



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713680-3 A2**

(22) Data de Depósito: 21/06/2007
(43) Data da Publicação: 23/10/2012
(RPI 2181)



* B R P I 0 7 1 3 6 8 0 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A01N 43/04
A61K 31/70
C07H 19/00
C07H 19/02

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODOS DE MODULAÇÃO DAS ATIVIDADES IMUNO DA CITOCINA, DE TRATAMENTO DE INFECÇÃO DE VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTE E DE TRATAMENTO DE DESORDEM DE PROLIFERAÇÃO RELACIONADA EM MAMÍFERO CARECIDO DO MESMO

(30) Prioridade Unionista: 22/06/2006 US 60/815,576

(73) Titular(es): Anadys Pharmaceuticals, Inc

(72) Inventor(es): Alan Xin Xiang, Gregory J. Haley, Joseph R. Lennox, Stephen E. Webber

(74) Procurador(es): Hugo Silva, Rosa & Maldonado-Prop. Int

(86) Pedido Internacional: PCT US2007071830 de 21/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/150002de 27/12/2007

(57) Resumo: Composto, Composição Farmacêutica e Métodos de Modulação das Atividades Imuno da Citocina, de Tratamento de Infecção de Vírus da Hepatite C em Paciente e de Tratamento de Desordem de Proliferação Relacionada em Mamífero Carecido do Mesmo. A invenção é direcionada para prodrogas de 5-amino-3-(3'-deoxi-b-D-ribofuranosil)tiazol[4,5-d]pirimidin-2,7-diona, cujo composto pai metabolizado tem atividade imunomoduladora. A invenção relaciona-se também com o uso terapêutico dessas prodrogas e composições farmacêuticas das mesmas no tratamento de estados de doença associados ao crescimento de célula anormal, tais como câncer.

“Composto, Composição Farmacêutica e Métodos de Modulação das Atividades Imuno da Citocina, de Tratamento de Infecção de Vírus da Hepatite C em Paciente e de Tratamento de Desordem de Proliferação Relacionada em Mamífero Carecido do Mesmo”

5 **Relatório Descritivo**

Campo da Invenção

A invenção é dirigida a prodrogas de 5-amino-3-(3'-deoxi- β -d-ribofuranosil)-tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona, cujo composto original metabolizado tem atividade imuno-modulatória. A invenção também se refere ao uso terapêutico dessas prodrogas e composições farmacêuticas das mesmas no tratamento de estados de doenças associados com o crescimento celular anormal, tal como o câncer.

Antecedentes da Invenção

15 Nas últimas poucas décadas tem-se visto esforços despendidos na exploração de usos terapêuticos possíveis de análogos de guanina e nucleosídeos dos mesmos. Um número de análogos de nucleosídeos estão sendo correntemente comercializados como drogas antivirais, incluindo inibidores de transcriptase reversa tais como AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC e o análogo do nucleosídeo guanosina, abacavir. 20 Embora não ligado a uma teoria particular, análogos de nucleosídeos podem proporcionar benefícios ao inibir diretamente o patógeno ou o tumor, pela estimulação das funções imunes do hospedeiro ou alguma combinação destes ou outros mecanismos.

Um dos análogos da guanosina estudado com atividade imuno-modulatória demonstrada é a 5-amino-3-(β -D-ribofuranosiltiazol [4,5-*d*]pirimidina-2,7(3H,6H)diona(7-tia-8-oxoguanosina). Por exemplo,

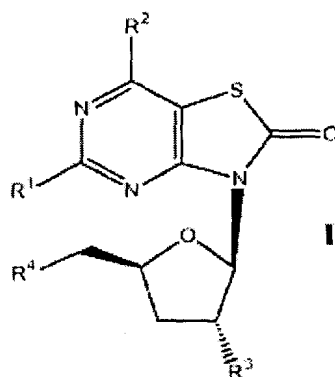
certos nucleosídeos pirimido[4,5-*d*] pirimidina são revelados na Patente US 5.041.542 de Robins e colaboradores como sendo efetivos no tratamento contra L1210 em camundongos BDF1. Além disso, 3-β-D-ribofuranosiltiazol[4,5-*d*]pirimidinas demonstrando imuno-atividade significativa, incluindo proliferação de células do baço de murinos e atividade *in vivo* contra o vírus Semliki Forest, são reveladas nas Patentes US 5.041.426 e 4.880.784 de Robins e colaboradores. Um número de publicações tem também descrito derivados não glicosil do segmento tiazol-[4,5-*d*]pirimidina. Ver, por exemplo, as Patentes US 5.994.321 e 5.446.045; Revankar e colaboradores, *J. Het. Chem.*, **30**, 1341-49 (1993); Lewis e colaboradores, *J. Het. Chem.* **32**, 547-56 (1995).

