **forbindelse 21**.

Forbindelse 22

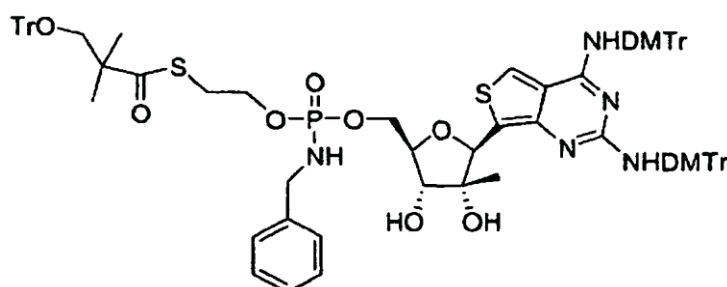
[0267]

[0268] **Forbindelse 21** (omtrent 0,22 mmmol) løses opp i vannfritt pyridin (omtrent 2 mL), og klortrimetylsilan (0,17 mL) tilsettes. Blandingen omrøres ved fra omtrent 0 til omtrent 25°C i fra omtrent én til omtrent 24 timer. Ytterligere klortrimetylsilan (omtrent 0,1 mL) tilsettes, og reaksjonsblandingen røres om i fra omtrent én til omtrent 24 timer. 4,4-Dimetoksytritylklorid (omtrent 0,66 mmol) og DMAP (omtrent 0,11 til omtrent 0,22 mmol) tilsettes sekvensielt. Blandingen omrøres i fra omtrent én til omtrent 24 timer. En oppløsning av TBAF (1,0 M, omtrent 0,22 mL) i THF tilsettes, og reaksjonsblandingen omrøres i fra omtrent én til omtrent 24 timer. Blandingen fordeles mellom etylacetat og vann.
25 Etylacetatsjiktet tørkes og inndampes. Residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 22**.

Forbindelse 23**[0269]**

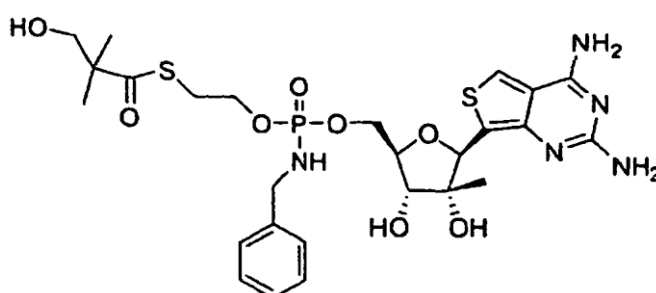
[0270] En blanding av omtrent 1,25 mmol **forbindelse 22** og omtrent 1,9 mmol trietylammonium-2-(2,2-dimetyl-3-(trityloksy)propanoyltio)etylfosfonat (WO2008082601) løses opp i vannfritt pyridin (omtrent 19 mL). Pivaloylchlorid (omtrent 2,5 mmol) tilsettes dråpevis ved omtrent -30 til omtrent 0°C, og oppløsningen omrøres i fra omtrent 30 min til omtrent 24 timer. Reaksjonsblandingen fortynnes med metylenklorid og nøytraliseres med vandig ammoniumklorid (omtrent 0,5M). Metylenkloridfasen inndampes, og residuet tørkes og renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 23**.

10

Forbindelse 24**[0271]**

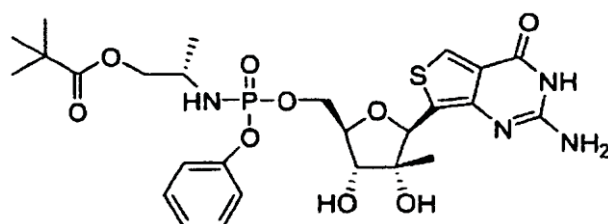
[0272] Til en oppløsning av omtrent 0,49 mmol **forbindelse 23** i vannfritt karbontetraklorid (omtrent 5 mL) tilsetter man dråpevis benzylamin (omtrent 2,45 mmol). Reaksjonsblandingen omrøres i fra omtrent én til omtrent 24 timer. Løsemidlet inndampes og residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 24**.

15

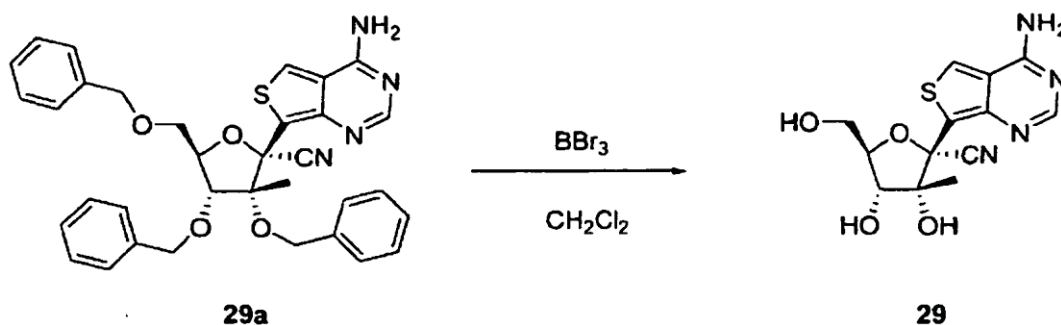
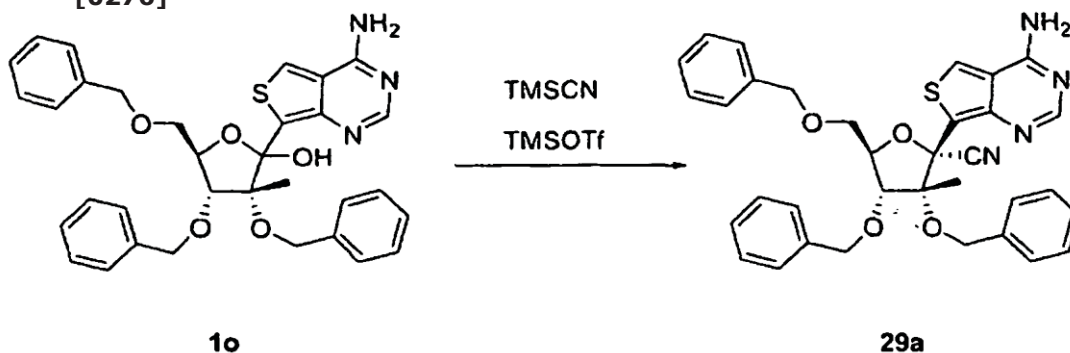
Forbindelse 25**[0273]**

[0274] En oppløsning av omtrent 2 mmol **forbindelse 24** i metylenklorid (omtrent 10 mL) behandles med en vandig oppløsning av trifluoreddiksyre (90%, omtrent 10 mL). Reaksjonsblandingen omrøres ved fra omtrent 25 til omtrent 60°C i fra omtrent én til omtrent 24 timer. Reaksjonsblandingen fortynnes med etanol, de flyktige stoffer inndampes, og residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 25**.

20

Forbindelse 26**[0275]**

- Omtrent 90 mM **forbindelse 3** i THF avkjøles til omtrent -78°C , og man tilsetter fra omtrent 2,2 til omtrent 4,4 ekvivalenter t-butylmagnesiumklorid (omtrent 1 M i THF). Blandingen varmes opp til omtrent 0°C i omtrent 30 min og avkjøles igjen til omtrent -78°C . En oppløsning av (2S)-2-{{klor(1-fenoksy)fosforyl}amino}propylpivaloat (WO2008085508) (1 M i THF, omtrent 2 ekvivalenter) tilsettes dråpevis. Kjølekilden fjernes og reaksjonsblandingen omrøres i fra omtrent én til omtrent 24 timer. Reaksjonen stanses med vann, og blandingen ekstraheres med etylacetat. Ekstraktene tørkes og inndampes, og residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 26**.

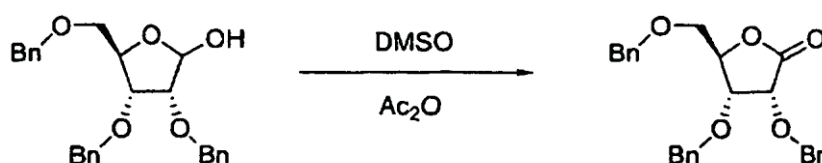
Forbindelse 29**[0276]**

- [0277]** Til en oppløsning av forbindelse **1o** (400 mg, 0,69 mmol) i diklormetan (3,0 mL) ved -15°C tilsatte man dråpevis TMSOTf (0,57 mL, 3,17 mmol). Deretter tilsatte man dråpevis TMSCN (0,55 mL, 4,11 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt avedt -15°C i 1,5 h og deretter varmet opp til 0°C i ytterligere 20 h. Reaksjonen ble stanset med mettet vandig natriumbikarbonat (75 mL) ved 0°C og fortynnet med diklormetan (20 mL). Den organiske fase ble separated, vasket med saltvann (150 mL), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet. Residuet ble renses ved kromatografi på kiselgel og eluert med heksan-etylacetat

(0 til 100%) for å gi den ønskede forbindelse **29a** som en enkelt stereoisomer 120 mg (29%). MS = 593,2 (M+H⁺).

[0278] Til en oppløsning av forbindelse **29a** (120 mg, 0,20 mmol) i diklormetan (12 mL) ved -78°C tilsatte man BBr₃ (5 mL, 1M i diklormetan). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 1 h. Reaksjonen ble stanset ved -78°C ved revers dråpevis tilsetning til en kolbe med metanol (100 mL) ved 0°C. Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble inndampet og ko-inndampet med metanol flere ganger. Residuet ble løst opp i vann, filtrert, inndampet og rensed ved HPLC for å gi 5 mg av den ønskede forbindelse **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).

Forbindelse 30

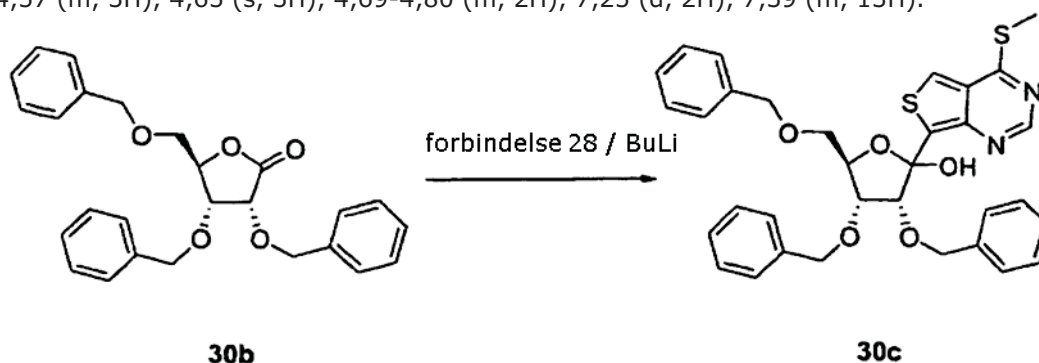


[0279]

30a

30b

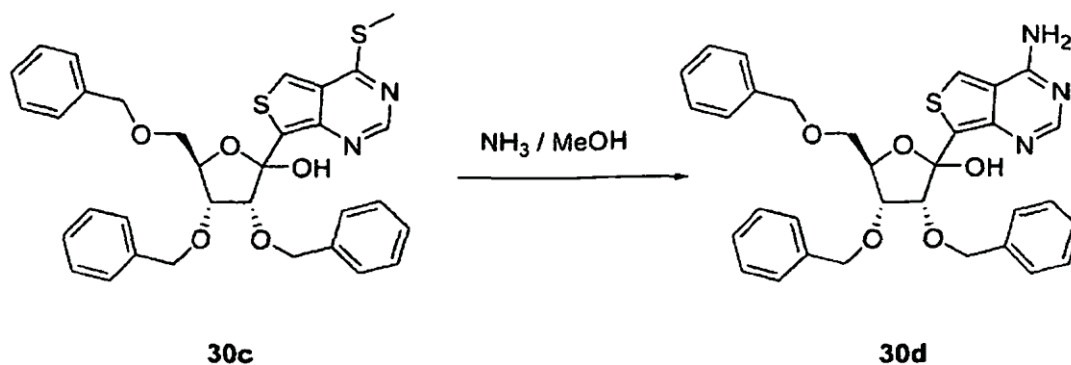
[0280] Forbindelse 30a (fremstilt i henhold til J. Org. Chem., 1961, 26, 4605; 10,0 g, 23,8 mmol) ble løst opp i vannfritt DMSO (30 mL) og plassert under nitrogen. Eddiksyreanhydrid (20 mL) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 48 h ved romtemperatur. Når reaksjonen var fullført ifølge LC/MS, ble blandingen helst på 500 mL isvann og rørt om i 20 min. Det vandige sjikt ble ekstrahert med etylacetat (3 x 200 mL). De organiske ekstrakter ble slått sammen og vasket med vann (3 x 200 mL). De vandige sjikt ble kastet, og det organiske sjikt ble tørket over vannfritt MgSO₄ og inndampet til tørrhet. Residuet ble tatt opp i DCM og lastet på en kiselgelkolonne. Sluttproduktet **30b** ble rensed ved eluering med 25% EtOAc/heksan; 96% utbytte. 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).



