



NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 1/00 (2006.01)
C07H 19/23 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.09.30
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.07.03
(86)	Europeisk søknadsnr	10757699.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.09.20
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.08.01
(30)	Prioritet	2009.09.21, US, 244299 P
(84)	Utpekte stater	AL 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
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME 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 GRAETZ, Benjamin, R., 2925 Isabelle Avenue, San Mateo, CA 94403, USA KIM, Choung, U., 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070, USA METOBO, Samuel, E., 35329 Severn Drive, Newark, CA 94560, USA SAUNDERS, Oliver, L., 615 Port Drive 202, San Mateo, CA 94404, USA WALTMAN, Andrew, W., 19a Noe Street, San Francisco, CA 94114, USA XU, Jie, 812 Rigel Lane, Foster City, CA 94404, USA ZHANG, Lijun, 12525 Minorca Ct., Los Altos Hills, CA 94022, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåter og mellomprodukter for fremstilling av 1'-substituerte karbanukleosidanaloger
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2009/132135 HARAGUCHI K ET AL: "Stereoselective synthesis of 1'-C-branched uracil nucleosides from uridine" NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, MARCEL DEKKER, INC, US, vol. 14, no. 3 - 5, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 417-420, XP002189369 ISSN: 0732-8311 ITO H Y ET AL: "Divergent stereocontrolled approach to the synthesis of uracil nucleosides branched at the anomeric position" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US LNKD- DOI:10.1021/JO00108A031, vol. 60, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 656-662, XP002189358 ISSN: 0022-3263 YUICHI YOSHIMURA ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of 1'-C-Cyano-Pyrimidine Nucleosides" NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, MARCEL DEKKER, INC, US, vol. 15, no. 1-3, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 305-324, XP009140567 ISSN: 0732-8311

Fremgangsmåter og mellomprodukter for fremstilling av 1'-substituerte karba-nukleosidanaloger

Oppfinnelsens område

5 Oppfinnelsen vedrører generelt fremgangsmåter og mellomprodukter for fremstilling av forbindelser med antiviral aktivitet, mer spesielt fremgangsmåter og mellomprodukter for fremstilling av nukleosider aktive mot *laviviridae*-infeksjoner.

10 Oppfinnelsens bakgrunn

Virus omfattende *laviviridae*-familien omfatter minst tre arter som kan skjelles fra hverandre inkludert *pestivirus*, *flavivirus*, og *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mens *pestiviruses* forårsaker mange økonomisk viktige dyresykdommer slik som bovint viralt diarévirus (BVDV), klassisk svinefebervirus (CSFV, svinepest) og border disease hos sau (BDV), er deres betydning i menneskesykdommer ikke så godt dokumentert (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). *lavivirus* er ansvarlig for viktige menneskesykdommer slik som denguefeber og gulfeber, mens *hepacivirus* forårsaker hepatitt C virusinfeksjoner i mennesker. Andre viktige virale infeksjoner forårsaket av *laviviridae*-familien omfatter Vest-Nilenvirus (WNV), japansk enkefalittvirus (JEV), flåttbåret enkefalittvirus, Junjinvirus, Murray Valley enkefalitt, St Louis enkefalitt, Omsk hemoragisk febervirus og Zikavirus. Kombinert forårsaker infeksjoner fra *laviviridae*-virusfamilien signifikant dødelighet, morbiditet og økonomiske tap over hele verden. Det er derfor et behov for å utvikle effektive behandlinger for *laviviridae*-virusinfeksjoner.

Hepatitt C virus (HCV) er den viktigste årsaken til kronisk leversydom verden over (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000) så et betydelig fokus for aktuell antiviral forskning er rettet mot utviklingen av forbedrede fremgangsmåter for behandling av kroniske HCV-infeksjoner hos 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). Et antall HCV-behandlinger er gjennomgått av Bymock et al. i Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000).

RNA-avhengig RNA-polymerase (RdRp) er ett av de best studerte mål for utvikling av nye HCV-terapeutiske midler. NS5B-polymerasen er et mål for inhibitorer i tidlige kliniske forsøk hos mennesker (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Disse enzymene har blitt omfattende karakterisert på det biokjemiske og strukturelle nivå, med screeninganalyser 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 slik som NS5B er viktige i utviklingen av HCV-terapier siden HCV ikke replikerer i laboratoriet og det er vanskeligheter med å utvikle cellebaserte analyser og prekliniske dyresystemer.

For tiden er det primært to antivirale forbindelser, ribavirin, en nukleosidanalogue, og interferon-alfa (α) (IFN), som anvendes for behandling av kroniske HCV-infeksjoner hos mennesker. Ribavirin alene er ikke effektivt for å redusere virale RNA-nivåer, har betydelig toksisitet og er kjent for å medføre anemi. Kombinasjonen av IFN og ribavirin er rapportert å være effektiv i håndteringen av kronisk hepatitt C (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556), men færre enn halvparten av pasientene som får denne behandlingen viser en vedvarende fordel. Andre patentsøknader som beskriver anvendelsen av nukleosidanalogue for å behandle hepatitt C virus inkluderer 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 ytterligere behandlinger for HCV-infeksjoner har ennå ikke blitt tilgjengelig for pasienter. Det er derfor et presserende behov for legemidler som har forbedrede antivirale og farmakokinetiske egenskaper med forbedret aktivitet mot utvikling av HCV-resistans, forbedret oral biotilgjengelighet, større effektivitet, færre uønskede bivirkninger og forlenget effektiv halveringstid *in vivo* (De Francesco, R. et al. (2003) Antiviral Research 58:1-16).

Visse ribosider av nukleobasene pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin, og [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazin er beskrevet i Carbohydrate Research 2001, 331(1), 77-82; Nucleosides & Nucleotides (1996), 15(1-3), 793-807; Tetrahedron Letters (1994), 35(30), 5339-42; Heterocycles (1992), 34(3), 569-74; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985, 3, 621-30; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; Organic Letters (2001), 3(6), 839-842; J. Chem. Soc. Perkin

Trans. 1 1999, 20, 2929-2936; og J. Med. Chem. 1986, 29(11), 2231-5. Disse forbindelsene har imidlertid ikke blitt beskrevet som anvendelige for behandlingen av HCV.

5 Ribosider av pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinyl, og [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinyl nukleobaser med antiviral, anti-HCV, og anti-RdRp aktivitet er beskrevet av Babu, Y. S., WO2008/089105 og WO2008/141079; Cho, et al., WO2009/132123 og Francom, et al. WO2010/002877.

10

Butler et al., WO2009/132135, har beskrevet anti-virale pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazinyl-, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinyl-, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinyl-, og [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinyl-nukleosider hvori 1' posisjonen til nukleosidsukkeret er substituert med en cyanogruppe. Fremgangsmåtene beskrevet for å introdusere 1' cyanogruppen produserte imidlertid bare omtrent et 3:1 forhold av β til α anomere og, under visse betingelser, var cyaneringsreaksjonene særlig langsomme. Det er derfor et behov for å utvikle mer effektive fremgangsmåter og mellomprodukter for syntesene av nukleosider av pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazinyl og imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinylheterosykler.

15

20

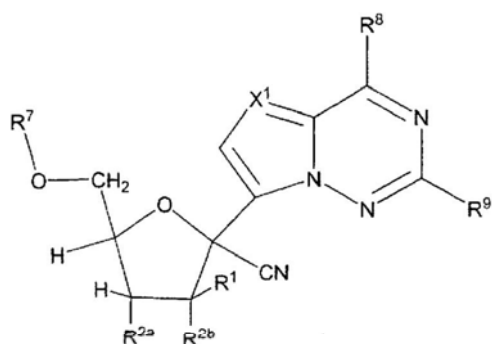
Oppsummering av oppfinnelsen

Det er tilveiebragt fremgangsmåter og mellomprodukter for syntesene av nukleosider av pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazinyl og imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinyl heterosykler.

25

Det er tilveiebrakt fremgangsmåter for fremstilling av en forbindelse med Formel I:

30



Formel I

5 eller et akseptabelt salt derav;

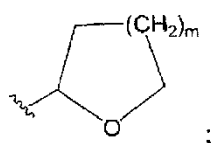
hvor:

R^1 er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₄-C₈)karbosyklalkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl;

10 hver R^{2a} eller R^{2b} uavhengig er H, F eller OR⁴;

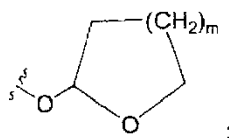
hver R^3 uavhengig er (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) substituert alkyl, C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl, C₂-C₂₀ heterosykl, C₂-C₂₀ substituert heterosykl, C₇-C₂₀ arylalkyl, C₇-C₂₀ substituert arylalkyl, (C₁-C₈) alkosy eller (C₁-C₈) substituert alkosy;

15 hver R^4 eller R^7 uavhengig er H, eventuelt substituert allyl, -C(R⁵)₂R⁶, Si(R³)₃, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, -(C(R⁵)₂)_m-R¹⁵ eller



20 eller hvilken som helst av R^4 eller R^7 når tatt sammen er -C(R¹⁹)₂-, -C(O)- eller - Si(R³)₂(X²)_mSi(R³)₂-;

hver R^{15} uavhengig er -O-C(R⁵)₂R⁶, -Si(R³)₃, C(O)OR⁵, -OC(O)R⁵ eller



25 hver R^5 , R^{18} eller R^{19} 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

heterosyklil, C₂-C₂₀ substituert heterosyklil, C₇-C₂₀ arylalkyl eller C₇-C₂₀ substituert arylalkyl;

hver R⁶ uavhengig er C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl, eller eventuelt substituert heteroaryl;

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

X¹ er C-R¹⁰ eller N;

10 hver X² er O eller CH₂;

hver m er 1 eller 2;

hver n uavhengig er 0, 1 eller 2;

hver R⁸ er halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₄-C₈)karbosyklilalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, CN, OR¹¹ eller SR¹¹;

15 20 hver R⁹ eller R¹⁰ uavhengig er H, halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, N(R¹¹)N(R¹¹)(R¹²), N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNH(R¹¹), -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ eller SR¹¹;

hver R¹¹ eller R¹² uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₃-C₈)karbosyklil, (C₄-C₈)karbosyklilalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₈)alkyl eller Si(R³)₃; eller R¹¹ og R¹² tatt sammen med et nitrogen til hvilket de begge er bundet, danner en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring,

30 hvori hvilket som helst karbonatom i nevnte heterosykliske ring eventuelt kan erstattes med -O-, -S(O)_n eller -NR^a-; eller R¹¹ og R¹² tatt sammen er -Si(R³)₂(X²)_mSi(R³)₂-;

hver R²⁰ uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, substituert (C₁-C₈)alkyl eller halo;

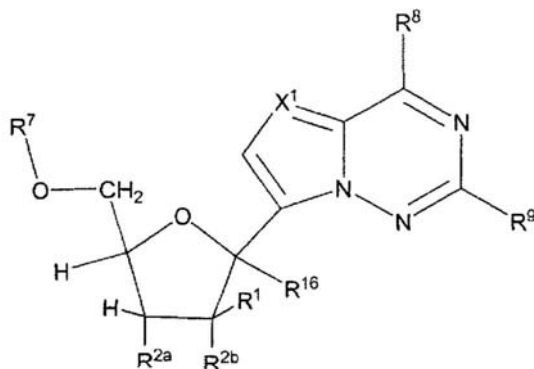
35 hvori hver (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl av hver R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R¹¹ eller R¹² er, uavhengig, eventuelt substituert med et eller flere halo, hydroksy, CN, N₃, N(R^a)₂ eller OR^a; og hvori ett eller flere av de ikke-terminale

karbonatomer av hver nevnte (C₁-C₈)alkyl eventuelt er erstattet med -O-,
-S(O)_n- eller -NR^a-;

nevnte fremgangsmåte omfatter:

(a) å tilveiebringe en forbindelse med Formel II

5



Formel II

10

eller et akseptabelt salt derav;

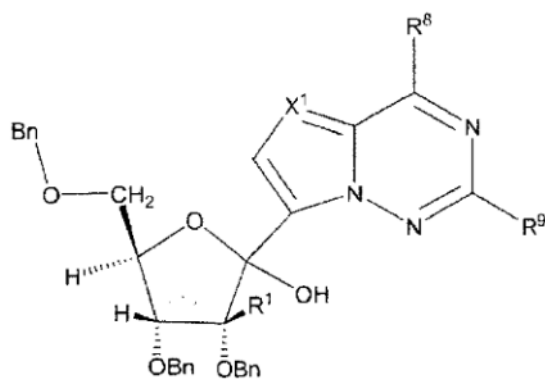
hvor R¹⁶ er OH, OR¹⁸, -OC(O)OR¹⁸ eller -OC(O)R¹⁸;

(b) å behandle forbindelsen med Formel II med en cyanidreagens og en
Lewis-syre;

og derved danne forbindelsen med Formel I;

15

gitt at når forbindelsen med Formel II er:



hvor X¹ er CH eller N, R¹ er CH₃, R⁸ er NH₂, og R⁹ er NH₂ eller H eller;

20

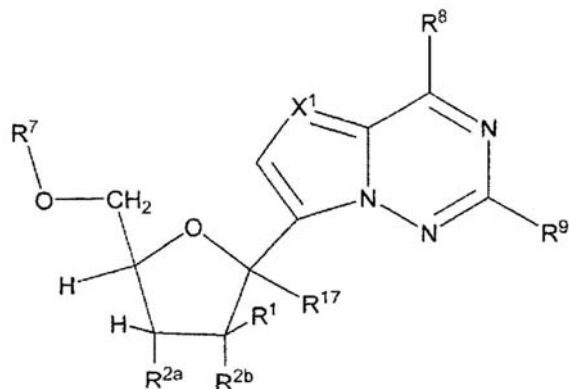
hvor X¹ er CH, R¹ er CH₃, R⁸ er OH, og R⁹ er NH₂ eller;

hvor X¹ er CH, hver R¹ og R⁹ er H og R⁸ er NH₂;

så er nevnte cyanidreagens ikke (CH₃)₃SiCN eller nevnte Lewis-syre er ikke BF₃-
O(CH₂CH₃)₂.

Også tilveiebrakt er forbindelser med Formel II som er anvendelige mellomprodukter for fremstillingen av forbindelser med Formel I. Det er tilveiebrakt forbindelser med Formel II representert ved Formel VI:

5



Formel VI

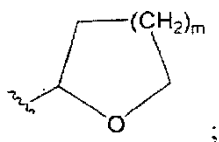
10 eller et akseptabelt salt, derav;

hvor:

R^1 er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbosyklalkyl, (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;

15 hver R^{2a} eller R^{2b} uavhengig er H, F eller OR^4 ;

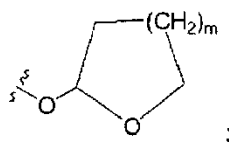
hver R^3 uavhengig er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, C_6-C_{20} aryl, C_6-C_{20} substituert aryl, C_2-C_{20} heterosyklalkyl, C_2-C_{20} substituert heterosyklalkyl, C_7-C_{20} arylalkyl, C_7-C_{20} substituert arylalkyl, (C_1-C_8) alkoksyl, eller (C_1-C_8) substituert alkoksyl;

20 hver R^4 eller R^7 uavhengig er H, eventuelt substituert allyl, $-C(R^5)_2R^6$, $Si(R^3)_3$, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $-(C(R^5)_2)_m-R^{15}$ eller

eller hvilket som helst av R^4 eller R^7 når tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$, $-C(O)-$ eller $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$;

25

hver R^{15} uavhengig er $-O-C(R^5)_2R^6$, $-Si(R^3)_3$, $C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$ eller



- 5 hver R^5 , R^{18} eller R^{19} uavhengig er H, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) substituert alkyl, (C₁-C₈)alkenyl, (C₂-C₈) substituert alkenyl, (C₂-C₈) alkynyl, (C₂-C₈) substituert alkynyl, C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl, C₂-C₂₀ heterosyklyl, C₂-C₂₀ substituert heterosyklyl, C₇-C₂₀ arylalkyl eller C₇-C₂₀ substituert arylalkyl;
- hver R^6 uavhengig er C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl;
- 10 hver R^a uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, (C₄-C₈)karbosyklylalkyl, -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;
- X^1 er C-R¹⁰ eller N;
- 15 hver X^2 er O eller CH₂;
- hver m er 1 eller 2;
- hver n uavhengig er 0, 1 eller 2;
- hver R^8 er halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₄-C₈)karbosyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, CN, OR¹¹ eller SR¹¹;
- 20 hver R^9 eller R^{10} uavhengig er H, halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, N(R¹¹)N(R¹¹)(R¹²), N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNH(R¹¹), -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ eller SR¹¹;
- 25 hver R^{11} eller R^{12} uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₃-C₈)karbosyklyl, (C₄-C₈)karbosyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt 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 et nitrogen til hvilket de begge er bundet, danner en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring hvori hvilket som helst av karbonatomene i
- 30

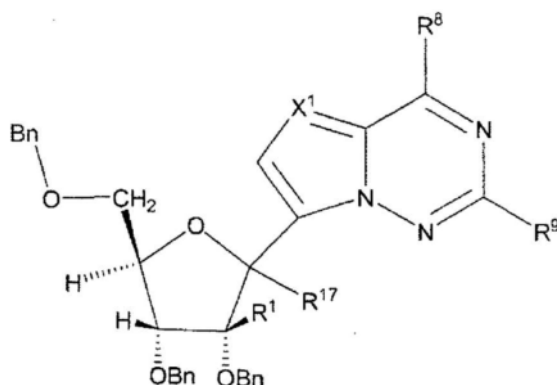
nevnte heterosykliske ring eventuelt kan erstattes med $-O-$, $-S(O)_n-$ eller $-NR^a-$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$;

R^{17} er OH, OR^{18} , $-OC(O)OR^{18}$ eller $-OC(O)R^{18}$;

5 hvori hvert (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^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{18} , R^{19} , R^{11} eller R^{12} er, uavhengig, eventuelt substituert med ett eller flere halo, hydroksy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ eller OR^a ; og hvori ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hver nevnte (C_1-C_8) alkyl eventuelt er ersattet med $-O-$, $-S(O)_n-$ eller $-NR^a-$;

10 gitt at når R^{17} er OH eller OCH_3 , R^1 er H eller CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 , så er hver R^7 og hver R^4 ikke H; og

gitt at forbindelsen med Formel VI ikke er en forbindelse med Formel VII



15 Formel VII

hvor R^{17} er OH og

(a) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 og R^9 er NH_2 eller H; eller

(b) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er OH og R^9 er NH_2 ; eller

20 (c) X^1 er CH, hver R^1 og R^9 er H og R^8 er NH_2 ; eller

(d) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 , og R^9 er H, NH, eller SCH_3 ;

(e) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er SCH_3 eller $NHCH_3$, og R^9 er SCH_3 ; eller

(f) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er OCH_3 , og R^9 er SCH_3 , SO_2CH_3 eller NH_2 ;

eller hvori R^{17} er OCH_3 , X^1 er CH, hver R^1 og R^9 er H og R^8 er NH_2 .

25

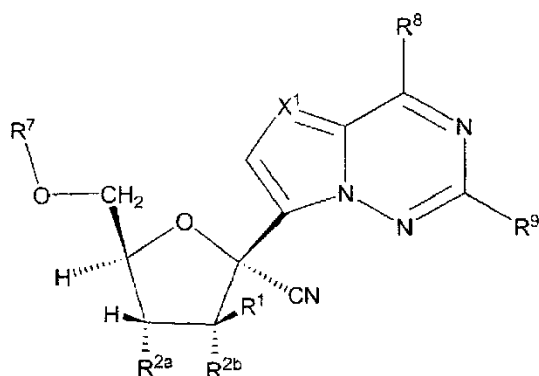
Detaljert beskrivelse av utførelser som skal tjene som eksempler

Det vil nå i detalj bli henviset til visse utførelser av oppfinnelsen, eksempler som er illustrerte i den ledsagende beskrivelsen, strukturer og formler. Selv om

oppfinnelsen vil bli beskrevet i forbindelse med de nummererte utførelser, skal det forstås at de ikke har til hensikt å begrense oppfinnelsen til disse utførelsene. Derimot skal oppfinnelsen forstås å dekke alle alternativer, modifikasjoner og ekvivalenter som kan innlemmes i omfanget til foreliggende oppfinnelse.

5

I én utførelse er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel I representert ved en forbindelse med Formel Ib



10

Formel Ib

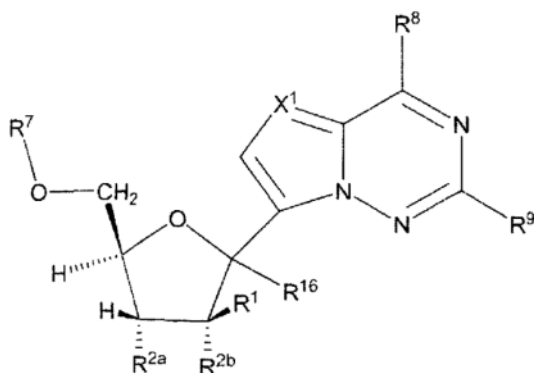
eller et akseptabelt salt derav;

hvori variablene er som definert for Formel I;

15

idet nevnte fremgangsmåte omfatter:

a) å tilveiebringe en forbindelse med Formel IIb



Formel IIb

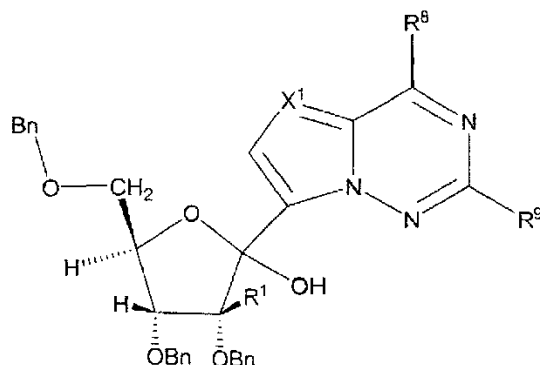
eller et akseptabelt salt derav;

20

hvori variablene er definert som for Formel II;

(b) å behandle forbindelsen med Formel IIb med en cyanidreagens og en Lewis-syre;
 og derved danne forbindelsen med Formel Ib;
 gitt at når forbindelsen med Formel IIb er:

5



hvori X^1 er CH eller N, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 , og R^9 er NH_2 eller H eller;
 hvori X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er OH, og R^9 er NH_2 eller;
 hvori X^1 er CH, hver R^1 og R^9 er H og R^8 er NH_2 ;

10 så er nevnte cyanidreagens ikke $(CH_3)_3SiCN$ eller nevnte Lewis-syre er ikke $BF_3 \cdot O(CH_2CH_3)_2$.

I en annen utførelse av fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel Ib fra en forbindelse med Formel IIb, er R^{16} i Formel IIb OH eller OR^{18} .

15 De følgende ytterligere uavhengige aspekter av denne utførelsen er som følger:

- (a) R^1 er H. R^1 er CH_3 .
- (b) X^1 er C- R^{10} . X^1 er C-H. X^1 er N.
- (c) R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^8 er OR^{11} . R^8 er SR^{11} .
- (d) R^9 er H. R^9 er $NR^{11}R^{12}$. R^9 er SR^{11} .

20 (e) R^{2b} er OR^4 . R^{2b} er F. Hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig OR^4 . R^{2a} er OR^4 og R^{2b} er F. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl.

25 Hver R^{2a} og R^{2b} er OH. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 uavhengig er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og hver R^6 er uavhengig substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt

30

sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^{2a} er OR^4 hvori R^4 er $\text{C}(\text{R}^5)_2\text{R}^6$, R^6 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. R^{2a} er H.

(f) R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$. R^7 er H. R^7 er $\text{C}(\text{R}^5)_2\text{R}^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. R^7 er $\text{C}(\text{R}^5)_2\text{R}^6$ og hver R^5 og R^6 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_3$. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 . R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl. R^7 er $\text{C}(\text{R}^5)_2\text{R}^6$ hvori hver R^5 og R^6 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{C}(\text{R}^5)_2\text{R}^6$ hvori hver R^5 og R^6 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl or substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. R^7 er H, hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 , hver R^4 er H og R^{16} er OR^{18} . R^7 er H, hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 , hver R^4 er H og R^{16} er OR^{18} hvori R^{18} er eventuelt substituert ($\text{C}_1\text{-C}_8$) alkyl.

(g) Cyanidreagensen er $(R^3)_3SiCN$. Cyanidreagensen er $(CH_3)_3SiCN$. Cyanidreagensen er $R^5C(O)CN$. Cyanidreagensen er $R^5C(O)CN$ hvori R^5 er (C_1-C_8) alkoksy eller (C_1-C_8) substituert alkoksy.

5 (h) Lewis-syren omfatter bor. Lewis-syren omfatter BF_3 eller BCl_3 . Lewis-syren er $BF_3-O(R^{13})_2$, $BF_3-S(R^{13})_2$, $BCl_3-O(R^{13})_2$ eller $BCl_3-S(R^{13})_2$ hvori hver R^{13} 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} heterosyklyl, C_2-C_{20} substituert heterosyklyl, C_7-C_{20} arylalkyl, eller C_7-C_{20} substituert arylalkyl; hvori hvert (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^{13} er, uavhengig, eventuelt substituert med ett eller flere halogener og hvori ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert nevnte (C_1-C_8) alkyl er eventuelt erstattet med $-O-$ eller $-S(O)_n-$; eller to R^{13} når tatt sammen med oksygenet de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring hvori ett karbonatom av nevnte heterosykliske ring eventuelt kan erstattes med $-O-$ eller $-S(O)_n-$. Lewis-syren er $BF_3-O(R^{13})_2$ og R^{13} er (C_1-C_8) alkyl. Lewis-syren er $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(R^3)_3$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(CH_3)_3$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er trimetylsilyltriflat. Lewis-syren er et overgangsmetallsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er et overgangsmetallsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er et overgangsmetalltriflat. Lewis-syren er et lantanidsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er et lantanidsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er et lantanidtriflat. Lewis-syren er et jordalkalimetallsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er et jordalkalimetallsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er et jordalkalimetalltriflat. Lewis-syren er et aluminium-, gallium-, indium-, thallium-, tinn-, bly- eller vismutsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er et aluminium-, gallium-, indium-, thallium-, tinn-, bly- eller vismutsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er et triflat av aluminium, gallium, indium, thallium, tinn, bly eller vismut. 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

scandium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter vanadium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter tinn eller et salt derav. Lewis-syren omfatter SnCl₄. Lewis-syren omfatter sink eller et salt derav. Lewis-syren omfatter ZnCl₂. 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.

I en annen utførelse av en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel Ib, er R¹⁶ i Formel Iib -OC(O)R¹⁸. Det følgende er ytterligere uavhengige aspekter ved denne utførelsen:

- (a) R¹ er H, R¹ er CH₃.
- (b) X¹ er C-R¹⁰, X¹ er C-H, X¹ er N,
- (c) R⁸ er NR¹¹R¹², R⁸ er OR¹¹, R⁸ er SR¹¹,
- (d) R⁹ er H, R⁹ er NR¹¹R¹², R⁹ er SR¹¹,
- (e) R^{2b} er OR⁴, R^{2b} er F. Hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig OR⁴. R^{2a} er OR⁴ og R^{2b} er F, R^{1a} er OR⁴, R^{2b} er F og R⁴ er C(O)R⁵, R^{2a} er OR⁴, R^{2b} er F og R⁴ er C(O)R² hvori R⁵ er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR⁴ hvori R⁴ er C(R⁵)₂R⁶ og R⁶ er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR⁴ hvori R⁴ er CH₂R⁶ og R⁶ er fenyl, R^{2b} er OR⁴ hvori R⁴ er CH₂R⁶ og R⁶ er substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OH. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori hver R⁴ uavhengig er C(R⁵)₂R⁶ og R⁶ er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori hver R⁴ er CH₂R⁶ og R⁶ er fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori hver R⁴ er CH₂R⁶ og hver R⁶ uavhengig er substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^b er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(R¹⁹)₂-. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)-. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R^{2a} er OR⁴ hvori R⁴ er C(R⁵)₂R⁶, R⁶ er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. R^{2a} er H.
- (f) R⁷ er C(O)R⁵, R⁷ er H, R⁷ er C(R⁵)₂R⁶ og R⁶ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er CH₂R⁶ og R⁶ er fenyl. R⁷ er CH₂R⁶ og R⁶ er substituert fenyl. R⁷ er C(R⁵)₂R⁶ og hver R⁵ og R⁶ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er Si(R³)₃, R⁷ er Si(R³)₂(*t*-butyl) hvori hver R³ er CH₃. R⁷ er Si(R³)₂(*t*-butyl) hvori hver R³ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl. R⁷ er C(R⁵)₂R⁶ hvori hver R⁵ og R⁶ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt

sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, R^7 er $\text{C}(\text{R}^5)_2\text{R}^6$ hvori hver R^5 og R^6 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ og hver R^2 og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl, R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ hvori R^5 er fenol eller substituert fenyl og R^{2b} er F.

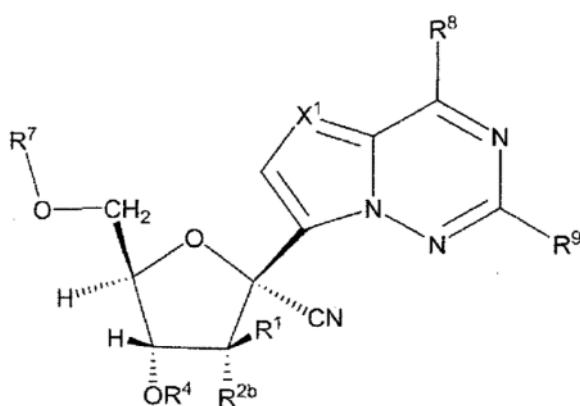
(g) Cyanidreagensen er $(\text{R}^3)_3\text{SiCN}$. Cyanidreagensen er $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Cyanidreagensen er $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{CN}$. Cyanidreagensen er $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{CN}$ hvori R^5 er $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkoksy eller $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ substituert alkoksy.