Sumário da Invenção

A presente invenção descreve novas prodrogas de 5-amino-3-(3'-deoxi-β-d-ribofuranosil)-tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona e sais farmacologicamente aceitáveis da mesma, que são úteis como imunomoduladores. A invenção também engloba o uso terapêutico dessas prodrogas e composições das mesmas no tratamento de estados de doença associados com o crescimento celular anormal, tal como o câncer.

Num aspecto geral, a invenção se refere a prodrogas de 5-amino-3-(3'-deoxi-β-d-ribofuranosil)-tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona de fórmula

I



onde

R^1 é NH_2 ou $-NCH=NR^6R^7$,

R^2 é, H, OH ou $-OR^5$,

- 5 R^3 é OH, $-OC(O)C_1-C_{18}$ alquila, $-OCO_2R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$ ou um racêmico, L- ou D-, grupo aminoácido $-OC(O)CHR^8NHR^9$,

R^4 é OH, $-OC(O)C_1-C_{18}$ alquila, $-OC(O)NR^6R^7$ ou um racêmico, L- ou D-, grupo aminoácido $-OC(O)CHR^8NHR^9$,

R^5 é alquila C_1-C_7 ,

- 10 R^6 e R^7 são independentemente alquila C_1-C_7 ou juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros,

R^8 é H ou alquila C_1-C_7 ,

R^9 é H, alquila C_1-C_7 , $-C(O)R^5$ ou $-CO_2R^5$,

- 15 em que

pelo menos um de R^3 ou R^4 é $-OCO_2R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$ ou um racêmico, L- ou D-, grupo aminoácido $-OC(O)CHR^8NHR^9$,

onde o alquila acima é opcionalmente substituído por 1-4 substi-

tuintes selecionados de

hidrogênio,

alquilamina,

amina,

5 arila, cicloalquila, heterociclila,

alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, hidróxialquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquilamina C₁-C₆, dialquilamina C₁-C₆, alcenila C₂-C₆ ou alcinila C₂-C₆, onde cada um dos quais pode ser interrompido por um ou mais hétero-átomos,

10 carboxil,

ciano,

halo,

hidróxi,

mercapto,

15 oxo,

tioalquila,

-C(O)₂-(C₁-C₆ alquila), -C(O)₂-(arila), -C(O)₂-(cicloalquila), -C(O)₂-(heterociclila), -O-(C₁-C₆ haloalquila), -O-arila, -O-heterociclila, -NHC(O)-(C₁-C₆ alquila), -NHC(O)-C₁-C₆ alcenila), -NHC(O)-(arila), -NHC(O)-cicloalquila), -NHC(O)-(heterociclila), -NHS(O)₂-(C₁-C₆ alquila), -NHS(O)₂-(arila), -NHS(O)₂-(cicloalquila) e -NHS(O)₂-(heterociclila), onde cada um dos substituintes acima pode ser ainda opcionalmente substituído por 1-5 substituintes selecionados de

amino,

C₁-C₆ alquilamina, C₁-C₆ dialquilamina,

C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alcenila, C₁-C₆ hidroxila, e C₁-C₆ hidróxialquila, cada opcionalmente substituído por

5 ciano,

halo e

nitro

ou um sal, hidrato farmacêuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo.

10 Numa modalidade, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, onde R¹ é NH₂.

Noutra modalidade, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, onde R² é H ou OH.

15 Em outra modalidade, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, onde R³ é -OCO₂R⁵ ou -OC(O)NR⁶R⁷ e R⁴ é OH, -OC(O)C₁-C₁₈ alquila, -OCO₂R⁵ ou -OC(O)NR⁶R⁷.

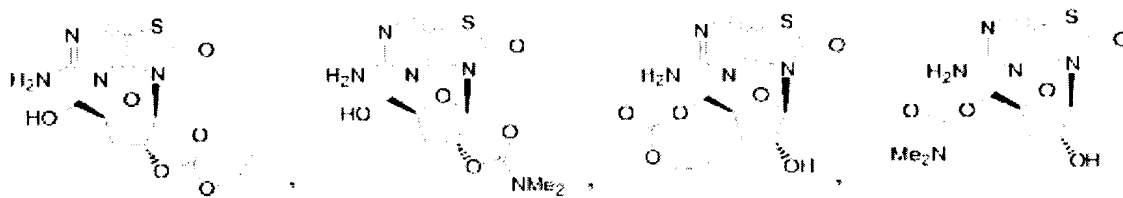
Em outra modalidade, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, onde R⁴ é -OCO₂R⁵ ou -OC(O)NR⁶R⁷ e R³ é OH, -OC(O)C₁-C₁₈ alquila, -OCO₂R⁵ ou -OC(O)NR⁶R⁷.