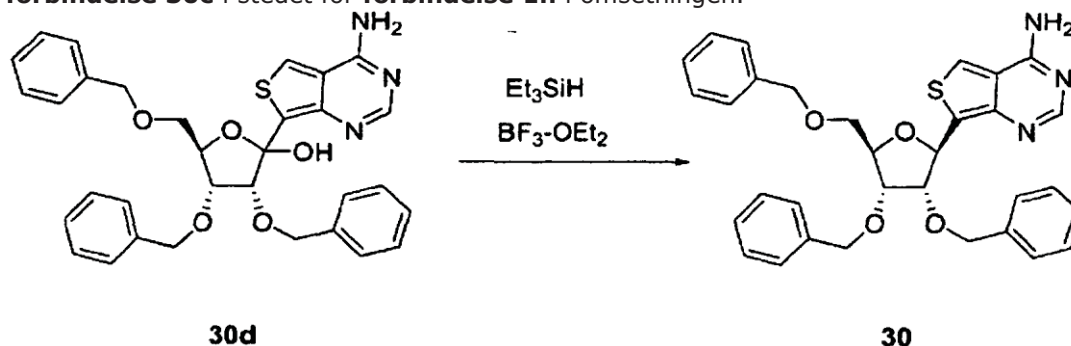
30b

30c

[0281] Forbindelse **30c** kan erholdes på samme måte som forbindelse **1n** ved å bruke forbindelse **30b** i stedet for forbindelse **1m** i omsetningen.



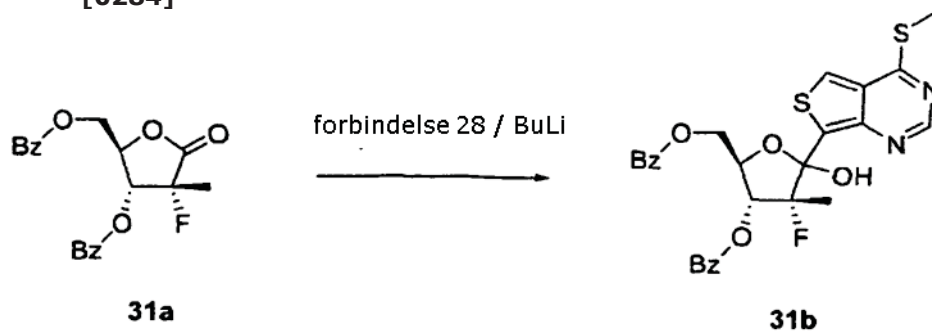
[0282] Forbindelse 30d kan erholdes på samme måte som forbindelse 1o ved å bruke forbindelse 30c i stedet for forbindelse 1n i omsetningen.



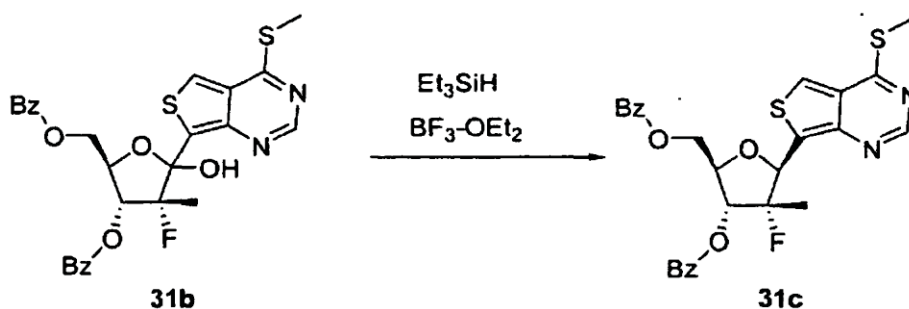
5 [0283] Forbindelse 30 kan erholdes på samme måte som forbindelse 1k ved å bruke forbindelse 30d i stedet for forbindelse 1o i omsetningen.

Forbindelse 31

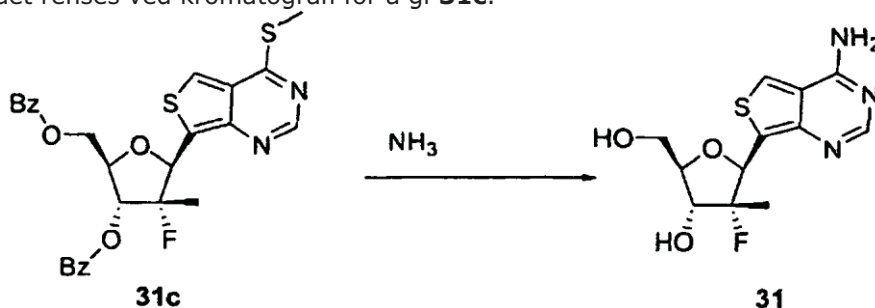
[0284]



10 [0285] En suspensjon av 7-brom-4-(metyltio)tieno[3,4-d]pyrimidin (**28**) (omtrent 10 mmol) i THF (omtrent 20 mL) kjøles ned til omtrent -78°C, og en oppløsning av BuLi (omtrent 11 mmol) i heksan tilsettes dråpevis. Blandingen omrøres i fra omtrent 30 min. til omtrent 4 h ved samme temperatur. En oppløsning av **31a** (fremstilt i henhold til WO 200631725, omtrent 12 mmol) i THF (omtrent 10 mL) tilsettes deretter, og
15 reaksjonsblandingen omrøres i fra omtrent 1 h til omtrent 8 h ved omtrent -78°C. Mettet ammoniumklorid tilsettes for å stanse reaksjonen. Blandingen ekstraheres med etylacetat. Det organiske ekstrakt konsentreres *in vacuo*, og residuet renses ved kromatografi for å gi **31b**.

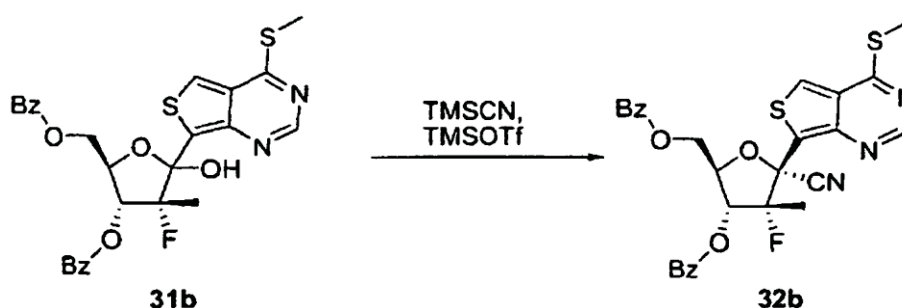


[0286] En oppløsning av **31b** (omtrent 1,40 mmol) i diklormetan (omtrent 20 mL) behandles med bortrifluorideterat (omtrent 2 mL) og trietylsilan (omtrent 2 mL), og det hele omrøres ved omtrent romtemperatur i fra omtrent 1h til omtrent 24h. Ytterligere bortrifluorideterat og trietylsilan kan tilsettes for å fullføre reduksjonen. Blandingen fortynnes med diklormetan og mettet natriumbikarbonat. Det organiske sjikt vaskes sekvensielt med vann, mettet ammoniumklorid og saltvann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Residuet renses ved kromatografi for å gi **31c**.



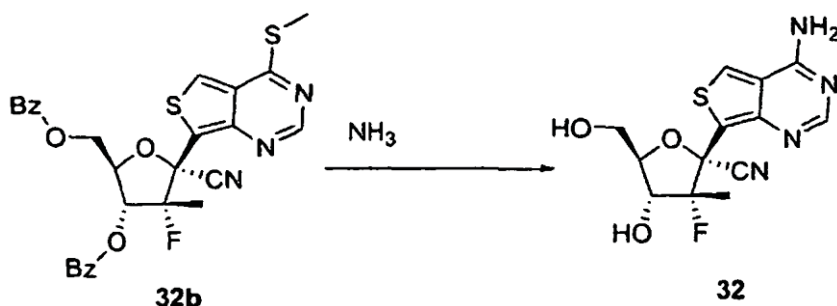
[0287] Forbindelse **31c** (omtrent 1,12 mmol) plasseres i en lukket ståreaktor som er fylt med flytende ammoniakk (~30 mL). Den lukkede reaktor forsegles tett, og blandingen omrøres ved fra omtrent 23 til omtrent 80°C i fra omtrent 1 h til omtrent 24 h. Ammoniakken inndampes, og det faste residuum løses opp i THF (omtrent 10 mL) og MeOH (omtrent 10 mL). Natriumetoksid (omtrent 25 vekt%, omtrent 0,63 mL) tilsettes, og blandingen omrøres ved fra omtrent 23 til omtrent 65°C i fra omtrent 10 min til omtrent 6 h. Blandingen nøytraliseres med AcOH og inndampes. Residuet renses ved kromatografi for å gi **31**.

Forbindelse 32



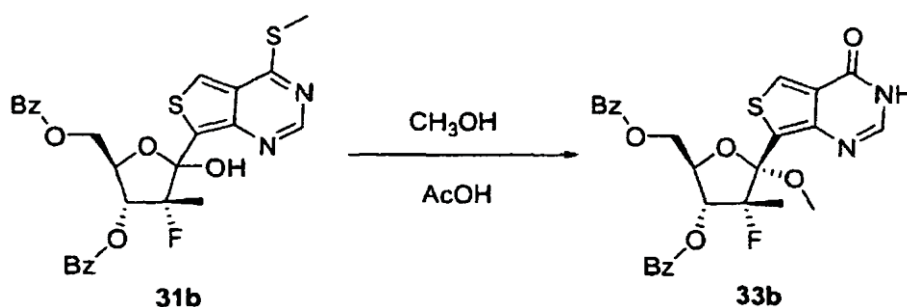
[0288]

[0289] En oppløsning av forbindelse **31b** (omtrent 0,1 mmol) og TMSCN (omtrent 0,5 mmol) i acetonitril (omtrent 2,0 mL) ved fra omtrent 0 til omtrent 25°C behandles med TMSOTf (omtrent 0,5 mmol). Reaksjonsblandingen omrøres ved omtrent romtemperatur i 1 h og deretter ved omtrent 65°C i omtrent 3 dager. Reaksjonen stanses med mettet NaHCO₃, og det hele fortynnes med CH₃CO₂Et. Den organiske fase atskilles, vaskes med saltvann, tørkes over Na₂SO₄, filtreres og inndampes. Residuet renses ved kromatografi for å gi **32b**.



[0290] Forbindelse **32** fremstilles fra **32b** ved bruk av samme prosedyre som ble brukt til å omvandle **31c** til **31**.

Forbindelse 33

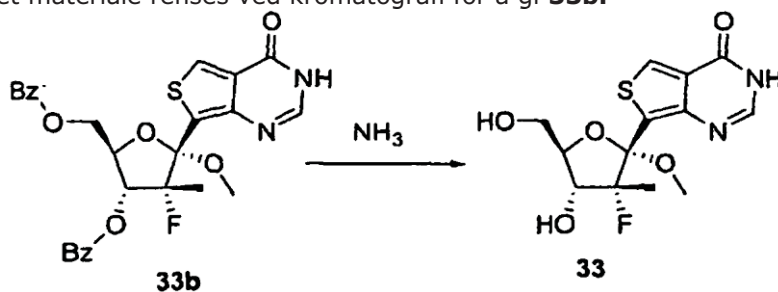


[0291]

31b

33b

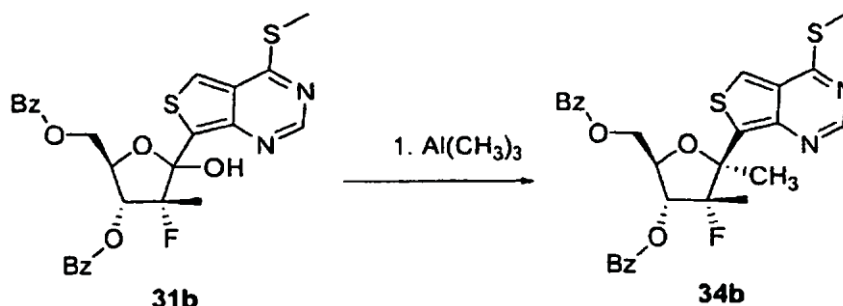
[0292] Forbindelse **31b** (omtrent 0,04 mmol) og vannfritt MeOH (omtrent 5 mL) behandles med eddiksyre (omtrent 5 mL), og reaksjonsblandingen omrøres over natten ved omtrent romtemperatur. Mettet NaHCO_3 tilsettes for å nøytralisere reaksjonsblandingen, og urensset materiale renses ved kromatografi for å gi **33b**.