(h) Lewis-syren omfatter bor. Lewis-syren omfatter BF_3 eller BCl_3 . Lewis-syren er $\text{BF}_3\text{-O}(\text{R}^{13})_2$, $\text{BF}_3\text{-S}(\text{R}^{13})_2$, $\text{BCl}_3\text{-O}(\text{R}^{13})_2$ eller $\text{BCl}_3\text{-S}(\text{R}^{13})_2$ hvori hver R^{13} uavhengig er $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ substituert alkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alkenyl, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ substituert alkenyl, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alkynyl, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ substituert alkynyl, $\text{C}_{6\text{-C}_{20}}$ aryl, $\text{C}_{6\text{-C}_{20}}$ substituert aryl, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ heterosykllyl, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ substituert heterosykllyl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ arylalkyl, eller $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ substituert arylalkyl; hvori hvert $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alkenyl, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alkynyl eller aryl $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl av hver R^{13} er, uavhengig, eventuelt substituert med ett eller flere halogener og hvori ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert nevnte $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl eventuelt er erstattet med $-\text{O}-$ eller $-\text{S}(\text{O})_n-$; eller to R^{13} når tatt sammen med oksygenet som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring hvori ett karbonatom i nevnte

heterosykliske ring eventuelt kan være erstattet med -O- eller -S(O)_n-. Lewis-syren er BF₃-O(R¹³)₂ og R¹³ er (C₁-C₈) alkyl. Lewis-syren er (R²⁰)₃CS(O)₂OSi(R³)₃ hvori minst to R²⁰ er halo. Lewis-syren er (R²⁰)₃CS(O)₂OSi(CH₃)₃ hvori minst to R²⁰ er fluor. Lewis-syren er trimetylsilyltriflat. Lewis-syren er et overgangsmetalltriflat. Lewis-syren er et lantanidtriflat. Lewis-syren er et alkalimetalltriflat. Lewis-syren er et triflat av aluminum, gallium, indium, thallium, tinn, bly eller vismut. Lewis-syren omfatter et overgangsmetall eller salt derav. Lewis-syren omfatter titan eller et salt derav. Lewis-syren omfatter TiCl₄. Lewis-syren omfatter et lantanid eller et salt derav. Lewis-syren omfatter scandium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter vanadium eller et salt derav. Lewis-syren omfatter tinn eller et salt derav. Lewis-syren omfatter SnCl₄. Lewis-syren omfatter sink eller et salt derav. Lewis-syren omfatter ZnCl₂. 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.

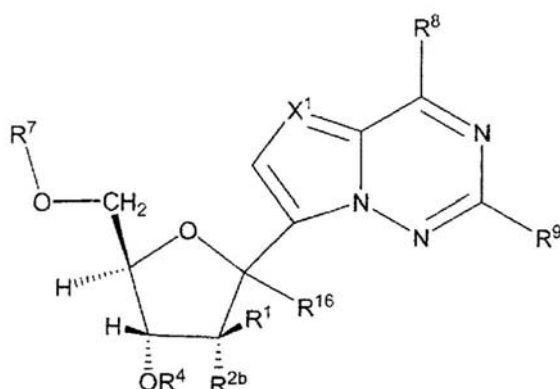
(i) R¹⁸ er (C₁-C₈)alkyl eller substituert (C₁-C₈)alkyl, R¹⁸ er (C₁-C₈)alkyl, R¹⁸ er metyl.

I en annen utførelse av fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel Ib er forbindelsen med Formel Ib representert ved Formel Ic



Formel Ic

eller et salt derav; og forbindelsen med Formel IIb er representert ved Formel IIc



Formel IIc

5 eller et salt derav;

hvori:

R^{16} er OH eller OR^{18} ;

R^{18} er eventuelt substituert (C_1 - C_8) alkyl;

Lewis-syren er $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(R^3)_3$ eller et metallsalt av
 10 $(R^{20})_3CS(O)_2OH$;

minst to R^{20} er halogen; og

nevnte metall er valgt fra gruppen bestående av aluminum, gallium, indium, thallium, tinn, bly, vistmut, et jordalkalimetall, et overgangsmetall og et lantanid; og

15 de resterende variablene er definert som for Formel IIb. Det følgende er ytterligere uavhengige aspekter ved denne utførelsen:

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

(b) X^1 er C- R^{10} , X^1 er C-H. X^1 er N.

(c) R^8 er $NR^{11}R^{12}$, R^8 er OR^{11} , R^8 er SR^{11} ,

20 (d) R^9 er H. R^9 er $NR^{11}R^{11}$ R^9 er SR^{11} ,

(e) R^{2b} er OR^4 . R^{2b} er F. R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$. R^{21} er F og R^4 er $C(O)R^5$

hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$ og

R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er

fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. Hver OR^4 og

25 R^{2b} er OH. R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 uavhengig er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl

eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl.

R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og hver R^6 uavhengig er substituert

fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$. R^{2b} er OR^4 hvori

de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen

er -CH(R¹⁹)-. R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁴ er C(R⁵)₂R⁶, R⁶ er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F.

(f) R⁷ er C(O)R⁵. R⁷ er H. R⁷ er C(R⁵)₂R⁶ og R⁶ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er CH₂R⁶ og R⁶ er fenyl. R⁷ er CH₂R⁶ og R⁶ er substituert fenyl. R⁷ er C(R⁵)₂R⁶ og hver R⁵ og R⁶ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er Si(R³)₃. R⁷ er Si(R³)₂(*t*-butyl) hvori hver R³ er CH₃. R⁷ er Si(R³)₂(*t*-butyl) hvori hver R³ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er tetrahydro-2*H* pyran-2-yl. R⁷ er C(R⁵)₂R⁶ hvori hver R⁵ og R⁶ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-. R⁷ er Si(R³)₃ og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-. R⁷ er Si(R³)₂(-butyl) hvori hver R³ er CH₃ og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-. R⁷ er Si(R³)₂(*t*-butyl) hvori hver R³ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-. R⁷ er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-, R⁷ er C(O)R⁵ og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-, R⁷ er C(R⁵)₂R⁶ hvori hver R⁵ og R⁶ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er Si(R³)₃ og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er Si(R³)₂(*t*-butyl) hvori hver R³ er CH₃ og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er Si(R³)₂(*t*-butyl) hvori hver R³ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)-hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er C(O)R⁵ og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er C(O)R⁵ hvori R⁵ er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F, R⁷ er H, R^{2b} er OR⁴, hver R⁴ er H og R¹⁶ er OR¹⁸. R⁷ er H, R^{2b} er OR⁴, hver R⁴ er H og R¹⁶ er OR¹⁸ hvori R¹⁸ er eventuelt substituert (C₁-C₈) alkyl.

(g) Cyanidreagensen er (R³)₃SiCN. Cyanidreagensen er (CH₃)₃SiCN. Cyanidreagensen er R⁵C(O)CN. Cyanidreagensen er R⁵C(O)CN hvori R⁵ er (C₁-C₈) alkoksy eller (C₁-C₈) substituert alkoksy.

(h) Lewis-syren er (R²⁰)₃CS(O)₂OSi(R³)₃ hvori minst to R²⁰ er halo. Lewis-syren er (R²⁰)₃CS(O)₂OSi(CH₃)₃ hvori minst to R²⁰ er fluor. Lewis-syren er

trimetylsilyltriflat. Lewis-syren er et overgangsmetallsalt av $(R^{21})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er et overgangsmetallsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er et overgangsmetalltriflat. Lewis-syren er et lantanidsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er et lantanidsalt av $(R^{21})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er et lantanidtriflat. Lewis-syren er et jordalkalimetallsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er et jordalkalimetallsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er et jordalkalimetalltriflat. Lewis-syren er et aluminum-, gallium-, indium-, thallium-, tinn-, bly- eller vismutsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er halo. Lewis-syren er et aluminum-, gallium-, indium-, thallium-, tinn-, bly- eller vismutsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$ hvori minst to R^{20} er fluor. Lewis-syren er et triflat av aluminum, gallium, indium, thallium, tinn, bly eller vismut. Lewis-syren er et triflat av indium.

I en annen utførelse av fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel Ic fra en forbindelse med Formel IIc, er hver X^1 CH og hver R^4 er $NR^{11}R^{12}$. I et annet aspekt av denne utførelsen er hver R^8 NH_2 . I et annet aspekt av denne utførelsen er hver R^9 H. I et annet aspekt av denne utførelsen er hver R^8 NH_2 og hver R^9 er H. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(CH_3)_3$ hvori minst to R^{20} er fluor. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren trimetylsilyltriflat. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et overgangsmetalltriflat. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et lantanidtriflat. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et jordalkalimetalltriflat. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et triflat av aluminum, gallium, indium, thallium, tinn, bly eller vismut. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et triflat av indium. I et annet aspekt av denne utførelsen er cyanidreagensen $(R^3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er cyanidreagensen $(CH_3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(CH_3)_3$ hvori minst to R^{20} er fluor og cyanidreagensen er $(R^3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren trimetylsilyltriflat og cyanidreagensen er $(R^3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren trimetylsilyltriflat og cyanidreagensen er $(CH_3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $C(O)R^5$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 er H. I et annet aspekt av denne utførelsen er

R^7 CH_2R^6 og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $Si(R^3)_3$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $Si(R^3)_3$ og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $C(O)R^5$ og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 H, R^{2b} er OR^4 , hver R^4 er H og R^{16} er OR^{18} . I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 H, R^{2b} er OR^4 , hver R^4 er H og R^{16} er OR^{18} hvori R^{18} eventuelt er substituert (C_1 - C_8) alkyl.

I en annen utførelse av fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel Ic fra en forbindelse med Formel IIc, er hver X^1 CH, hver R^1 er H eller (C_1 - C_8)alkyl, hver R^8 er NH_2 og hver R^9 er H. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(CH_3)_3$ hvori minst to R^{20} er fluor. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren trimetylsilyltriflat. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et overgangsmetalltriflat. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et lantanidtriflat. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et jordalkalimetalltriflat. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et triflat av aluminum, gallium, indium, thallium, tinn, bly eller vismut. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren et triflat av indium. I et annet aspekt av denne utførelsen er cyanidreagensen $(R^3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er cyanidreagensen $(CH_3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(CH_3)_3$ hvori minst to R^{20} er fluor og cyanidreagensen er $(R^3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren trimetylsilyltriflat og cyanidreagensen er $(R^3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er Lewis-syren trimetylsilyltriflat og cyanidreagensen er $(CH_3)_3SiCN$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $C(O)R^5$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 H. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 CH_2R^6 og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $Si(R^3)_3$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 tetrahydro-2*H* pyran-2-yl. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $Si(R^3)_3$ og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 tetrahydro-2*H* pyran-2-yl og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7

C(O)R⁵ og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -C(CH₃)₂-. I et annet aspekt av denne utførelsen er R⁷ C(O)R⁵ hvori R⁵ er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. I et annet aspekt av denne utførelsen er R⁷ H, R^{2b} er OR⁴, hver R⁴ er H og R¹⁶ er OR¹⁸. I et annet aspekt av denne utførelsen er R⁷ H, R^{2b} er OR⁴, hver R⁴ er H og R¹⁶ er OR¹⁸ hvori R¹⁸ eventuelt er substituert (C₁-C₈) alkyl.

Typisk er fremgangsmåten for fremstilling av forbindelser med Formel I, Ib eller Ic fra en forbindelse med henholdsvis Formel II, Iib eller Iic utført i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til 80 °C i omtrent 10 minutter omtrent 3 dager. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler inkluderer CH₂Cl₂, acetonitril, CH₂ClCH₂Cl eller andre halokarbon-løsemidler. Mer typisk utføres fremgangsmåten ved omtrent -20 til omtrent 65 °C i omtrent 10 minutter til 4 timer. Molforholdet mellom forbindelsen med Formel II, Iib eller Iic og cyanidreagensen er omtrent 1:1 to 1:10, mer typisk omtrent 1:2 to 1:6. Molforholdet mellom forbindelsen med Formel II, Iib eller Iic og Lewis-syre er omtrent 1:0,1 til omtrent 1:10, mer typisk omtrent 1:0,7 til omtrent 1:6.

Omdannelsen av forbindelsene med Formel II, Iib eller Iic til en forbindelse med henholdsvis Formel I, Ib eller Ic fremmes av Lewis-syrer. Mange Lewis-syrer kan fremme denne omdanningen, inkludert mange som er kommersielt tilgjengelige. Ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer omfattende bor som er egnede for å fremme denne omdanningen er bortrifluorideterater av metyl-, etyl-, propyl- og butyletere; bortrifluorid- *ert*-butylmetyleterat; bortrifluorid og bortrifluoridmetylsulfidkompleks. Ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer omfattende trialkylsilylgrupper som er egnede for å fremme deres omdanning er tri-(C₁-C₁₂-alkyl)silyl-polyfluor(C₁-C₁₂)alkylsulfonater, trimetylsilylpolyfluor(C₁-C₁₂)alkylsulfonater, trimetylsilyltrifluormetansulfonat, *ert*-butyldimetylsilyltrifluormetansulfonat og trietylsilyltrifluormetansulfonat. Ytterligere ikke-begrensede eksempler på Lewis-syrer egnet for å fremme denne omdanningen er overgangsmetall-polyfluor(C₁-C₁₂)alkylsulfonater, lantanidpolyfluor(C₁-C₁₂)alkylsulfonater, jordalkalimetall-polyfluor(C₁-C₁₄)alkylsulfonater, polyfluor(C₁-C₁₂)alkylsulfonater av aluminium, gallium, indium, thallium, tinn, bly og vismut, TiCl₄, AlCl₃, ZnCl₂, ZnI₂, SnCl₄, InCl₃, Sc(trifluormetansulfonat)₃, Sn(trifluormetansulfonat)₂, InBr₃, indium (trifluormetansulfonat)₃, AuCl₃, montmorillittleirer, 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 I, Ib eller Ic er omtrent 50 % eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og utbyttet av forbindelsen med Formel I, Ib eller Ic er omtrent 70 % eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og utbyttet av forbindelsen med Formel I, Ib eller Ic er omtrent 90 % eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og forholdet β til α anomer av forbindelsen med formel I, Ib eller Ic er omtrent 3,5 til 1 eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og forholdet β til α anomer av forbindelsen med Formel I, Ib eller Ic er omtrent 4 til 1 eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og forholdet β til α anomer av forbindelsen med formel I, Ib or Ic er omtrent 5 til 1 eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og forholdet β til α anomer av forbindelsen med formel I, Ib or Ic er omtrent 6 til 1 eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og forholdet β til α anomer av forbindelsen med formel I, Ib or Ic er omtrent 8 til 1 eller høyere. I en annen foretrukket utførelse er Lewis-syren trimetylsilyltrifluormetansulfonat og forholdet β til α anomer av forbindelsen med formel I, Ib eller Ic er omtrent 10 til 1 eller høyere.

I en annen utførelse er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel II eller IIb hvori R^{16} er $-\text{OC}(\text{O})R^{18}$, idet fremgangsmåten omfatter:

- (c) å tilveiebringe en forbindelse med Formel II eller IIb hvori R^{16} er OH; og
 - (d) å behandle forbindelsen med Formel II eller IIb hvori R^{16} er OH med $\text{YC}(\text{O})R^{18}$ hvori Y er valgt fra halogen, cyano, imidazol-1-yl; pyrazol-1-yl, - $\text{O}-\text{C}(\text{O})R^{18}$ eller $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$;
- og derved å danne en forbindelse med Formel II eller IIb hvori R^{16} er $-\text{OC}(\text{O})R^{18}$.

I en annen utførelse har fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsen med Formel II eller IIb hvori R^{16} er $\text{OC}(\text{O})R^{18}$ de følgende ytterligere uavhengige aspekter.

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

(b) X^1 er C- R^{10} , X^1 er C-H, X^1 er N.

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

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

5 (e) R^{2b} er OR^4 , R^{2b} er F. Hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig OR^4 , R^{2a} er OR^4 og R^{2b} er F. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$, R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er uavhengig $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og hver R^6 uavhengig er substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^{2a} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$, R^6 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. R^{2a} er H.

10

15

(f) R^7 er $C(O)R^5$, R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_3$. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 . R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl, R^7 er $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $Si(R^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $C(O)R^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl, R^7 er $Si(R^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen

20

25

30

35

er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er Si(R³)₂(*t*-butyl) hvori hver R³ uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)- hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er C(O)R⁵ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴ hvori de to R⁴ tatt sammen er -CH(R¹⁹)-hvori R¹⁹ er fenyl eller substituert fenyl. R⁷ er C(O)R⁵ hvori R⁵ er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F.

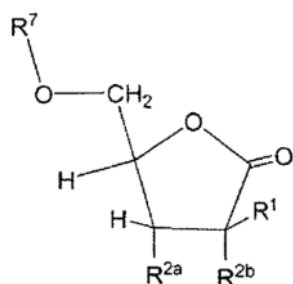
(g) R¹⁸ er (C₁-C₈)alkyl eller substituert (C₁-C₈)alkyl, R¹⁸ er (C₁-C₈)alkyl, R¹⁸ er metyl.

I én utførelse er molforholdet mellom forbindelsen med Formel II, IIb eller IIc hvori R¹⁶ er OH og YC(O)R¹⁸ omtrent 1:1 til omtrent 1:10, foretrukket omtrent 1:1 til omtrent 1:6,5. Typisk behandles forbindelsen med Formel II, IIb eller IIc hvori R¹⁶ er OH med YC(O)R¹⁸ i et aprotisk løsemiddel slik som, men ikke begrenset til, pyridin, THF eller eter ved omtrent -30 til omtrent 125 °C i omtrent 30 minutter til omtrent 24 timer. I én utførelse er Y halogen. I en annen utførelse er Y Cl. I en annen utførelse er Y cyano. I en annen utførelse er Y imidazol-1-yl. I en annen utførelse er Y pyrazol-1-yl. I en annen utførelse er Y -O-C(O)R¹⁸. I en annen utførelse er Y -O-C(O)OR¹⁸. I en spesiell utførelse er R¹⁸ C₁-C₆ alkyl. I en annen spesiell utførelse er R¹⁸ CH₃. I en annen utførelse er R¹⁸ C₁-C₆ alkyl og Y er -O-C(O)R¹⁸. I en annen utførelse er R¹⁸ CH₃ og Y -O-C(O)R¹⁸.

Reaksjonen mellom forbindelsen med Formel II, IIb eller IIc hvori R¹⁶ er OH og YC(O)R¹⁸ 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 YC(O)R¹⁸ til base er typisk omtrent 1:1 to 1:4.

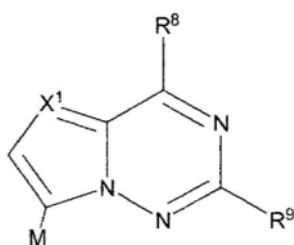
I en annen utførelse er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel II hvori R¹⁶ er OH, idet fremgangsmåten omfatter:

(e) å tilveiebringe en forbindelse med Formel III:



Formel III

- 5 (f) å behandle forbindelsen med Formel III med en organometallisk forbindelse med Formel IV:



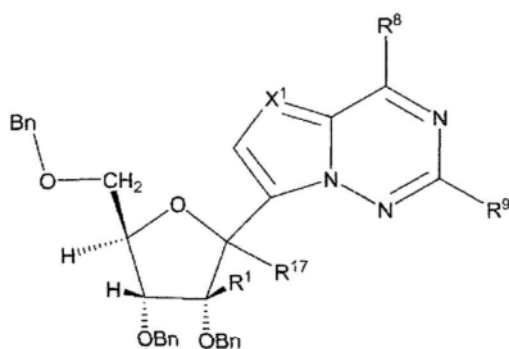
Formel IV

10

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

og derved danne en forbindelse med Formel II hvor R^{16} er OH;

gitt at når M er Li, er forbindelsen med Formel II ikke en forbindelse med Formel VII



15

Formel VII

hvor R^{17} er OH; og

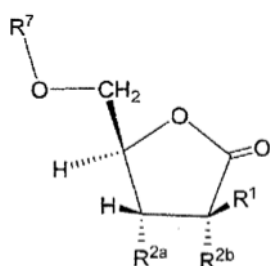
20

(a) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 og R^9 er NH_2 or H; eller

- (b) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er OH og R^9 er NH_2 ; eller
 (c) X^1 er CH, hver R^1 og R^9 er H og R^8 er NH_2 ; eller
 (d) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 , og R^9 er H, NH_2 eller SCH_3 ; eller
 (e) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er SCH_3 eller $NHCH_3$, og R^9 er SCH_3 ; eller
 5 (f) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er OCH_3 , og R^9 er SCH_3 , SO_2CH_3 eller NH_2 .

I en annen utførelse av fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel II hvori R^{16} er OH, er forbindelsen med Formel II Formel IIb hvori R^{16} er OH og forbindelsen med Formel III er en forbindelse med Formel IIIb:

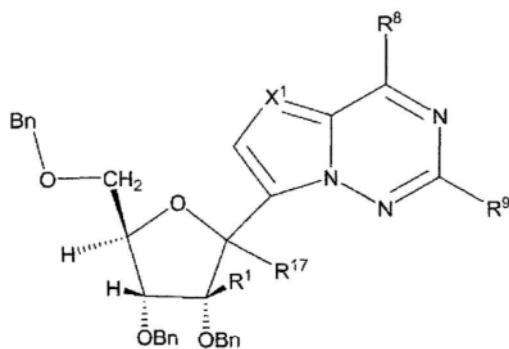
10



Formel IIIb

15

Gitt at når M er Li, er forbindelsen med Formel IIb ikke en forbindelse med Formel VII



Formel VII

20

hvori R^{17} er OH; og

- (a) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 og R^9 er NH_2 eller H; eller
 (b) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er OH og R^9 er NH_2 ; eller
 (c) X^1 er CH, hver R^1 og R^9 er H og R^8 er NH_2 ; eller
 25 (d) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 , og R^9 er H, NH_2 eller SCH_3 ; eller

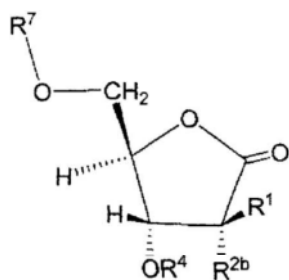
- (e) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er SCH_3 eller $NHCH_3$, og R^9 er SCH_3 ; eller
 (f) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er OCH_3 , og R^9 er SCH_3 , SO_2CH_3 eller NH_2 .

Det følgende er ytterligere uavhengige aspekter ved denne utførelsen:

- 5 (a) R^1 er H. R^1 er CH_3 .
 (b) R^{2b} er OR^4 , R^{2b} er F. Hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig OR^4 . R^{2a} er OR^4 og R^{2b} er F. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OH. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 uavhengig er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og hver R^6 er uavhengig substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^{2a} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$, R^6 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. R^{2a} er H.
- 10
 15
 20 (c) R^7 er $C(O)R^5$, R^7 er H. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl, R^7 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_3$, R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 , R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl, R^7 er $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $Si(R^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $C(O)R^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert
- 25
 30
 35

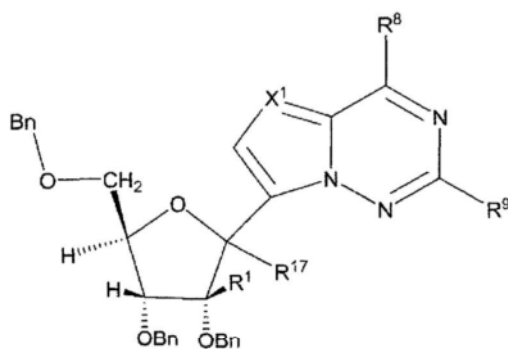
- fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl, R^7 er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(\text{R}^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F.
- (d) X^1 er C-R^{10} , X^1 er C-H, X^1 er N.
- (e) R^8 er $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, R^8 er OR^{11} , R^8 er SR^{11} .
- (f) R^9 er H, R^9 er $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, R^9 er SR^{11} .
- (g) Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, $\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ eller $\text{Si}(\text{R}^3)_3$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med et nitrogen til hvilket de begge er bundet, danner en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-\text{Si}(\text{R}^3)_2(\text{X}^2)_m\text{Si}(\text{R}^3)_2-$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $\text{Si}(\text{R}^3)_3$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Hver R^{11} og R^{12} av $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ er uavhengig valgt fra $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ eller R^{11} og R^{12} av $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tatt sammen er $-\text{Si}(\text{R}^3)_2(\text{X}^2)_m\text{Si}(\text{R}^3)_2-$. Hver R^{11} og R^{12} av $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ er uavhengig valgt fra $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ eller R^{11} og R^{12} av $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tatt sammen er $-\text{Si}(\text{R}^3)_2(\text{X}^2)_m\text{Si}(\text{R}^3)_2-$; og hver R^3 er metyl.
- (h) M er MgX^3 . M er Li.

I en annen utførelse av fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel IIb hvori R^{16} er OH, er forbindelsen med Formel IIb Formel IIc og forbindelsen med Formel IIIb er en forbindelse med Formel IIIc:



Formel IIIc

- 5 gitt at når M er Li, er forbindelsen med Formel IIc ikke en forbindelse med Formel VII



Formel VII

10

hvor R^{17} er OH; og

- (a) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 og R^9 er NH_2 eller H; eller
 (b) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er OH og R^9 er NH_2 ; eller
 (c) X^1 er CH, hver R^1 og R^9 er H og R^8 er NH_2 ; eller
 15 (d) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 , og R^9 er H, NH_2 eller SCH_3 ; eller
 (e) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er SCH_3 eller $NHCH_3$, og R^9 er SCH_3 ; eller
 (f) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er OCH_3 , og R^9 er SCH_3 , SO_2CH_3 eller NH_2 .

Det følgende er ytterligere uavhengige aspekter ved denne utførelsen:

- (a) R^1 er H. R^1 er CH_3 .
 20 (b) R^{2b} er OR^4 , R^{2b} er F. R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$, R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$
 hvor R^5 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$ og
 R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er
 fenyl, R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. Hver OR^4 og
 R^{2b} er OH. R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 uavhengig er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl
 25 eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl,

R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og hver R^6 uavhengig er substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$, R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$. R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^4 er $C(R^5)_2R^6$, R^6 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F.

5

(c) R^7 er $C(O)R^5$, R^7 er H. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_3$, R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 , R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $Si(R^3)_3$ og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $Si(R^3)_2(-butyl)$ hvori hver R^3 er CH_3 og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $C(O)R^5$ og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$, R^7 er $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl, R^7 er $Si(R^3)_3$ og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_2(-butyl)$ hvori hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl, R^7 er tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $C(O)R^5$ og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F.

10

15

20

25

30

(d) X^1 er $C-R^{10}$, X^1 er C-H, X^1 er N.

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

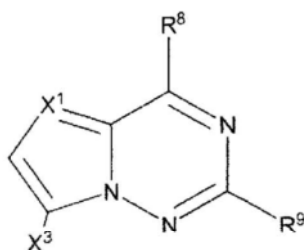
35

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

- (g) 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 $Si(R^3)_3$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med et nitrogen til hvilket de begge er bundet, danner en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig (C_1-C_8) alkyl. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(R^3)_3$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(R^3)_3$ hvori minst to av R^3 er CH_3 eller fenyl. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(CH_3)_3$. Hver R^{11} og R^{12} av $NR^{11}R^{12}$ er uavhengig valgt fra $Si(R^3)_3$ eller R^{11} og R^{12} av $NR^{11}R^{12}$ tatt sammen er $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$. Hver R^{11} og R^{12} av $NR^{11}R^{12}$ er uavhengig valgt fra $Si(R^3)_3$ eller R^{11} og R^{12} av $NR^{11}R^{12}$ tatt sammen er $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$; og hver R^3 er metyl.
- (h) M er MgX^3 . M er Li.
- 15 I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel I ytterligere fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel II hvori R^{16} er OH.
- 20 I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel Ib ytterligere en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med Formel IIb hvori R^{16} er OH.
- 25 I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel Ic ytterligere fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel IIc hvori R^{16} er OH.
- 30 Typisk utføres fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel II, IIb eller IIc hvori R^{16} er OH fra en forbindelse med henholdsvis Formel III, IIIb eller IIIc i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -100 til omtrent opp mot 50 °C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler inkluderer THF, dioksan og eter. Mer typisk er det egnede løsemidlet THF og den foretrukne temperaturen er omtrent -78 til 0 °C. Molforholdet mellom forbindelsen med Formel IV og forbindelsen med Formel III, IIIb eller IIIc er omtrent 1:2 to 2:1; foretrukket omtrent 1:1.
- 35 I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse

med Formel II, IIb eller IIc hvori R^{16} er OH fra en forbindelse med henholdsvis Formel III, IIIb eller IIIc, ytterligere en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel IV hvori M er MgX^3 or Li og X^3 er halogen, idet fremgangsmåten omfatter:

- 5 (g) å tilveiebringe en forbindelse med Formel V:



Formel V

10

hvori X^3 er Cl, Br eller I og

(h) å behandle forbindelsen med Formel V med en organometallisk reagens omfattende en organomagnesium- eller organolitiumforbindelse; og derved danne en forbindelse med Formel IV.

15

I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel IV fra en forbindelse med Formel V de følgende uavhengige aspekter:

- (a) X^1 er C- R^{10} . X^1 er C-H. X^1 er N.
- 20 (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) 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 $Si(R^3)_3$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med et nitrogen til hvilket de begge er bundet, danner en 3- til
- 25 7-leddet heterosyklisk ring; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig (C_1-C_8) alkyl. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(R^3)_3$. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(R^3)_3$ hvori minst to av R^3 er CH_3 eller fenyl. Hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig $Si(CH_3)_3$. Hver R^{11} og R^{12} av $NR^{11}R^{12}$ er uavhengig valgt fra $Si(R^3)_3$ eller
- 30 R^{11} og R^{12} av $NR^{11}R^{12}$ tatt sammen er $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$. Hver R^{11} og R^{12} av $NR^{11}R^{12}$ er uavhengig valgt fra $Si(R^3)_3$ eller R^{11} og R^{12} av $NR^{11}R^{12}$ tatt sammen er $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$; og hver R^3 er metyl.