20 Em outra modalidade, R⁵ é isopropila.

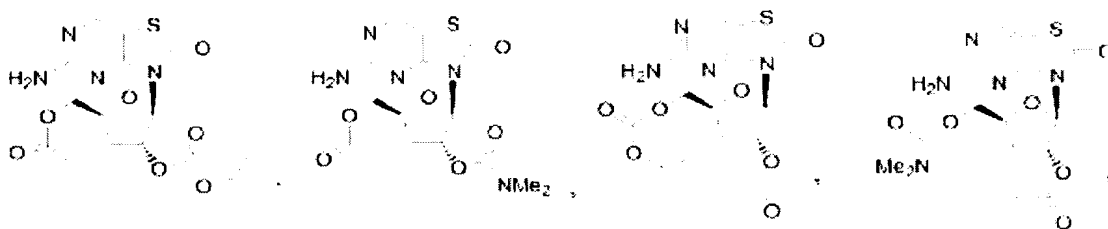
Em outra modalidade, R⁶ e R⁷ são independentemente metila ou etila.

Em outra modalidade, a invenção se refere a compostos da

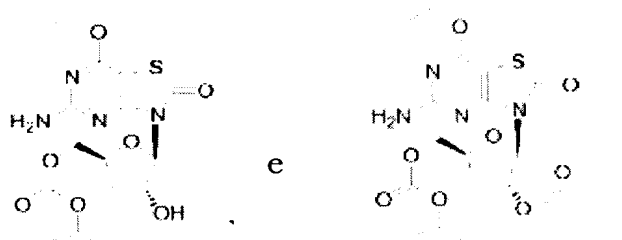
Fórmula I selecionados a partir de



5



10



A invenção é também dirigida a sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I. São também descritos métodos vantajosos de fabricar os compostos da invenção.

15

As prodrugas da Fórmula I são úteis como para melhorar o sistema imune e tem certas propriedades do sistema imune incluindo

modulação, mitogenicidade, acréscimo e/ou potenciação ou elas são intermediários de compostos que tem estas propriedades. Os compostos são esperados expressar efeitos em pelo menos nas células “natural killer”, macrófagos, dendríticas ou linfócitos do sistema imune de um hospedeiro. Em razão destas propriedades elas eles são úteis como agentes antivirais e anti-tumores ou como intermediários para agentes antivirais e anti-tumores. Eles podem ser usados para tratar um hospedeiro afetado servindo como ingredientes ativos de composições farmacêuticas apropriadas.

Em um aspecto da invenção, prodrogas da Fórmula I são utilizadas para tratar toda a faixa de doenças virais em mamíferos, incluindo humanos, pela administração a um mamífero de uma quantidade efetiva terapeuticamente dos compostos. Doenças virais contempladas para serem tratadas com compostos da invenção incluem infecções agudas e crônicas causadas por ambos os vírus de RNA e DNA. Sem limitar de nenhum modo a faixa das infecções virais que podem ser tratadas, as prodrogas da Fórmula I são particularmente úteis no tratamento de infecções causadas pelo adenovírus, citomegalovírus, vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), flavi-vírus incluindo vírus da febre amarela e vírus da hepatite C (HCV), herpes simplex tipo 1 e 2, herpes zoster, herpes vírus humano 6, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus papiloma humano (HPV), vírus influenza A, vírus influenza B, sarampo, vírus da parainfluenza, pólio vírus, poxvírus (incluindo vírus “*smallpox*” e varíola de macaco), rinovírus, vírus sincicial respiratório (RSV), múltiplas famílias de vírus que causam febres hemorrágicas, incluindo o Arena vírus (LCM, vírus Junin, vírus Machupo, vírus Guanarito e Febre de Lassa), os vírus de Bunia (vírus Hanta e Febre do Vale do Rift) e Filovírus (vírus Ebola e Marburgo), uma faixa de encefalites virais incluindo vírus do Oeste do Nilo, vírus LaCrosse, vírus da Encefalite da Califórnia, vírus da Encefalite Eqüina Venezuelana, vírus da Encefalite Eqüina Ocidental, vírus da

Encefalite Eqüina Oriental, vírus da Encefalite Japonesa, vírus da Floresta Kisanur e vírus transmitido por picada de carrapato tal como o vírus da febre Hemorrágica Congo-Crimeana.

Em outro aspecto da invenção, as prodrogas da Fórmula I são utilizadas para tratar infecções bacteriais, fúngicas e protozoárias em mamíferos pela administração ao mamífero de uma quantidade efetiva terapêuticamente dos compostos. A faixa completa de microorganismos patogênicos é contemplada de ser tratada pelos compostos da presente invenção, incluindo sem limitação aqueles organismos que são resistentes a antibióticos. A capacidade de os compostos ativarem múltiplos componentes do sistema imune ultrapassa os mecanismos de resistência comumente encontrados para reduzir a susceptibilidade a antibióticos, e assim o tratamento de infecções num mamífero causadas por esses microorganismos resistentes pelas prodrogas da Fórmula I é uma utilidade particular da presente invenção.