10

[0293] Forbindelse **33** fremstilles fra **33b** ved bruk av samme prosedyre som ble brukt til å omvandle **31c** til **31**.

Forbindelse 34



[0294]

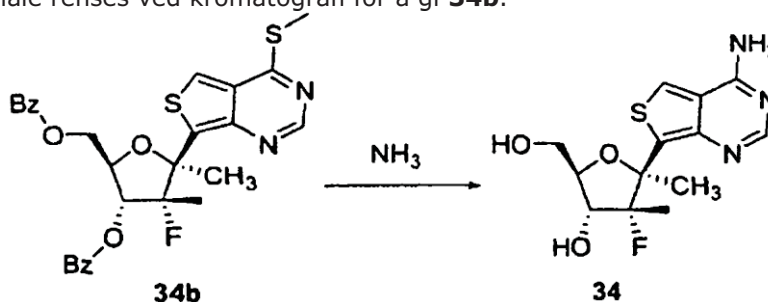
31b

34b

15

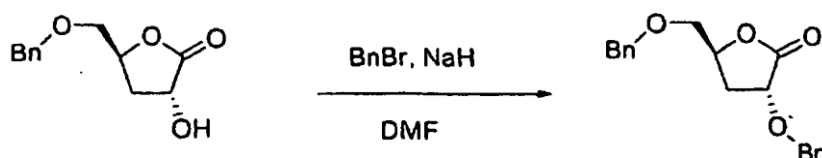
[0295] Til en tørr rundbunnet kolbe som er blitt spylt med argon (50 mL) tilsetter man forbindelse **31b** (omtrent 0,39 mmol) og vannfritt diklormetan (omtrent 10 mL). Kolben plasseres i et tørris/acetone-bad ($\sim -78^\circ\text{C}$), og oppløsningen omrøres i omtrent 10 min. BF_3 -

Et₂O (omtrent 0,10 mL) tilsettes dråpevis, og reaksjonsblandingen omrøres i omtrent 10 min. AlMe₃ (omtrent 1,16 mmol, 2,0 M i toluen) tilsettes deretter. Etter noen få minutter fjernes tørris/acetone-badet, og reaksjonsblandingen omrøres ved fra romtemperatur til omtrent 45°C i fra omtrent 4 h til omtrent 4 d. En oppløsning av pyridin (omtrent 2 mL) i MeOH (omtrent 10 mL) tilsettes, og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Urenset materiale renses ved kromatografi for å gi **34b**.



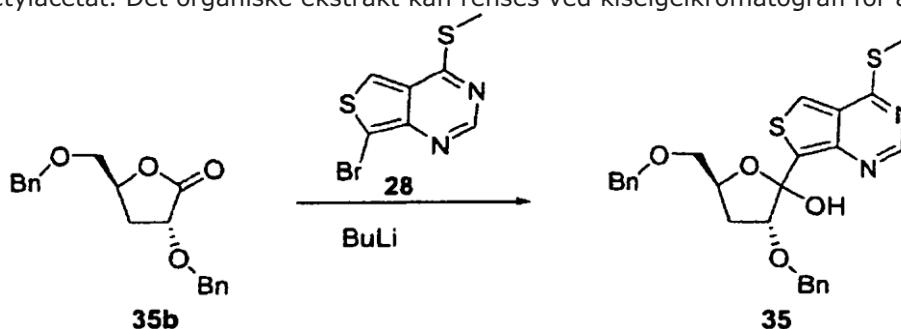
[0296] Forbindelse **34** fremstilles fra **34b** ved bruk av samme prosedyre som ble brukt til å omvandle **31c** til **31**.

10 Forbindelse 35

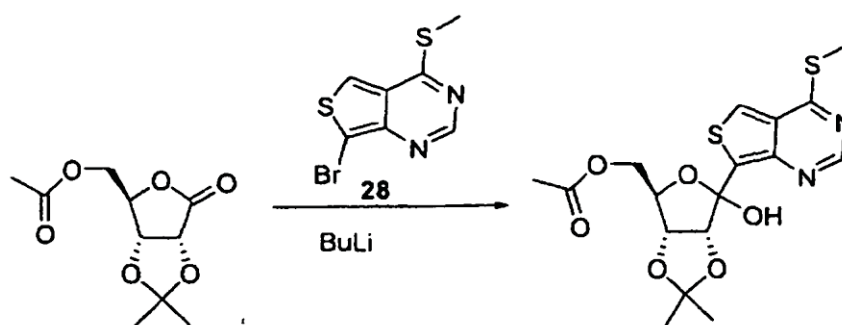


[0297] **35a** **35b**

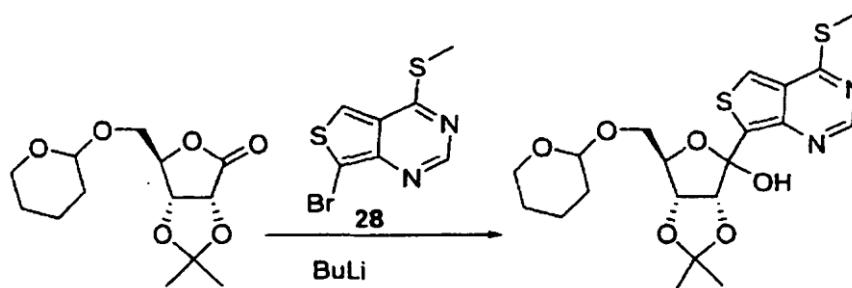
[0298] Til en suspensjon av natriumhydrid (omtrent 60% suspensjon i olje, omtrent 10 mmol) i DMF (omtrent 20 mL) tilsettes dråpevis en oppløsning av **35a** (fremstilt i henhold til J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1991, 490, omtrent 2,2 g, 10 mmol) i DMF (omtrent 10 mL) ved omtrent 0°C. Blandingen omrøres deretter ved omtrent romtemperatur inntil gassdannelsen slutter. Benzylbromid (omtrent 1 ekv.) tilsettes, og blandingen omrøres i omtrent 1 til 16 h ved omtrent 0 til 100°C. Blandingen helles i isvann (300 mL) og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt kan renses ved kiselgelkromatografi for å gi **35b**.



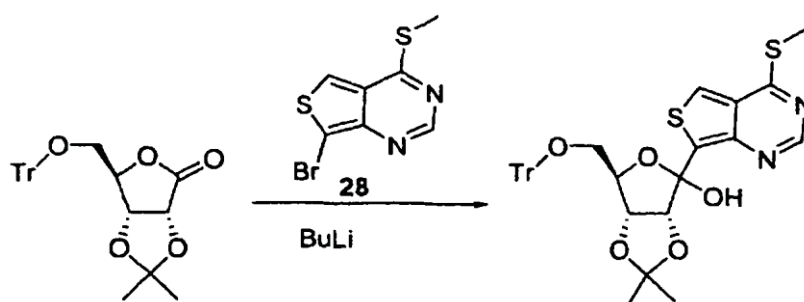
[0299] En suspensjon av 7-brom-4-(metyltio)tieno[3,4-d]pyrimidin (**28**) (omtrent 10 mmol) i THF (omtrent 20 mL) avkjøles til omtrent -78°C, og en oppløsning av BuLi (omtrent 11 mmol) i heksan tilsettes dråpevis. Blandingen omrøres i fra omtrent 30 min. til omtrent 4 h ved samme temperatur. En oppløsning av **35b** (omtrent 12 mmol) i THF (omtrent 10 mL) tilsettes deretter, og reaksjonsblandingen omrøres i fra omtrent 1 h til omtrent 8 h ved omtrent -78°C. Mettet ammoniumklorid tilsettes for å stanse reaksjonen. Blandingen ekstraheres med etylacetat. Det organiske ekstrakt inndampes *in vacuo*, og residuet renses ved kromatografi for å gi **35**.

Forbindelse 36**[0300]** **36a****36**

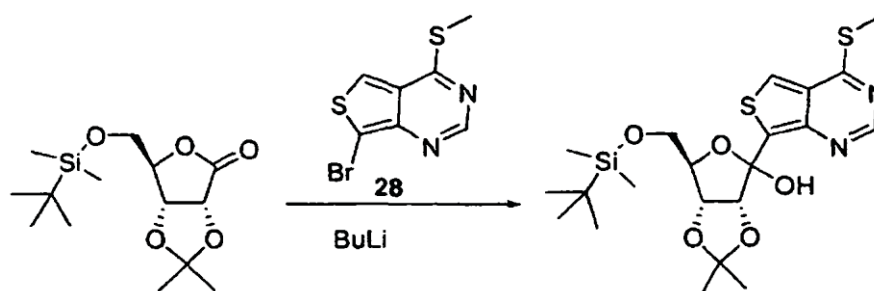
[0301] Forbindelse 36 kan syntetiseres på samme måte som 35 ved å bruke forbindelse 36a (Ogura, et al. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) i stedet for 35b i omsetningen.

Forbindelse 37**[0302]** **37a****37**

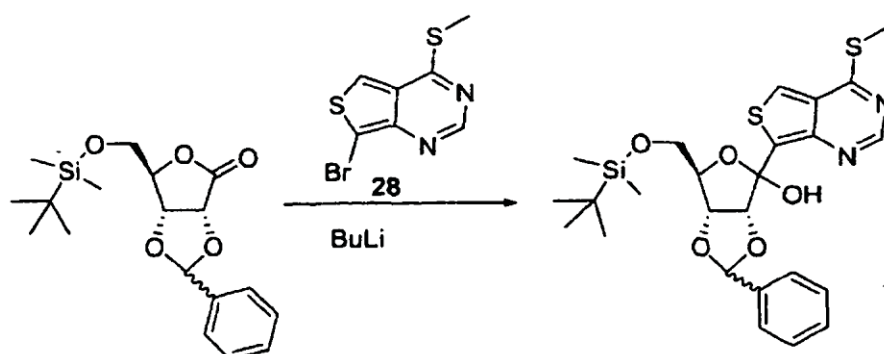
[0303] Forbindelse 37 kan syntetiseres på samme måte som 35 ved å bruke forbindelse 37a (Ogura, et al. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) i stedet for 35b i omsetningen.

Forbindelse 38**[0304]** **38a****38**

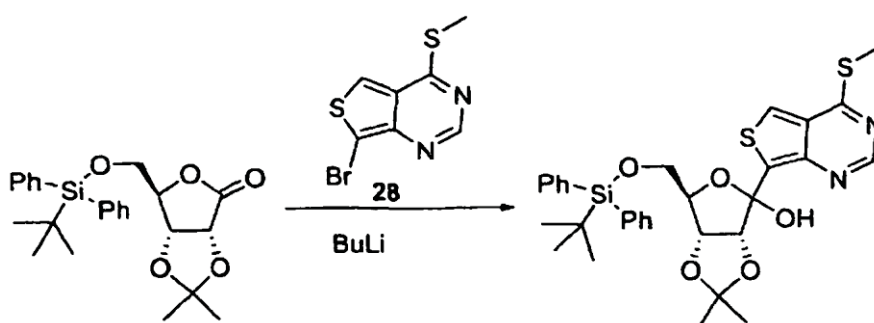
[0305] Forbindelse 38 kan syntetiseres på samme måte som 35 ved å bruke forbindelse 38a (Camps, et al.; Tetrahedron 1982, 38, 2395-2402) i stedet for 35b i omsetningen.

Forbindelse 39**[0306]****39a****39**

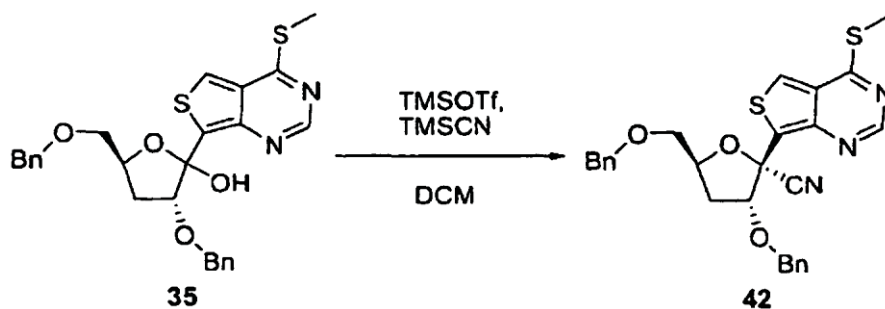
[0307] Forbindelse 39 kan syntetiseres på samme måte som 35 ved å bruke forbindelse 39a (Alessandrini, et al.; J. Karbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) i stedet for 35b i omsetningen.