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

I én utførelse omfatter fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel IV å behandle en forbindelse med Formel V med en organomagnesiumforbindelse. Transmetalleringssreaksjonen utføres typisk i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til omtrent opp mot 50 °C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler inkluderer THF, dioksan og eter. I én utførelse er molforholdet mellom forbindelsen med Formel V og organomagnesiumforbindelse omtrent 1:1 til omtrent 1:3, foretrukket 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 V er Br eller I.

I et annet aspekt hvori forbindelsen med Formel IV er fremstilt ved å behandle en forbindelse med Formel V med en organomagnesiumforbindelse, kan forbindelsen med Formel V behandles med mer enn én organomagnesiumforbindelse. Denne fremgangsmåten vil være foretrukket når forbindelsen med Formel V omfatter en substituent med et surt hydrogen. Ikke-begrensede eksempler på substituentene med sure hydrogen er NH_2 , OH, SH, $NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ og lignende. En fagmann vil vite at den sure hydrogengruppen til substituenten av forbindelsen med Formel V vil forbruke én molekvivalent av organomagnesiumforbindelsen. Organomagnesiumforbindelsen forbrukt kan være forskjellig fra organomagnesiumforbindelsen som produserer transmetalleringssreaksjonen. For eksempel, men ikke på noen måte begrensende, vil det å behandle forbindelsen med Formel V med omtrent én molekvivalent med metylmagnesiumklorid nøytralisere et surt hydrogen av $NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ -, OH- eller SH-substituent ved å danne et magnesiumsalt og X^3 -gruppen (Cl-, Br- eller I-gruppe) av forbindelsen med Formel V kan

transmetalleres med en annen organomagnesiumforbindelse slik som 2-propylmagnesiumklorid eller 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid. Lignende, hvis ytterligere sure hydrogen er til stede, vil en ytterligere omtrent ekvivalent mengde av organomagnesiumforbindelse være påkrevd for å nøytralisere hvert

5 ytterligere sure hydrogen, for eksempel vil hver ytterligere NH₂-substituent kreve omtrent to ytterligere ekvivalenter av organomagnesiumforbindelse. Transmetalleringsreaksjonen ifølge dette aspektet utføres typisk i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til omtrent opp mot 50 °C iomtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske

10 løsemidler inkluderer THF, dioksan og eter. I én utførelse fremstilles forbindelsen med Formel IV ved å behandle forbindelsen med Formel V med omtrent én molekivalent av en første organomagnesiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent fulgt av behandling med en andre organomagnesiumforbindelse for å transmetallere X³-gruppen i Formel V. I én utførelse er molforholdet

15 mellom den første organomagnesiumforbindelsen og hvert sure hydrogen i en substituent av et molekyl med Formel V omtrent 1:1 til omtrent 1:1,4 og molforholdet mellom den andre organomagnesiumforbindelsen og forbindelsen med Formel V er omtrent 1:0,8 til omtrent 1:2. I én utførelse omfatter den første organomagnesiumforbindelsen et alkylmagnesiumklorid, -bromid eller -

20 jodid. I en annen utførelse omfatter den første organomagnesiumforbindelsen metylmagnesiumklorid. I en annen utførelse omfatter den andre organomagnesiumforbindelsen et alkylmagnesiumklorid, -bromid eller -jodid. I en annen utførelse omfatter den andre alkylmagnesiumforbindelsen 2-propylmagnesiumklorid. I én utførelse omfatter den andre

25 organomagnesiumforbindelsen et alkylmagnesiumklorid, -bromid eller -jodid og litiumklorid. I en annen utførelse er den andre organomagnesiumforbindelsen 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i et 1:1 molforhold. I en foretrukket utførelse er den første organomagnesiumforbindelsen metylmagnesiumklorid og den andre organomagnesiumforbindelsen omfatter 2-propylmagnesiumklorid. I

30 en annen foretrukket utførelse er den første organomagnesiumforbindelsen metylmagnesiumklorid og den andre organomagnesiumforbindelsen er 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i et 1:1 molforhold. I en annen foretrukket utførelse er den første organomagnesiumforbindelsen metylmagnesiumklorid, den andre organomagnesiumforbindelsen er 2-

35 propylmagnesiumklorid og litiumklorid i omtrent 1:1 molforhold, og X³ i Formel V er Br eller I. I en annen foretrukket utførelse er den første

organomagnesiumforbindelsen metylmagnesiumklorid, den andre organomagnesiumforbindelsen er 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid i omtrent 1:1 molforhold, X^3 i Formel V er Br eller I. og R^8 er NH_2 .

- 5 Magnesiumsaltene til substituentene med Formel V diskutert ovenfor kan omdannes til en beskyttet form av substituenten slik som, men ikke begrenset til, en silylbeskyttet substituent. Påfølgende kan X^3 -gruppen (Cl-, Br- eller I-gruppen) av forbindelsen med Formel V transmetalleres med den samme eller en
- 10 forskjellig organomagnesiumforbindelse slik som 2-propylmagnesiumklorid eller 2-propylmagnesiumklorid og litiumklorid. På lignende måte, hvis ytterligere sure hydrogen er til stede, vil en ytterligere omtrent én ekvivalent mengde av organomagnesiumforbindelse være påkrevd for å nøytralisere hvert ytterligere
- 15 sure hydrogen, for eksempel hver ytterligere NH_2 -substituent vil kreve omtrent to ytterligere ekvivalenter av organomagnesiumforbindelse og de resulterende magnesiumsaltene kan omdannes til beskyttende grupper, slik som, men ikke begrenset til, silylbeskyttende grupper. Ikke-begrensede eksempler på de resulterende beskyttede substituentene vil være $OSi(R^3)_3$, $SSi(R^3)_3$, $N[Si(R^3)_3][C_1-C_6, \text{ alkyl}]$, $N[Si(R^3)_2(CH_2)_2 Si(R^3)_2]$ og $N[Si(R^3)_3]_2$. Alle slike mellomprodukter med beskyttede substituent er innen omfanget av
- 20 foreliggende oppfinnelse. Ikke-begrensede eksempler på silyleringsreagenser for å omdanne mellomprodukt-magnesiumsaltet av substituentene til beskyttede substituent inkluderer $X^3Si(R^3)_3$, $X^3Si(R^3)_2(CH_2)_2 Si(R^3)_2X^3$ og $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(R^3)_3$; mer spesifikt $ClSi(R^3)_3$, $ClSi(R^3)_2(CH_2)_2 Si(R^3)_2Cl$ og $CF_3S(O)_2OSi(R^3)_3$; og mest spesifikt $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2 Si(CH_3)_2Cl$ og
- 25 $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Disse silyleringsreagensene kan være til stede før tilsetningen av det initiale organometalliske midlet hvis temperaturen til reaksjonen er tilstrekkelig kontrollert eller de kan tilsettes etter omdanning av substituenten til magnesiumsaltet.
- 30 Omdanningen av substituent med Formel V med sure hydrogen til beskyttede substituent utføres typisk i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -78 til omtrent opp til 50 °C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler inkluderer THF, dioksan og eter.
- 35 I én utførelse fremstilles forbindelsen med Formel IV ved å behandle forbindelsen med Formel V omfattende substituent med sure hydrogen med

omtrent én molekvivalent av en første organomagnesiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent, behandling med omtrent 1-1,4 ekvivalenter med beskyttende gruppe reagens for hvert sure hydrogen, og behandling med 1-2 ekvivalenter av den samme eller en forskjellig organomagnesiumforbindelse for å transmetallere X^3 -gruppen i Formel V.

I en annen utførelse fremstilles forbindelsen med Formel IV ved å behandle en blanding av forbindelsen med Formel V og omtrent 1-1,4 ekvivalenter av beskyttende gruppe reagens pr. sure hydrogen i Formel V 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 den samme eller en forskjellig organomagnesiumforbindelse for å transmetallere X^3 -gruppen i Formel V.

I en annen utførelse fremstilles forbindelsen med Formel IV ved å behandle en blanding av forbindelsen med Formel V og omtrent 1-1,4 ekvivalenter av beskyttende reagens pr. sure hydrogen i Formel V med omtrent 1-1,4 ekvivalenter av en organomagnesiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent og ytterligere 1-2 ekvivalenter av organomagnesiumforbindelse for å transmetallere X^3 -gruppen i Formel V. I et annet aspekt av denne utførelsen er X^3 i Formel V Br eller I og R^8 i Formel V er NH_2 .

I en annen utførelse omfatter fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel I eller Formel Ib ytterligere en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel IV hvori M er Li ved å behandle en forbindelse med Formel V med en organolitiumforbindelse. Typisk utføres transmetalleringsreaksjonen i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -100 til omtrent opp til 20 °C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler inkluderer THF og eter. I ett aspekt av denne utførelsen er molforholdet mellom forbindelsen med Formel V og organolitiumforbindelse omtrent 1:1 til omtrent 1:3, foretrukket omtrent 1:1,4. I et annet aspekt av denne utførelsen omfatter organolitiumforbindelsen en alkylitiumforbindelse. I et annet aspekt av denne utførelsen, omfatter organolitiumforbindelsen -butyllitium. I et annet aspekt av denne utførelsen omfatter organolitiumforbindelsen *iso*-butyllitium. I et annet aspekt av denne utførelsen omfatter organolitiumforbindelsen *tert*-butyllitium. I et foretrukket

aspekt av denne utførelsen omfatter organolitiumforbindelsen en alkylitiumforbindelse og X^3 i Formel V er Br or I.

I en annen utførelse hvori forbindelsen med Formel IV er fremstilt ved å
5 behandle en forbindelse med Formel V med en organolitiumforbindelse, kan forbindelsen med Formel V behandles med mer enn én molekvivalent av organolitiumforbindelse. Denne fremgangsmåten vil være foretrukket når forbindelsen med Formel V omfattes av en substituent med et surt hydrogen. Ikke-begrensede eksempler på substituenten med sure hydrogen er NH_2 , OH,
10 SH, $NH(C_1-C_6)$ alkyl) og lignende. Fagmannen vil se at den sure hydrogengruppen til substituenten av forbindelsen med Formel V vil forbruke én molekvivalent av organolitiumforbindelsen. For eksempel, men ikke som en begrensning, vil det å behandle forbindelsen med Formel V med omtrent én molekvivalent av organolitiumforbindelse nøytralisere et surt hydrogen av
15 $NH(C_1-C_6)$ alkyl)-, OH-, eller SH-substituent ved å danne et litiumsalt og X^3 -gruppen (Cl-, Br- eller I-gruppe) av forbindelsen med Formel V kan transmetalleres med enda en molekvivalent av organolitiumforbindelse. Hvis ytterligere sure hydrogen er til stede vil på lignende måte en ytterligere omtrent ekvivalent mengde av organolitiumforbindelse være påkrevd for å nøytralisere
20 hvert ytterligere sure hydrogen, for eksempel hver vil ekstra NH_2 -substituent kreve omtrent to ekstra ekvivalenter av organolitiumforbindelse. Typisk utføres transmetalleringsreaksjonene i dette aspekt i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -100 til omtrent opp til 20 °C i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler inkluderer THF, dioksan
25 og eter. I én utførelse er molforholdet mellom organolitiumforbindelsen og hvert sure hydrogen i en substituent av et molekyl med Formel V omtrent 1:1 til omtrent 1:1,4 og molforholdet mellom den ekstra mengden av organolitiumforbindelse og forbindelsen med Formel V er omtrent 1:0,8 til omtrent 1:1,4. I et annet aspekt av denne utførelsen omfatter
30 organolitiumforbindelsen en alkylitiumforbindelse. 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) alkylitiumforbindelse og X^3 i Formel V er Br eller I.
35

Litiumsaltene til substituentene av Formel V diskutert ovenfor kan omdannes til en beskyttet form av substituenten slik som, men ikke begrenset til, en silylbeskyttet substituent. Påfølgende kan X^3 -gruppen (Cl-, Br- eller I-gruppe) av forbindelsen med Formel V transmetalleres med den samme eller en forskjellig organolitiumforbindelse. Hvis ytterligere sure hydrogen er til stede vil på lignende måte en ytterligere omtrent én ekvivalent mengde av organolitiumforbindelse være påkrevd for å nøytralisere hvert ytterligere sure hydrogen, for eksempel hver ekstra NH_2 -substituent vil kreve omtrent to ekstra ekvivalenter av organolitiumforbindelse og de resulterende litiumsaltene kan omdannes til beskyttende grupper, slik som, men ikke begrenset til, silylbeskyttende grupper. Ikke-begrensede eksempler på de resulterende beskyttede substituenten vil være $OSi(R^3)_3$, $SSi(R^3)_3$, $N[Si(R^3)_3][C_1-C_6 \text{ alkyl}]$, $N[Si(R^3)_2(CH_2)_2 Si(R^3)_2]$ og $N[Si(R^3)_3]_2$. Alle slike mellomprodukter med beskyttede substituenten er innen omfanget av foreliggende oppfinnelse. Ikke-begrensede eksempler på silyleringsreagenser for å omdanne mellomprodukt litiumsaltet til substituentene til beskyttede substituenten inkluderer $X^3Si(R^3)_3$, $X^3Si(R^3)_2(CH_2)_2 Si(R^3)_2X^3$ og $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(R^3)_3$; mer spesielt $ClSi(R^3)_3$, $ClSi(R^3)_2(CH_2)_2 Si(R^3)_2Cl$ og $CF_3S(O)_2OSi(R^3)_3$, og mest spesielt $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2 Si(CH_3)_2Cl$ og $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Disse silyleringsreagensene kan være til stede før tilsetningen av det initiale organometalliske midlet hvis temperaturen til reaksjonen er tilstrekkelig kontrollert eller de kan tilsettes etter omdanning av substituenten til litiumsaltet.

Typisk utføres omdanningen av substituenten med Formel V med sure hydrogen til beskyttede substituenten i et egnet aprotisk løsemiddel ved omtrent -100 til omtrent opp til $20^\circ C$ i omtrent 5 minutter til 24 timer. Ikke-begrensede eksempler på egnede aprotiske løsemidler inkluderer THF, dioksan og eter.

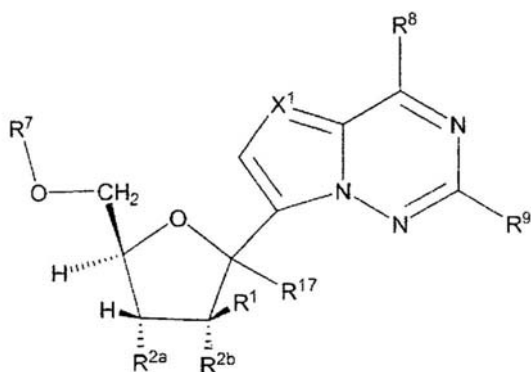
I én utførelse er forbindelsen med Formel IV fremstilt ved å behandle forbindelsen med Formel V omfattende substituenten med sure hydrogen med omtrent 1-1,4 molekvivalent av en organolitiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent, behandling med omtrent 1-1,4 ekvivalenter av beskyttende gruppe reagens for hvert sure hydrogen, og behandling med 1-1,4 ekvivalenter av den samme eller en forskjellig organolitiumforbindelse for å transmetallere X^3 -gruppen i Formel V.

I en annen utførelse er forbindelsen med Formel IV fremstilt ved å behandle en blanding av forbindelse med Formel V og omtrent 1-1,4 ekvivalenter av beskyttende gruppe reagens pr. sure hydrogen i Formel V 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 den samme eller en forskjellig organolitiumforbindelse for å transmetallere X^3 -gruppen i Formel V.

I en annen utførelse er forbindelsen med Formel IV fremstilt ved å behandle en blanding av forbindelse med Formel V og omtrent 1-1,4 ekvivalenter av beskyttende reagens pr. sure hydrogen i Formel V med omtrent 1-1,4 ekvivalenter av en organolitiumforbindelse for hvert sure hydrogen i en substituent og ytterligere 1-1,4 ekvivalenter av organolitiumforbindelse for å transmetallere X^3 -gruppen i Formel V. I et annet aspekt av denne utførelsen er X^3 i Formel V Br eller I. og R^8 i Formel V er NH_2 . I et annet aspekt av denne utførelsen omfatter organolitiumforbindelsen en alkylitiumforbindelse. I en annen utførelse omfatter organolitiumforbindelsen n-butyllitium. I en annen utførelse omfatter organolitiumforbindelsen *so*-butyllitium. I en annen utførelse omfatter organolitiumforbindelsen tert-butyllitium. I en foretrukket utførelse omfatter organolitiumforbindelsen en (C_1 - C_6)alkylitiumforbindelse og X^3 i Formel V er Br eller I. I en annen utførelse er beskyttende gruppe reagensen en silyleringsreagens. I en annen utførelse er beskyttende gruppe reagensen $X^3Si(R^3)_3$ eller $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(R^3)_3$. I en annen utførelse er beskyttende gruppe reagensen $ClSi(R^3)_3$ eller $CF_3S(O)_2OSi(R^3)_3$. I en annen utførelse er beskyttende gruppe reagensen $ClSi(CH_3)_3$ eller $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$.

I en annen utførelse er det tilveiebrakt nyttige mellomprodukter for syntesene av forbindelser med Formel I representert ved Formel VI. I én utførelse er $R^{17} OH$. I en annen utførelse er $R^{17} -OC(O)R^{18}$. I en annen utførelse er $R^{17} - OC(O)OR^{18}$. I en annen utførelse er $R^{17} OR^{18}$.

I en annen utførelse er det tilveiebrakt en forbindelse med Formel IIb representert ved Formel VIb:



Formel VIb

- 5 eller et akseptabelt salt, derav;
 hvori variablene er definert som for Formel VI.

I én utførelse av forbindelsen med Formel VIb er R^{17} OH. Det følgende er ytterligere uavhengige aspekter ved denne utførelsen:

- 10 (a) R^1 er H. R^1 er CH_3 .
 (b) X^1 er C- R^{10} . X^1 er C-H. X^1 er N.
 (c) R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^8 er OR^{11} . R^8 er SR^{11} .
 (d) R^9 er H. R^9 er $NR^{11}R^{12}$. R^9 er SR^{11} .
 (e) R^{2b} er OR^4 . R^{2b} er F. Hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig OR^4 . R^{2a} er OR^4 og
 15 R^{2b} er F. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er
 $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er
 $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6
 og R^6 er fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl.
 Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er uavhengig $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl
 20 eller substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og R^6
 er fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og hver R^6 er
 uavhengig substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt
 sammen er $-C(R^{19})_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen
 er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er
 25 $-CH(R^{19})-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$
 hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^{2a} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$,
 R^6 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. R^{2a} er H.
 (f) R^7 er $C(O)R^5$. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er
 CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. R^7 er $C(R^5)_2R^6$

og hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(R^3)_3$,
 R^7 er $\text{Si}(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 . R^7 er $\text{Si}(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori
 hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-
 pyran-2-yl. R^7 er $\text{C}(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller
 5 substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(R^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt
 sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver
 R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{Si}(R^3)_2(t\text{-}$
 butyl) hvori hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a}
 10 og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er tetrahydro-
 2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er -
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{C}(\text{O})R^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt
 sammen er $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^7 er $\text{C}(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 er uavhengig
 fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt
 15 sammen er $-\text{CH}(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er
 $\text{Si}(R^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(R^{19})-$
 hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver
 R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er -
 $\text{CH}(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $\text{Si}(R^3)_2(t\text{-butyl})$
 20 hvori hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b}
 er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller
 substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er
 OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-\text{CH}(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller
 substituert fenyl. R^7 er $\text{C}(\text{O})R^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4
 25 tatt sammen er $-\text{CH}(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er
 $\text{C}(\text{O})R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F.
 (g) R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er $\text{NR}^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er NH_2 .
 R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er $\text{NR}^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er NH_2 .
 R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er $\text{NR}^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er NH_2 . R^1 er
 30 CH_3 , X^1 er N, og R^8 er $\text{NR}^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 er NH_2 . R^1 er H,
 X^1 er CH, og R^9 er $\text{NR}^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er CH, og R^9 er NH_2 . R^1 er H, X^1 er
 CH, og R^9 er SR^{11} . R^1 er H, X^1 er CH, og R^9 er SH. R^1 er H, X^1 er CH, og R^9
 er H. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er $\text{NR}^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er
 NH_2 . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er SR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er SH.
 35 R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er H.

(h) R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er OR^{11} . R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er OH. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er OR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er OH. R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er OR^{11} . R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er OH. R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 er OR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 er OH.

5 (i) R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er SR^{11} . R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er SH. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er SR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er SH. R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er SR^{11} . R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er SH. R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 er SR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 er SH.

10 (j) R^1 er H, X^1 er CH, R^9 er H og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er CH, R^9 er H og R^8 er NH_2 . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, R^9 er H og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, R^9 er H og R^8 er NH_2 . R^1 er H, X^1 er N, R^9 er H og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er N, R^9 er H og R^8 er NH_2 . R^1 er CH_3 , X^1 er N, R^9 er H og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er N, R^9 er H og R^8 er NN_2 . R^1 er H, X^1 er CH, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er CH, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er NH_2 . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er NH_2 . R^1 er H, X^1 er N, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er N, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er NH_2 . R^1 er CH_3 , X^1 er N, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er N, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er NH_2 .

15 (k) R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 og R^9 er uavhengig SR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 og R^9 er uavhengig SR^{11} . R^1 er H, X^1 er N, og R^8 og R^9 er uavhengig SR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 og R^9 er uavhengig SR^{11} .

I én utførelse av forbindelsen med Formel VIb er R^{17} - OR^{18} . Det følgende er ytterligere uavhengige aspekter ved denne utførelsen:

25 (a) R^1 er H. R^1 er OCH_3 .

(b) X^1 er C- R^{10} . X^1 er C-H. X^1 er N.

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

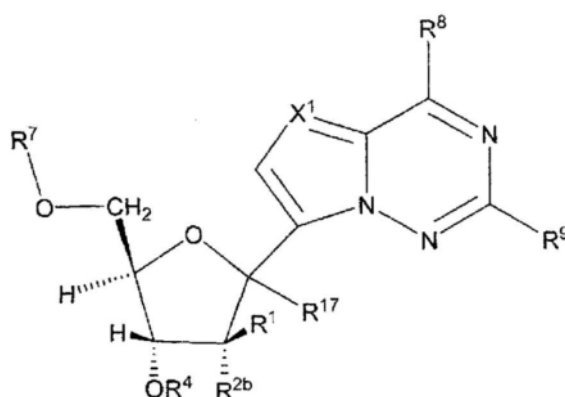
(d) R^9 er H. R^9 er $NR^{11}R^{12}$. R^9 er SR^{11} .

30 (e) R^{2b} er OR^4 . R^{2b} er F. Hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig OR^4 . R^{2a} er OR^4 og R^{2b} er F. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$. R^{2a} er OR^4 , R^{2b} er F og R^4 er $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^{2b} er OR^4 hvori R^4 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er uavhengig $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori hver R^4 er CH_2R^6 og hver R^6 er

- uavhengig substituert fenyl. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$. Hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^{2a} er OR^4 hvori R^4 er $C(R^5)_2R^6$, R^6 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F. R^{2a} er H.
- (f) R^7 er $C(O)R^5$. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og R^6 er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er fenyl. R^7 er CH_2R^6 og R^6 er substituert fenyl. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ og hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_3$. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 . R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $Si(R^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $C(O)R^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-C(CH_3)_2-$. R^7 er $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 og R^6 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_3$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er CH_3 og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $C(O)R^5$ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR^4 hvori de to R^4 tatt sammen er $-CH(R^{19})-$ hvori R^{19} er fenyl eller substituert fenyl. R^7 er $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl og R^{2b} er F.
- (g) R^{18} er (C_1-C_8) alkyl eller substituert (C_1-C_8) alkyl. R^{18} er (C_1-C_8) alkyl. R^{18} er metyl.

- 5 (h) R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er NH_2 .
 R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er NH_2 .
 R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er NH_2 . R^1 er
 CH_3 , X^1 er N, og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 er NH_2 . R^1 er H,
 X^1 er CH, og R^9 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er H, X^1 er CH, og R^9 er NH_2 . R^1 er H, X^1 er
CH, og R^9 er SR^{11} . R^1 er H, X^1 er CH, og R^9 er SH. R^1 er H, X^1 er CH, og R^9
er H. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er $NR^{11}R^{12}$. R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er
 NH_2 . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er SR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er SH.
 R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^9 er H.
- 10 (i) R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er OR^{11} . R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er OH. R^1 er
 CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er OR^{11} , R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er OH. R^1 er H, X^1
er N, og R^8 er OR^{11} , R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er OH. R^1 er CH_3 , X^1 er N, og
 R^8 er OR^{11} . R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 er OH.
- 15 (j) R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er SR^{11} , R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 er SH. R^1 er
 CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er SR^{11} , R^1 er CH_3 , X^1 er CH, og R^8 er SH. R^1 er H, X^1
er N, og R^8 er SR^{11} , R^1 er H, X^1 er N, og R^8 er SH. R^1 er CH_3 , X^1 er N, og
 R^8 er SR^{11} , R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 er SH.
- 20 (k) R^1 er H, X^1 er CH, R^9 er H og R^8 er $NR^{11}R^{12}$, R^1 er H, X^1 er CH, R^9 er H
og R^8 er NH_2 . R^1 er CH_3 , X^1 er CH, R^9 er H og R^8 er $NR^{11}R^{12}$, R^1 er CH_3 , X^1
er CH, R^9 er H og R^8 er NH_2 . R^1 er H, X^1 er N, R^9 er H og R^8 er $NR^{11}R^{12}$. R^1
er H, X^1 er N, R^9 er H og R^8 er NH_2 . R^1 er CH_3 , X^1 er N, R^9 er H og R^8 er
 $NR^{11}R^{12}$, R^1 er CH_3 , X^1 er N, R^9 er H og R^8 er NH_2 . R^1 er H, X^1 er CH, R^9 er
 $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er $NR^{11}R^{12}$, R^1 er H, X^1 er CH, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er NH_2 . R^1
er CH_3 , X^1 er CH, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er $NR^{11}R^{12}$, R^1 er CH_3 , X^1 er CH, R^9
25 er $NR^{11}R^{12}$ R^8 er NH_2 , R^1 er H, X^1 er N, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er $NR^{11}R^{12}$, R^1
er H, X^1 er N, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er NH_2 , R^1 er CH_3 , X^1 er N, R^9 er $NR^{11}R^{12}$
og R^8 er $NR^{11}R^{12}$, R^1 er CH_3 , X^1 er N, R^9 er $NR^{11}R^{12}$ og R^8 er NH_2 .
- 30 (l) R^1 er H, X^1 er CH, og R^8 og R^9 er uafhængig SR^{11} , R^1 er CH_3 , X^1 er CH,
og R^8 og R^9 er uafhængig SR^{11} , R^1 er H, X^1 er N, og R^8 og R^9 er uafhængig
 SR^{11} , R^1 er CH_3 , X^1 er N, og R^8 og R^9 er uafhængig SR^{11} .

I en annen utførelse er forbindelsen med Formel VIb en forbindelse med Formel VIc



Formel VIc

5 eller et akseptabelt salt derav,

hvori:

R^{2b} er OR^4 or F;

hver R^4 uavhengig er $-CH_2R^6$ eller $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl;

10 R^7 er $Si(R^3)_3$, $C(O)R^5$ eller $-C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 er uavhengig H, fenyl, eller substituert fenyl;

R^6 er fenyl eller substituert fenyl; og

de resterende variablene er definert som i Formel VI. I ett aspekt av denne utførelser R^{2b} OR^4 . I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{2b}

15 F. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $-CH_2R^6$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^7 $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl. I

et annet aspekt av denne utførelsen er R^{2b} F og hver R^4 og R^7 er $C(O)R^5$ hvori hver R^5 er uavhengig fenyl eller substituert fenyl. I et annet aspekt

av denne utførelsen er R^{17} OH. I et annet aspekt av denne utførelsen er

20 R^{17} OR^{18} . I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} $-OC(O)R^{18}$. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} $-OC(O)CH_3$. I et annet aspekt av

denne utførelsen, R^{17} er etoksy eller metoksy. I et annet aspekt av denne utførelsen er X^1 C- R^{10} . I et annet aspekt av denne utførelsen er X^1 C-H. I

et annet aspekt av denne utførelsen er X^1 N. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^1 H. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^1 CH_3 . I et

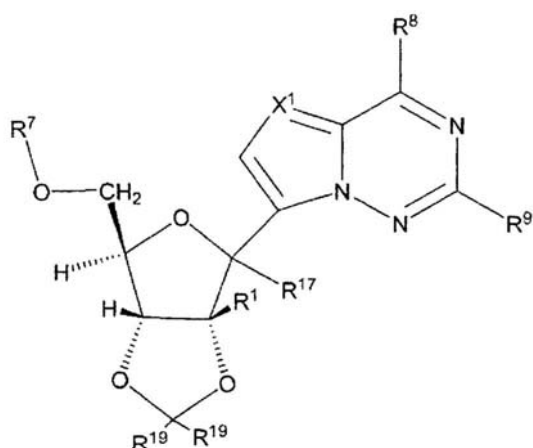
25 annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OH og X^1 er C- R^{10} . I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} $-OC(O)R^{18}$ og X^1 er C- R^{10} . I et annet

aspekt av denne utførelsen er R^{17} $-OC(O)CH_3$ og X^1 er C- R^{10} . I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OR^{18} og X^1 er C- R^{10} . I et annet aspekt

av denne utførelsen er R^{17} OR^{18} og X^1 er C- R^{10} . I et annet aspekt

av denne utførelsen er R^{17} OH og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne
 utførelsen er R^{17} -OC(O) R^{18} og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne
 utførelsen er R^{17} -OC(O)CH₃ og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne
 utførelsen er R^{17} OR¹⁸ og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne utførelsen
 5 er R^{17} OH og X^1 er N. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -
 OC(O) R^{18} og X^1 er N. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -
 OC(O)CH₃ og X^1 er N. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OR¹⁸
 og X^1 er N. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OH, R^1 er H, og
 X^1 er C-R¹⁰. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -OC(O) R^{18} , R^1 er
 10 H og X^1 er C-R¹⁰. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -OC(O)CH₃,
 R^1 er H og X^1 er C-R¹⁰. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OR¹⁸,
 R^1 er H og X^1 er C-R¹⁰. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OH,
 R^1 er H og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -
 OC(O) R^{18} , R^1 er H og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne utførelsen er
 15 R^{17} -OC(O)CH₃, R^1 er H og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne
 utførelsen er R^{17} OR¹⁸, R^1 er H og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne
 utførelsen er R^{17} OH, R^1 er H og X^1 er N. I et annet aspekt av denne
 utførelsen er R^{17} -OC(O) R^{18} , R^1 er H og X^1 er N. I et annet aspekt av
 denne utførelsen er R^{17} -OC(O)CH₃, R^1 er H og X^1 er N. I et annet aspekt
 20 av denne utførelsen er R^{17} OR¹⁸, R^1 er H og X^1 er N. I et annet aspekt av
 denne utførelsen, R^{17} er OH, R^1 er CH₃, og X^1 er C-R¹⁰. I et annet aspekt
 av denne utførelsen er R^{17} -OC(O) R^{18} , R^1 er CH₃ og X^1 er C-R¹⁰. I et annet
 aspekt av denne utførelsen er R^{17} -OC(O)CH₃ R^1 er CH₃ og X^1 er C-R¹⁰. I
 et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OR¹⁸, R^1 er CH₃ og X^1 er C-R¹⁰.
 25 I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OH, R^1 er CH₃ og X^1 er C-H. I
 et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -OC(O) R^{18} , R^1 er CH₃ og X^1 er
 C-H. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -OC(O)CH₃, R^1 er CH₃
 og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OR¹⁸, R^1 er CH₃
 og X^1 er C-H. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OH, R^1 er CH₃
 30 og X^1 er N. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -OC(O) R^{18} , R^1 er
 CH₃ og X^1 er N. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} -OC(O)CH₃,
 R^1 er CH₃ og X^1 er N. I et annet aspekt av denne utførelsen er R^{17} OR¹⁸,
 R^1 er CH₃ og X^1 er N.