Em outro aspecto da invenção, as prodrogas da Fórmula I são utilizadas para tratar tumores em mamíferos pela administração ao mamífero de uma quantidade efetiva terapêuticamente dos compostos. Tumores ou cânceres contemplados para serem tratados incluem, mas, sem limitação, àqueles causados por vírus e o efeito pode envolver a inibição da transformação das células infectadas pelo vírus a um estado neoplástico, inibindo o espalhamento dos vírus a partir das células transformadas para outras células normais e/ou evitando o crescimento das células transformadas pelos vírus. Os compostos da invenção são esperados de serem úteis contra um amplo espectro de tumores incluindo, mas sem limitação a carcinomas, sarcomas e leucemias. Incluídos em tal classe estão carcinomas de mama, colo, bexiga, pulmão, próstata, estômago e pâncreas e leucemias linfoblásticas e mielóides.

Outra modalidade da invenção compreende o tratamento do crescimento anormal de células pela administração de uma quantidade

efetiva terapêuticamente de um composto da invenção a um indivíduo em necessidade do mesmo. O crescimento anormal da célula pode ser um crescimento benigno ou um crescimento maligno. Em particular, o crescimento anormal da célula pode ser um carcinoma, sarcoma, linfoma ou leucemia. Em uma modalidade deste método, o crescimento anormal da célula é um câncer, incluindo, mas sem limitação, a câncer do pulmão, câncer do osso, câncer do pâncreas, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer no ovário, câncer retal, câncer da região anal, câncer de estômago, câncer de colo, câncer de seio, carcinoma nas trompas de falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma do cérvix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, Doença de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireóide, câncer da glândula para-tireóide, câncer da glândula adrenal, sarcoma do tecido mole, câncer de uretra, câncer de pênis, câncer de próstata, leucemia crônica ou aguda, linfomas linfocíticos, câncer da bexiga, câncer do rim ou ureter, carcinoma de células renais, carcinoma da pélvis renal, neoplasmas do sistema nervoso central (CNS), linfoma do CNS primário, tumores do eixo espinal, glioma do tronco encefálico, adenoma pituitário ou uma combinação de um ou mais dos cânceres acima descritos. O método da invenção também compreende o tratamento de um paciente tendo câncer onde o câncer é selecionado do grupo consistindo de carcinoma de células pequenas do pulmão, carcinoma de células não pequenas do pulmão, câncer esofágico, câncer de rim, câncer pancreático, melanoma, câncer de bexiga, câncer de seio, câncer de colo, câncer de fígado, câncer de pulmão, sarcoma, câncer de estômago, colangiocarcinoma, mesotelioma ou câncer de próstata. Em outra modalidade do dito método, dito crescimento anormal das células é uma doença proliferativa benigna, incluindo, mas não limitada, a psoríase, hipertrofia prostática benigna ou restenose.

Em outro aspecto da invenção, um método de tratar um mamífero compreende administrar uma quantidade efetiva terapêuticamente e/ou profilaticamente de um farmacêutico contendo um composto da invenção. Neste aspecto o efeito pode se relacionar à modulação de alguma porção do sistema imune do mamífero, especialmente modulação das atividades citocina da Th1 e Th2, incluindo, mas sem limitação a família interleucina, por exemplo, IL-1 até IL-12 e outras citocinas tais como TNF alfa e interferonas incluindo alfa interferona, beta interferona e gama interferona e seus efetivadores a jusante.

10 Nos casos em que ocorre a modulação das citocinas Th1 e Th2, é contemplado que a modulação possa incluir a estimulação de ambas a Th1 e Th2, supressão de ambas Th1 e Th2, estimulação ou da Th1 ou Th2 e supressão da outra, ou uma modulação bimodal na qual o efeito nos níveis Th1/Th2 (tal como supressão generalizada) ocorre a uma

15 concentração alta, enquanto outro efeito (tal como estimulação seja da Th1 ou Th2 e a supressão da outra) ocorre em uma concentração mais baixa.

Em outro aspecto da invenção, composições farmacêuticas contendo uma prodroga da Fórmula I são administradas em uma dose

20 efetiva terapêuticamente a um mamífero que está recebendo drogas anti-infecciosas não incluídas nos compostos da invenção. Em um aspecto preferido desta invenção, composições farmacêuticas contendo uma prodroga da Fórmula I são administradas em uma dose efetiva terapêuticamente com drogas anti-infecciosas que agem diretamente

25 sobre o agente infeccioso para inibir o crescimento ou matar o agente infeccioso.

Em outro aspecto, a invenção engloba um método de tratar ou prevenir a infecção pelo vírus da hepatite C num mamífero em necessidade do mesmo, preferivelmente em um humano necessitando

30 do mesmo.

Noutro aspecto, a invenção engloba um método de tratar ou prevenir a infecção pelo vírus da hepatite C em um paciente necessitando do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade efetiva terapeuticamente ou profilaticamente de uma prodroga da Fórmula I da invenção e um excipiente, carreador ou veículo aceitável farmacêuticamente.