Forbindelse 40**[0308]****40a****40**

[0309] Forbindelse 40 kan syntetiseres på samme måte som 35 ved å bruke forbindelse 40a (Alessandrini, et al.; J. Karbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) i stedet for 35b i omsetningen.

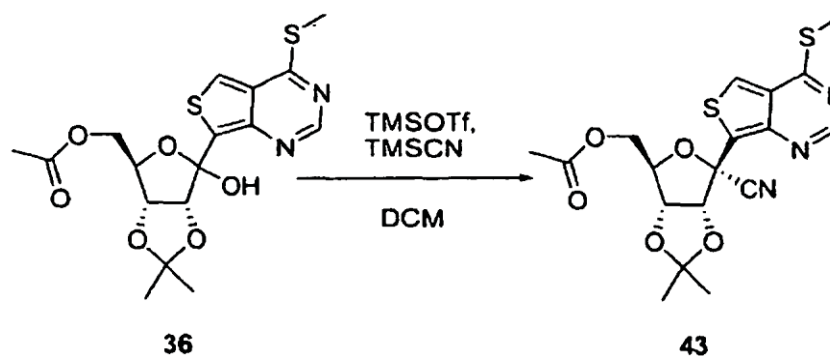
Forbindelse 41**[0310]****41a****41**

[0311] Forbindelse 41 kan syntetiseres på samme måte som 35 ved å bruke forbindelse 41a (Piccirilli, et al.; Helvetica Chimica Acta 1991, 74, 397-406) i stedet for 35b i omsetningen.

Forbindelse 42

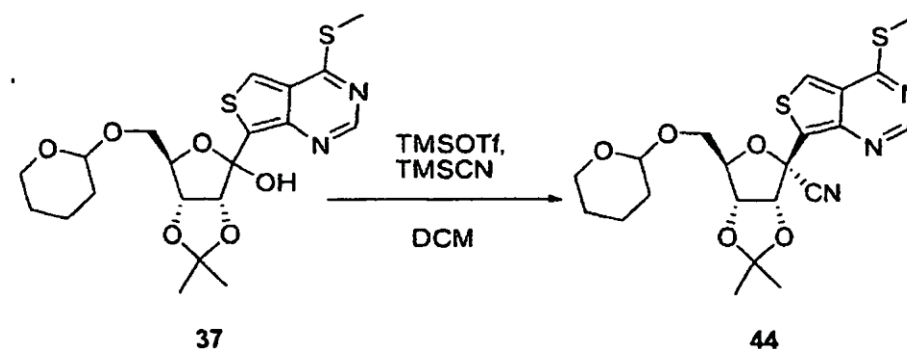
[0312]

[0313] **Forbindelse 42** kan syntetiseres på samme måte som **32b** ved å bruke **forbindelse 35** i stedet for **31b** i omsetningen. Alternativt kan man bruke metoden for å syntetisere **forbindelse 29a** fra **forbindelse 1o**, ved å bruke **35** i stedet for **1o**.

Forbindelse 43

[0314]

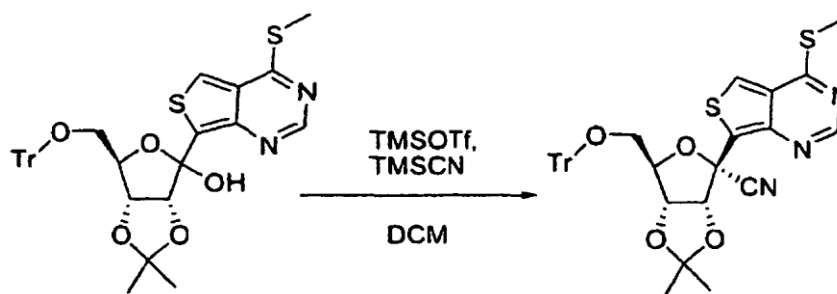
[0315] **Forbindelse 43** kan syntetiseres på samme måte som **32b** ved å bruke **forbindelse 36** i stedet for **31b** i omsetningen. Alternativt kan man bruke metoden for å syntetisere **forbindelse 29a** fra **Forbindelse 1o**, ved å bruke **36** i stedet for **1o**.

Forbindelse 44

[0316]

[0317] **Forbindelse 44** kan syntetiseres på samme måte som **32b** ved å bruke **forbindelse 37** i stedet for **31b** i omsetningen. Alternativt kan man bruke metoden for å syntetisere **forbindelse 29a** fra **Forbindelse 1o**, ved å bruke **37** i stedet for **1o**.

Forbindelse 45

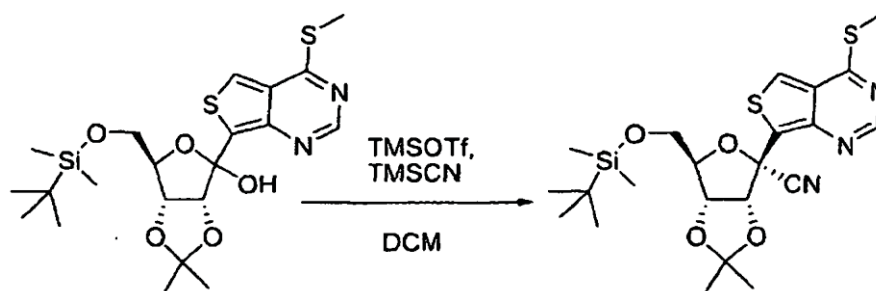


[0318]

38**45**

[0319] Forbindelse 45 kan syntetiseres på samme måte som **32b** ved å bruke **forbindelse 38** i stedet for **31b** i omsetningen. Alternativt kan man bruke metoden for å syntetisere **forbindelse 29a** fra **forbindelse 10**, ved å bruke **38** i stedet for **10**.

Forbindelse 46

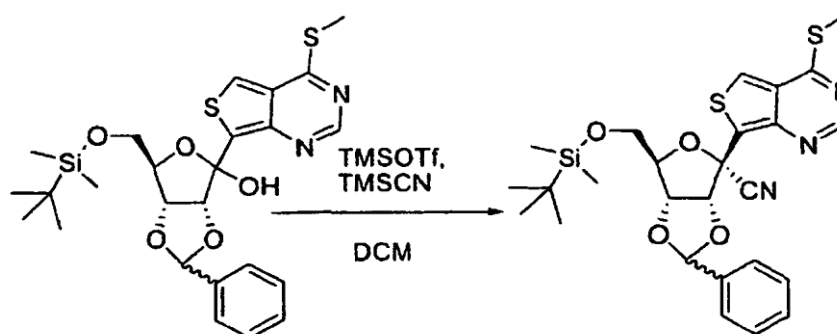


[0320]

39**46**

[0321] Forbindelse 46 kan syntetiseres på samme måte som **32b** ved å bruke **forbindelse 39** i stedet for **31b** i omsetningen. Alternativt kan man bruke metoden for å syntetisere **forbindelse 29a** fra **forbindelse 10**, ved å bruke **39** i stedet for **10**.

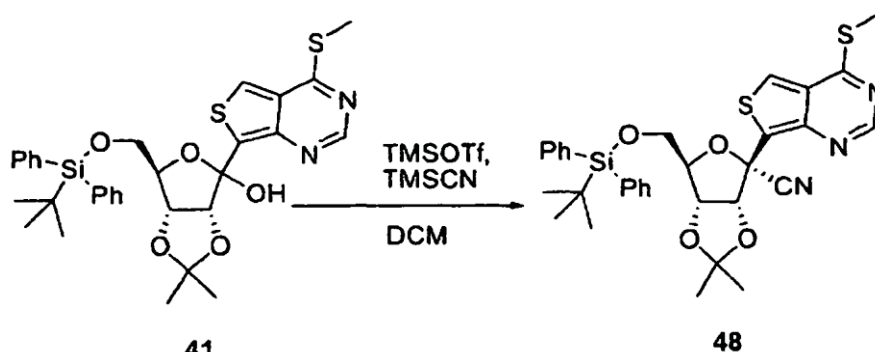
Forbindelse 47



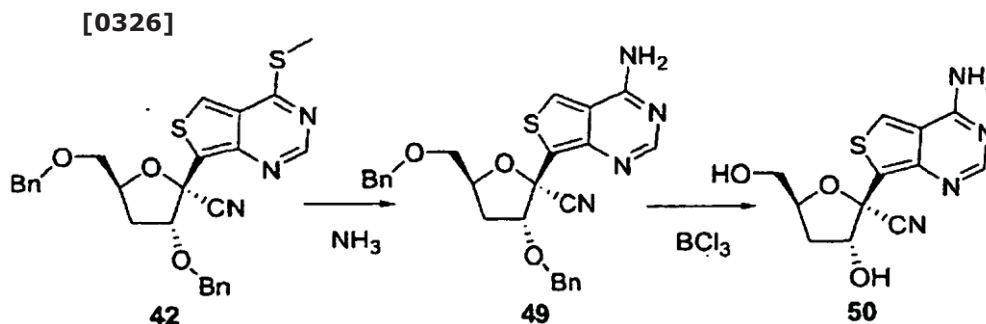
[0322]

40**47**

[0323] Forbindelse 47 kan syntetiseres på samme måte som **32b** ved å bruke **forbindelse 40** i stedet for **31b** i omsetningen. Alternativt kan man bruke metoden for å syntetisere **forbindelse 29a** fra **forbindelse 10**, ved å bruke **40** i stedet for **10**.

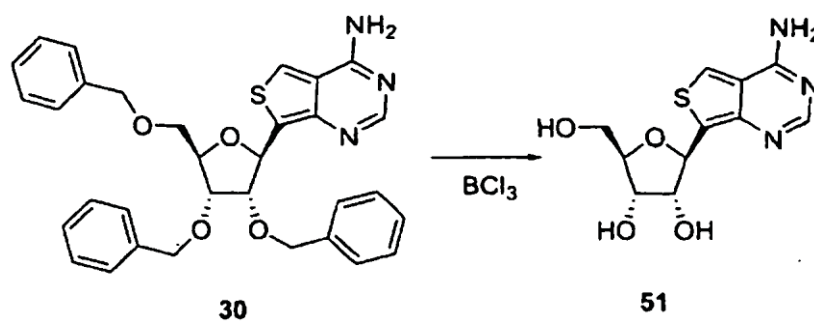
Forbindelse 48

[0325] **Forbindelse 48** kan syntetiseres på samme måte som **32b** ved å bruke **forbindelse 41** i stedet for **31b** i omsetningen. Alternativt kan man bruke metoden for å syntetisere **forbindelse 29a** fra **forbindelse 10**, ved å bruke **41** i stedet for **10**.

Forbindelse 50

[0327] En blanding av **42** (omtrent 0,15 mmol) og ammoniakk i en lukket reaktor omrøres ved omtrent 40°C i omtrent fra 4 til 16 h. Etter fjerning av ammoniakken, renses residuet ved kromatografi for å gi **49**.

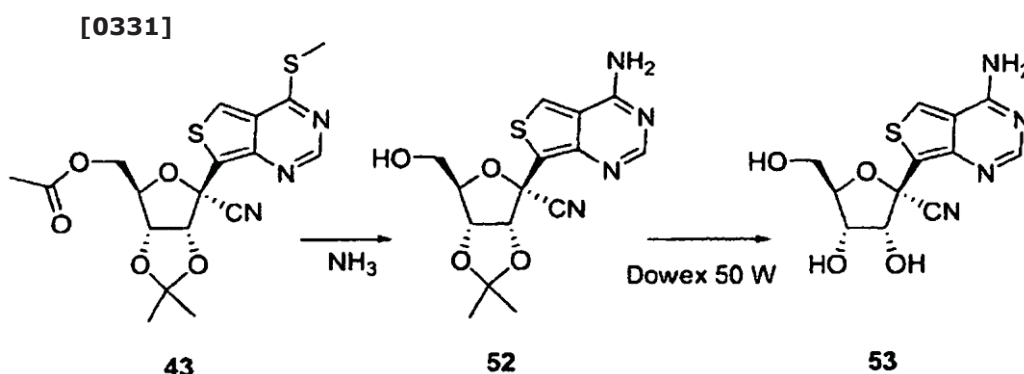
[0328] En oppløsning av **49** (omtrent 0,315 mmol) i diklormetan (omtrent 6 mL) avkjøles til omtrent -78°C, og 1,0 M oppløsning av BCl₃ i diklormetan (omtrent 4 mL) tilsettes. Blandingen omrøres i fra omtrent 1 h til omtrent 24 h ved samme temperatur. En blanding av pyridin og metanol (omtrent 1:2, omtrent 9 mL) tilsettes for å stanse reaksjonen. Den dannede blanding varmes langsomt opp til romtemperatur og inndampes. Residuet suspenderes i 27% ammoniumhydroksid (omtrent 30 mL) og inndampes. Denne sistnevnte prosess kan gjentas flere ganger. Residuet renses ved RP-HPLC for å gi **forbindelse 50**.