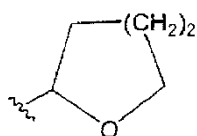
35 I en annen utførelse er forbindelsen med Formel VIb en forbindelse med Formel
 VIId



Formel VIId

5 eller et akseptabelt salt derav,
hvor:

hver R^{19} uavhengig er H, fenyl, substituert fenyl, eller metyl og
 R^7 er $-C(R^5)_2R^6$, $Si(R^3)_3$, $C(O)R^5$, eller



10

og de resterende variablene er definert som i Formel VI.

I ett aspekt av denne utførelsen er R^7 CH_2R^6 hvori R^6 er fenyl eller substituert
fenyl. I ett aspekt av denne utførelsen er R^7 $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 eller R^6
15 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. I ett aspekt av denne utførelsen er R^7
 $Si(R^3)_3$. I ett aspekt av denne utførelsen er R^7 $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3
uavhengig er fenyl eller substituert fenyl. I ett aspekt av denne utførelsen er R^7
 $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er metyl. I ett aspekt av denne utførelsen er R^7
 $C(O)R^5$. I ett aspekt av denne utførelsen er R^7 $C(O)CH_3$. I ett aspekt av denne
20 utførelsen er R^7 tetrahydro-2H-pyran-2-yl. I ett aspekt av denne utførelsen er
hver R^{19} CH_3 . I ett aspekt av denne utførelsen er én av R^{19} H og den andre R^{19} er
fenyl eller substituert fenyl. I ett aspekt av denne utførelsen er R^7 CH_2R^6 hvori R^6
er fenyl eller substituert fenyl hver R^{19} er CH_3 . I ett aspekt av denne utførelsen
er R^7 $C(R^5)_2R^6$ hvori hver R^5 eller R^6 uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og
25 hver R^{19} er CH_3 . I ett aspekt av denne utførelsen er R^7 $Si(R^3)_3$ og hver R^{19} er
 CH_3 . I ett aspekt av denne utførelsen er R^7 $Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3

uavhengig er fenyl eller substituert fenyl og hver R^{19} er CH_3 . I ett aspekt av denne utførelsen er $R^7 Si(R^3)_2(t\text{-butyl})$ hvori hver R^3 er metyl og hver R^{19} er CH_3 . I ett aspekt av denne utførelsen er $R^7 C(O)R^5$ og hver R^{19} er CH_3 . I ett aspekt av denne utførelsen er $R^7 C(O)CH_3$ og hver R^{19} er CH_3 . I ett aspekt av denne

5 utførelsen er R^7 tetrahydro-2H-pyran-2-yl og hver R^{19} er CH_3 .

I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OH$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)R^{18}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} - OC(O)CH_3$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OR^{18}$. I et annet aspekt av denne utførelsen

10 er $X^1 C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $X^1 C-H$. I en annen utførelse av Formel VIId er $X^1 N$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^1 H$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^1 CH_3$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OH$ og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)R^{18}$ og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)CH_3$ og X^1 er $C-R^{10}$. I en

15 annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OR^{18}$ og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OH$ og X^1 er $C-H$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} - OC(O)R^{18}$ og X^1 er $C-H$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)CH_3$ og X^1 er $C-H$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OR^{18}$ og X^1 er $C-H$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OH$ og X^1 er N . I en annen utførelse av

20 Formel VIId er $R^{17} -OC(O)R^{18}$ og X^1 er N . I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)CH_3$ og X^1 er N . I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OR^{18}$ og X^1 er N . I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OH$, R^1 er H , og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} - OC(O)R^{18}$, R^1 er H og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} - OC(O)CH_3$, R^1 er H og X^1 er $C-R^{10}$. I en

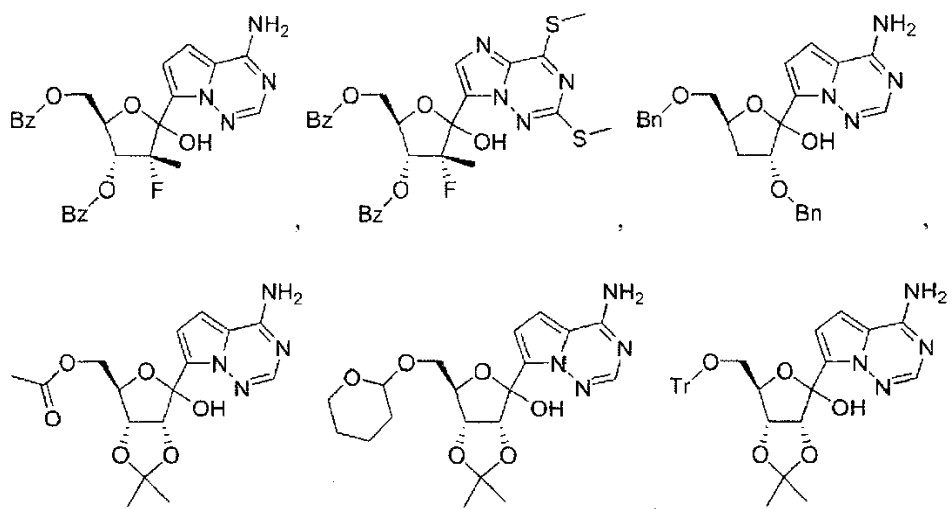
25 annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OR^{18}$, R^1 er H og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OH$, R^1 er H og X^1 er $C-H$. I et annet aspekt av denne utførelsen er $R^{17} -OC(O)R^{18}$, R^1 er H og X^1 er $C-H$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)CH_3$, R^1 er H og X^1 er $C-H$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OR^{18}$, R^1 er H og X^1 er $C-H$. I en annen utførelse av Formel VIId

30 er $R^1 H$ og X^1 er N . I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)R^{18}$, R^1 er H og X^1 er N . I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)CH_3$, R^1 er H og X^1 er N . I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OR^{18}$, R^1 er H og X^1 er N . I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OH$, R^1 er CH_3 , og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)R^{18}$, R^1 er CH_3 og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen

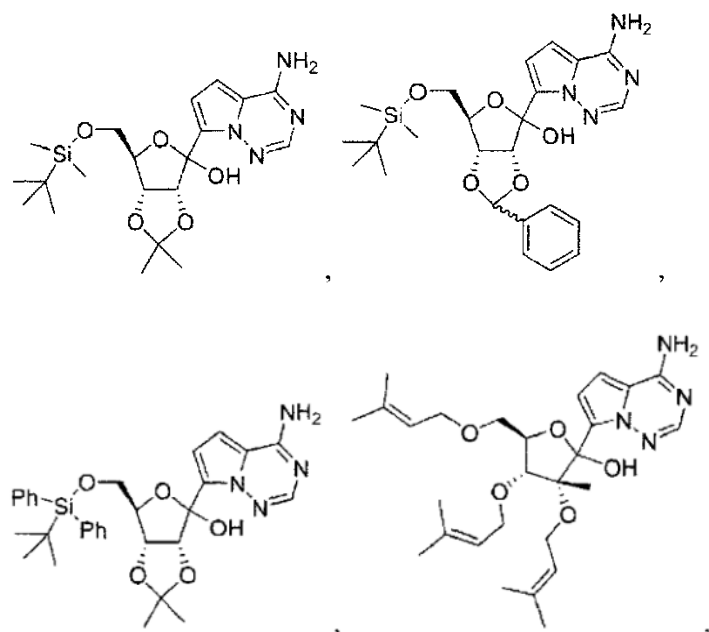
35 utførelse av Formel VIId er $R^{17} -OC(O)CH_3$, R^1 er CH_3 og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen utførelse av Formel VIId er $R^{17} OR^{18}$, R^1 er CH_3 og X^1 er $C-R^{10}$. I en annen

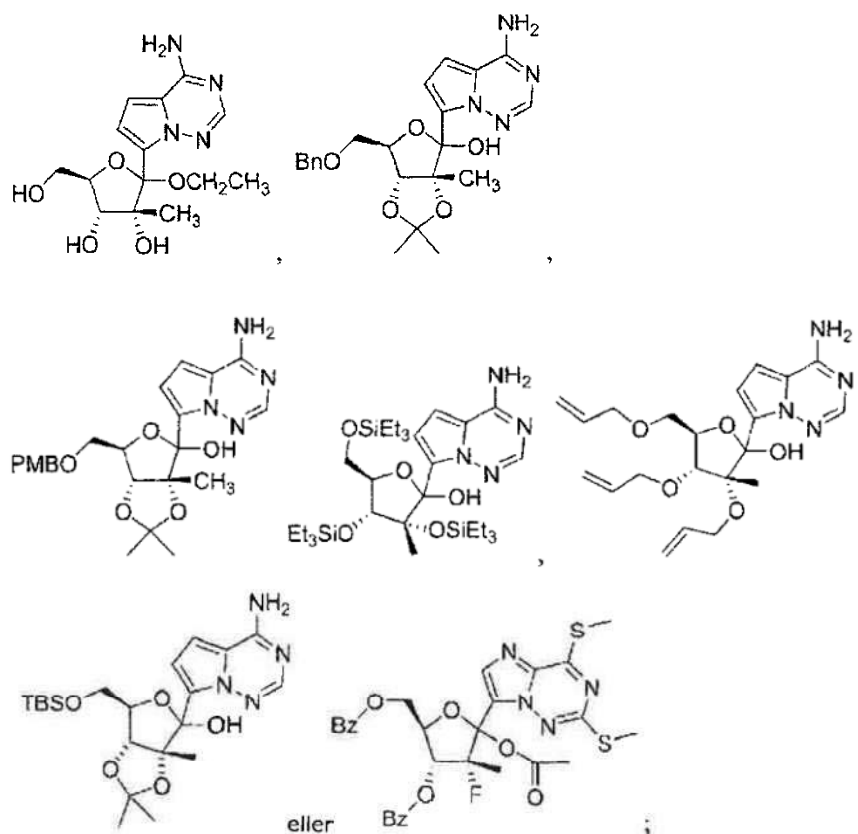
- utførelse av Formel VI d er R^{17} OH, R^1 er CH_3 og X^1 er C-H. I en annen utførelse av Formel VI d er R^{17} -OC(O) R^{18} , R^1 er CH_3 og X^1 er C-H. I en annen utførelse av Formel VI d er R^{17} -OC(O) CH_3 , R^1 er CH_3 og X^1 er C-H. I en annen utførelse av Formel VI d er R^{17} OR 18 , R^1 er CH_3 og X^1 er C-H. I en annen utførelse av Formel VI d er R^{17} OH, R^1 er CH_3 og X^1 er N. I en annen utførelse av Formel VI d er R^{17} -OC(O) R^{18} , R^1 er CH_3 og X^1 er N. I en annen utførelse av Formel VI d er R^{17} -OC(O) CH_3 , R^1 er CH_3 og X^1 er N. I en annen utførelse av Formel VI d er R^{17} OR 18 , R^1 er CH_3 og X^1 er N.

- 10 I en annen utførelse er forbindelsen med Formel VI b



- 15





5 eller et akseptabelt salt derav.

Definisjoner

10 Dersom ikke annet er angitt er de følgende betegnelser og uttrykk som anvendt heri tilsiktet å ha de følgende betydninger:

Når varenavn anvendes heri har søker til hensikt uavhengig å inkludere varenavnproduktet og de(n) aktive ingrediensen(e) til varenavnproduktet.

15 Som anvendt heri, betyr "en forbindelse ifølge oppfinnelsen" eller "en forbindelse med Formel I" en forbindelse med Formel I eller et akseptabelt salt, derav. På lignende måte, med hensyn til isolerbare mellomprodukter, betyr uttrykket "en forbindelse med Formel (tall)" en forbindelse med den formelen og et akseptabelt salt, derav.

20

"Alkyl" er hydrokarbon inneholdende normale, sekundære, tertiære eller sykliske karbonatomer. En alkylgruppe kan for eksempel ha 1 til 20 karbonatomer (dvs.

C_1 - C_{20} alkyl), 1 til 8 karbonatomer (dvs. C_1 - C_8 alkyl), eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C_1 - C_6 alkyl). Eksempler på egnede alkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (\underline{n} -Pr, \underline{n} -propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (\underline{i} -Pr, \underline{i} -propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (\underline{n} -Bu, \underline{n} -butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (\underline{i} -Bu, \underline{i} -butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (\underline{s} -Bu, \underline{s} -butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (\underline{t} -Bu, \underline{t} -butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (\underline{n} -pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-heksyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-heksyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-heksyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) og oktyl ($-(CH_2)_7CH_3$).

"Alkoksy" betyr en gruppe som har formelen $-O$ -alkyl, i hvilken en alkylgruppe, som definert over, er bundet til modermolekylet via et oksygenatom. Alkyldelen av en alkoksygruppe kan ha 1 til 20 karbonatomer (dvs. C_1 - C_{20} alkoksy), 1 til 12 karbonatomer (dvs. C_1 - C_{12} alkoksy) eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C_1 - C_6 alkoksy). Eksempler på egnede alkoksygrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, metoksy ($-O-CH_3$ eller OMe), etoksy ($-OCH_2CH_3$ eller -OEt), t-butoksy ($-O-C(CH_3)_3$ or -OtBu) og lignende.

"Haloalkyl" er en alkylgruppe, som definert over, i hvilken ett eller flere hydrogenatomer av alkylgruppen er erstattet med et halogenatom. Alkyldelen av en haloalkylgruppe kan ha 1 til 20 karbonatomer (dvs. C_1 - C_{20} haloalkyl), 1 til 12 karbonatomer (dvs. C_1 - C_{12} haloalkyl) eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C_1 - C_6 alkyl). Eksempler på egnede haloalkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, og lignende. Betegnelsen "haloalkyl" inkluderer "polyfluoralkyl". Betegnelsen "polyfluoralkyl" er en alkylgruppe, som definert over, i hvilken to eller flere hydrogenatomer av alkylgruppen er erstattet med et fluoratom.

"Alkenyl" er et hydrokarbon inneholdende normale, sekundære, tertiære eller sykliske karbonatomer med minst én posisjon med umettethet, dvs. en karbon-

karbon, sp^2 -dobbelbinding. For eksempel, kan en alkenylgruppe ha 2 til 20 karbonatomer (dvs. C_2 - C_{20} alkenyl), 2 til 8 karbonatomer (dvs. C_2 - C_8 alkenyl), eller 2 til 6 karbonatomer (dvs. C_2 - C_6 alkenyl). Eksempler på egnede alkenylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, etylen eller vinyl ($-CH=CH_2$), allyl ($-CH_2CH=CH_2$), syklopentenyl ($-C_5H_7$), og 5-heksenyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alkynyl" er et hydrokarbon inneholdende normale, sekundære, tertiære eller sykliske karbonatomer med minst én posisjon med umettethet, dvs. en karbonkarbon, sp -trippelbinding. For eksempel, kan en alkynylgruppe ha 2 til 20 karbonatomer (dvs. C_2 - C_{20} alkynyl), 2 til 8 karbonatomer (dvs. C_2 - C_8 alkyne,) eller 2 til 6 karbonatomer (dvs. C_2 - C_6 alkynyl). Eksempler på egnede alkynylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til acetylen ($-C\equiv CH$), propargyl ($-CH_2C\equiv CH$) og lignende.

"Alkylen" viser til et mettet, forgrenet eller rettkjedet eller syklisk hydrokarbonradikal som har to monovalente radikalsentre avledet fra fjerningen av to hydrogenatomer fra det samme eller to forskjellige karbonatomer av et moderalkan. For eksempel kan en alkylengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske alkylenradikaler inkluderer, men er ikke begrenset til, metylen ($-CH_2-$), 1,1-etyl ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etyl ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propyl ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propyl ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propyl ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) og lignende.

"Alkenylen" viser til et umettet, forgrenet eller rettkjedet eller syklisk hydrokarbonradikal som har to monovalente radikalsentre som stammer fra fjerningen av to hydrogenatomer fra det samme eller to forskjellige karbonatomer av et moderalkan. For eksempel kan en alkenylengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer, eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske alkenylenradikaler inkluderer, men er ikke begrenset til, 1,2-etylen ($-CH=CH-$).

"Alkynylen" viser til et umettet, forgrenet eller rettkjedet eller syklisk hydrokarbonradikal som har to monovalente radikalsentre som stammer fra fjerningen av to hydrogenatomer fra det samme eller to forskjellige karbonatomer av et moderalkyn. For eksempel kan en alkynylengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer, eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske

alkynylenradikaler inkluderer, men er ikke begrenset til, acetylen ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargyl ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) og 4-pentynyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

"Amino" viser generelt til et nitrogenradikal som kan betraktes som et derivat av ammoniakk, som har formelen $-\text{N}(\text{X})_2$, hvor hver "X" uavhengig er H, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert karbosyklyl, substituert eller usubstituert heterosyklyl, etc. Hybridiseringen av nitrogenet er tilnærmet sp^3 . Ikke-begrensede typer av amino inkluderer $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{karbosyklyl})_2$, $-\text{NH}(\text{karbosyklyl})$, $-\text{N}(\text{heterosyklyl})_2$, $-\text{NH}(\text{heterosyklyl})$, $-\text{N}(\text{aryl})_2$, $-\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{heterosyklyl})$, $-\text{N}(\text{karbosyklyl})(\text{heterosyklyl})$, $-\text{N}(\text{aryl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, etc. Betegnelsen "alkylamino" viser til en aminogruppe substituert med minst én alkylgruppe. Ikke-begrensede eksempler på aminogrupper inkluderer $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{fenyl})$, $-\text{N}(\text{fenyl})_2$, $-\text{NH}(\text{benzyl})$, $-\text{N}(\text{benzyl})_2$, etc. Substituert alkylamino viser generelt til alkylaminogrupper, som definert over, i hvilke minst ett substituert alkyl, som definert heri, er bundet til aminonitrogenatomet. Ikke-begrensede eksempler på substituert alkylamino inkluderer $-\text{NH}(\text{alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alkyl})_2$, etc.

"Aryl" betyr et aromatisk hydrokarbonradikal som stammer fra fjerningen av ett hydrogenatom fra et enkelt karbonatom av et aromatisk moderringsystem. For eksempel kan en arylgruppe ha 6 til 20 karbonatomer, 6 til 14 karbonatomer eller 6 til 10 karbonatomer. Typiske arylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, radikaler avledet fra benzen (for eksempel fenyl), substituert benzen, naftalen, antracen, bifenyl og lignende.

"Arylalkyl" viser til et asyklisk alkylradikal i hvilket ett av hydrogenatomene bundet til et karbonatom, typisk et ende- eller sp^3 -karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Typiske arylalkylgrupper inkluderer, 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, for eksempel er alkylidelen 1 til 6 karbonatomer og arylidelen er 6 til 14 karbonatomer.

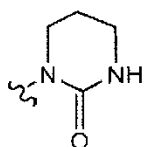
"Arylalkenyl" viser til et asyklisk alkenylradikal i hvilket ett av hydrogenatomene

bundet til et karbonatom, typisk et ende- eller sp^3 -karbonatom, men også et sp^2 -karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Aryldelen av arylalkenylet kan for eksempel inkludere hvilke som helst av arylgrupper beskrevet heri, og alkenyldelen av arylalkenylet kan for eksempel inkludere hvilke som helst av alkenylgruppene beskrevet heri. Arylalkenylgruppen kan omfatte 8 til 20 karbonatomer, for eksempel er alkenyldelen 2 til 6 karbonatomer og aryldelen er 6 til 14 karbonatomer.

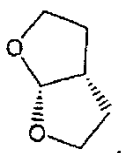
"Arylalkynyl" viser til et asyklisk alkynylradikal i hvilket ett av hydrogenatomene bundet til et karbonatom, typisk et ende- eller sp^3 -karbonatom, men også et sp -karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Aryldelen av arylalkynylet kan for eksempel inkludere hvilke som helst av arylgrupper beskrevet heri, og alkynyldelen av arylalkynylet kan for eksempel inkludere hvilke som helst av alkynylgruppene beskrevet heri. Arylalkynylgruppen kan omfatte 8 til 20 karbonatomer, for eksempel er alkynyldelen 2 til 6 karbonatomer og aryldelen er 6 til 14 karbonatomer.

Betegnelsen "substituert" med referanse til alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, alkoksy, heterosyklil, heteroaryl, karbosyklil, etc., for eksempel "substituert alkyl", "substituert alkylen", "substituert aryl", "substituert arylalkyl", "substituert heterosyklil" og "substituert karbosyklil", hvis ikke annet er angitt, betyr henholdsvis alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, heterosyklil, karbosyklil, i hvilke ett eller flere hydrogenatomer hver er uavhengig erstattet med en ikke-hydrogensubstituent. Typiske substituenten inkluderer, men er ikke begrenset til, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, hvor hver X uavhengig er et halogen: F, Cl, Br eller I; og hver R^b uavhengig er H, alkyl, aryl, arylalkyl, en heterosykel eller en beskyttende gruppe eller prodrugdel. Alkylen-, alkenylen- og alkynylengrupper kan også være lignende substituerte. Hvis ikke annet er angitt, når betegnelsen "substituert" er anvendt i forbindelse med grupper slik som arylalkyl, som har to eller flere deler i stand til substitusjon, kan substituentene være bundet til aryldelen, alkyliden, eller begge.

"Heterosykel" eller "heterosyklyl" som anvendt heri inkluderer som eksempel og ikke begrensnig de heterosykler beskrevet i Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), spesielt kapitler 1, 3, 4, 6, 7 og 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 til nåtiden), spesielt Volum 13, 14, 16, 19 og 28; og J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. I en spesiell utførelse av oppfinnelsen inkluderer "heterosykel" en "karbosykel" som definert heri, hvori ett eller flere (for eksempel 1, 2, 3 eller 4) karbonatomer har blitt erstattet med et heteroatom (for eksempel O, N eller S). Betegnelsene "heterosykel" eller "heterosyklyl" inkluderer mettede ringer, delvis umettede og aromatiske ringer (dvs. heteroaromatiske ringer). Substituerte heterosyklyler inkluderer, for eksempel, heterosykliske ringer substituert med hvilke som helst av substituentene beskrevet heri inkludert karbonylgrupper. Et ikke begrensende eksempel på en karbonylsubstituert heterosyklyl er:



Eksempler på heterosykler inkluderer som eksempel og ikke begrensnig pyridyl, dihydroypyridyl, tetrahydropyridyl (piperidyl), tiazolyl, tetrahydrotiofenyl, svoveloksidert 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, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-kinolizinyl, ftalazinyl, naftyridinyl, kinoksalinyl, kinazolinyll, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-karbazolyl, karbazolyl, β -karbolinyl, fenantridinyl, akridinyl, pyrimidinyl, fenantrolinyl, fenazinyl, fenotiazinyl, furazanyl, fenoxazinyl, isokromanyl, kromanyl, imidazolidinyl, imidazolinyll, pyrazolidinyl, pyrazolinyll, piperazinyl, indolinyll, isoindolinyll, kinuklidinyl, morfolinyll, oksazolidinyl, benzotriazolyl, benzisokszazolyl, oksindolyl, benzokszazolinyll, isatinoyll, og bis-tetrahydrofuranyl:



Som eksempel og ikke begrensning er karbonbundede heterosykler bundet i

5 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 or tiazol, posisjon

10 3, 4 eller 5 av et isoksazol, pyrazol eller isotiazol, posisjon 2 eller 3 av et aziridin, posisjon 2, 3 eller 4 av et azetid, 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 inkluderer karbonbundede heterosykler 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridaziny, 4-pyridaziny, 5-pyridaziny, 6-pyridaziny, 2-pyrimidiny, 4-pyrimidiny, 5-pyrimidiny, 6-pyrimidiny, 2-pyraziny, 3-pyraziny, 5-pyraziny, 6-pyraziny, 2-tiazoly, 4-tiazoly eller 5-tiazoly.

15

Som eksempel og ikke begrensning er nitrogenbundede heterosykler bundet i

posisjon 1 av et aziridin, azetid, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin,

20 3-pyrazolin, 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 inkluderer nitrogenbundede heterosykler 1-aziridyl, 1-azetedyl, 1-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl og 1-piperidinyl.

25 "Heteroaryl" viser til et aromatisk heterosyklyl som har minst ett heteroatom i ringen. Ikke-begrensende eksempler på egnede heteroatomer som kan være inkluderte i den aromatiske ringen inkluderer oksygen, svovel og nitrogen. Ikke-begrensende eksempler på heteroarylringer inkluderer alle de aromatiske ringer listet i definisjonen av "heterosyklyl", inkludert pyridinyl, pyrrolyl, oksazolyl,

30 indolyl, isoindolyl, purinyl, furanyl, tienyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, karbazolyl, imidazolyl, tiazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, isotiazolyl, kinolyl, isokinolyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazyl etc.

"Karbosykel" eller "karbosyklyl" viser til en mettet (dvs. sykloalkyl), delvis

umettet (for eksempel sykloalkenyl, sykloalkadienyl, etc.) eller aromatisk ring som har 3 til 7 karbonatomer som en monosykel, 7 til 12 karbonatomer som en bisykel, og opp til omtrent 20 karbonatomer som en polysykel. Monosykliske karbosykler har 3 til 7 ringatomer, enda mer typisk 5 eller 6 ringatomer.

5 Bisykliske karbosykler har 7 til 12 ringatomer, for eksempel anordnet som et bisyklisk [4,5], [5,5], [5,6] eller [6,6] system, eller 9 eller 10 ringatomer anordnet som et bisyklisk [5,6] eller [6,6] system, eller spiro-fuserte ringer. Ikke-begrensede eksempler på monosykliske karbosykler inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, 1-syklopent-1-enyl, 1-syklopent-2-enyl, 1-syklopent-3-enyl, sykloheksyl, 1-sykloheks-1-enyl, 1-sykloheks-2-enyl, 1-sykloheks-3-enyl, og fenyl. Ikke-begrensede eksempler på bisykliske karbosykler inkluderer naftyl, tetrahydronaftalen og dekalin.

"Karbosyklalalkyl" viser til et asyklisk alkylradikal hvori ett av hydrogenatomene bundet til et karbonatom er erstattet med et karbosyklalradikal som beskrevet heri. Typiske, men ikke-begrensede, eksempler på karbosyklalalkylgrupper inkluderer syklopropylmetyl, syklopropyletyl, syklobutylmetyl, syklopentylmetyl og sykloheksylmetyl.

20 "Heteroarylalkyl" viser til en alkylgruppe, som definert heri, hvori et hydrogenatom har blitt erstattet med en heteroarylgruppe som definert heri. Ikke-begrensede eksempler på heteroarylalkyl inkluderer -CH₂-pyridinyl, -CH₂-pyrrolyl, -CH₂-oksazolyl, -CH₂-indolyl, -CH₂-isoindolyl, -CH₂-purinyl, -CH₂-furanlyl, -CH₂-tienyl, -CH₂-benzofuranlyl, -CH₂-benzotiofenyl, -CH₂-karbazolyl, -

25 -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, -

30 -CH(CH₃)-isotiazolyl, -CH(CH₃)-kinolyl, -CH(CH₃)-isokinolyl, -CH(CH₃)-pyridazyl, -CH(CH₃)-pyrimidyl, -CH(CH₃)-pyrazyl etc.

Betegnelsen "eventuelt substituert" med henvisning til en spesiell del av forbindelsen med Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-d (for eksempel en eventuelt substituert arylgruppe) viser til en del hvori alle

substituent er hydrogen eller hvori ett eller flere av hydrogenene i delen kan bli erstattet med substituent slik som de listet under definisjonen av "substituert" eller som indikert andre steder.

5 Betegnelsen "eventuelt erstattet" med henvisning til en spesiell del av forbindelsen med Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIe, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-d (for eksempel karbonatomene til nevnte (C₁-C₈)alkyl kan eventuelt bli erstattet med -O-, -S- eller -NR^a-) betyr at én eller flere av metylengruppene til (C₁-C₈)alkyl kan bli erstattet med 0, 1, 2 eller flere av gruppene spesifisert (for
10 eksempel -O-, -S- eller -NR^a-).