Noutro aspecto, a invenção engloba um método de tratar ou prevenir a infecção pelo vírus da hepatite C em um paciente necessitando do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade efetiva terapeuticamente ou profilaticamente de um composto de uma prodroga da Fórmula I e um agente terapêutico adicional, preferivelmente um agente antiviral adicional ou um agente anti-tumor como apropriado para o uso pretendido.

Em um aspecto preferido da invenção, uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade efetiva terapeuticamente de uma prodroga da Fórmula I fornece disponibilidade oral melhorada e administração como um imuno-modulador. Em outro aspecto preferido da invenção, uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade efetiva terapeuticamente de uma prodroga da Fórmula I da invenção fornece proteção da estrutura ativa enquanto o agente passa através do tecido linfóide revestimento o estômago, desta forma minimizando a ativação deste tecido e permitindo tolerabilidade oral melhorada.

Descrição Detalhada da Invenção

e Modalidades Preferidas

Onde os termos seguintes são usados neste Relatório Descritivo, eles são usados como definidos abaixo:

Os termos “compreendendo” e “incluindo” são aqui usados

neste documento em seus significados amplos, não limitantes.

O termo “Fórmula I” se refere ou às prodrogas e/ou compostos descritos pela estrutura genérica fornecida.

5 O termo “pirimidina” se refere a heterocíclicos monocíclicos nitrogenados.

O termo “alquila”, como aqui usado neste documento, a menos que de outra forma indicado, inclui radicais hidrocarbonetos monovalentes saturados tendo segmentos lineares, ramificados ou cíclicos (por exemplo, “cicloalquila”) (incluindo segmentos fundidos e em 10 ponte bicíclicos e espiro-cíclicos) ou uma combinação de segmentos precedentes. Para um grupo alquila ter segmentos cíclicos, o grupo deve ter pelo menos três átomos de carbono.

O termo “alcenila”, como aqui usado neste documento, a menos que de outra forma indicado, inclui segmentos alquila tendo pelo 15 menos uma dupla ligação carbono-carbono onde alquila é como definido acima e incluindo os isômeros E e Z do dito segmento alcenila.

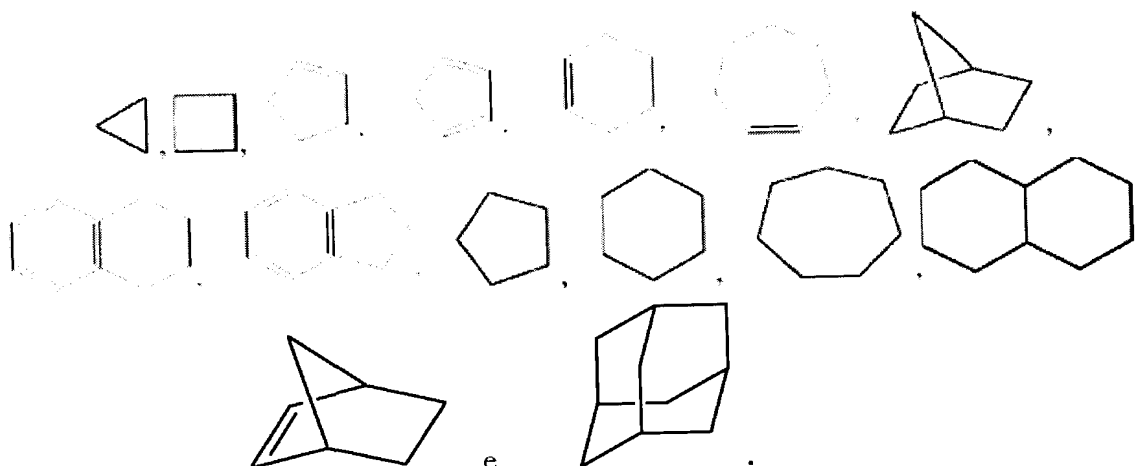
O termo “alcinila”, como aqui usado neste documento, a menos que de outra forma indicado, inclui segmentos alquila tendo pelo 20 menos uma ligação tripla carbono-carbono onde alquila é como definido acima.

O termo “alcóxi”, como aqui usado neste documento, a menos que de outra forma indicado, inclui grupos O-alquila onde alquila é como definido acima.