Forbindelse 51

[0330] En oppløsning av **30** (omtrent 0,315 mmol) i diklormetan (omtrent 6 mL) avkjøles til omtrent -78°C, og 1,0 M oppløsning av BCl₃ i diklormetan (omtrent 4 mL) tilsettes. Blandingen omrøres i fra omtrent 1 h til omtrent 24 h ved samme temperatur. En blanding av pyridin og metanol (omtrent 1:2, omtrent 9 mL) tilsettes for å stanse reaksjonen. Den dannede blanding varmes langsomt opp til romtemperatur og inndampes. Residuet suspenderes i 27% ammoniumhydroksid (omtrent 30 mL) og inndampes. Denne sistnevnte prosess kan gjentas flere ganger. Residuet renses ved RP-HPLC for å gi **forbindelse 51**.

Forbindelse 53

10



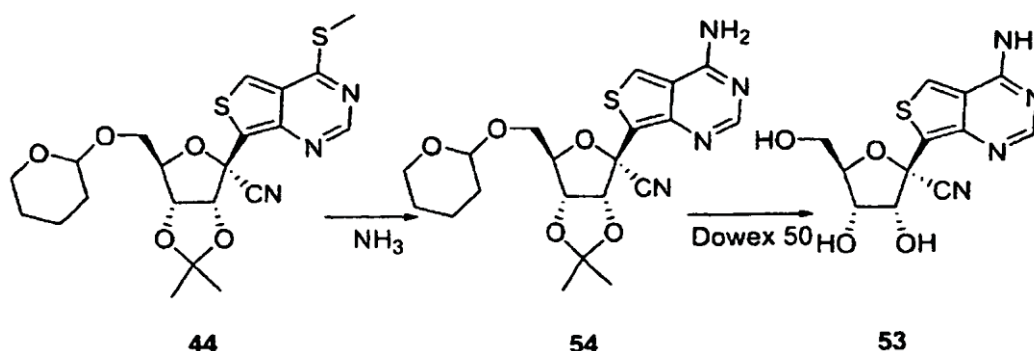
[0332] En blanding av **43** (omtrent 0,15 mmol) og ammoniakk i en lukket reaktor omrøres ved omtrent 40°C i fra omtrent 4 til 16 h. Etter fjerning av ammoniakken, renses residuet ved kromatografi for å gi **52**.

15

[0333] En blanding av **52** (omtrent 0,1 mmol) og H₂O (omtrent 1 mL) behandles med Dowex 50 W (H⁺-form, omtrent 0,21 g, omtrent 10 ekvivalenter), og blandingen omrøres ved omtrent 25 til omtrent 80°C i fra omtrent 30 min. til omtrent 24 timer. Reaksjonsblandingen filtreres og inndampes. Residuet renses ved kromatografi for å gi

[0334] Alternativ syntese av forbindelse 53

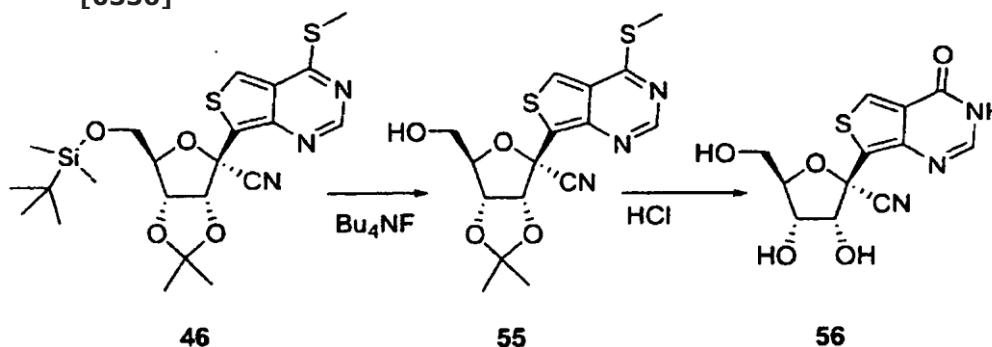
20



[0335] **Forbindelse 54** fremstilles på samme måte som **forbindelse 52** ved bruk av **44** som substrat. En oppløsning av **54** behandles med Dowex 50 W (H⁺-form) slik som for omvandlingen av **52** til **53**, for å gi **forbindelse 53**.

Forbindelse 56

[0336]

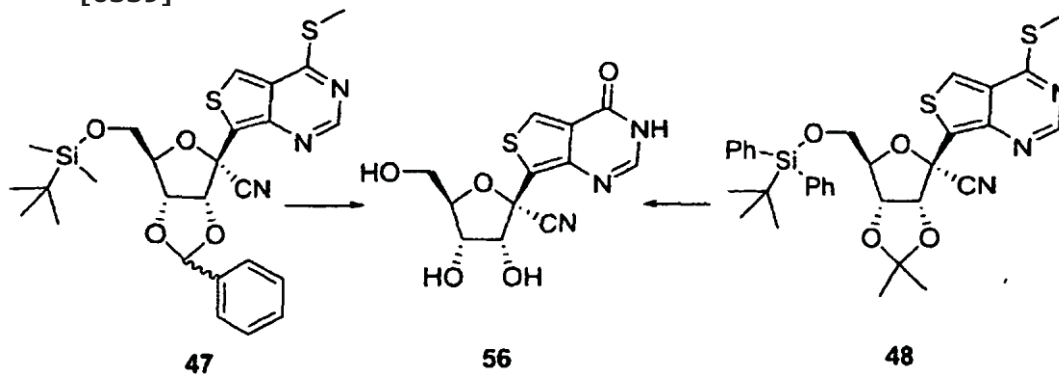


[0337] En oppløsning av **46** (omtrent 0,39 mmol) i THF (omtrent 3 mL) tilsettes til en oppløsning av tetrabutylammoniumfluorid (1 M, omtrent 0,39 mL). Reaksjonsblandingen omrøres i omtrent 30 min til omtrent 24 h. Oppløsningen inndampes, og **forbindelse 55** isoleres ved kromatografi.

[0338] En blanding av **55** (omtrent 0,1 mmol) og vandig metanol (omtrent 1 mL) behandles med fra omtrent 0,1 til omtrent 1 N vandig HCl (omtrent 5 mL), og blandingen omrøres ved fra omtrent 25 til omtrent 80°C i fra omtrent 30 min. til omtrent 24 timer. Reaksjonsblandingen filtreres og inndampes. Residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 56**.

Alternativ syntese av forbindelse 56

[0339]

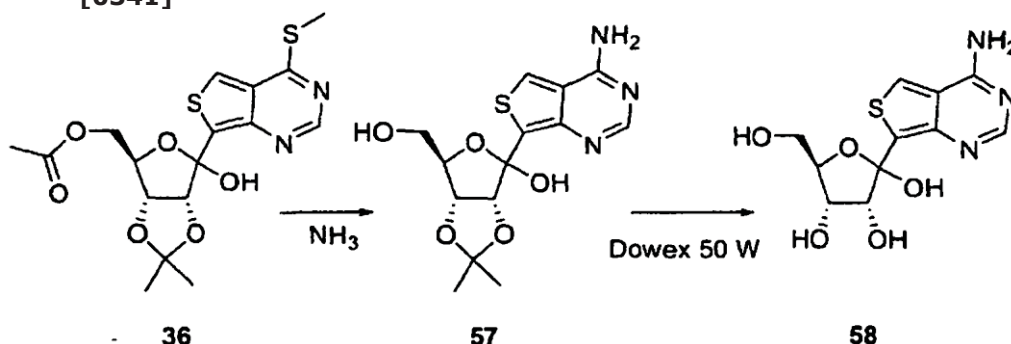


15

[0340] **Forbindelsene 47 og 48** kan omvandles til **forbindelse 56** ved bruk av lignende reaksjonsbetingelser som hva som ble beskrevet for omvandlingen av **46** til **56**.

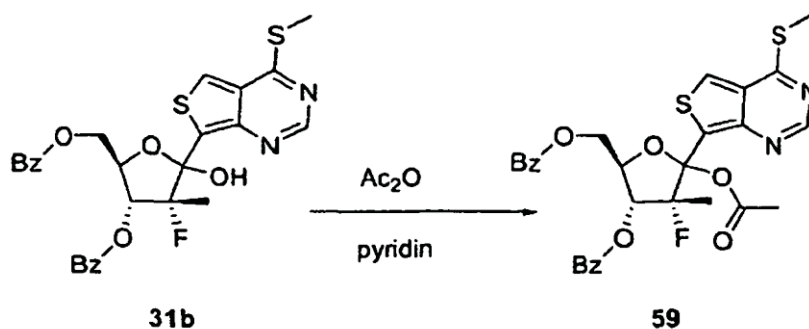
Forbindelse 58

[0341]



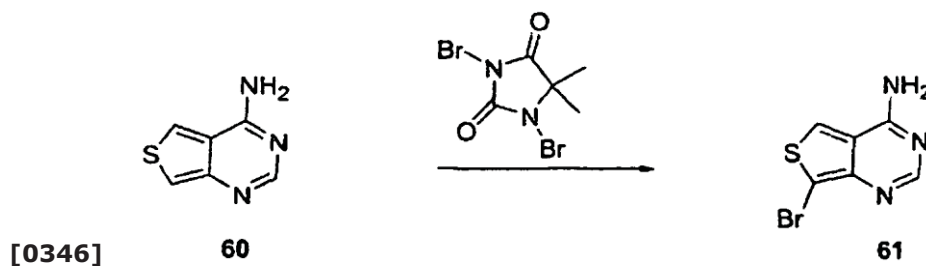
[0342] En blanding av **36** (omtrent 0,15 mmol) og ammoniakk i en lukket reaktor omrøres ved omtrent 40°C i omtrent 4 til 16 h. Etter fjerning av ammoniakken, renses residuet ved kromatografi for å gi **57**.

[0343] En blanding av **57** (omtrent 0,1 mmol) og H₂O (omtrent 1 mL) behandles med Dowex 50 W (H⁺-form, omtrent 0,21 g, omtrent 10 ekvivalenter), og blandingen omrøres ved fra omtrent 25 til omtrent 80°C i fra omtrent 30 min. til omtrent 24 timer. Reaksjonsblandingen filtreres og inndampes. Residuet renses ved kromatografi for å gi **forbindelse 58**.

Forbindelse 59

[0344]

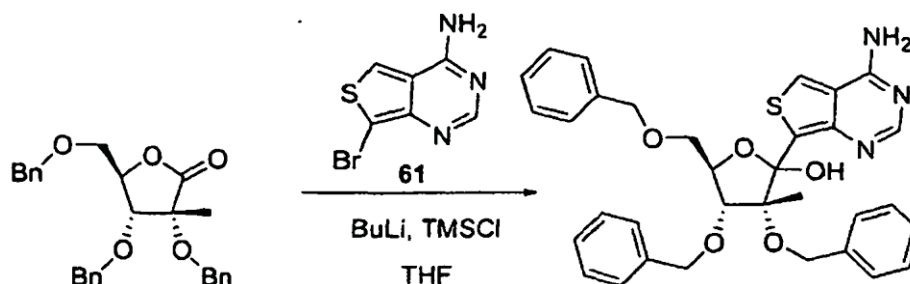
[0345] En oppløsning av **31b** (omtrent 0,51 mmol) i pyridin (omtrent 1,5 mL) behandles med eddiksyanhydrid (omtrent 3,08 mmol) og omrøres ved omtrent 25 til omtrent 120°C i fra omtrent 1 h til omtrent 24 h. Etter avkjøling til romtemperatur, tilsettes etylacetat og vann. Det organiske sjikt vaskes med fortynnet HCl fulgt av mettet ammoniumklorid, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Residuet renses ved kromatografi for å gi to stereoisomerer av **forbindelse 59**.

Forbindelse 61

[0346]

[0347] **Forbindelse 61** kan erholdes på samme måte som **forbindelse 28** ved å bruke **forbindelse 60** (erholdt i henhold til J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509) i stedet for **forbindelse 27** i omsetningen.