Betegnelsen "ikke-terminal(e) karbonatom(er)" med henvisning til en alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, alkylen-, alkenylen- eller alkynylendel viser til karbonatomene i delen som ligger mellom det første karbonomet i delen og det siste
15 karbonomet i delen. Derfor, som eksempel og ikke begrensning, vil C*-atomene i alkyl delen -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ eller alkylendelen -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂- bli ansett for å være ikke-terminale karbonatomer.

Betegnelsen "overgangsmetall" eller "overgangselement" er definert ifølge
20 nomenklaturen til "the International Union of Pure and Applied Chemistry" i *Compendium of Chemical Terminology*, Internet edition.

Betegnelsen "lantanid" betyr elementene La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb og Lu.

25 Betegnelsen "jordalkali eller jordalkalimetall" betyr elementene Be, Mg, Ca, Sr, Ba og Ra.

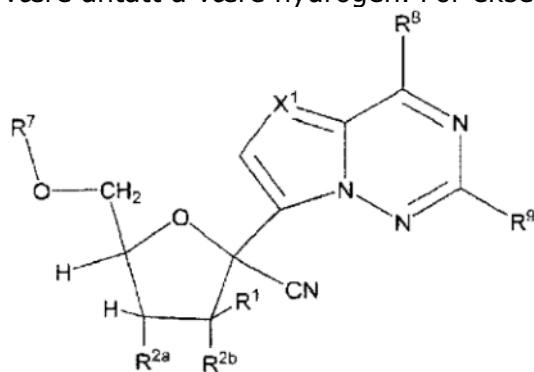
Overgangsmetallene, lantanidene, jordalkalimetallene og andre metaller slik som
30 aluminum, gallium, indium, thallium, tinn, bly eller vismut referert til heri kan danne salter med sure forbindelser. For eksempel kan de danne salter av triflicsyre (CF₃SO₂OH). Mange av disse metallene kan eksistere i flere oksidasjonstilstander og danner således mer enn ett salt med sure forbindelser. Når det er vist til et salt av et metall, forutsettes alle slike oksidasjonstilstander
35 å være inkludert i foreliggende oppfinnelse når de er stabile oksidasjonstilstander av metallet.

Betegnelsen "behandle", med henvisning til fremgangsmåtekravene beskrevet heri, betyr å kombinere reagensene beskrevet i kravet under betingelser hvori en reaksjon inntreffer. Et ikke-begrensende eksempel er "behandle en forbindelse med Formel IIIb med en forbindelse med Formel IV" vil bety å kombinere forbindelsen med Formel IIIb med en forbindelse med Formel IV" under betingelser hvori de to molekylene vil reagere. Rekkefølgen av de kombinerte trinnene, dvs. tilsette en forbindelse med Formel IIIb til en forbindelse med Formel IV eller tilsette en forbindelse med Formel IV til en forbindelse med Formel IIIb, er avhengig av substituentene og stabiliteten til de respektive forbindelsene som blir kombinert. Valget av kombinasjonsrekkefølgen vil være velforstått av en fagmann basert på kunnskap som følger med foreliggende beskrivelse. Begge rekkefølger av å kombinere reagensene er omfattet av foreliggende oppfinnelse.

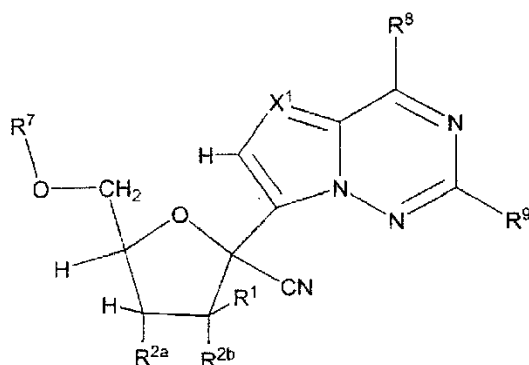
15

Med mindre annet er spesifisert er karbonatomene i forbindelsene med Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-d tenkt å ha en valens på fire. I noen kjemiske strukturrepresentasjoner hvor karbonatomer ikke har et tilstrekkelig antall variable festet til seg for å gi en valens på fire, skal de resterende karbonsubstituentene som er nødvendig for å gi en valens på fire være antatt å være hydrogen. For eksempel så har

20



samme betydning som



"Beskyttende gruppe" viser til en del av en forbindelse som maskerer eller
 5 endrer egenskapene til en funksjonell gruppe eller egenskapene til forbindelsen
 som helhet. Den kjemiske understrukturen til en beskyttende gruppe varierer
 stort. En funksjon til en beskyttende gruppe er å tjene som et mellomprodukt i
 syntesene av moderlegemiddelsubstansen. Kjemiske beskyttende grupper og
 strategier for beskyttelse/avbeskyttelse er velkjente innen teknikken. Se:
 10 "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley &
 Sons, Inc., New York, 1991). Beskyttende grupper er ofte anvendt for å maskere
 reaktiviteten til visse funksjonelle grupper, for å assistere i effektiviteten til de
 ønskede kjemiske reaksjoner, for eksempel danne eller bryte kjemiske bindinger
 på en ordnet og planlagt måte. Beskyttelse av funksjonelle grupper av en
 15 forbindelse endrer andre fysiske egenskaper ved siden av reaktiviteten til den
 beskyttede functional gruppen, slik som polaritetene, lipofilitet (hydrofobisitet),
 og andre egenskaper som kan måles ved vanlige analytiske verktøy.

Det skal bemerkes at alle enantiomere, diastereomere og racemiske blandinger,
 20 tautomere, polymorfer, pseudopolymorfer av forbindelser innen omfanget av
 Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-d og akseptable
 salter derav er omfattet av foreliggende oppfinnelse. Alle blandinger av slike
 enantiomere og diastereomere er innen omfanget av foreliggende oppfinnelse.

25 En forbindelse med Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-
 d og akseptable salter derav kan eksistere som forskjellige polymorfer eller
 pseudopolymorfer. Som anvendt heri betyr krystallinsk polymorfisme evnen en
 krystallinsk forbindelse har til å eksistere i forskjellige krystallstrukturer. Den
 krystallinske polymorfismen kan resultere fra forskjeller i krystallpakking
 30 (pakkepolymorfisme) eller forskjeller i pakking mellom forskjellige konformer av

5 samme molekyl (konformasjonspolymorfisme). Som anvendt heri betyr krystallinsk pseudopolymorfisme evnen et hydrat eller solvat av en forbindelse har til å eksistere i forskjellige krystallstrukturer. Pseudopolymorfene til foreliggende oppfinnelse kan eksistere på grunn av forskjeller i krystallpakking (pakkepseudopolymorfisme) eller på grunn av forskjeller i pakking mellom forskjellige konformer av samme (konformasjons-pseudopolymorfisme). Foreliggende oppfinnelse omfatter alle polymofer og pseudopolymorfer av forbindelsene med Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-d og deres akseptable salter.

10

En forbindelse med Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-d og akseptable salter derav kan også eksistere som et amorft faststoff. Som anvendt heri er et amorft faststoff et faststoff hvori det ikke er noen langtrekkende orden av atomenes posisjoner i faststoffet. Denne definisjonen gjelder også når krystallstørrelsen er to nanometer eller mindre. Additiver, inkludert løsemidler, kan anvendes til å danne de amorfe formene ifølge foreliggende oppfinnelse. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle amorfe former av forbindelsene med Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-d og deres akseptable salter.

20

Bestemmelsesordet "omtrent" anvendt i sammenheng med en mengde er inkludert i den angitte verdien og har meningen diktert av konteksten (inkluderer for eksempel feilgraden forbundet med måling av den bestemte mengden).

25

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eksemplifisert ved Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, III, IIIb, IIIc, IV, V, VI eller VIb-d kan ha kirale sentre, for eksempel kiralt karbon eller fosforatomer. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer således racemiske blandinger av alle stereoeromere, inkludert enantiomere, diastereomere og atropisomere. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer ytterligere anrikede eller oppløste optiske isomere ved hvilke som helst eller alle asymmetriske, kirale atomer. Med andre ord er de kirale sentrene synlige fra avbildningene tilveiebrakt som de kirale isomerene eller racemiske blandinger. Både racemiske og diastereomere blandinger, så vel som de individuelle optiske isomerene isolert eller syntetisert, hovedsaklig uten deres enantiomere eller diastereomere partnere, er alle innen omfanget av oppfinnelsen. De racemiske

30
35

blandingene er separert til deres individuelle, hovedsakelig optisk rene isomere ved velkjente teknikker slik som for eksempel separering av diastereomere salter dannet med optisk aktive hjelpestoffer, for eksempel syrer eller baser fulgt av omdanning tilbake til de optisk aktive substansene. I de fleste tilfeller syntetiseres den ønskede optiske isomeren ved hjelp av stereospesifikke reaksjoner, ved å begynne med den egnede stereoisomeren til det ønskede utgangsmaterialet.

Betegnelsen "kiral" viser til molekyler som har egenskapen ikke-overlapp av speilbildepartneren, mens betegnelsen "akiral" viser til molekyler som er overlappende på deres speilbildepartner.

Betegnelsen "stereoisomere" viser til forbindelser som har identisk kjemisk sammensetning, men som er forskjellige med hensyn på anordningen av atomene eller gruppene i rommet.

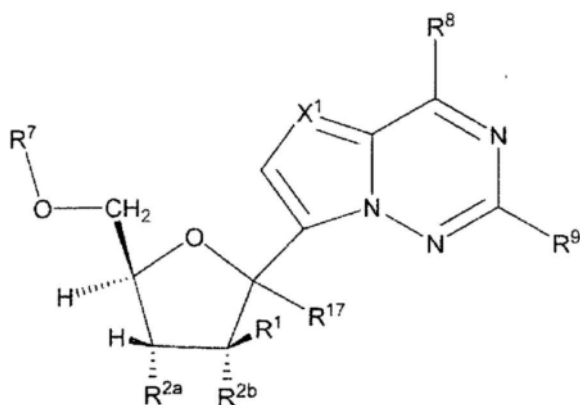
"Diastereomer" viser til en stereoisomer med to eller flere kiralitetssentre og hvis molekyler ikke er speilbilder av hverandre. Diastereomer har forskjellige fysiske egenskaper, for eksempel smeltepunkter, kokepunkter, spektralegenskaper og reaktiviteter. Blandinger av diastereomere kan separeres under analytiske høyresolusjonsmetoder slik som elektroforeser og kromatografi.

"Enantiomere" viser til to stereoisomere av en forbindelse som er ikke-overlappende speilbilder av hverandre.

Stereokjemiske definisjoner og konvensjoner anvendt 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. de har evnen til å rotere planet til planpolarisert lys. For å beskrive en optisk aktiv forbindelse anvendes prefiksene D og L eller R og S for å betegne den absolutte konfigurasjonen av molekylet rundt dets kirale senter(e). Prefiksene d og l, D og L eller (+) og (-) anvendes for å angi fortegnet på rotasjon av planpolarisert lys av forbindelsen, med S, (-), eller l som betyr at forbindelsen er venstredreie mens en forbindelse med prefiks R, (+), eller D er høyredreie. For en gitt kjemisk

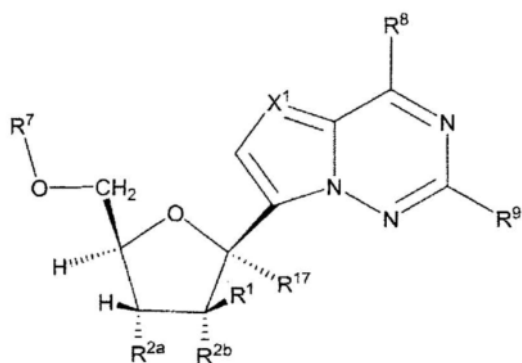
struktur er disse stereoisomerene identiske med unntak av at de er speilbilder av hverandre. En spesifikk stereoisomer kan også refereres til som en enantiomer, og en blanding av slike isomere er ofte kalt en enantiomerblanding. En 50:50 blanding av enantiomere refereres til som en racemisk blanding eller et racemat, som kan inntreffe når det ikke har vært noen stereoutvelgelse eller stereospesifitet i en kjemisk reaksjon eller prosess. Betegnelsene "racemisk blanding" og "racemat" viser til en ekvimolar blanding av to enantiomere typer, som ikke har optisk aktivitet.

10 Forbindelsene ifølge Formel I, Ib, Ic, II, IIb, IIc, VI, og VIb-d er nukleosider med et anomert karbonatom i posisjon 1 av karbohydratringen. Et ikke-begrensede eksempel vil være Formel VIb hvori R¹⁷-substituenten er i 1. posisjonen til karbohydratet. Således er Formel VIb faktisk en representasjon av minst to forbindelser med Formel VIb1 (β-ribosid) og VIb2 (α-ribosid) med hensyn til det anomere karbonatomet. Det skal forstås at Formel I, Ib, II, IIb,VI og VIb-d omfatter begge de anomere karbonisomerene.

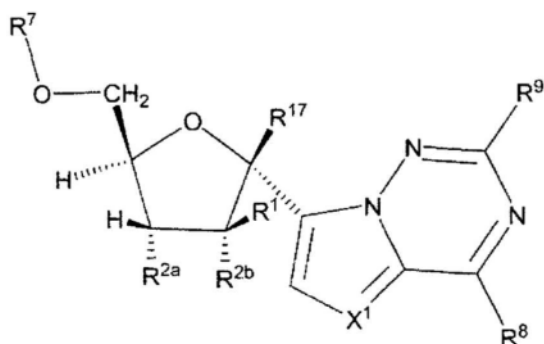


20

Formel VIb



Formel VIb1



Formel VIb2

5


10

15

20

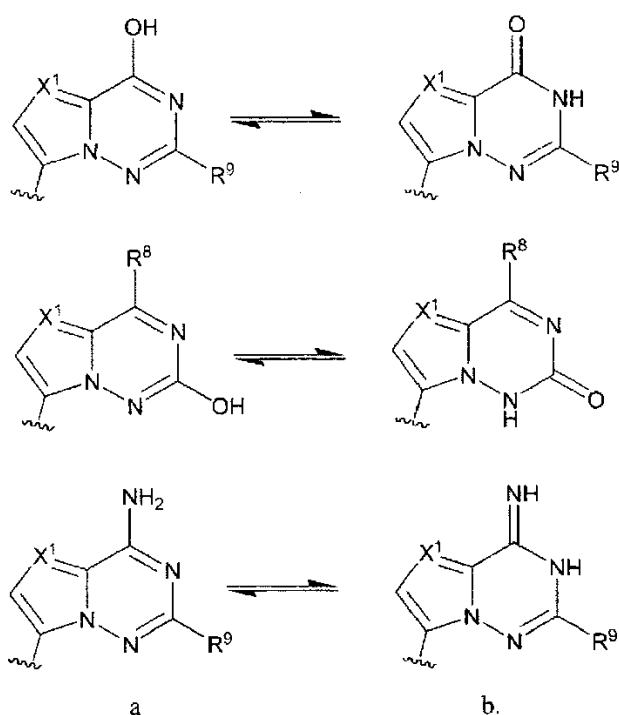
Fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med Formel I, Ib eller Ic fra en forbindelse med henholdsvis Formel II, IIb or IIc, tilveiebringer forskjellige forhold mellom β -ribosidet og α -ribosidet avhengig av reaksjonsbetingelsene og spesielt Lewis-syren anvendt til å fremme reaksjonen. I foretrukne utførelser er mengden av β -ribosid større enn mengde av α -ribosid. I én foretrukket utførelse er forholdet β -ribosid til α -ribosid minst omtrent 3:1; i en annen foretrukket utførelse er forholdet minst omtrent 3,5:1; i en annen foretrukket utførelse er forholdet minst omtrent 4:1; i en annen foretrukket utførelse er forholdet minst omtrent 5:1; i en annen foretrukket utførelse er forholdet minst omtrent 6:1; i en annen foretrukket utførelse er forholdet minst omtrent 7:1; i en annen foretrukket utførelse er forholdet minst omtrent 8:1; og i en spesielt foretrukket utførelse er forholdet minst 9:1 eller mer.

Når som helst en forbindelse beskrevet heri er substituert med mer enn én av samme designerte gruppe, for eksempel "R" eller "R¹", skal det forstås at

gruppene kan være de samme eller forskjellige,, dvs. hver gruppe er uavhengig valgt. Bølgede linjer, , indikerer stedet for festepunkter med kovalente bindinger til de tilgrensede understrukturer, grupper, enheter eller atomer.

- 5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også eksistere som tautomere isomere i visse tilfeller. Selv om bare én delokalisert resonansstruktur kan avbildes, er alle slike former omfattet innen omfanget av oppfinnelsen. For eksempel kan en-amin-tautomere eksistere for purin, pyrimidin, imidazol, guanidin, amidin og tetrazolsystemer og alle deres mulige tautomere former er innen omfanget av oppfinnelsen.
- 10

- En fagmann vil se at pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazinyl- og imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinyl-heterosykler kan eksistere i tautomere former. For eksempel, men ikke som begrensning, kan strukturer (a) og (b) ha ekvivalente tautomere former som vist nedenfor:
- 15



- Alle mulige tautomere former av heterosyklene i alle utførelsene beskrevet heri er innen omfanget av oppfinnelsen.
- 20

All publikasjoner, patenter og patentdokumenter vist til heri ovenfor er innlemmet heri ved referanse, som om individuelt innlemmet ved referanse.

ksempler

Visse forkortelser og akronymer er anvendt for å beskrive de eksperimentelle detaljene. Selv om de fleste av disse vil forstås av en fagmann inneholder Tabell 1 en liste med mange av disse forkortelsene og akronymene.

5

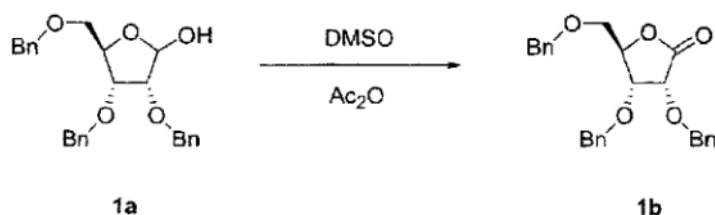
Tabell 1. Liste med forkortelser og akronymer.

Forkortelse	Betydning
Ac ₂ O	eddiksyreanhydrid
AIBN	2,2'-azobis(2-metylpropionitril)
Bn	usubstituert benzyl
BnBr	benzylbromid
BSA	bis(trimetylsilyl)acetamid
Bz	benzoyl
BzCl	benzoylchlorid
CDI	karbonyldiimidazol
DABCO	1,4-diazabisyklo[2.2.2]oktan
DBN	1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en
DDQ	2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon
DBU	1,5-diazabisyklo[5.4.0]undek-5-en
DCA	dikloracetamid
DCC	disykloheksylkarbodiimid
DCM	diklormetan
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DME	1,2-dimetoksyetan
DMTCI	dimetoksytritylchlorid
DMSO	dimetylsulfoksid
DMTr	4, 4'-dimetoksytrityl
DMF	dimetylformamid

Forkortelse	Betydning
EtOAc	etylacetat
ESI	elektrosprayionisering
HMDS	heksametyldisilazan
HPLC	Høytrykks-væskrokromatografi
LDA	litiumdiisopropylamid
LRMS	Lavopløselighets-massespekter
MCPBA	meta-klorperbenzosyre
MeCN	acetonitril
MeOH	metanol
MMTC	monometoksytritylklorid
m/z or m/e	Masse til ladning forhold
MH ⁺	masse pluss 1
MH ⁻	masse minus 1
MsOH	metansulfonsyre
MS or ms	massespekter
NBS	N-brom-ravsyre-imid
PMB	<i>para</i> -metoksybenzyl
Ph	fenyl
rt or r.t.	romtemperatur
TBAF	tetrabutylammoniumfluorid
TMSCl	klortrimetylsilan
TMSBr	bromtrimetylsilan
TMSI	jodtrimetylsilan
TMSOTf	(trimetylsilyl)trifluormetylsulfonat
TEA	trietylamin
TBA	tributylamin

Forkortelse	Betydning
TBAP	tributylammoniumpyrofosfat
TBSCI	t-butyldimetylsilylklorid
TEAB	trietylammoniumbikarbonat
TFA	trifluoreddiksyre
TLC or tlc	tynnsjiktskromatografi
Tr	trifenylmetyl
Tol	4-metylbenzoyl
Turbo Grignard	1:1-blanding av isopropylmagnesiumklorid og litiumklorid
δ	Deler pr. million nedfelts fra tetrametylsilan

Forbindelse 1c



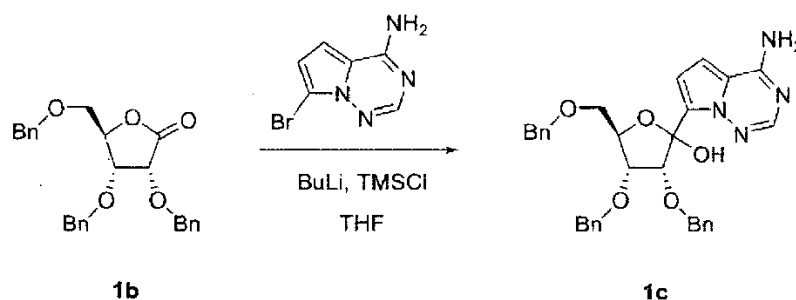
5

1a**1b**

10

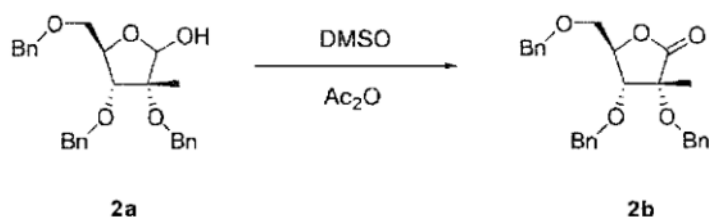
Forbindelse **1a** (fremstilt ifølge J. Org. Chem., 1961, 26, 4605; 10,0 g, 23,8 mmol) ble oppløst i vannfritt DMSO (30 mL) og plassert under nitrogen. Eddiksyreanhydrid (20 mL) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 48 t ved romtemperatur. Da reaksjonen var fullstendig ved LC/MS, ble den helt over 500 mL isvann og omrørt i 20 min. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (3 x 200 mL). De organiske ekstraktene ble kombinert og vasket med vann (3 x 200 mL). De vandige lagene ble kastet og det organiske ble tørket over vannfritt MgSO_4 og fordampet til tørrhet. Resten ble tatt opp i DCM og fylt i en slikagelkolonne. Sluttproduktet **1b** ble rensert ved elusjon med 25 % EtOAc / heksaner; 96 % utbytte. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): 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).

15



7-Brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin (fremstilt ifølge WO2007/056170, 0,5 g, 2,4 mmol) ble suspendert i vannfritt THF (10 mL). TMSCl (0,668 mL, 5,28 mmol) ble tilsatt under nitrogen med omrøring og blandingen ble omrørt i 20 min. ved romtemperatur. Reaksjonen ble deretter avkjølt til -78 °C og en løsning av BuLi (6,0 mL, 1,6 M i heksaner) ble tilsatt sakte. Reaksjonen ble omrørt i 10 min. ved -78 °C og deretter ble en løsning av laktonet **1b** (1,0 g, 2,4 mmol i THF) tilsatt via sprøyte. Da reaksjonen var fullstendig ved LC/MS, ble eddiksyre (0,5 mL) tilsatt for å kvensje reaksjonen. Løsemidler ble fjernet ved rotasjonsfordampning og resten ble tatt opp i en blanding av 50:50 diklormetan / vann (100 mL). Det organiske laget ble samlet opp og vasket med ytterligere 50 mL vann, tørket over vannfritt MgSO₄ og filtrert. Fordampning og rensing ved kolonnekromatografi (0-50 % EtOAc: heksaner) ga en 1:1 blanding av anomere **1c**; 25 % utbytte. LC/MS (m/z: 553, M + H⁺).

Forbindelse 2c

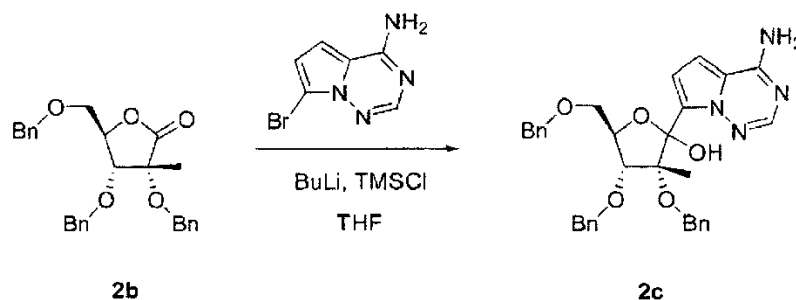


20

25

Til en tørr, rundbunnet kolbe skylt med argon (100 mL) ble det tilsatt vannfritt DMSO (6 mL) og vannfritt eddiksyreanhydrid (4 mL, 42,4 mmol). Forbindelse **2a** (1,0 g, 2,3 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur inntil utgangsmaterialet hadde fullstendig forsvunnet. Etter 17 timer ble kolben plassert i et isbad og mettet NaHCO₃ (6 mL) ble tilsatt for å nøytralisere reaksjonsblandingen. Det organiske materialet ble deretter ekstrahert ved å anvende EtOAc (3x10 mL) og de

kombinerte organiske lagene ble tørket ved anvendelse av $MgSO_4$. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk og råmaterialet ble rensed ved å anvende flash-silikagelkromatografi (heksaner / EtOAc). 955 mg (96 %) av det ønskede materialet **2b** ble isolert. LC/MS = 433,2 ($M + H^+$). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (m, 15H), 4,80 (d, 1H), 4,64 (m, 6H), 4,06 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 1,54 (s, 3H).



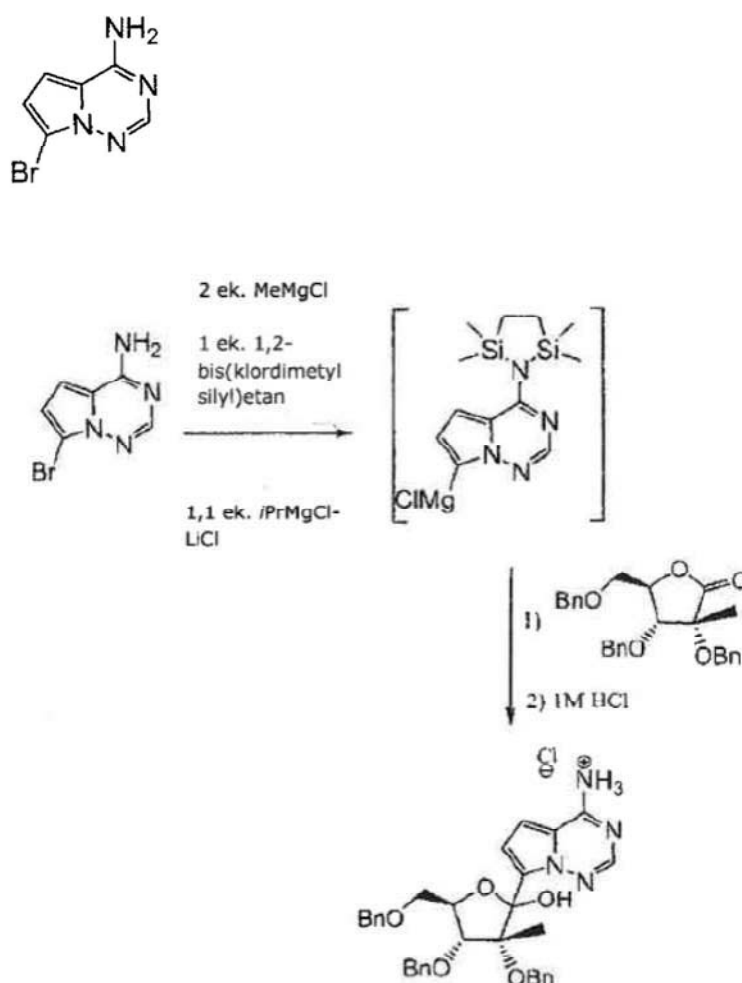
10 Til en tørr, rundbunnet kolbe skylt med argon (100 mL) ble det tilsatt 7-brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin (234 mg, 1,10 mmol) og vannfritt THF (1,5 mL). TMSCl (276 μ L, 2,2 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 2 t. Kolben ble plassert i et tørris-/acetonbad (~ -78 °C) og BuLi (2,5 mL, 4,0 mmol, 1,6 M i heksaner) ble tilsatt dråpevis. Etter 1 t ble en løsning av **2b** (432 mg, 1,0 mmol) i THF avkjølt til 0 °C og deretter tilsatt reaksjonskolben dråpevis. Etter 1 t med omrøring ved -78 °C, ble kolben oppvarmet til 0 °C og mettet NH_4Cl (5 mL) ble tilsatt for å kvensje reaksjonen. De organiske ble ekstrahert ved å anvende EtOAc (3x10 mL) og de kombinerte organiske lagene ble tørket ved å anvende $MgSO_4$. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk og råmaterialet ble rensed ved å anvende flash silikagelkromatografi (heksaner / EtOAc). 560 mg (90 %) av det ønskede materialet **2c** ble isolert. LC/MS = 567,2 ($M + H^+$). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (m, 1H), 7,27 (m, 15H), 7,01 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,66 (m, 8H), 4,40 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 1,62 (s, 2'- CH_3 fra den ene anomer), 1,18 (s, 2'- CH_3 fra den andre anomer).