O termo “Me” significa metila, “Et” significa etila, “Ac” significa acetila, “Bz” significa benzoíla e “Tol” significa toluíla. 25

O termo “cicloalquila”, como aqui usado neste documento, a menos que de outra forma indicado se refere a um hidrocarboneto não

aromático, saturado ou parcialmente saturado, monocíclico ou fundido espiro ou não fundido bicíclico ou tricíclico referido aqui neste documento como contendo um total de 3 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 5-8 átomos de carbono no anel. Cicloalquilas exemplares incluem anéis monocíclicos tendo de 3-7, preferivelmente 3-6, átomos de carbono, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e semelhantes. Exemplos ilustrativos de cicloalquilas são derivados de, mas, sem limitação, aos seguintes:

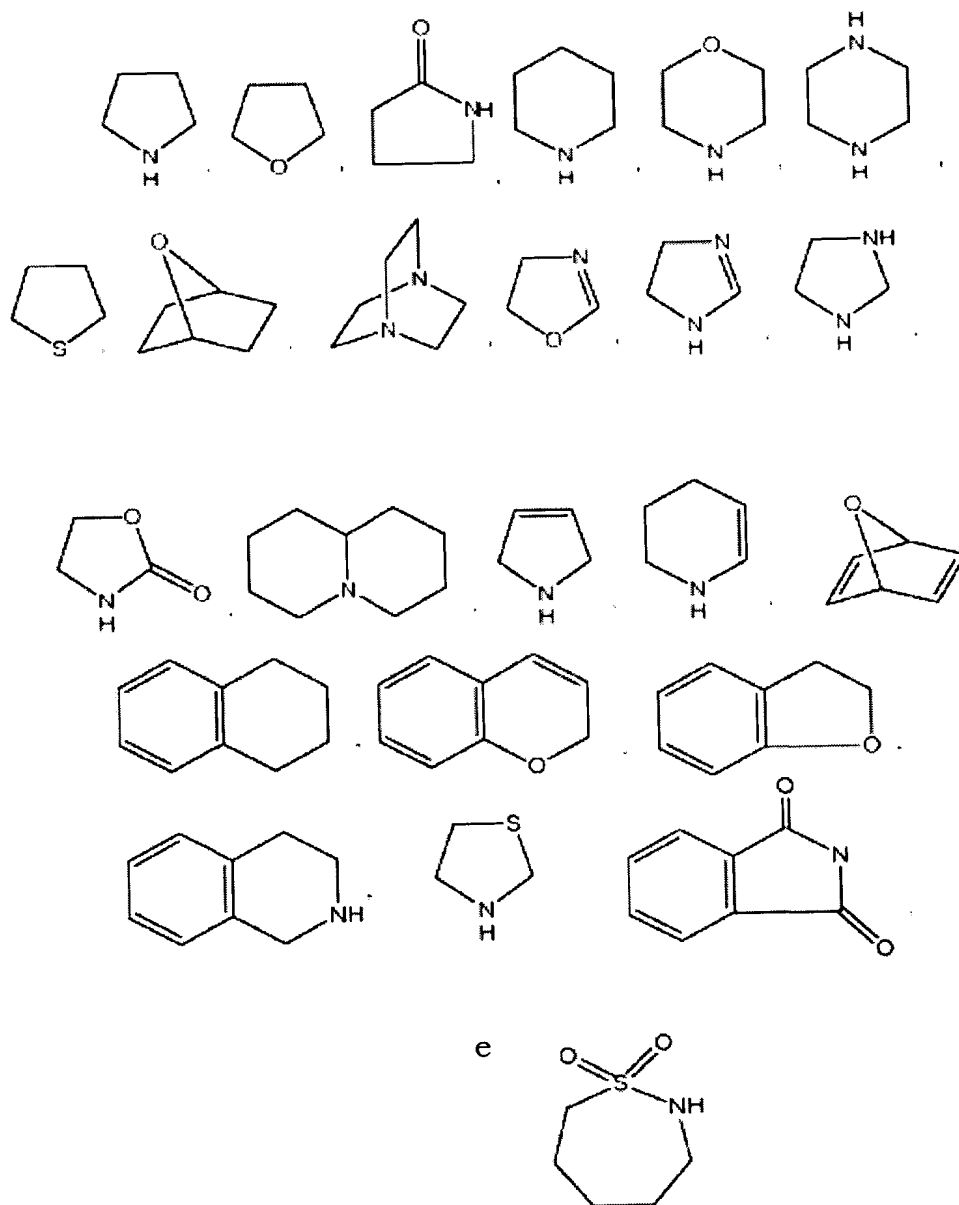


10 O termo "arila", como aqui usado neste documento, a menos que de outra forma indicado, inclui um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático pela remoção de um hidrogênio, tal como fenila ou naftila.

15 O termo "heterociclila" ou "heterocíclico", como aqui usado neste documento, a menos que de outra forma indicado, inclui grupos heterocíclicos aromáticos (por exemplo, uma heteroarila) e não aromáticos contendo um a quatro heteroátomos cada selecionados de O, S e N,