Alternative syntesemåter for forbindelse 1o



5

[0348]

1m**1o**

Alternativ 1

[0349] Til en tørr rundbunnet kolbe som er blitt spylt med argon (100 mL) tilsettes **forbindelse 61** (omtrent 1,10 mmol) og vannfritt THF (omtrent 1,5 mL). TMSCl (276 μ L, omtrent 2,2 mmol) tilsettes deretter, og reaksjonsblandingen omrøres i fra omtrent 1 til omtrent 24 h. Kolben plasseres i et tørris/acetone-bad ($\sim -78^{\circ}\text{C}$), og BuLi (omtrent 4,0 mmol, 1,6 M i heksan) tilsettes dråpevis. Etter fra omtrent 30 min til omtrent 2 h, avkjøles en oppløsning av **1m** (omtrent 1,0 mmol) i THF til 0°C og tilsettes deretter dråpevis til reaksjonskolben. Etter omrøring i fra omtrent 30 min til omtrent 2 h ved omtrent -78°C , varmes kolben til omtrent 0°C , og mettet NH_4Cl (omtrent 5 mL) tilsettes for å stanse reaksjonen. De organiske stoffer ekstraheres ved bruk av EtOAc (3 x 10 mL), og de sammenslåtte organiske sjikt tørkes. Løsemidlet fjernes under redusert trykk, og urensset materiale renses ved kromatografi for å gi **1o**.

10

15

Alternativ 2

[0350] Til en tørr rundbunnet kolbe som er blitt spylt med argon tilsettes **forbindelse 61** (omtrent 45 mmol) og vannfritt THF (omtrent 60 mL). TMSCl (omtrent 99 mmol) tilsettes deretter, og reaksjonsblandingen omrøres i omtrent 1 til 24 h. Kolben plasseres i et tørris/acetone-bad ($\sim -78^{\circ}\text{C}$), og BuLi (omtrent 158 mmol, 1,6M i heksan) tilsettes dråpevis. Etter fra omtrent 30 min til omtrent 2 h, tilsettes reaksjonsblandingen til en oppløsning av **1m** (omtrent 30 mmol) i THF ved omtrent -78°C , via en kanyle. Etter omrøring i fra omtrent 30 min til omtrent 2 h ved omtrent -78°C , varmes kolben til omtrent 0°C . Mettet NH_4Cl (omtrent 150 mL) tilsettes for å stanse reaksjonen. De organiske sjikt ekstraheres ved bruk av EtOAc (3 x 100 mL), og de sammenslåtte organiske sjikt tørkes. Løsemidlet fjernes under redusert trykk, og urensset materiale renses ved kromatografi for å gi **1o**.

20

25

Alternativ 3

[0351] Til en suspensjon av **forbindelse 61** (omtrent 10 mmol) i omtrent 0,5 M LiCl-oppløsning i vannfritt THF (omtrent 20 mL) tilsettes TMSCl (omtrent 20 mmol), og reaksjonsblandingen omrøres ved omtrent romtemperatur i fra omtrent 1 til omtrent 24 h. Etter avkjøling til omtrent -20°C, tilsettes omtrent 3,0 M metylmagnesiumklorid i dietyler (omtrent 6,67 mL) dråpevis under omrøring. Blandingen får deretter varmes opp til romtemperatur i løpet av fra omtrent 30 min til omtrent 4 h. Etter avkjøling tilbake til omtrent -20°C, tilsettes Turbo Grignard (1,3 M i THF) i porsjoner inntil magnesium/brombyttet er nesten fullført (omtrent 15,5 mL i løpet av fra omtrent 30 min til omtrent 4 h). En oppløsning av **1m** (omtrent 12 mmol) tilsettes deretter. Den dannede blanding får varmes opp til romtemperatur. Reaksjonen stanses med metanol, og **1o** isoleres slik som det ble beskrevet ovenfor.

Alternativ 4

[0352] Til en suspensjon av **forbindelse 61** (omtrent 2,35 mmol) i THF (omtrent 6,5 mL) tilsettes BuLi (1,6 M i heksan, omtrent 1,6 mL) ved omtrent -78°C. Etter fra omtrent 30 min. til omtrent 2 h, tilsettes en oppløsning av 1,2-bis-[(klordimetyl)silanyl]etan (omtrent 2,4 mmol) i THF (omtrent 1,2 mL). Etter fra omtrent 30 min. til omtrent 2 h, tilsettes BuLi (omtrent 1,6 mL). Etter ytterligere fra omtrent 30 min. til omtrent 2 h, tilsettes BuLi (omtrent 1,5 mL). Etter fra omtrent 30 min. til omtrent 2 h, tilsettes deretter en oppløsning av **1m** (omtrent 1,64 mmol) i THF (omtrent 2 mL) dråpevis. Den dannede blanding omrøres ved omtrent -78°C i fra omtrent 30 min. til omtrent 2 h under argon. Eddiksyre (omtrent 0,7 mL) tilsettes dråpevis for å stanse reaksjonen, fulgt av en tilsetning av mettet ammoniumklorid. Blandingen ekstraheres med etylacetat, og det organiske ekstrakt inndampes *in vacuo*. Residuet renses ved kromatografi for å gi **1o**.

25 Antiviral aktivitet

[0353] Et annet trekk av oppfinnelsen vedrører fremgangsmåter ved inhibering av virale infeksjoner, omfattende trinnet å behandle en prøve eller et individ som man mistenker at trenger slik inhibering, med en sammensetning ifølge oppfinnelsen.

[0354] I sammenheng med oppfinnelsen omfatter prøver som man mistenker at inneholder et virus, naturlige eller syntetiserte materialer så som levende organismer; vev- eller cellekulturer; biologiske prøver så som prøver av biologisk materiale (blod, serum, urin, cerebrospinal væske, tårer, oppspytt, spytt, vevprøver og lignende); laboratorieprøver; mat-, vann- eller luftprøver; bioproduktprøver så som ekstrakter av celler, spesielt rekombinante celler som syntetiserer et ønsket glykoprotein; og lignende. Typisk vil man mistenke at prøven inneholder en organisme som induserer en viral infeksjon, ofte en patogen organisme så som et svulstvirus. Prøver kan foreligge i hvilket som helst medium medregnet vann og blandinger av vann og organisk løsemiddel. Prøver omfatter hvilke som helst levende organismer så som mennesker samt syntetiserte materialer så som cellekulturer.

[0355] Om ønsket kan anti-virusaktiviteten av en forbindelse ifølge oppfinnelsen etter tilføring av sammensetningen observeres ved bruk av hvilken som helst metode, medregnet direkte og indirekte metoder for påvisning av slik aktivitet. Både kvantitative,

kvalitative og semikvantitative metoder for å bestemme slik aktivitet overveies. Typisk anvendes en av de ovenfor beskrevne screeningmetoder, men imidlertid kan hvilken som helst annen metode så som observasjon av de fysiologiske egenskapene av en levende organisme også anvendes.

- 5 **[0356]** Den antivirale aktivitet av en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan måles ved bruk av standard screeningprotokoller som er kjent. For eksempel kan den antivirale aktivitet av en forbindelse måles ved bruk av de følgende generelle protokoller.

Cellebasert flavivirus-immunopåvisningsassay

- 10 **[0357]** BHK21- eller A549-celler trypsiniseres, telles og fortynnes til 2×10^5 celler/mL i Hams F-12-medium (A549-celler) eller RPMI-1640-medium (BHK21-celler) som er supplementert med 2% føtalt bovint serum (FBS) og 1% penicillin/streptomycin. Cellene plasseres i en klar 96-brønners vevkulturplate med 2×10^4 celler per brønn og plasseres ved 37°C, 5% CO₂ over natten. På den følgende dag infiseres cellene med virus med en infeksjonsmultiplisitet (MOI) på 0,3 i nærvær av forskjellige konsentrasjoner av
- 15 testforbindelser i 1 time ved 37°C og 5% CO₂ i ytterligere 48 timer. Cellene vaskes én gang med PBS og fikseres med kald metanol i 10 min. Etter vasking to ganger med PBS, blokkeres de fikserte cellene med PBS som inneholder 1% FBS og 0,05% Tween-20, i 1 time ved romtemperatur. Den primære antistoffoppløsning (4G2) tilsettes deretter i en konsentrasjon fra 1:20 til 1:100 i PBS som inneholder 1% FBS og 0,05% Tween-20, i 3 timer. Cellene
- 20 vaskes deretter tre ganger med PBS fulgt av én times inkubasjon med pepperrotperoksidase (HRP)-konjugert anti-muse-IgG (Sigma, 1:2000 fortynning). Etter vasking tre ganger med PBS, tilsettes 50 mikroliter 3,3',5,5'-tetrametylbenzidin (TMB)-substratoppløsning (Sigma) til hver brønn i to minutter. Reaksjonen stanses ved tilsetning av 0,5 M svovelsyre. Platene avleses ved 450 nm absorbans for å kvantifisere den virale belastning. Etter målingen vaskes
- 25 cellene tre ganger med PBS, fulgt av inkubasjon med propidiumjodid i 5 min. Platen avleses i et Tecan Safire™-avlesningsapparat (eksitasjon 537 nm, emisjon 617 nm) for kvantifisering av celleantallet. Doserresponskurver plottes fra den midlere absorbans mot log av konsentrasjonen av testforbindelsene. EC₅₀-verdien beregnes ved ikke-lineær regresjonsanalyse. En positivkontroll så som N-nonyldeoksyojirimycin kan brukes.

30 **Cellebasert assay av Flavivirus cytopatiske virkning**

- [0358]** For testing mot vestnilvirus eller japansk encefalittvirus, trypsiniseres BHK21-celler og fortynnes til konsentrasjonen 4×10^5 celler/mL i RPMI-1640-medium supplementert med 2% FBS og 1% penicillin/streptomycin. For testing mot denguevirus, trypsiniseres
- 35 Huh7-celler og fortynnes konsentrasjonen 4×10^5 celler/mL i DMEM-medium supplementert med 5% FBS og 1% penicillin/streptomycin. 50 mikroliter cellesuspensjon (2×10^4 celler) plasseres per brønn i en 96-brønners PIT-polymer-basert plate (Nunc) med optisk bunn. Cellene dyrkes over natten i kulturmedium ved 37°C, 5% CO₂, og smittes deretter med vestnilvirus (f.eks. B956-stamme) eller japansk encefalittvirus (f.eks. Nakayama-stamme) ved MOI = 0,3, eller med denguevirus (f.eks. DEN-2-NGC-stamme) ved MOI = 1, i nærvær
- 40 av forskjellige konsentrasjoner av testforbindelser. Platene som inneholder virus og forbindelsene inkuberes videre ved 37°C, 5% CO₂ i 72 timer. Etter endt inkubasjon tilsettes 100 mikroliter GellTiter-Glo™-reagensmiddel til hver brønn. Innholdet blandes i 2 minutter på en orbitalrysteanordning for å indusere cellespaltning. Platene inkuberes ved

romtemperatur i 10 minutter for å stabilisere det luminescente signal. Luminescensavledningen registreres ved bruk av en plateavlesningsanordning. En positivkontroll så som N-nonyldeoksynojirimycin kan brukes.

Antiviral aktivitet en en musemodell for dengueinfeksjon

5 **[0359]** Forbindelser testes *in vivo* i en musemodell på denguevirusinfeksjon (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Seks til ti uker gamle AG129-mus (B&K Universal Ltd, Hll, UK) plasseres i enkeltvis ventilerte bur. Musene får intraperitonealt injisert 0,4 mL TSV01-denguevirus 2-suspensjon. Blodprøver tas ved retroorbital punktur under en isoflurananestesi. Blodprøver samles i rør som inneholder natriumcitrat, til den endelige konsentrasjon 0,4%, og sentrifugeres umiddelbart i 3 minutter ved 6000g for å få plasma. Plasma (20 mikroliter) fortynnes i 780 mikroliter RPMI-1640-medium og hurtigfryses i flytende nitrogen for en sykdomsassayanalyse. Resten av plasmaen er reservert til bestemmelse av cytokin- og NS1-proteinnivået. Musene utvikler dengueviremi som stiger over flere dager og når en topp på dag 3 etter smitten.