Alternative fremstillingsmåter for **2c**

30 Til en tørr, rundbunnet kolbe skylt med argon ble det tilsatt 7-brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin (9,6 g, 45 mmol) og vannfritt THF (60 mL). TMSCl (12,4 mL, 99 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 2 t. Kolben ble plassert i et tørris/acetonbad (~ -78 °C) og BuLi (98 mL, 158 mmol,

1.6M in heksaner) ble tilsatt dråpevis. Etter 1 t ble denne reaksjonsblandingen tilsatt til en løsning av **2b** (13,0 g, 30 mmol) i THF ved -78 °C via kanyle. Etter 2 t med omrøring ved -78 °C ble kolben oppvarmet til 0 °C. Mettet NH₄Cl (150 mL) ble tilsatt for å kvensje reaksjonen. De organiske ble ekstrahert ved å anvende EtOAc (3 x 100 mL) og de kombinerte organiske lagene ble tørket ved å anvende MgSO₄. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk og råmaterialet ble rensert ved å anvende flash-silikagelkromatografi (heksaner / EtOAc). 7,5 g (44 %) av det ønskede materialet **2c** ble isolert. LC/MS = 567,2 (M + H⁺).

10

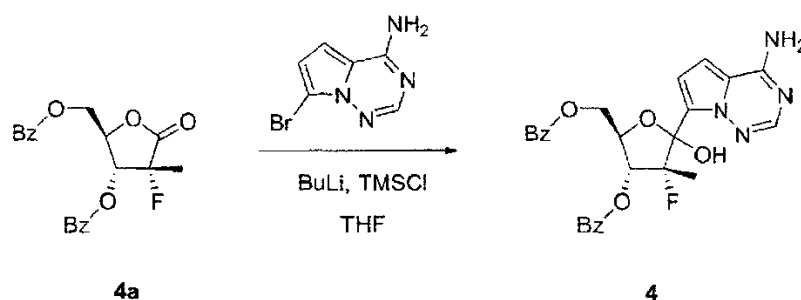


15

Til en 500 ml 3-halset kolbe i mantel tilpasset med et termoelement, vakuump-/N₂-innløp og røreapparat over ble det tilsatt 7-brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin (20 g, 1,0 ekviv., 94 mmol). Dette ble suspendert i tørr THF (200 ml) og avkjølt til 0 °C. Til dette ble det tilsatt 31 ml av MeMgCl-løsning dråpevis (3 M i THF, 1,0 ekviv.). Dette fortsatte med bobling og en signifikant

eksoterm. Tilsetningshastigheten ble kontrollert for å holde den indre temperaturen under 10 °C. Etter fullført tilsetning og avkjøling til 0 °C, ble 1,2-bis(klordimetylsilyl)etan (20,2 g, 1,0 ekviv.) tilsatt i en enkelt porsjon, med eksoterm til omtrent 5 °C. Da temperaturen var tilbake på 0 °C, ble en andre porsjon av 31 ml MeMgCl (3 M i THF, 1,0 ekviv.) tilsatt som før. Da temperaturen var tilbake på 0 °C, ble 80 ml iPrMgCl·LiCl-løsning (1,3 M i THF, 1,1 ekviv.) tilsatt. Den resulterende mørke løsningen ble oppvarmet til romtemperatur, og omdanning ble sjekket ved HPLC, med prøvefremstilling i MeOH for å tilveiebringe des-bromheterosykelen. Da omdanningen av 7-brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin var > 95% fullstendig (5 timer), ble løsningen avkjølt til 0 °C, og en løsning av **2b** (40,6 g, 94 mmol) i 100 ml THF ble tilsatt via kanyle. Den resulterende oransje løsningen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natten. Etter 12 timer ble reaksjonen funnet å være fullstendig ved HPLC (prøve fremstilt i H₂O/MeCN 1:1). Ved dette punktet ble 200 ml av 13 % NH₄Cl-løsning tilsatt og kraftig omrørt i 15 min. Etter denne tiden ble omrøring stoppet og de to lagene ble separert. Det organiske laget ble så redusert til omtrent 70 ml, og MeCN (100 ml) ble tilsatt, fulgt av 300 ml 1 M vandig HCl-løsning. Den resulterende oppslemmingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter filtrert gjennom en sintret glasstrakt. Det resulterende faststoffet ble tørket over natten under vakuum ved 45 °C til å gi 2c. Utbytte 37,6 g (66 %).

Til en suspensjon av 7-brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin (2,14 g, 10 mmol) i 0,5 M LiCl-løsning av vannfritt THF (20 mL) ble det tilsatt TMSCl (2,53 mL, 20 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 2 t. Etter avkjøling til -20 °C ble 3,0 M metylmagnesiumklorid i dietyleter (6,67 mL) tilsatt dråpevis under omrøring. Blandingen ble så varmet opp til romtemperatur over en periode på 1 t. Etter avkjøling tilbake til -20 °C ble Turbo Grignard (1,3 M i THF) tilsatt i porsjoner inntil magnesium-bromskifte var nesten fullstendig (~15,5 mL over en periode på 2 t). En løsning av **2b** (5,2 g, 12 mmol) ble deretter tilsatt. Den resulterende blandingen fikk varme seg opp til romtemperatur. Reaksjonen ble kvensjet med metanol, som gav 2c.

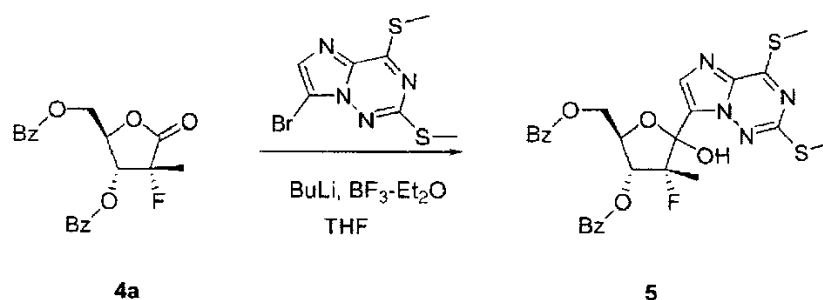
Forbindelse 4

5 Til en suspensjon av 7-brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin (2,13 g,
10 mmol) i THF (20 mL) ble det tilsatt TMSCl (2.66 mL, 21 mmol) og omrørt ved
romtemperatur i 16 t under argon. Etter avkjøling til -78 °C ble en løsning av
BuLi (1,6 M, 21 mL, 33 mmol) i heksaner tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt
i 1 t ved den samme temperaturen. En løsning av **4a** (fremstilt ifølge WO
10 200631725, 4,46 g, 12 mmol) i THF (10 mL) ble deretter tilsatt. Etter omrøring i
2 t ved -78 °C ble mettet ammoniumklorid tilsatt for å kvensje reaksjonen.
Blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstraktet ble
konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved silikagelkromatografi (etylacetat /
heksaner), som gav **4** som et gult faststoff (1,6 g, 32 %). MS = 507,1 (M + H⁺).

15

**Alternativ fremstillingsmåte for Forbindelse 4 ved å anvende 1,2-bis-
[(klordimetyl)silanyl]etan i stedet for klortrimetylsilan**

20 Til en suspensjon av 7-brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin (500 mg,
2,35 mmol) i THF (6,5 mL) ble tilsatt BuLi (1,6 M i heksaner, 1,6 mL) at -78 °C.
Etter 30 min. ble en løsning av 1,2-bis-[(klordimetyl)silanyl]etan (538 mg,
2,4 mmol) i THF (1,2 mL) tilsatt. Etter 45 min. ble BuLi (1,6 mL) tilsatt. Etter
ytterligere 30 min. ble BuLi (1,5 mL) tilsatt. Etter 30 min. ble en løsning av **4a**
25 (610 mg, 1,64 mmol) i THF (2 mL) deretter tilsatt dråpevis. Den resulterende
blandingen ble omrørt ved -78 °C i 2 t under argon. Eddiksyre (0,7 mL) ble
tilsatt dråpevis for å kvensje reaksjonen, fulgt av tilsetning av mettet
ammoniumklorid. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske
ekstraktet ble konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved silikagelkromatografi
(etylacetat / heksaner), som gav **4** (320 mg, 40 %). Utgangsmaterialet **4a** ble
30 også utvunnet (350 mg) fra kromatografien.

Forbindelse 5

- 5 Til en suspensjon av 7-brom-2,4-bis-metylsulfanyl-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin (fremstilt ifølge WO2008116064, 500 mg, 1,72 mmol) i vannfritt THF (5 mL) ble det dråpevis tilsatt BuLi (1,6 M i heksaner, 1,61 mL, 2,41 mmol) ved -78 °C. Suspensjonen ble en rødbrun løsning etter 5 min, og deretter ble en blanding av
- 10 **4a** (675 mg, 1,81 mmol) og bortrifluorideterat (2,40 mL, 1,89 mmol) i THF (5 mL) tilsatt dråpevis til blandingen. Etter omrøring i 2 t ved -78 °C ble mettet NH₄Cl tilsatt for å kvensje reaksjonen. Blandingen ble fortynnet med etylacetat; det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved silikagel-kolonnekromatografi (EtOAc / heksaner), som gav **5** som et kraftig gult skum (650 mg, 67 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ
- 15 8,13 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,36 (t, 2H), 6,40 (brs, 1H), 6,01 (dd, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,60 (dd, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,62 (d, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -167,5. MS = 585,1 (M + H⁺).

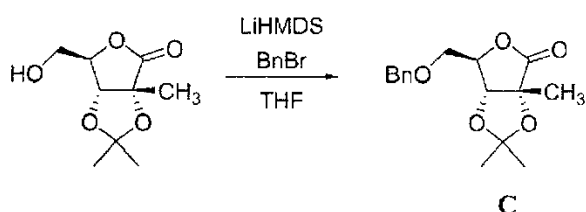
Forbindelse 6

- 25 Til en suspensjon av natriumhydrid (omtrent 60 % suspensjon i olje, 400 mg, 10 mmol) i DMF (omtrent 20 mL) tilsettes dråpevis en løsning av **6a** (fremstilt ifølge J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1991, 490, omtrent 2,2 g, 10 mmol) i DMF (10 mL) ved omtrent 0 °C. Blandingen omrøres så ved omtrent romtemperatur inntil gassutviklingen opphører. Benzylbromid (omtrent 1 ekv.) tilsettes og blandingen omrøres i omtrent 1 til 16 t ved omtrent 0 til 100 °C. Blandingen

7 t. Etter aldring fjernes faststoffene ved filterering og renses med 100 mL iPrOAc. De kombinerte organiske oppslemmingene vaskes 1 x med 100 mL vann, og det organiske laget konsentreres til en fargeløs olje. Denne oljen fortynnes med 100 mL heptan og etter konsentrering gir den fargeløse faststoffer, som samles opp ved filtrering og renses med 100 mL heptan til å gi 8,36 g (36 % utbytte) av ønsket forbindelse, (M+H)/Z = 203.

Lakton C

10

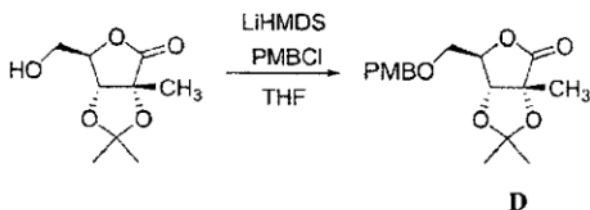


15

0,50 g laktonacetamid **B** (2,47 mmol), 0,294 mL benzylbromid (2,47 mmol, 1,0 ekv.) og 5,0 mL tetrahydrofuran kombineres og blandingen avkjøles til 0 °C. Til den avkjølte blandingen tilsettes det 2,47 mL av en 1,0 M LiHMDS i THF-løsning (2,47 mmol, 1,0 ekv.) over en periode på 2,0 t. Blandingens får sakte varmes opp til 22 °C, og aldres under omrøring i 16 t. Etter aldring blir det tilsatt 5,0 mL vann til blandingen, og lagene splittes. Det organiske laget konsentreres, og oljen renses ved SiO₂-kromatografi (0 → 40 % EtOAc/Heksaner) som gir 88,4 mg ønsket produkt som en fargeløs olje, (M+H)/Z = 293.

20

Lakton D



25

0,50 g laktonacetamid **B** (2,47 mmol), 0,335 mL PMBCl (2,47 mmol, 1,0 ekv.) og 5,0 mL tetrahydrofuran kombineres og blandingen avkjøles til 0 °C. Til den avkjølte blandingen tilsettes det 2,0 mL av en 1,0 M LiHMDS i THF-løsning (2,0 mmol, 0,8 ekv.) over en periode på 2,0 t. Blandingens får sakte varmes

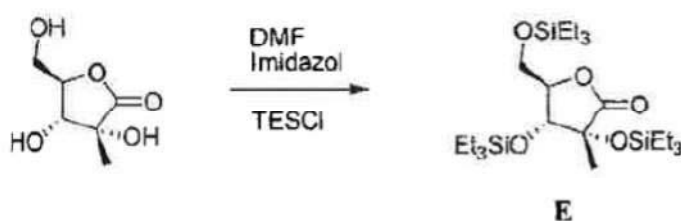
30

opp til 22 °C, og aldres under omrøring i 16 t. Etter aldring avkjøles blandingen til 0 °C og de resterende 0,5 mL 1,0 M LiHMDS/THF-løsning (0-2 ekviv.) tilsettes den avkjølte blandingen over en periode på 40 min. Etter fullføring av basetilsetning oppvarmes blandingen til 23 °C og alders i 1 t under omrøring.

5 Etter aldring avkjøles blandingen til 0 °C, og til den avkjølte blandingen tilsettes 0,6 mL 4 N svovelsyreløsning, fulgt av 0,6 mL vann, og de resulterende lagene separeres (aq. pH~ 9). De kombinerte organiske oppslemmingene konsentreres til en fargeløs olje, og oljen renses ved SiO₂-kromatografi (0 → 40 % EtOAc/Heksaner) som gir 23,4 mg ønsket produkt D som en fargeløs olje,

10 (M+H)/Z = 323.

Lakton E

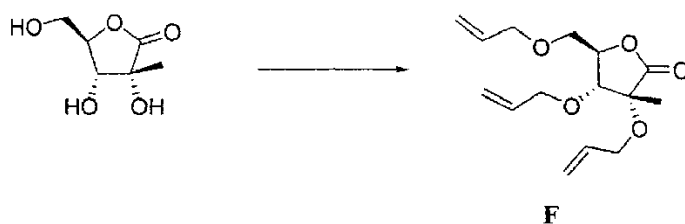


15 Lakton A (4,82 g, 29,7 mmol, 1,0 ekv) ble oppløst i 50 mL DMF. Imidazol (8,1 g, 119 mmol, 4 ekv) ble tilsatt. Trietylsilylchlorid (17,9 g, 119 mmol, 4 ekv) ble deretter tilsatt over ~5 min og blandingen oppvarmet til 50 °C. 2 mL metanol ble tilsatt for å kvensje reaksjonen. 50 mL toluen ble tilsatt og blandingen påfølgende vasket med 40 mL vann, 2 x 30 mL 5 % NaHCO₃ og 25 mL mettet

20 NaCl. De organiske ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til 14 g av en råolje. Oljen ble rensed ved silikagelkromatografi og eluert med 10 % EtOAc:heksaner til utbytte 9 g av Lakton E, (M+H)/Z = 505.

Lakton F

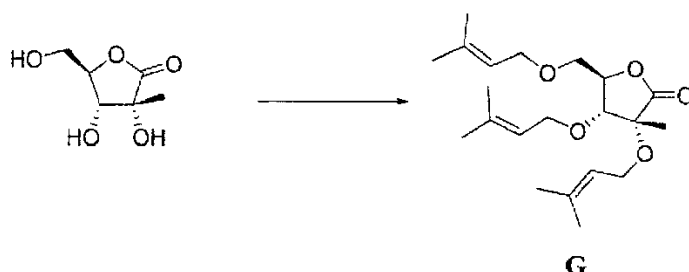
25



NaH (1,60 g) og N,N-dimetylformamid (15 mL) ble fylt i en kolbe. Løsningen ble avkjølt i et isbad og lakton **A** (1,56 g) ble tilsatt i DMF (3 mL) fulgt av en vasking

med DMF (1 mL) og isbadet ble fjernet. Etter 1 t ble DMF (5 mL) tilsatt for å fremme bedre omrøring. Blandingen ble plassert i et isbad og allylbromid (3,7 mL) ble tilsatt og isbadet fjernet. Etter omrøring over natten ble blandingen avkjølt i et isbad og reaksjonsblandingen forsiktig kvensjet med vann (10 mL). Det ble tilsatt EtOAc (65 mL) til blandingen og etter omrøring og separering ble de organiske vasket med vann og saltoppløsning. De organiske ble tørket over en blanding av Na_2SO_4 og MgSO_4 , konsentrert og kolonnerenset på silikagel til p gi 1,1 g av tri-allylderivatet, (M+H)/Z = 283.

10 Lakton G



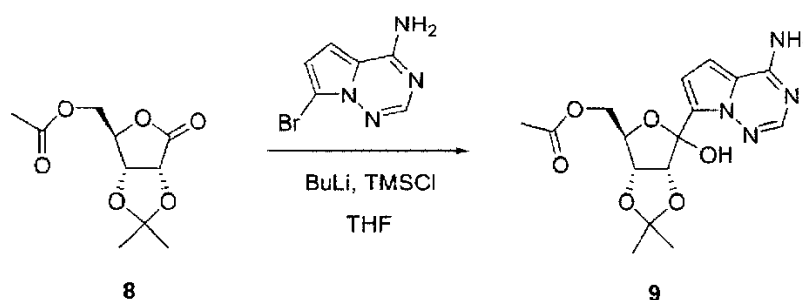
NaH (1,7 g) og N,N-dimetylformamid (30 mL) ble fylt i en kolbe. Løsningen ble avkjølt i et isbad og Lakton A (1,57 g) ble tilsatt i DMF (4 mL) fulgt av en vasking med DMF (1 mL). Isbadet ble fjernet og etter 1,5 t ble reaksjonsblandingen avkjølt i et isbad og 3,3-dimetylallylbromid (5,2 mL) ble tilsatt. Isbadet ble fjernet og reaksjonen satt under omrøring over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og ble kvensjet med mettet NH_4Cl (3 mL) fulgt av fortynning med vann (27 mL) og EtOAc (100 mL). De organiske ble deretter vasket med vann og saltoppløsning (30 mL hver) og deretter tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel som gav 1,42 g (40 %) av tri-prenyl Lakton G, (M+H)/Z = 367.

25 Lakton H



Lakton B (1,99 g) og DMF (20 mL) ble fylt i en kolbe. Til løsningen ble det tilsatt imidazol (1,00 g) og TBSCI (1,93 g) og blandingen fikk stå under omrøring over natten. Neste dag ble vann (20 mL) og EtOAc (50 mL) tilsatt. De organiske ble deretter separert og vasket med saltoppløsning (20 mL), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel som gav 2,75 g (88 %) av Lakton H, (M+H)/Z = 317.

Forbindelse 9

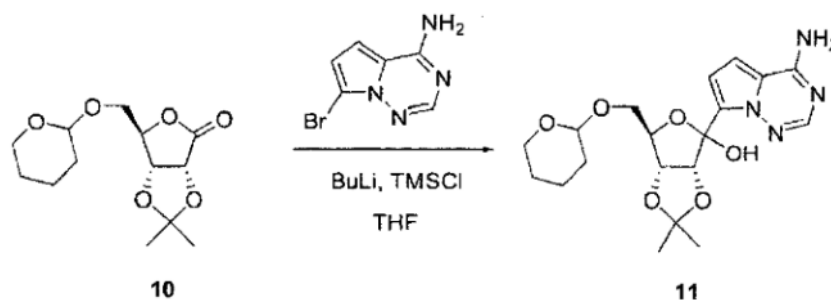


10

Forbindelse 9 kan syntetiseres på samme måte som **1c** ved å bytte ut **1b** med **Forbindelse 8** (Ogura, et al. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) i reaksjonen.

15

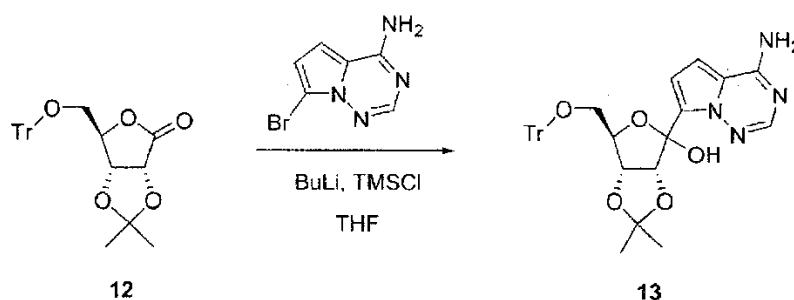
Forbindelse 11



20

Forbindelse 11 kan syntetiseres på samme måte som **1c** ved å bytte ut **1b** med **Forbindelse 10** (Ogura, et al. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) i reaksjonen.

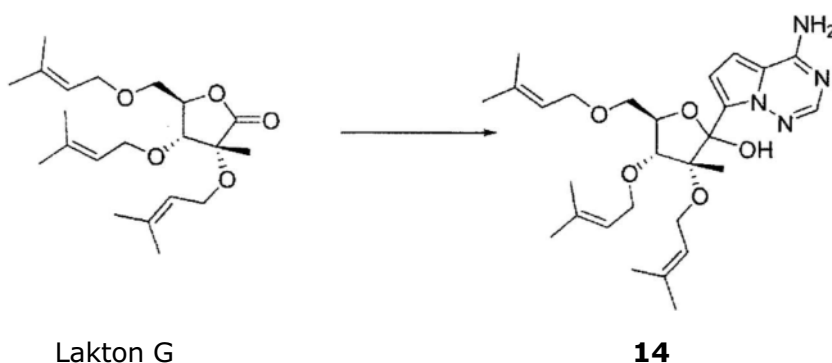
25

Forbindelse 13

5 **Forbindelse 13** kan syntetiseres på samme måte som **1c** ved å bytte ut **1b** med **Forbindelse 12** (Camps, et al.; Tetrahedron 1982, 38, 2395-2402) i reaksjonen.

Forbindelse 14

10

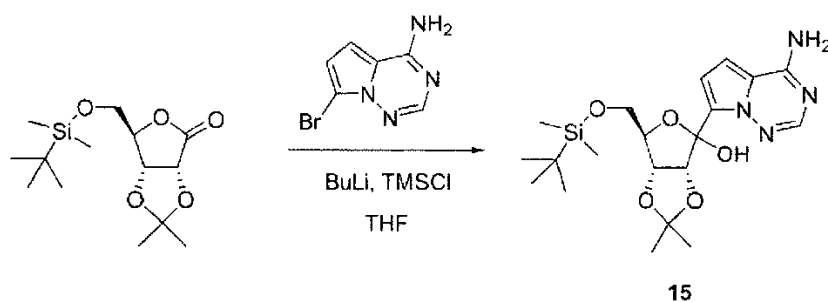


15

Til 7-brom-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamin (0,501 g) og THF (31,5 mL) ble det tilsatt 1,2-bis(klormetylsilyl)etan (0,518 g). Til den uklare løsningen ble det tilsatt NaH (60 % i mineralolje, 0,235 g). Etter 10 minutter ble løsningen avkjølt i et -40 °C bad og nBuLi (2,16 M i heksaner, 3,6 mL) ble tilsatt. Etter 13 min ble laktonet (1,031 g) tilsatt i THF (3 mL) fulgt av en vasking med 0,1 mL of THF. Etter 3 t var reaksjonsblandingen ved -20 °C og ble kvensjet med mettet NH₄Cl (3 mL) fulgt av tilsetning av vann (7 mL). Løsningen fikk varmes opp til romtemperatur over natten. Neste dag ble EtOAc (32 mL) tilsatt og etter separering av de organiske ble de vasket med vann og saltoppløsning (10 mL hver). De organiske ble tørket over Na₂SO₄, filtrert, konsentrert og den resulterende resten renses ved kolonnekromatografi på silikagel som gav 0,567 g (48 %) av det tri-prenylbeskyttede laktol **14**, (M+H)/Z= 501.

20

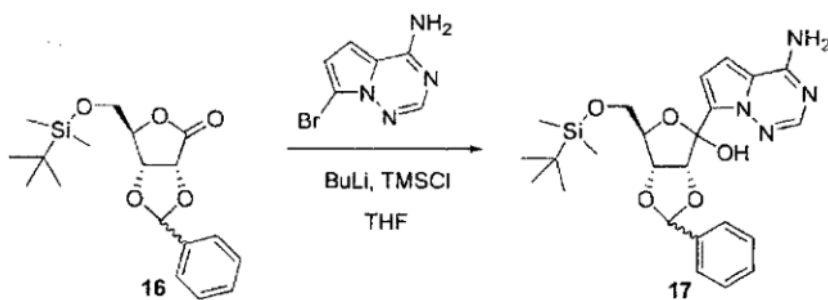
25

Forbindelse 15

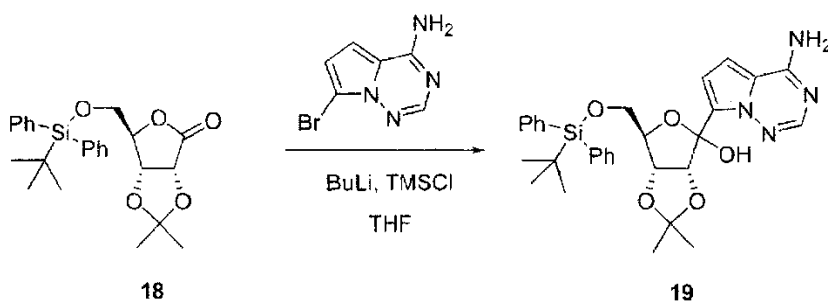
5 **Forbindelse 15** kan syntetiseres på samme måte som **1c** ved å bytte ut **1b** med det fremstilte t-butylysilyllakton (Alessogrini, et al.; J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) i reaksjonen.

Forbindelse 17

10



15 **Forbindelse 17** kan syntetiseres på samme måte som **1c** ved å bytte ut **1b** med **Forbindelse 16** (Alessogrini, et al.; J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) i reaksjonen.

Forbindelse 19

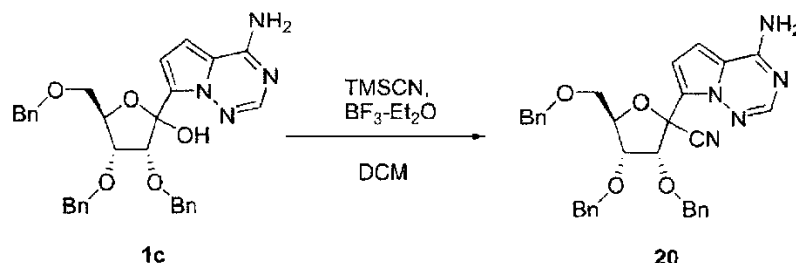
20

Forbindelse 19 kan syntetiseres på samme måte som **1c** ved å bytte ut **1b**

med **Forbindelse 18** (Piccirilli, et al.; *Helvetica Chimica Acta* 1991, 74, 397-406) i reaksjonen.

Forbindelse 20

5



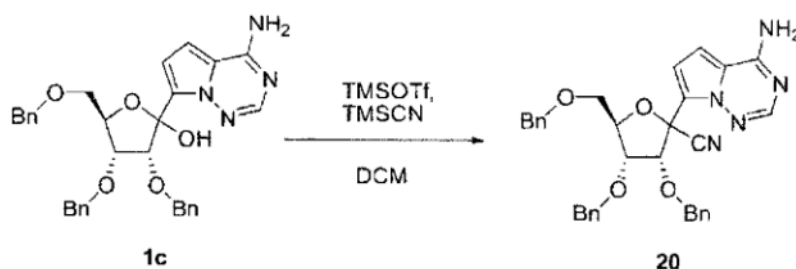
Forbindelse **1c** (0,28 g, 0,51 mmol) ble oppløst i vannfritt diklormetan (10 mL) og plassert under nitrogen. Trimetylsilylcyanid (0,35 mL) ble tilsatt og blandingen ble avkjølt til 0 °C. Etter omrøring i 10 min. ble bortrifluorideterat (50 µL) tilsatt og reaksjonen fikk oppvarmes til romtemperatur. Da reaksjonen var fullstendig ved LC/MS ble trietylamin tilsatt for å kvensje reaksjonen og løsemidler ble fjernet ved rotasjonsfordampning. Resten ble tatt opp i diklormetan og fylt i en slikagelkolonne. En blanding av anomere ble eluert ved å anvende en gradient på 0-75 % etylacetat og heksaner; 37 % utbytte av **20**. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 3,61-3,90 (m, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 4,30-4,88 (m, 7H), 4,96 (d, 0,5H), 5,10 (d, 0,5H), 6,41 (bs, 2H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,39 (m, 13H), 7,86 (s, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H).

10

15

Alternativ fremstillingmåte for Forbindelse 4 ved å anvende trimetylsilyltriflat som Lewis-syren

20

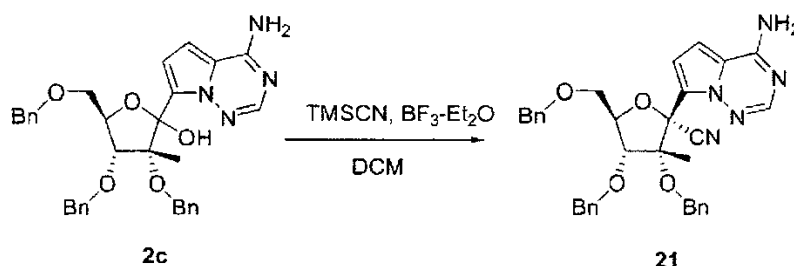


Forbindelse **1c** (1,1 g, 2,0 mmol) ble oppløst i vannfritt diklormetan (35 mL) og plassert under nitrogen. Trimetylsilylcyanid (1,21 mL, 9,1 mmol) ble tilsatt og blandingen ble avkjølt til 0 °C. Etter omrøring i 10 min. ble trimetylsilyltriflat (2,0 mL, 11 mmol) tilsatt. Da reaksjonen var fullstendig ved LC/MS (~ 2 t), ble diklormetan (70 mL) tilsatt for å fortenne, fulgt av mettet natriumbikarbonat

25

(70 mL). Blandingen ble omrørt i 10 min. og det organiske laget ble samlet opp ved separasjonstrakt. Det vandlige laget ble ekstrahert med diklormetan, som ble kombinert med det første organiske ekstraktet. Løsemidlene ble fjernet ved rotasjonsfordampning. Resten ble tatt opp i diklormetan og fylt i en slikagelkolonne. En blanding av anomere ble eluert ved å anvende en gradient av 0-75 % etylacetat og heksaner; 90 % utbytte av **20**.