onde cada grupo heterocíclico tem de 4-10 átomos em seu sistema de
anel e com a condição de que o anel de dito grupo não contenha dois
átomos de O ou S adjacentes. Grupos heterocíclicos não aromáticos
incluem grupos tendo apenas 4 átomos em seu sistema de anel, mas
5 grupos heterocíclicos aromáticos devem ter pelo menos 5 átomos em
seus sistemas de anéis. Os grupos heterocíclicos incluem sistemas de
anéis benzo-fundidos. Um exemplo de um grupo heterocíclico de 4
membros é azetidínila (derivado da azetidina). Um exemplo de um grupo
heterocíclico de 5 membros é tiazolila e um exemplo de um grupo
heterocíclico de 10 membros é quinolinila. Exemplos de grupos hetero-
cíclicos não aromáticos são pirrolidinila, tetrahydrofuranila, dihydrofu-
ranila, tetrahydrotienila, tetrahydropiranila, dihydropiranila, tetrahydroti-
opiranila, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanila, piperazinila,
azetidínila, oxetanila, tietanila, homopiperidinila, oxepanila, tiepanila,
15 oxazepínila, diazepínila, tiazepínila, 1,2,3,6-tetrahydropiridinila, 2-
pirrolinila, 3-pirrolinila, indolinila, 2H-piranila, 4H-piranila, dioxanila,
1,3-dioxolanila, pirazolinila, ditianila, ditiolanila, dihydropiranila,
dihydrotienila, dihydrofuranila, pirazolidínila, imidazolinila, imidazolidi-
nila, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanila, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanila, 3H-
20 indolila e quinolizinila. Exemplos de grupos heterocíclicos aromáticos
são piridinila, imidazolila, pirimidínila, pirazolila, triazolila, pirazinila,
tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila,
pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofu-
ranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, piridazinila, triazini-
25 la, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila,
benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazoli-
nila, quinoxalinila, naftiridinila e furopiridinila. Os grupos precedentes,
como derivados dos grupos listados acima, podem ser ligados a -C ou
ligados a -N onde isso for possível. Por exemplo, um grupo derivado de
30 pirrol pode ser pirrol-1-ila (ligado a -N) ou pirrol-3-ila (ligado a -C).
Ainda, um grupo derivado de imidazol pode ser imidazol-1-ila (ligado a -
N) ou imidazol-3-ila (ligado a -C). O heterocíclico de 4-10 membros pode

ser opcionalmente substituído em qualquer átomo(s) de carbono, enxofre ou nitrogênio do anel por um a dois oxo, por anel. Um exemplo de um grupo heterocíclico onde 2 átomos de carbono no anel são substituídos com dois segmentos oxo é 1,1-dioxo-tiomorfolinila. Outros 5 exemplos ilustrativos de heterocíclico de 4-10 membros são derivados, mas, sem limitação, aos seguintes:



A menos que de outra forma definido, “alquila”, “alcenila”,

“alcinila”, “arila”, “cicloalquila” ou “heterociclila” são cada um opcional-
 mente e independentemente substituído por 1-3 substituintes selecionados de alquilamina, amino, arila, cicloalquila, heterociclila, C₁-C₆
 alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₁-C₆ hidróxialquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆
 5 alquilamina, C₁-C₆ dialquilamina, C₂-C₆ alcenila ou C₂-C₆ alcinila, onde
 cada um dos quais pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos,
 carboxila, ciano, halo, hidróxi, nitro, -C(O)OH, -C(O)₂-(C₁-C₆
 alquila), -C(O)₂-(C₃-C₈ cicloalquila), -C(O)₂-(arila), -C(O)₂-(heterociclila), -
 C(O)₂-(C₁-C₆ alquila)arila, -C(O)₂-(C₁-C₆ alquila)heterociclila, -C(O)₂-(C₁-
 10 C₆ alquila)cicloalquila, -C(O)(C₁-C₆ alquila), -C(O)(C₃-C₈ cicloalquila), -
 C(O)(arila), -C(O)(heterociclila), -C(O)(C₁-C₆ alquila)arila, -C(O)(C₁-C₆
 alquila)heterociclila e -C(O)(C₁-C₆ alquila)cicloalquila, onde cada um
 destes substituintes opcionais podem ser ainda opcionalmente substi-
 tuídos por 1-5 substituintes selecionados de amino, ciano, halo,
 15 hidróxi, nitro, C₁-C₆ alquilamina, C₁-C₆ dialquilamina, C₁-C₆ alquila,
 C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alcenila e C₁-C₆ hidróxialquila, onde cada alquila é
 opcionalmente substituída por um ou mais substituintes halo, por
 exemplo, CF₃.

O termo “imuno-modulador” se refere a produtos naturais
 20 ou sintéticos capazes de modificar o sistema imune normal ou anômalo
 através do estímulo ou supressão.

O termo “prevenir” se refere à capacidade de um composto
 ou composição da invenção de prevenir uma doença identificada aqui
 neste documento em pacientes diagnosticados como tendo a doença ou
 25 que está em risco de desenvolver tal doença. O termo também engloba a
 prevenção da progressão adicional da doença em pacientes que já estão
 sofrendo ou tendo sintomas de tal doença.