10 **[0360]** For å teste den antivirale aktivitet, løses en forbindelse ifølge oppfinnelsen opp i vehikkelvæske, f.eks. 10% etanol, 30% PEG 300 og 60% D5W (5% dektrose i vann; eller 6N HCl (1,5 eq):1N NaOH (pH justert til 3,5):100 mM citratbuffer pH 3,5 (0,9% vol/vol:2,5% vol/vol:96,6% vol/vol). Trettiseks 6 til 10 uker gamle AG129-mus deles opp i seks grupper med seks mus hver. Alle musene smittes med denguevirus slik som det ble beskrevet ovenfor (day 0). Gruppe 1 får en oral gavagedose av 200 mL/mus med 0,2 mg/kg av en forbindelse ifølge oppfinnelsen to ganger daglig (én gang tidlig om morgenen og én gang sent på ettermiddagen) i tre påfølgende dager startende på dag 0 (første dose rett før smitten med dengue). Gruppene 2, 3 og 4 får dosert henholdsvis 1 mg/kg, 5 mg/kg og 25 mg/kg av forbindelsen på samme måte. En positivkontroll kan brukes, så som

20 (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hydroksypurin-9-yl)-5-hydroksymetyl-3-metyltetrahydrofuran-3,4-diol, dosert ved oral gavage av 200 mikroliter/mus på samme måte som de ovennevnte gruppene. En ytterligere gruppe behandles med ren vehikkelvæske.

[0361] På dag 3 etter smitten tas ca. 100 mikroliters blodprøver (antikoagulert med natriumcitrat) fra musene ved retroorbital punktur under isoflurananestesi. Plasma erholdes fra hver blodprøve ved sentrifugering, og hurtigfryses i flytende nitrogen for en sykdomsassayanalyse. De samlede plasmaprøver analyseres ved sykdomsassay slik som det beskrives i Schul *et al.* Cytokiner analyseres også slik som det beskrives av Schul. NS1-proteinnivået analyseres ved bruk av et Platelia™-sett (BioRad Laboratories). En antiviral virkning indikeres ved et redusert cytokinnivå og/eller NS1-proteinnivå.

35 **[0362]** Typisk oppnår man viremireduksjoner i størrelsesorden 5- til 100-foldig, mer typisk 10- til 60-foldig, mest typisk 20- til 30-foldig, med 5-50 mg/kg bid-dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Bestemmelse av HCV-IC₅₀

40 **[0363]** Assayprotokoll: I dette assay brukte man enten villtype- eller S282T (Migliaccio, et al, J. Biol. Chem. 2003, 49164-49170; Klumpp, et al., J. Biol. Chem. 2006, 3793-3799) mutant polymeraseenzym. Et NS5b-polymeraseassay (40 µL) ble satt opp ved å tilsette 28 µL polymeraseblanding (endelig konsentrasjon: 50 mM Tris-HCl ved pH 7,5, 10 mM KCL, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM EDTA, 4 ng/µL RNA-sjablone og 75 nM HCV Δ21-

NS5b-polymerase) til assayplater fulgt av 4 μL av en fortynning av forbindelsen. Polymeraset og forbindelsen ble forhåndsinkubert ved 35°C i 10 minutter før tilsetning av 8 μL nukleotidsubstratblanding (33P- α -merket konkurrerende nukleotid ved K_M og 0,5 mM av de øvrige tre nukleotider). Assayplatene ble tildekket og inkubert ved 35°C i 90 min.

5 Reaksjonsblandningene ble deretter filtrert gjennom 96-brønners DEAE-81-filterplater via vakuum. Filterplatene ble deretter vasket under vakuum med flere volumer 0,125 M NaHPO_4 , vann og etanol for å fjerne ikke-innlemmet markør. Platene ble deretter telt på TopCount for å bedømme nivået av produktsyntese over bakgrunnskontrollene. IC50-verdien bestemmes ved bruk av tilpasningsprogrammet Prism.

10 **[0364]** Fortrinnsvis inhiberte forbindelsene som beskrives heri, NS5b-polymerase med en IC₅₀-verdi under 1000 μM , mer foretrukket under 100 μM og mest foretrukket under 10 μM . Representative eksempler på aktiviteten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen vises i den følgende tabell 30.

Tabell 30. Representative IC₅₀-verdier for eksempler på oppfinnelsen

Forbindelse nr.	IC ₅₀ , μM
4	0,37
63	0,27

15 **Bestemmelse av HCV-EC₅₀**

[0365] Replikonceller ble podet i 96-brønners plater i tettheten 8×10^3 celler per brønn i 100 μL kulturmedium, unntatt Geneticin. Forbindelsene ble serielt fortynnet i 100% DMSO og deretter tilsatt til cellene i fortynningen 1:200, hvorved man oppnådde den endelige konsentrasjon 0,5% DMSO og et samlet volum på 200 μL . Platene ble inkubert ved

20 37°C i 3 days, hvoretter kulturmediet ble fjernet og cellene ble spaltet i lysisbuffer hentet fra Promega's luciferaseassaysystem. Idet man fulgte produsentens anvisninger, tilsatte man 100 μL luciferasesubstrat til de spaltede celler, og luciferaseaktiviteten ble målt i et TopCount-luminometer. Forbindelsene som beskrives heri, har fortrinnsvis en EC₅₀-verdi under 1000 μM , mer foretrukket under 100 μM og mest foretrukket under 10 μM .

25 Representative eksempler på aktiviteten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen vises i den følgende tabell 31.

Tabell 31. Representative EC₅₀-verdier for eksempler på oppfinnelsen.

Forbindelse nr.	EC ₅₀ , μM
1	90
2	6,1
62	24
64	2,9

[0366] Cytotoksisiteten av en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan bestemmes ved bruk av den følgende generelle protokoll.

Cellekulturassay for cytotoksisiteten (bestemmelse av CC_{50}):

[0367] Assayet baserer seg på bedømmelsen av den cytotoksiske virkning av testede forbindelser ved bruk av et metabolsk substrat.

Assayprotokoll for å bestemme CC_{50} :5 **[0368]**

1. Vedlikehold MT-2-celler i RPMI-1640-medium supplementert med 5% føtalt bovint serum og antibiotika.

2. Spre cellene på en 96-brønners plate (20.000 celler i 100 μ l medium per brønn) og tilsett forskjellige konsentrasjoner av den testede forbindelse in triplo (100 μ l/brønn). Ta med en ubehandlet kontroll.

3. Inkuber cellene i 5 dager ved 37°C.

4. Fremstill XTT-oppløsning (6 ml per assayplate) i mørke i konsentrasjonen 2 mg/ml i fosfatbufret salin pH 7,4. Varm opp oppløsningen i et vannbad ved 55°C i 5 min. Tilsett 50 μ l N-metylfenazoniummetasulfat (5 μ g/ml) per 6 ml XTT-oppløsning.

5. Fjern 100 μ l medium fra hver brønn på assayplaten og tilsett 100 μ l av XTT-substrateoppløsningen per brønn. Inkuber ved 37°C i 45 til 60 min i en CO₂-inkubator.

6. Tilsett 20 μ l 2% Triton X-100 per brønn for å stanse den metabolske omvandling av XTT.

7. Avles absorbansen ved 450 nm idet bakgrunnsverdien ved 650 nm trekkes fra.

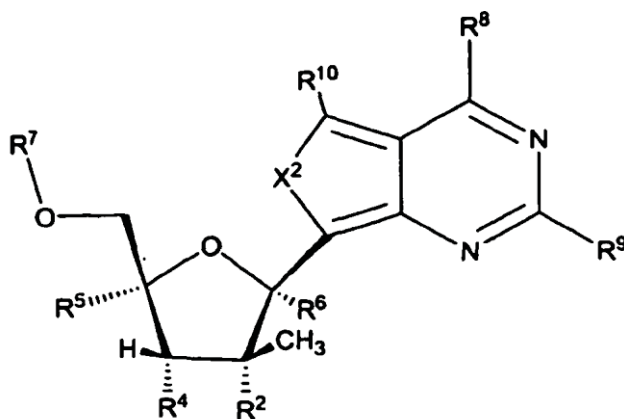
8. Plott prosentdelen absorbans i forhold til ubehandlet kontroll og estimer CC_{50} -verdien som legemiddelkonsentrasjon som fører til 50% inhibering av celleveksten. Betrakt absorbansen som direkte proporsjonal med celleveksten.

[0369] Alle publikasjoner, patents og patentdokumenter som nevnes heri, innlemmes heri ved henvisning på lik linje som hvis hver enkelt var blitt oppgitt å innlemmes heri ved henvisning.

[0370] Oppfinnelsen er blitt beskrevet under henvisning til forskjellige spesifikke og foretrukne utførelser og teknikker.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel III:



Formel III

- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en ester derav;

hvor:

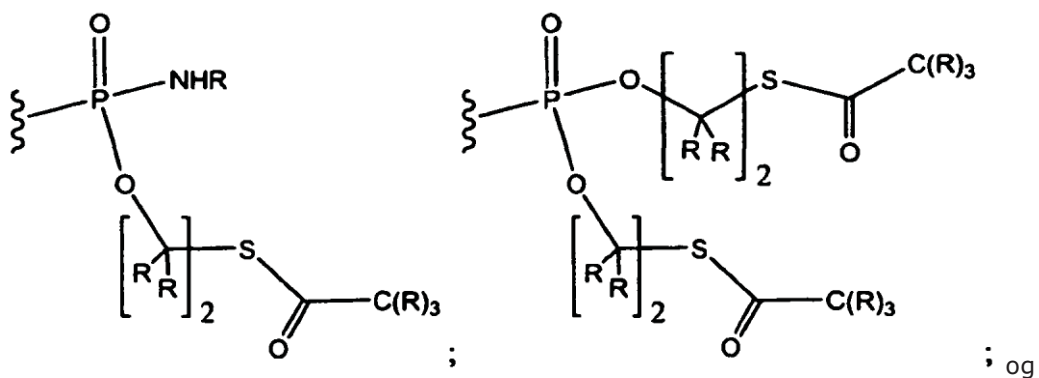
R^2 er OH;

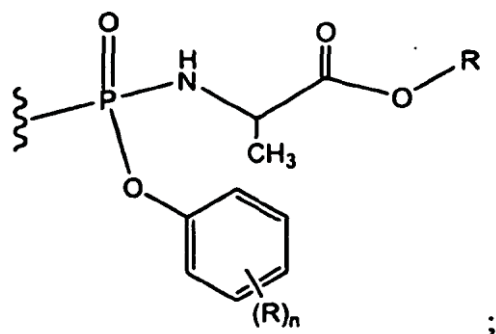
R^4 er OH;

R^5 er H;

- 10 R^6 er H eller CN;

R^7 er H eller er valgt fra





hver R uafhængig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)substitueret alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)-substitueret alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substitueret alkynyl, C₆-C₂₀-aryl, C₆-C₂₀-substitueret aryl, C₂-C₂₀-heterocyklyl eller C₂-C₂₀-substitueret heterocyklyl;

5 X² er S;

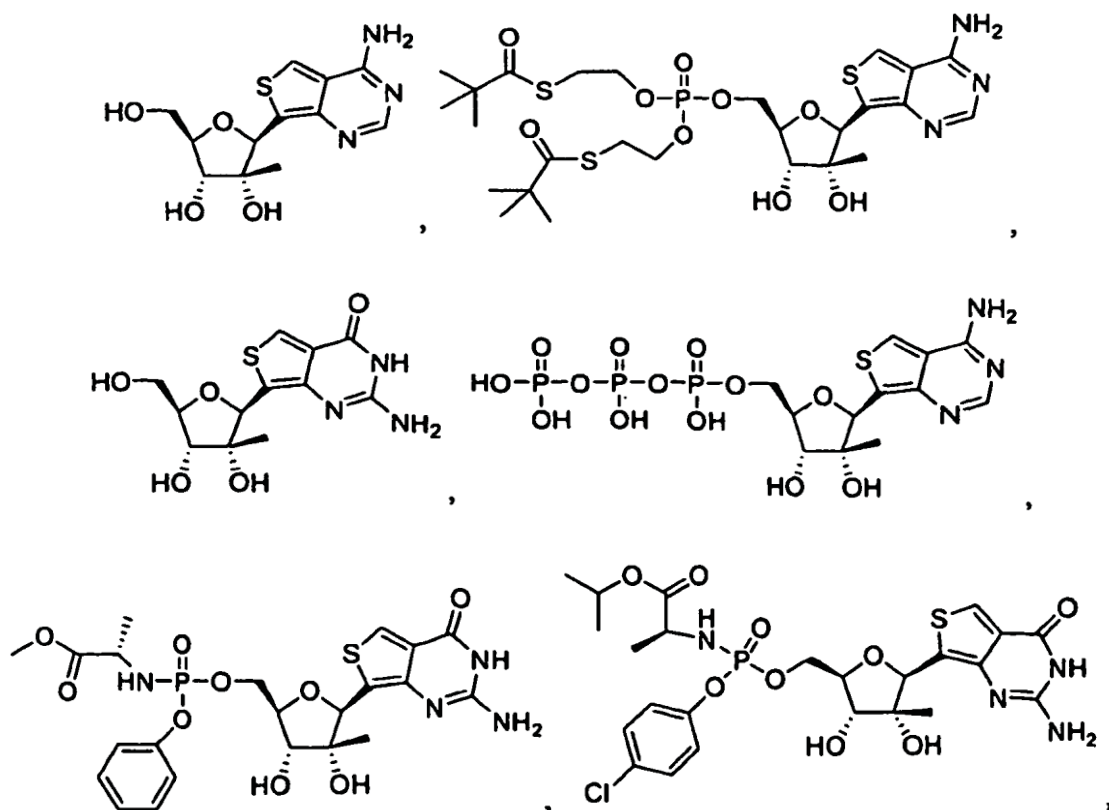
R⁸ er OH eller NH₂;