Forbindelse 21



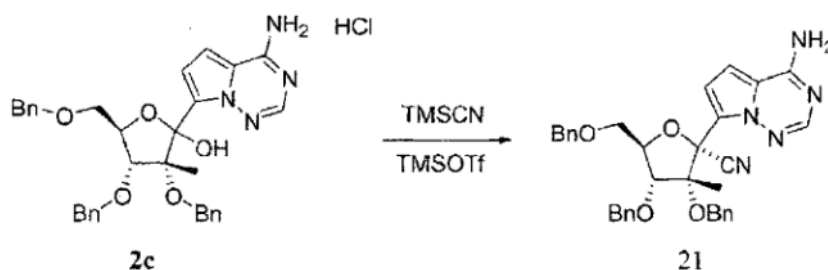
10

Til en løsning av forbindelse **2c** (1 g, 1,77 mmol) i CH_2Cl_2 (20 mL) ved 0 °C ble det tilsatt TMSCN (1,4 mL, 10,5 mmol) og $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 mL, 8,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 0,5 t, deretter ved romtemperatur i ytterligere 0,5 t. Reaksjonen ble kvensjet med NaHCO_3 ved 0 °C, og fortynnet med $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltoppløsning, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert. Resten ble renset ved kromatografi på silikagel, eluert med $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ -heksaner (1:1 to 2:1), til å gi den ønskede forbindelsen **21** (620 mg, 61 %). MS = 576.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

15

20

Alternativ fremstillingsmåte for Forbindelse 21

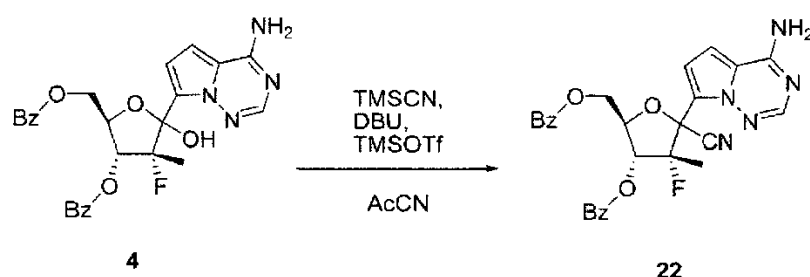


25

En kolbe ble fylt med **2c**·HCl (53,2 g, 1 ekv.) og diklormetan (530 mL). Oppslemmingen ble avkjølt til -16 °C og TMSOTf (17,5 mL, 1,1 ekv) ble fylt i over 2 minutter mens en indre temperatur på <-5 °C ble opprettholdt; løsningen ble homogen. Da reaksjonsblandingen var -14 °C ble TMSCN (1,34 mL, 2,3 ekv.)

fylt i over 2 minutter. Etter 1 t ble en løsning av 10 % (v/v) kaliumkarbonat/vann (480 mL) tilsatt fulgt av 45 % (v/v) kaliumhydroxid/vann (53 mL) mens en temperatur på $<0^{\circ}\text{C}$ ble opprettholdt. Blandingen ble oppvarmet til 20°C og etter at lagene ble separert ble de organiske byttet ut med acetonitril fulgt av en vasking med heptaner. De acetonitril-organiske ble konsentrert og byttet ut med DCM (200 mL) og konsentrert til et skum som gav 48,6 g (95 %) av **Forbindelse 21**, (M+H)/Z = 576.

Forbindelse 22

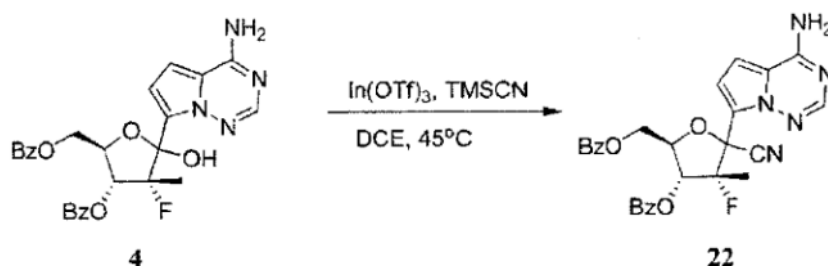


Til en løsning av forbindelse **4** (50 mg, 0,1 mmol) og TMSCN (67 μL , 0,5 mmol) i acetonitril (2,0 mL) ved 0°C ble det tilsatt TMSOTf (91 μL , 0,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 t, deretter ved 65°C i 3 d. Reaksjonen ble kvensjet med mettet NaHCO_3 ved romtemperatur, og fortynnet med $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltoppløsning, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert. Resten ble rensert ved RP-HPLC (acetonitril / vann), til å gi den ønskede forbindelsen **22** (28 mg, 54 %). MS = 516,1 (M + H^+).

15

20

Alternativ fremstillingsmåte for Forbindelse 22

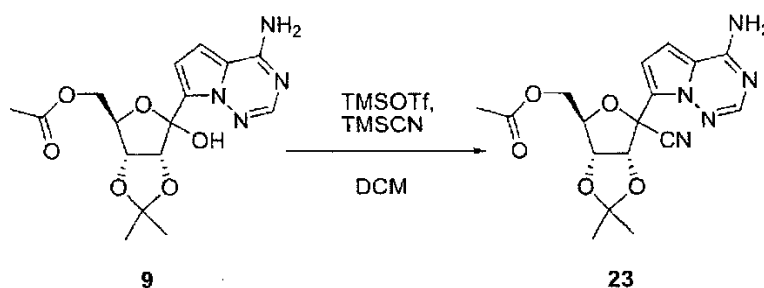


Til en omrørt løsning av **4** (5 g, 10 mmol) i 1,2-diklorethan (300 mL, 0,04 M) under argon ble det tilsatt $\text{In}(\text{OTf})_3$ (16,8 g, 30 mmol) og omrørt i 5 min.

Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til 45 °C. TMSCN (8,0 mL, 60 mmol) ble tilsatt raskt. Reaksjonen fikk utvikles over natten. Løsemidlet ble fordampet av, og råblandingen ble renset ved silikagelkromatografi (med Heks:EtOAc som eluent), som gav forbindelse **22** (~5 g).

5 MS[M+H⁺]=516,3

Forbindelse 23

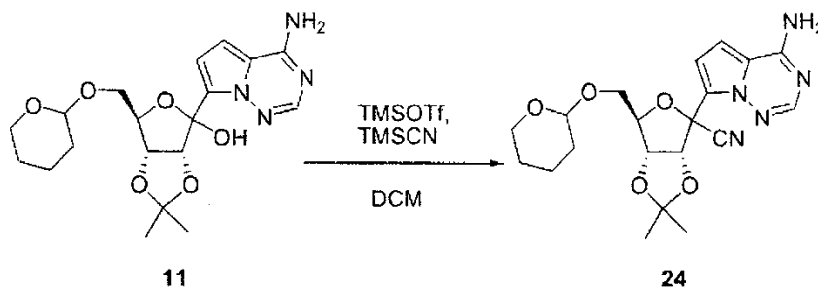


10

Forbindelse 23 kan fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 9**.

Forbindelse 24

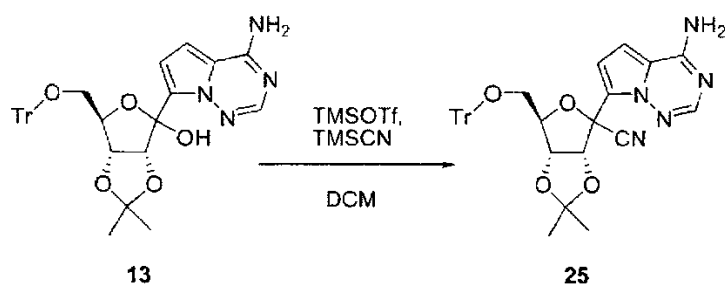
15



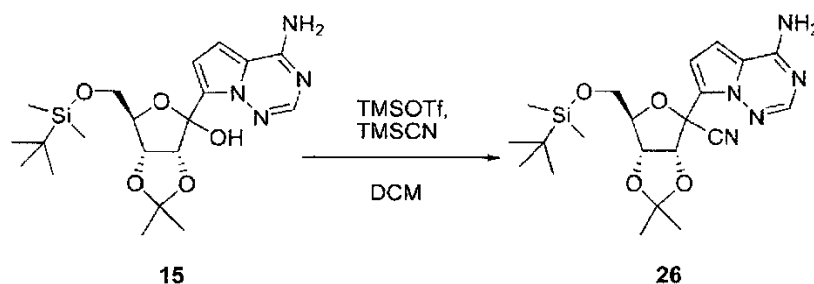
20

Forbindelse 24 kan fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 11**.

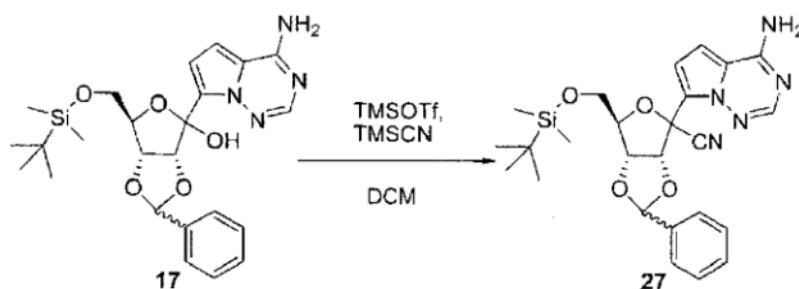
25

Forbindelse 25

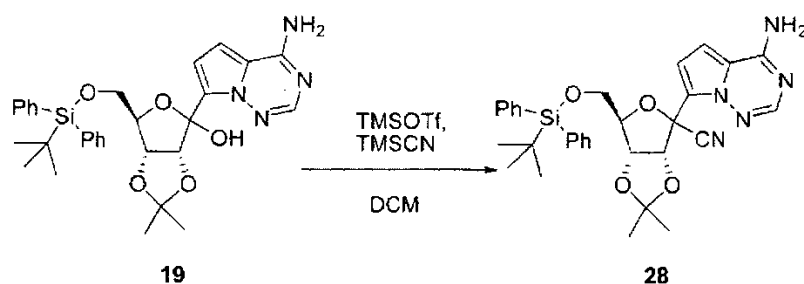
Forbindelse 25 kan fremstilles på samme måde som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 13**.

Forbindelse 26

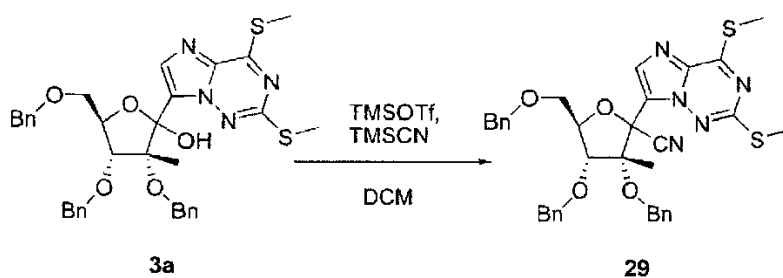
Forbindelse 26 kan fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 15**.

Forbindelse 27

Forbindelse 27 kan fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 17**.

Forbindelse 28

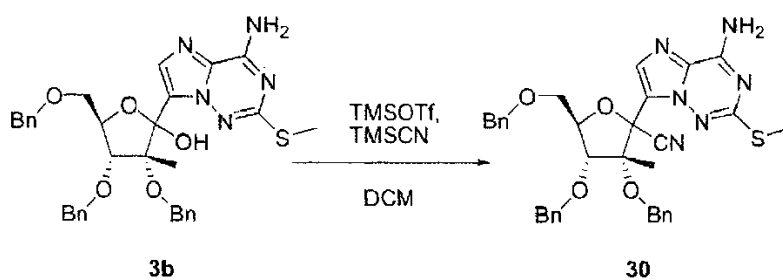
- 5 **Forbindelse 28** kan fremstilles på samme måde som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 19**.

Forbindelse 29

10

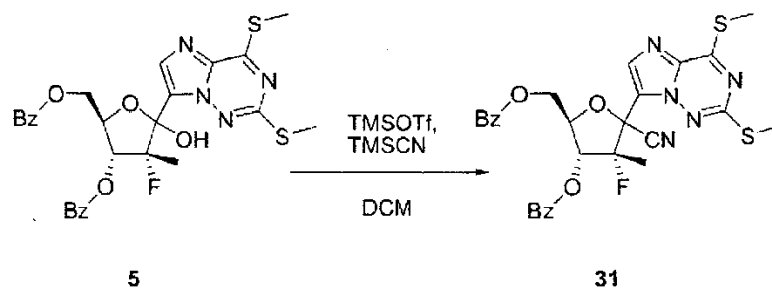
- Forbindelse 29** kan fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 3a**.

15

Forbindelse 30

20

- Forbindelse 30** kan fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 3b**.

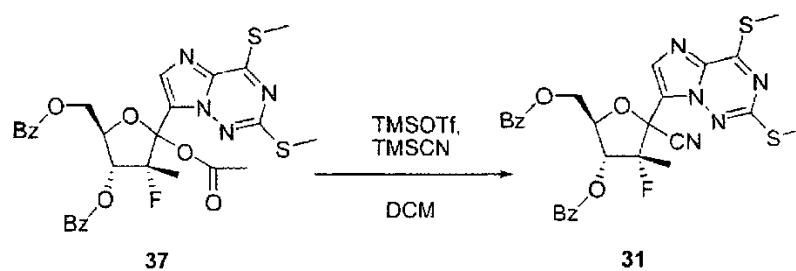
Forbindelse 31

5

Forbindelse 31 kan fremstilles på samme måde som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 5**.

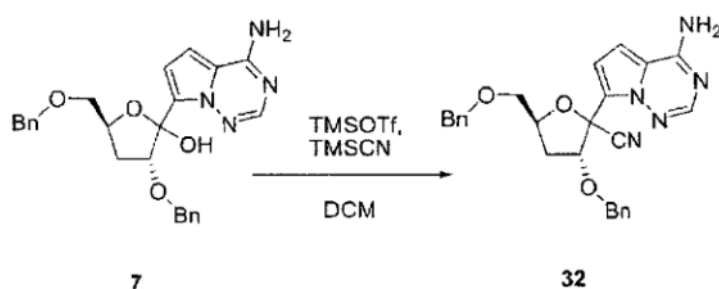
Alternativ fremstillingsmåte for Forbindelse 31

10



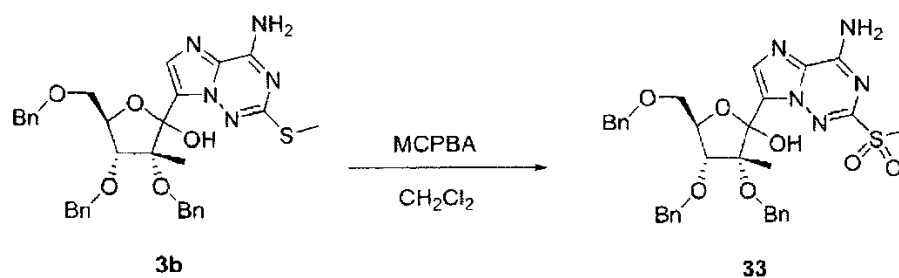
Forbindelse 31 kan også fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 37**.

15

Forbindelse 32

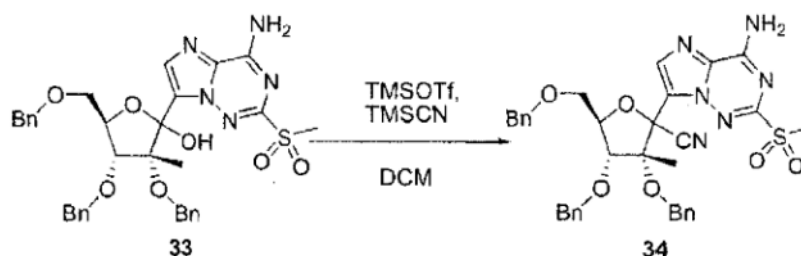
20

Forbindelse 32 kan fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 7**.

Forbindelse 33

5 En løsning av MCPBA (1,55 g, 8,96 mmol) i diklormetan (20 mL) ble dråpevis tilsatt til en løsning av **3b** (2,5 g, 4,07 mmol) i diklormetan (40 mL) under omrøring. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur inntil fullstending forsvinning av utgangsmaterialet. Etter 3,5 t ble løsemidlet fjernet under redusert trykk og råmaterialet ble rensed ved å anvende flash-silikagelkromatografi (heksaner / EtOAc). 2,0 g (77 %) av det ønskede

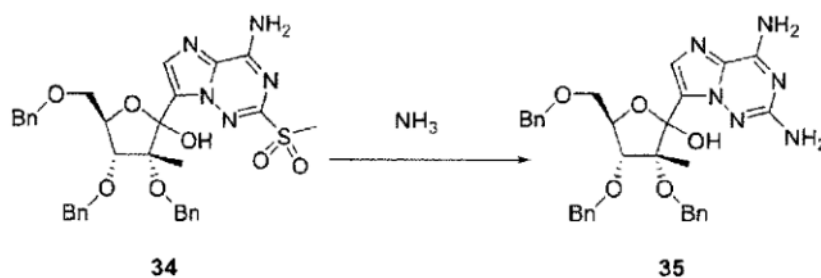
10 materialet 33 ble isolert. LC/MS = 646,2 (M+H⁺).

Forbindelse 34

15

Forbindelse 34 kan fremstilles på samme måte som **Forbindelse 20** ved å bytte ut **1c** med **Forbindelse 33**.

20

Forbindelse 35

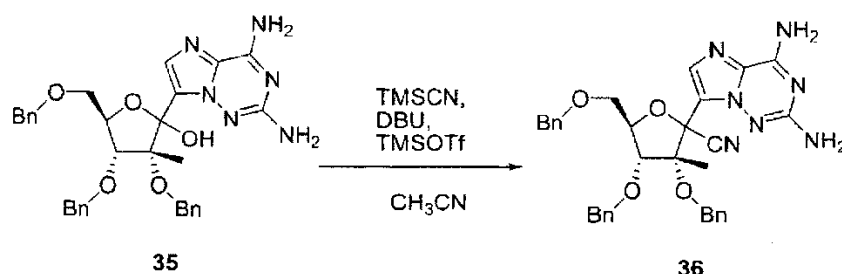
34

35

Forbindelse **34** (2,0 g, 3,10 mmol) ble oppløst i diklormetan (15 mL) i en rundbunnet kolbe (50 mL) og deretter overført til en bombereaktor av stål. Løsemidlet ble fjernet under en positiv strømming av N₂ (g) og faststoffmaterialet ble behandlet med flytende NH₃ ved -78 °C. Den tett forseglede bombereaktoren ble plassert i et forvarmet oljebad ved 110 °C og reaksjonen fortsatte å forløpe i 14 t. 1,8 g (100 %) av det ønskede materialet **35** ble isolert ved å anvende MeOH og ble anvendt som den er i den neste reaksjonen. LC/MS = 583,3 (M+H⁺).

5

Forbindelse 36

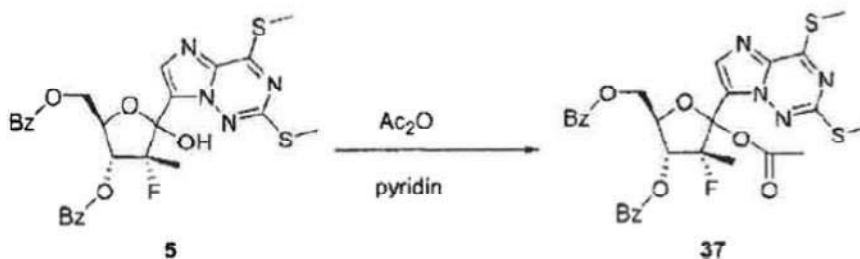


15

Til en tørr, rundbundet kolbe skylt med argon (50 mL) ble det tilsatt 3,4-bis-benzyloksi-5-benzyloksymetyl-2-(2,4-diamino-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3-metyl-tetrahydro-furan-2-ol **35** (800 mg, 1,37 mmol) og vannfritt MeCN (18 mL). Kolben ble avkjølt til 0 °C og DBU (1,02 mL, 6,85 mmol) ble tilsatt. Etter 5 min med omrøring ble TMSOTf (1,49 mL, 8,22 mmol) tilsatt til kolben fulgt av dråpevis tilsetning av TMSCN (1,10 mL, 8,22 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og kolben ble deretter utstyrt med en refluxkondenser og plassert i en beholder forvarmet ved 65 °C. Etter 2 dager med omrøring ble kolben avkjølt til romtemperatur og deretter plassert i et isbad og reaksjonen ble kvensjet med mettet NaHCO₃. EtOAc (3 x 10 mL) ble anvendt til å ekstrahere det organiske materialet og de kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning (3 x 10 mL) og tørket ved å anvende MgSO₄. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk og råmaterialet ble rensert ved å anvende flashkromatografi (heksaner / EtOAc). 750 mg (93 %) av det ønskede materialet **36** ble isolert. LC/MS = 592,3 (M+H⁺).

25

30

Forbindelse 37

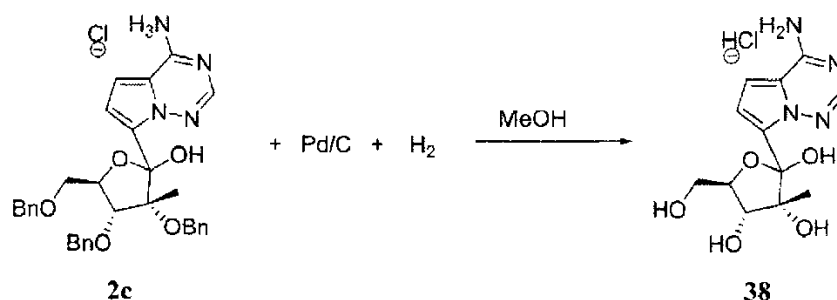
Til en løsning av 5 (300 mg, 0,51 mmol) i pyridin (1,5 mL) ble det tilsatt eddiksyreanhydrid (0,29 mL, 3,08 mmol) og omrørt ved 120 °C i 16 t. Etter avkjøling til romtemperatur, ble etylacetat og vann tilsatt. Etylacetatlaget ble tatt ut, vasket med fortdynnet HCl fulgt av mettet ammoniumklorid, tørket over magnesiumsulfat, og konsentrert. Resten ble rensert ved silikagelkromatografi (diklormetan / etyl acetat), som gav to stereoisomere av 37.

10 For raskt bevegende isomer av 37; 26 mg, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,39 (dd, $J = 8,2, 26,4$ Hz, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,77 (dd, $J = 2,6, 12,2$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 4,8, 12,4$ Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 22,8$ Hz, 3H), 1,54 (s, 3H). MS = 627,0 ($M + \text{H}^+$).

20 For sakte bevegende isomer av **37**; 81 mg, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,00 (dd, $J = 8,6, 23,8$ Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,77 (dd, $J = 4,0, 12,4$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J = 4,2, 12,2$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 22,4$ Hz, 3H), MS = 627,1 ($M + \text{H}^+$).

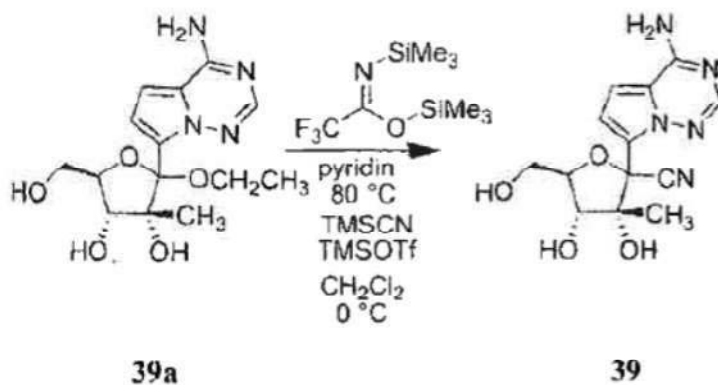
25

30

Forbindelse 38

5 Til en 3-halset kolbe underfylt med N₂ ble det tilsatt 441 mg (0,2 mmol, 0,25 ekv.) Palladium (10 % på C, Degussatype, 50 % vanninnhold). Denne ble suspendert i MeOH (7,5 ml, 15 vol.), og deretter ble 500 mg (0,83 mmol, 1 ekv.) **2c-HCl** tilsatt. Reaksjonen ble plassert under lett vakuum, deretter under en H₂-atmosfære. Etter å ha blitt kraftig omrørt over natten ble reaksjonen funnet å være fullstendig. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom

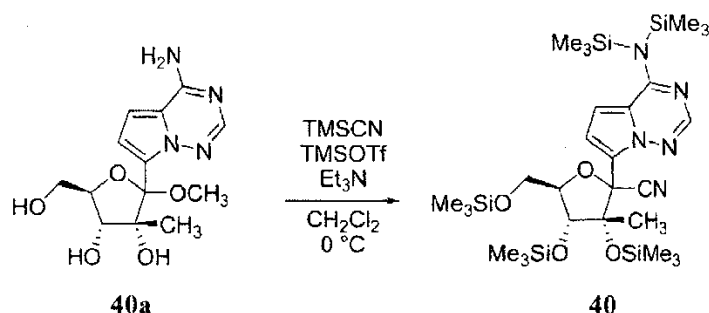
10 kelitt, som deretter ble rensert flere ganger med MeOH. MeOH ble fjernet under rotasjonsfordampning, og den resulterende oljen ble tatt opp i EtOAc, som gav et hvitt presipitat. Dette ble filtrert og gav **Forbindelse 38**. Utbytte: 248 mg (90 %), (M+H)/Z = 297.

15 **Forbindelse 39**

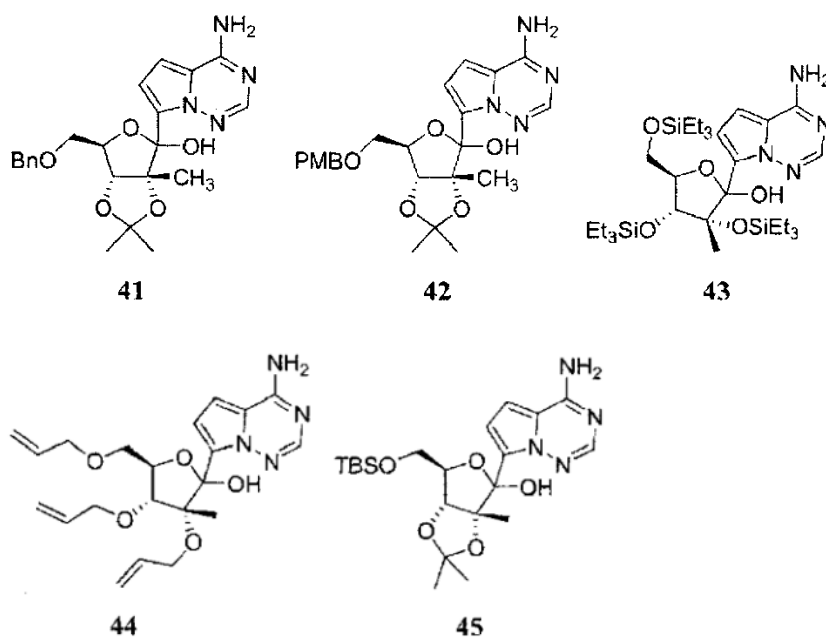
20 1,0 g av **39a** (3.08 mmol) kombineres med 10,0 mL pyridin (124,78 mmol) og 4,76 mL (N,O-bis(trimetylsilyl)trifluoracetamid +1 % TMSCI-løsning; 18,50 mmol, 6,0 ekv.). Blandingen oppvarmes til 80 °C og alders i en time. Etter 1,0 t aldring avkjøles den homogene gule løsningen til 23 °C og alders under omrøring i 18 t. Etter aldring tilsettes 10,0 mL toluen til løsningen og blandingen konsentreres ved vakuumdestillasjon til en oransje olje. Oljen oppløses i 10,0 mL diklormetan, og løsningen avkjøles til -10 °C. Til denne

avkjølte løsningen tilsettes det dråpevis 2,51 mL TMSOTf (13,88 mmol, 4,5 ekviv.) over en periode på 30 min. Etter TMSOTf-tilsetning aldres blandingen ved -5,0 °C i 5 min. Etter aldring tilsettes 2,31 mL TMSCN (18,50 mmol, 6,0 ekviv.) over 8 min. etterfulgt TMSCN-tilsetning, blandingen varmes til 23 °C, og aldres under omrøring i 2,0 t. Etter aldring tilsettes blandingen til en løsning av 7,0 g 25 vt % NaOMe/MeOH-løsning (32,0 mmol, 10,7 ekviv.) avkjølt til 0 °C. Etter nøytralisering konsentreres den resulterende blandingen til en viskøs rød olje. Denne oljen oppløses i 25 mL EtOAc og til denne løsningen tilsettes 10 mL heptan. De utfelte faststoffene filtreres og vaskes med 20 mL EtOAc. De kombinerte rensemidlene og oppløsningene konsentreres og renses ved SiO₂-kromatografi til å gi den ønskede forbindelsen som en blanding av isomere, (M+H)/Z = 306.

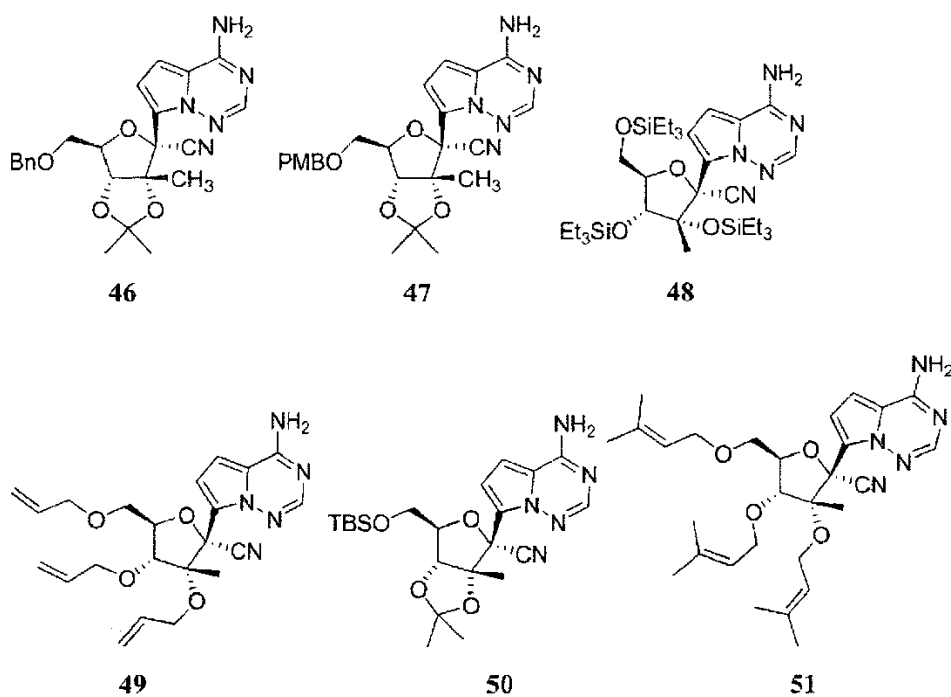
Forbindelse 40



0,10 g **40a** (0,232 mmol) kombineres med 200,1 mg trietylamin (1,92 mmol, 6,0 ekviv.) suspenderes i 1,0 mL diklormetan og denne blandingen avkjøles til -5,0 °C. Til denne heterogene suspensjonen tilsettes 470 µL TMSOTf (8,0 ekviv.) over en periode på 3 minutter under omrøring. Blandingens aldres @-5,0 °C i 10 minutter under omrøring. Etter aldring tilsettes 240 µL TMSCN (6,0 ekviv.) til den avkjølte blandingen. Blandingens aldres under omrøring ved 0 °C i ytterligere 2 t. Den ønskede forbindelsen **40** dannes i ~50 % ved ANHPLC, (M+H)/Z = 666.

Forbindelser 41-45

Ved å anvende enten Lakton C, D, E, F eller H, kan henholdsvis forbindelser **41**, **42**, **43**, **44** eller **45** fremstilles ved å anvende fremgangsmåtene beskrevet for å fremstille **forbindelser 2c** eller **14**.

Forbindelser 46-51

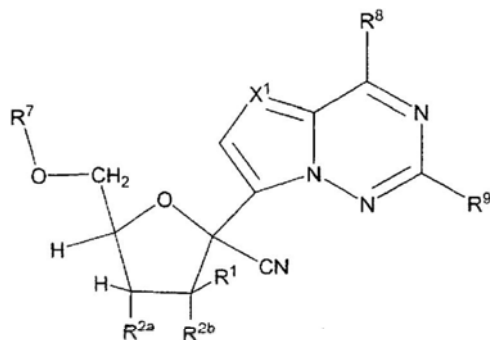
Ved anvendelse av henholdsvis **forbindelser 41, 42, 43, 44, 45** eller **14** kan henholdsvis **forbindelser 46, 47, 48, 49, 50** eller **51** oppnås ved å anvende cyaneringsfremgangsmåtene beskrevet for eksemplene beskrevet heri.

Patentkrav

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel I:

5



Formel I

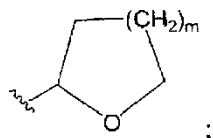
10 eller et akseptabelt salt derav;

hvori:

R^1 er H, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbosyklalkyl, (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;

15 hver R^{2a} eller R^{2b} uavhengig er H, F eller OR^4 ;

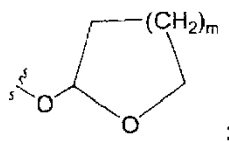
hver R^3 uavhengig er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, C_6-C_{20} aryl, C_6-C_{20} substituert aryl, C_2-C_{20} heterosykl, C_2-C_{20} substituert heterosykl, C_7-C_{20} arylalkyl, C_7-C_{20} substituert arylalkyl, (C_1-C_8) alkosy eller (C_1-C_8) substituert alkosy;

20 hver R^4 eller R^7 uavhengig er H, eventuelt substituert allyl, $-C(R^5)_2R^6$, $Si(R^3)_3$, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $-(C(R^5)_2)_m-R^{15}$ eller

eller hvilken som helst av R^4 eller R^7 når tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$, $-C(O)-$ eller $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$;

25

hver R^{15} uavhengig er $-O-C(R^5)_2R^6$, $-Si(R^3)_3$, $C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$ eller



- 5 hver R^5 , R^{18} eller R^{19} 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 heterosyklyl, C₂-C₂₀ substituert heterosyklyl, C₇-C₂₀ arylalkyl eller C₇-C₂₀ substituert arylalkyl;
- hver R^6 uavhengig er C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl;
- 10 hver R^a uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, (C₄-C₈)karbosyklylalkyl, -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;
- X^1 er C-R¹⁰ eller N;
- 15 hver X^2 er O eller CH₂;
- hver m er 1 eller 2;
- hver n uavhengig er 0, 1 eller 2;
- hver R^8 er halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₄-C₈)karbosyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, CN, OR¹¹ eller SR¹¹;
- 20 hver R^9 eller R^{10} uavhengig er H, halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, N(R¹¹)N(R¹¹)(R¹²), N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNH(R¹¹), -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ eller SR¹¹;
- 25 hver R^{11} eller R^{12} uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₃-C₈)karbosyklyl, (C₄-C₈)karbosyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt 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 et nitrogen til hvilket de begge er bundet, danner en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring,
- 30

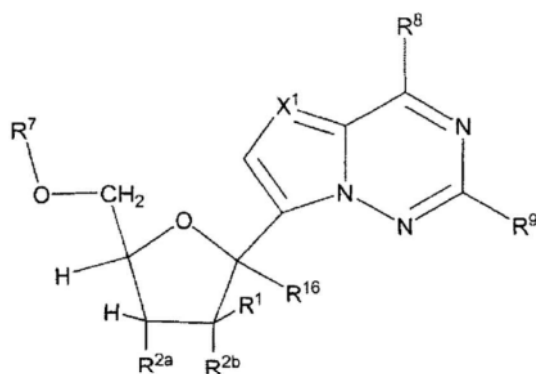
hvori hvilket som helst karbonatom i nevnte heterosykliske ring eventuelt kan være erstattet med $-O-$, $-S(O)_n$ eller $-NR^a-$; eller R^{11} og R^{12} tatt sammen er $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$;

hver R^{20} uavhengig er H, (C_1-C_8) alkyl, substituert (C_1-C_8) alkyl eller halo;

5 hvori 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^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{11} eller R^{12} er, uavhengig, eventuelt substituert med et eller flere halo, hydroksy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ eller OR^a ; og hvori ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert nevnte (C_1-C_8) alkyl eventuelt er erstattet med
10 $-O-$, $-S(O)_n-$ eller $-NR^a-$;

nevnte fremgangsmåte omfatter:

(a) tilveiebringe en forbindelse med Formel II



15

Formel II

eller et akseptabelt salt derav;

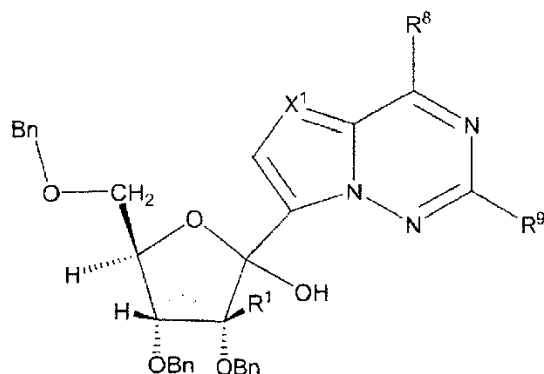
hvori R^{16} er OH, OR^{18} , $-OC(O)OR^{18}$ eller $-OC(O)R^{18}$;

20

(b) behandle forbindelsen med Formel II med en cyanidreagens og en Lewis-syre;

og derved danne forbindelsen med Formel I;

gitt at når forbindelsen med Formel II er:



- 5 hvori X^1 er CH eller N, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 , og R^9 er NH_2 eller H eller;
 hvori X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er OH, og R^9 er NH_2 eller;
 hvori X^1 er CH, hver R^1 og R^9 er H og R^8 er NH_2 ;

så er nevnte cyanidreagens ikke $(CH_3)_3SiCN$ eller nevnte Lewis-syre er ikke $BF_3 \cdot O(CH_2CH_3)_2$.

- 10 2.

Fremgangsmåten ifølge krav 1 hvori Lewis-syren er $(R^{20})_3CS(O)_2OSi(R^3)_3$ eller et metallsalt av $(R^{20})_3CS(O)_2OH$;

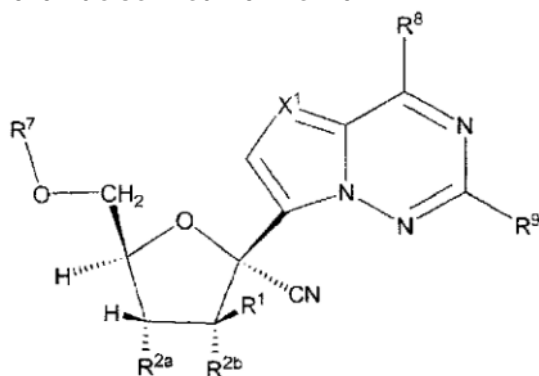
minst to R^{20} er halogen; og

nevnte metall er valgt fra gruppen bestående av aluminum, gallium, indium, thallium, tinn, bly, vismut, et jordalkalimetall, et overgangsmetall og et lantanid.

15

- 3.

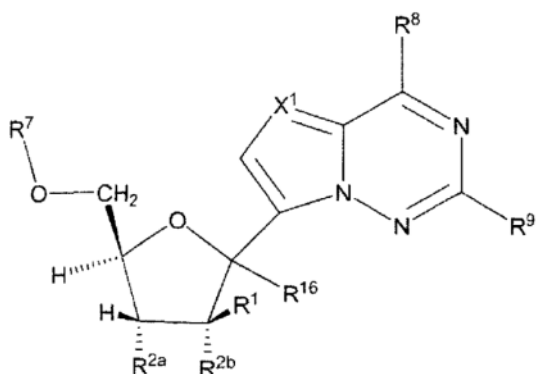
Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2 hvori forbindelsen med Formel I er en forbindelse med Formel Ib:



20

Formel Ib

eller et salt derav og forbindelsen med Formel II er representert ved Formel IIb:



Formel IIb

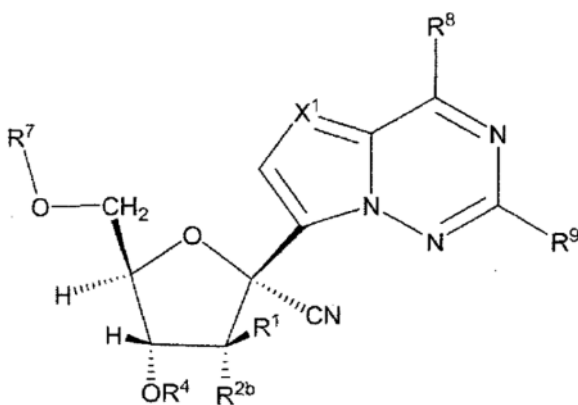
eller et salt derav.

5 4.

Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 hvori R¹⁶ er -OH eller OR¹⁸.

5.

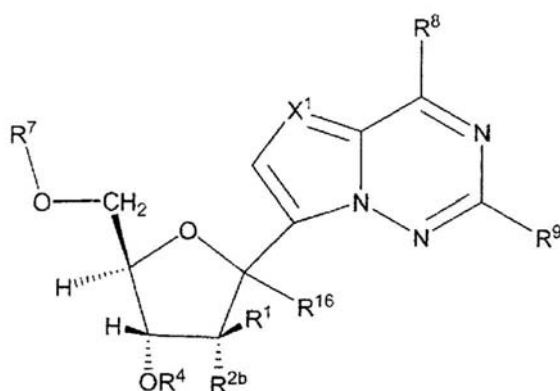
10 Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 hvori forbindelsen med Formel Ib er representert ved Formel Ic:



Formel Ic

15

eller et salt derav og forbindelsen med Formel IIb er representert ved Formel IIc:



Formel IIc

eller et salt derav.

5

6.

Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2-5 hvori hver R^{20} er F og cyanidreagensen er $(CH_3)_3SiCN$.

10

7.

Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 hvori Lewis-syren er $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$ eller et metallsalt av $CF_3S(O)_2OH$ hvori nevnte metall er indium.

15

8.

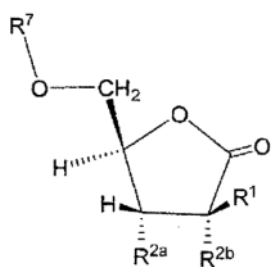
Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 hvori X^1 er CH.

9.

20

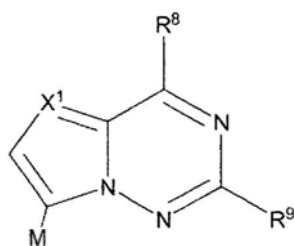
Fremgangsmåten ifølge krav 3 ytterligere omfattende en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel IIb hvori R^{16} er OH, idet fremgangsmåten omfatter:

å tilveiebringe en forbindelse med Formel IIIb:



Formel IIIb

5 og behandle forbindelsen med Formel IIIb med en organometallisk forbindelse med Formel IV:

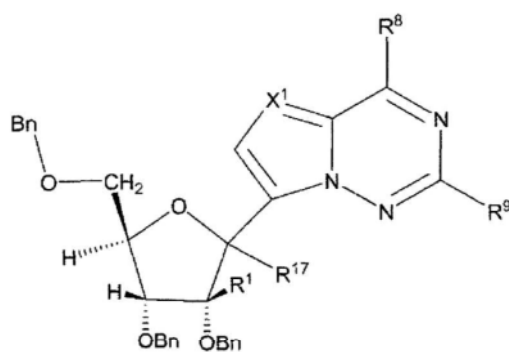


Formel IV

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

og derved danne en forbindelse med Formel Iib hvori R^{16} er OH;

10 gitt at når M er Li, er ikke forbindelsen med Formel Iib en forbindelse med Formel VII



15

Formel VII

hvor R^{17} er OH; og

(a) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 og R^9 er NH_2 eller H; eller

(b) X^1 er CH, R^1 er CH_3 , R^8 er OH og R^9 er NH_2 ; eller

20

(c) X^1 er CH, hver R^1 og R^9 er H og R^8 er NH_2 ; eller

- (d) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er NH_2 , og R^9 er H, NH_2 eller SCH_3 ; eller
 (e) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er SCH_3 eller $NHCH_3$, og R^9 er SCH_3 ; eller
 (f) X^1 er N, R^1 er CH_3 , R^8 er OCH_3 , og R^9 er SCH_3 , SO_2CH_3 eller NH_2 .

5 10.

Fremgangsmåten ifølge krav 9 hvori M er MgX^3 .

11.

Fremgangsmåten ifølge krav 9 eller 10 hvori X^1 er CH.

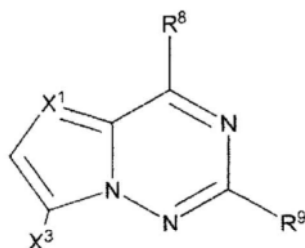
10

12.

Fremgangsmåten ifølge krav 9 ytterligere omfattende en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel IV, idet fremgangsmåten omfatter:

15

å tilveiebringe en forbindelse med Formel V:



Formel V

hvori X^3 er Cl, Br eller I og

20

behandle forbindelsen med Formel V med en organometallisk reagens omfattende en organomagnesium- eller organolitiumforbindelse; og derved danne en forbindelse med Formel IV.

25

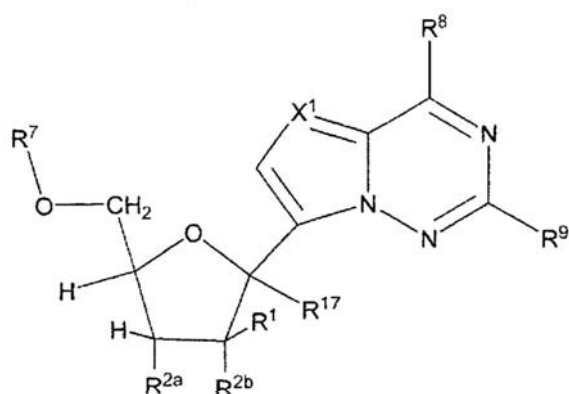
13.

Fremgangsmåten ifølge krav 12 hvori den organometalliske reagensen omfatter en organomagnesiumforbindelse.

14.

30

Forbindelse med Formel II ifølge krav 1 representert ved Formel VI:



Formel VI

5 eller et akseptabelt salt derav;

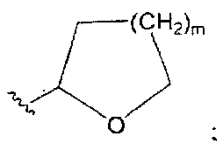
hvor:

R^1 er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₄-C₈)karbosyklalkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl, eller aryl(C₁-C₈)alkyl;

10 hver R^{2a} eller R^{2b} uavhengig er H, F eller OR^4 ;

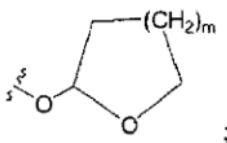
hver R^3 uavhengig er (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) substituert alkyl, C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl, C₂-C₂₀ heterosykl, C₂-C₂₀ substituert heterosykl, C₇-C₂₀ arylalkyl, C₇-C₂₀ substituert arylalkyl, (C₁-C₈) alkoksy, eller (C₁-C₈) substituert alkoksy;

15 hver R^4 eller R^7 uavhengig er H, eventuelt substituert allyl, $-C(R^5)_2R^6$, $Si(R^3)_3$, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $-(C(R^5)_2)_m-R^{15}$ eller



20 eller hvilket som helst av R^4 eller R^7 når tatt sammen er $-C(R^{19})_2-$, $-C(O)-$ eller $-Si(R^3)_2(X^2)_mSi(R^3)_2-$;

hver R^{15} uavhengig er $-O-C(R^5)_2R^6$, $-Si(R^3)_3$, $C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$ eller



25 hver R^5 , R^{18} eller R^{19} uavhengig er H, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) substituert alkyl, (C₁-C₈)alkenyl, (C₂-C₈) substituert alkenyl, (C₂-C₈) alkynyl, (C₂-C₈)

substituert alkynyl, C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl, C₂-C₂₀ heterosyklyl, C₂-C₂₀ substituert heterosyklyl, C₇-C₂₀ arylalkyl, eller C₇-C₂₀ substituert arylalkyl;

5 hver R⁶ uavhengig er C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl, eller eventuelt substituert heteroaryl;

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

10 X¹ er C-R¹⁰ eller N;

hver X² er O eller CH₂;

hver m er 1 eller 2;

hver n uavhengig er 0, 1 eller 2;

15 hver R⁸ er halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₄-C₈)karbosyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, CN, OR¹¹ eller SR¹¹;

20 hver R⁹ eller R¹⁰ uavhengig er H, halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, N(R¹¹)N(R¹¹)(R¹²), N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNH(R¹¹), -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ eller SR¹¹;

25 hver R¹¹ eller R¹² uavhengig er H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₃-C₈)karbosyklyl, (C₄-C₈)karbosyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₈)alkyl eller Si(R³)₃; eller R¹¹ og R¹² tatt sammen med et nitrogen til hvilket de begge er bundet, danner en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring hvori hvilket som helst av karbonatomene i nevnte heterosykliske ring eventuelt kan være erstattet med -O-, -S(O)_n- eller -NR^a-; eller R¹¹ og R¹² tatt sammen er -Si(R³)₂(X²)_mSi(R³)₂-;

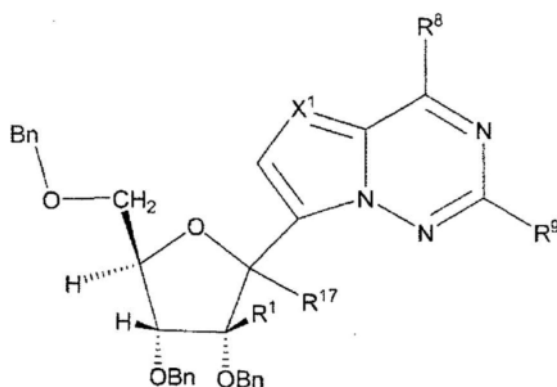
30 R¹⁷ er OH, OR¹⁸, -OC(O)OR¹⁸ eller -OC(O)R¹⁸;

35 hvori hver (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl av hver R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁸, R¹⁹, R¹¹ eller R¹² er, uavhengig, eventuelt substituert med ett eller flere halo, hydroksy, CN, N₃, N(R^a)₂ eller OR^a; og hvori ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av

hvert nevnte (C₁-C₈)alkyl eventuelt er ersattet med - O-, -S(O)_n- eller - NR^a-;

gitt at når R¹⁷ er OH eller OCH₃, R¹ er H eller CH₃ og hver R^{2a} og R^{2b} er OR⁴, så er hver R⁷ og hver R⁴ ikke H; og

5 gitt at forbindelsen med Formel VI ikke er en forbindelse med Formel VII



Formel VII

10 hvori R¹⁷ er OH og

(a) X¹ er CH, R¹ er CH₃, R⁸ er NH₂ og R⁹ er NH₂ eller H; eller

(b) X¹ er CH, R¹ er CH₃, R⁸ er OH og R⁹ er NH₂; eller

(c) X¹ er CH, hver R¹ og R⁹ er H og R⁸ er NH₂; eller

(d) X¹ er N, R¹ er CH₃, R⁸ er NH₂, og R⁹ er H, NH, eller SCH₃;

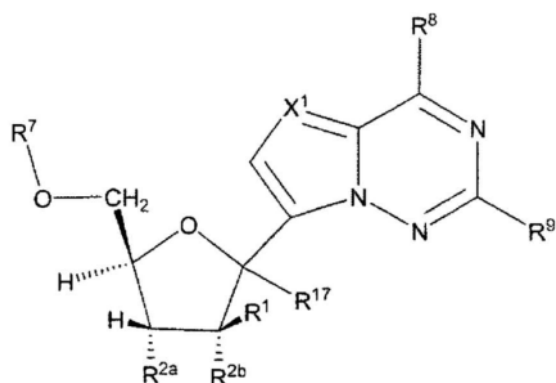
15 (e) X¹ er N, R¹ er CH₃, R⁸ er SCH₃ eller NHCH₃, og R⁹ er SCH₃; eller

(f) X¹ er N, R¹ er CH₃, R⁸ er OCH₃, og R⁹ er SCH₃, SO₂CH₃ eller NH₂;

eller hvori R¹⁷ er OCH₃, X¹ er CH, hver R¹ og R⁹ er H og R⁸ er NH₂.

15.

20 Forbindelsen ifølge krav 14 hvori forbindelsen med Formel VI er representert ved Formel VIb:



Formel VIb

5 eller et akseptabelt salt derav.

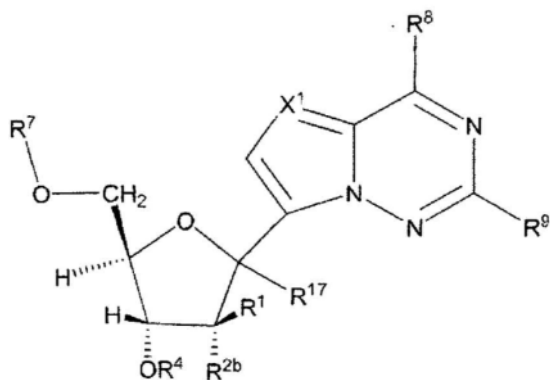
16.

Forbindelsen ifølge krav 14 eller 15 hvori R^{17} er OH eller OR^{18} .

10

17.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16 hvori forbindelsen med Formel VI er representert ved Formel VIc:



15

Formel VIc

eller et akseptabelt salt derav,

hvori:

20

R^{2b} er OR^4 eller F;

hver R^4 uavhengig er $-CH_2R^6$ eller $C(O)R^5$ hvori R^5 er fenyl eller substituert fenyl;

R^7 er $\text{Si}(\text{R}^3)_3$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ eller $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{R}^6$ hvori hver R^5 uafhængig er H, fenyl, eller substitueret fenyl;

R^6 er fenyl eller substitueret fenyl; og

de resterende variablene er som defineret i Formel VI.

5

18.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14-17 hvori X^1 er CH.

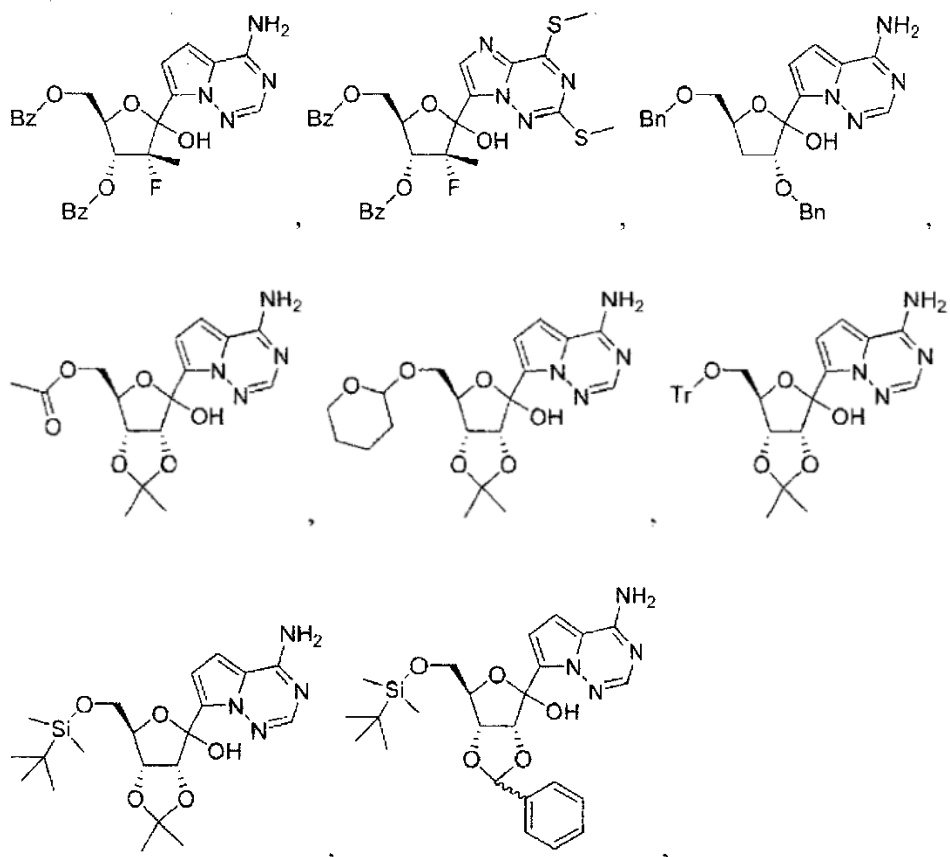
19.

10 Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14-18 hvori R^8 er NH_2 og R^9 er H.

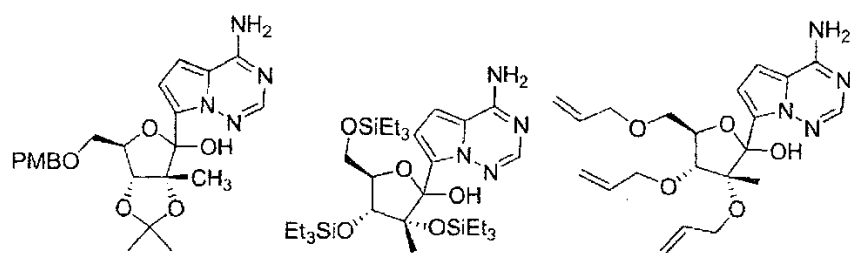
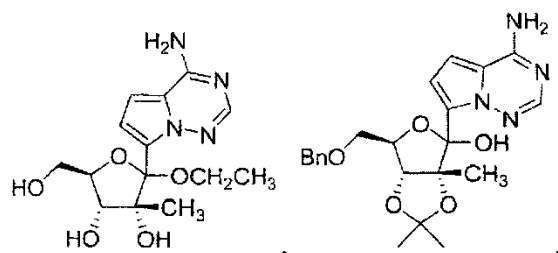
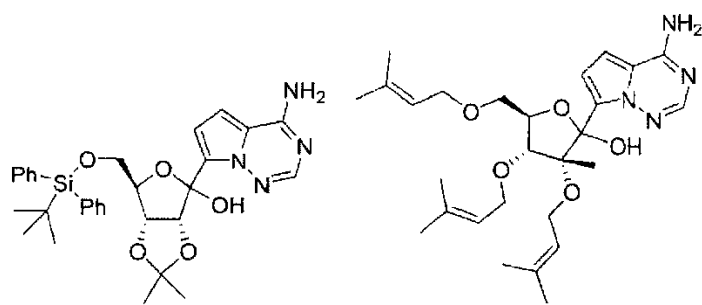
20.

Forbindelsen ifølge krav 15 som er

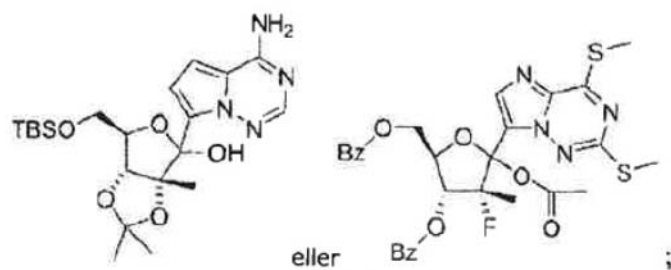
15



20



5



eller et akseptabelt salt derav.