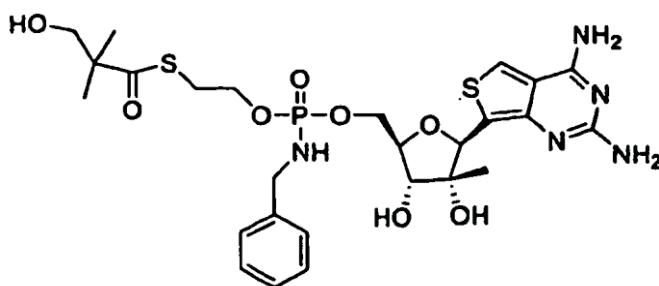
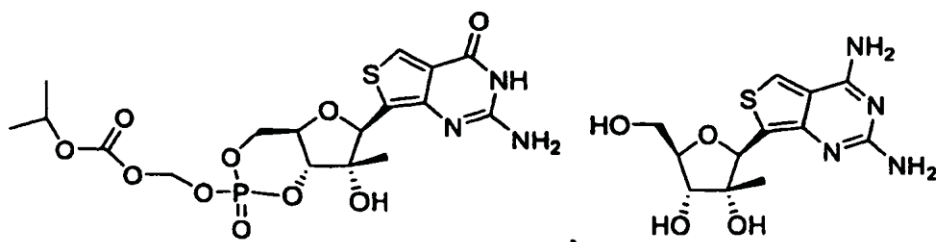
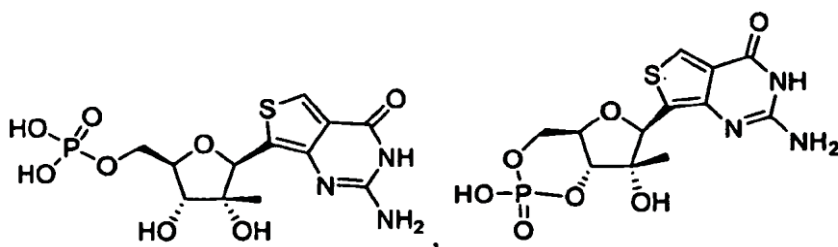
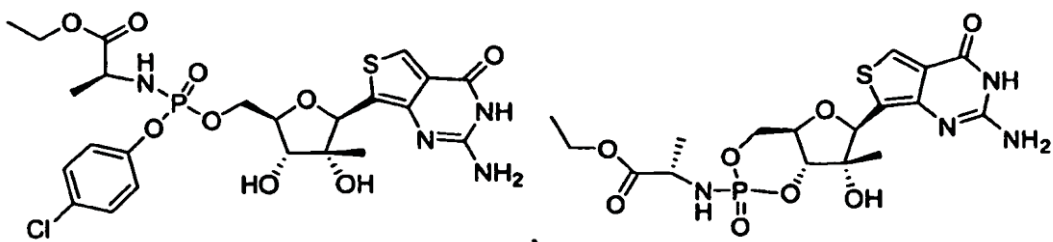
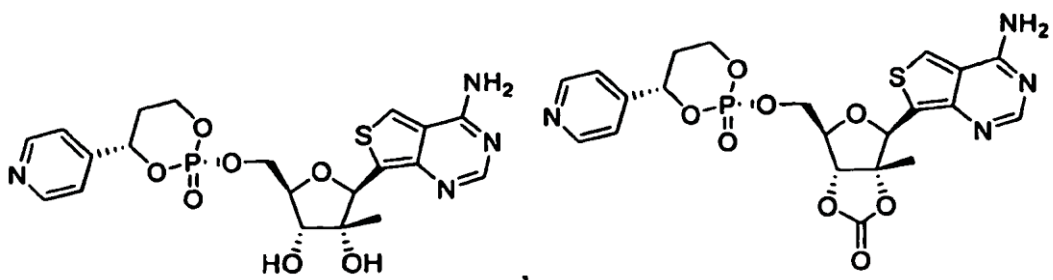
R⁹ er NH₂ eller, hvis R⁸ er NH₂, kan R⁹ også være H; og

R¹⁰ er H.

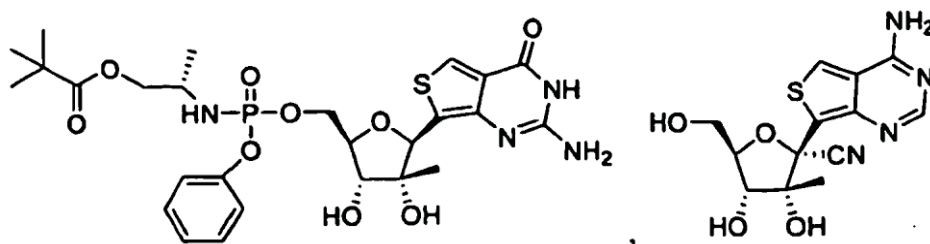
2. Forbindelse ifølge krav 1 hvor R⁶ er H.

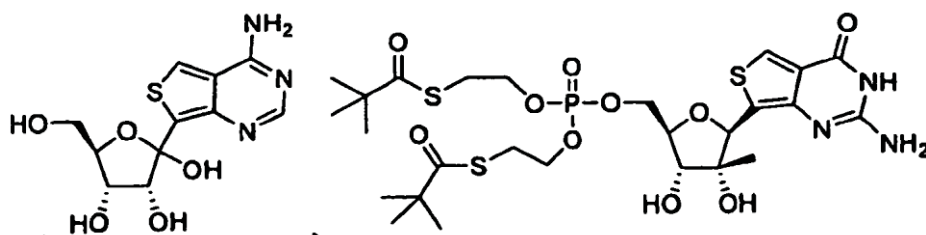
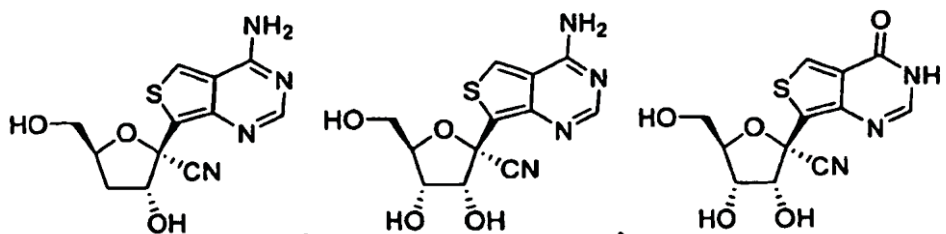
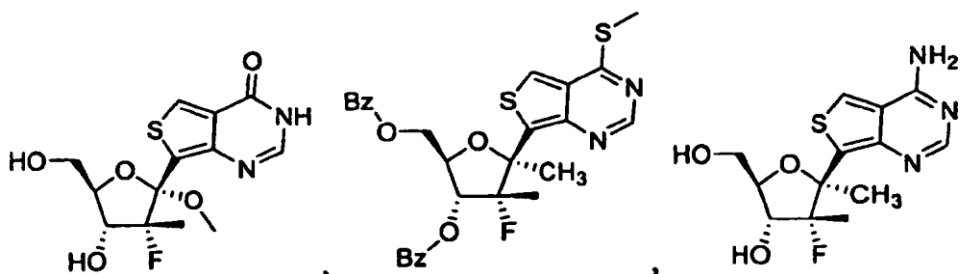
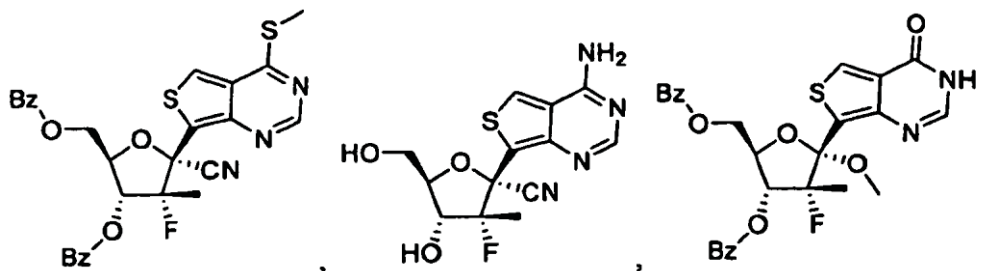
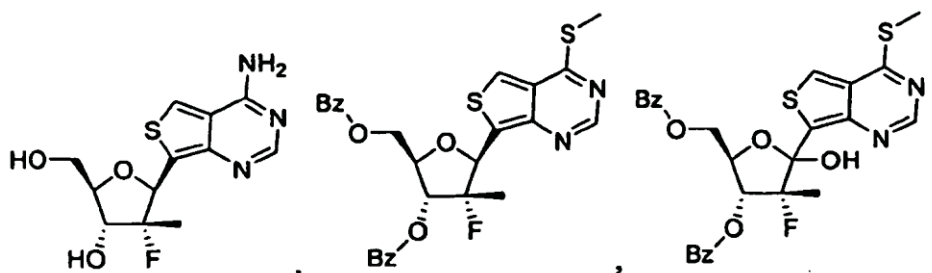
10 3. Forbindelse som er



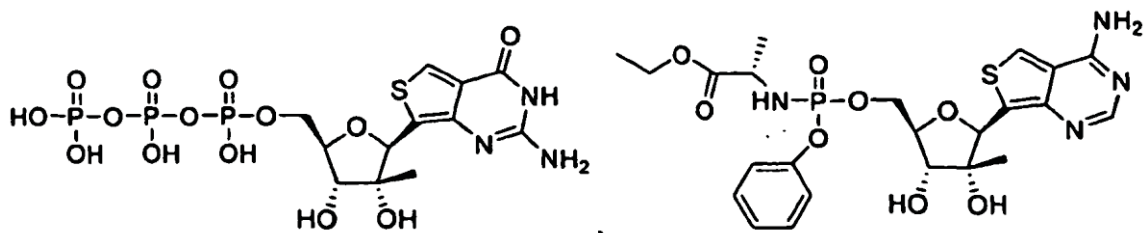


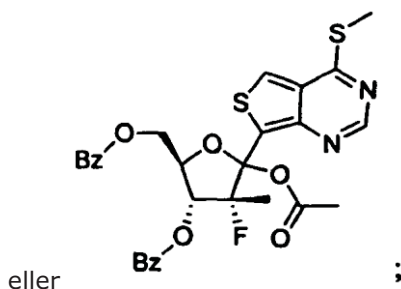
5





5





eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en ester derav.

- 4.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virksam mengde av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 5 **5.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, ytterligere omfattende minst ett ytterligere terapeutisk middel.
- 6.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, ytterligere omfattende minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen omfattende interferoner, ribavirin eller dets analoger, HCV-NS3-proteaseinhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, nukleoside eller nukleotide inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, HCV-NS5A-inhibitorer, TLR-7-agonister, cyklofilininhibitorer, HCV-IRES-inhibitorer, farmakokinetiske forsterkere eller andre legemidler for behandling av HCV eller blandinger derav.
- 10
- 7.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av en viral infeksjon forårsaket av et *Flaviviridae*-virus.
- 15
- 8.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 7, hvor viruset er valgt fra gruppen omfattende denguevirus, gulfebervirus, vestnilvirus, japansk encefalittvirus, flåttbåret encefalittvirus, Kunjin-virus, Murray Valley-encefalittvirus, St. Louis-encefalittvirus, Omsk-blødende febervirus, bovint viralt diarrévirus, Zika-virus og hepatitt C-virus.
- 9.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8, hvor den virale infeksjon forårsakes av hepatitt C-virus.
- 20
- 10.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, ytterligere omfattende minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen omfattende interferoner, ribavirin eller dets analoger, HCV-NS3-proteaseinhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, nukleoside eller nukleotide inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV-NS5B-polymerase, HCV-NS5A-inhibitorer, TLR-7-agonister, cyklofilininhibitorer, HCV-IRES-inhibitorer, farmakokinetiske forsterkere og andre legemidler for behandling av HCV eller blandinger derav.
- 25