O termo “paciente” ou “sujeito” significa um animal (por e-
 xemplo, vaca, cavalo, ovelha, porco, galinha, peru, codorna, gato,
 30 cachorro, camundongo, rato, coelho, porquinho da índia, etc.) ou um

mamífero, incluindo animais e mamíferos quiméricos e transgênicos. No tratamento ou prevenção da infecção HCV, o termo “paciente” ou “sujeito” preferivelmente significa um macaco ou um humano, mais preferivelmente um humano. Em uma modalidade específica o paciente ou sujeito está infectado ou exposto ao vírus da hepatite C. Em certas modalidades, o paciente em um paciente humano infante (idade de 0-2), criança (idade de 2-17), adolescente (idade de 12-17), adulto (idade de 18 e acima) ou geriátrico (idade de 70 e acima). Além disso, o paciente inclui pacientes imuno comprometidos tais como pacientes positivos ao HIV, pacientes com câncer, pacientes se submetendo à imunoterapia ou quimioterapia. Em uma modalidade particular, o paciente é um indivíduo saudável, isto é, não apresentando os sintomas de outras infecções virais.

O termo “quantidade efetiva terapêuticamente” se refere a uma quantidade do composto da invenção suficiente para fornecer um benefício no tratamento ou prevenção da doença viral, atrasar ou minimizar os sintomas associados com a infecção viral ou doença induzida por vírus ou curar ou melhorar a doença ou infecção ou causa da mesma. Em particular, uma quantidade efetiva terapêuticamente significa uma quantidade suficiente para fornecer um benefício terapêutico in vivo. Usado em conexão com uma quantidade de um composto da invenção, o termo preferivelmente engloba uma quantidade não tóxica que melhora a terapia como um todo, reduz ou evita sintomas ou causas da doença ou aumenta a eficácia terapêutica ou sinergia com outro agente terapêutico.

O termo uma “quantidade efetiva profilaticamente” se refere a uma quantidade de um composto da invenção ou outro ingrediente ativo suficiente para resultar na prevenção da infecção, recorrência ou espalhamento da infecção viral. Uma quantidade profilaticamente efetiva pode referir-se a uma quantidade suficiente para prevenir a infecção inicial ou a recorrência ou espalhamento da infecção ou uma

doença associada com a infecção. Usado em relação com uma quantidade de um composto da invenção, o termo preferivelmente engloba uma quantidade não tóxica que aumenta a profilaxia global ou aumenta a eficácia profilática ou sinergia com outro agente profilático ou terapêutico.

O termo "em combinação" se refere ao uso de mais do que um agente profilático e/ou terapêutico simultaneamente ou sequencialmente e de um modo que seus efeitos respectivos são aditivos ou sinérgicos.

O termo "tratamento" refere-se a:

(i) prevenção de uma doença, desordem ou condição de ocorrer de um animal que pode estar pré-disposto a uma doença, desordem e/ou condição, mas não tenha sido ainda diagnosticado como a tendo;

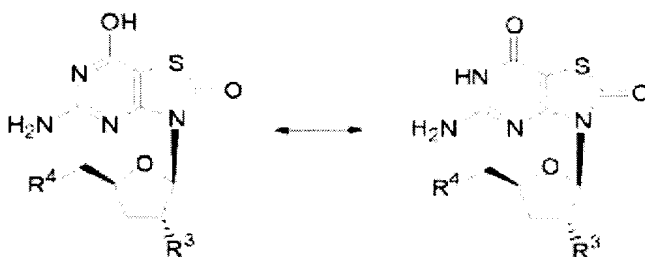
(ii) inibição da doença, desordem ou condição, isto é, parar seu desenvolvimento; e

(iii) alívio da doença, desordem ou condição, isto é, causar regressão da doença, desordem e/ou condição.

Os termos " α " e " β " indicam a configuração estereoquímica específica de um substituinte em um átomo de carbono assimétrico em uma estrutura química como desenhada.

Os compostos da invenção podem exibir o fenômeno do tautomerismo. Enquanto os desenhos da fórmula não podem expressamente descrever todas as formas tautoméricas possíveis, é para ser entendido que eles são pretendidos representar qualquer forma tautomérica do composto descrito e não são limitados meramente a uma forma do composto específico descrito pelos desenhos das fórmulas. Por exemplo,

é para ser entendido na Fórmula I que independentemente se ou não os substituintes estão mostrados em suas formas enol ou suas formas ceto, eles representam o mesmo composto (como mostrado no exemplo abaixo).



5

Alguns dos compostos inventivos podem existir como estereoisômeros únicos (isto é, essencialmente livres de outros estereoisômeros), racematos e/ou misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros. Todos tais estereoisômeros únicos, racematos e misturas dos mesmos são pretendidos estarem dentro do escopo da presente invenção. Preferivelmente, os compostos inventivos que são opcionalmente ativos são usados na forma pura opticamente.

Como geralmente compreendido por aqueles versados na técnica, um composto puro opticamente tendo um centro quiral (isto é, um átomo de carbono assimétrico) é um que consiste essencialmente de um dos dois enantiômeros possíveis (isto é, é enantiomericamente puro) e um composto opticamente puro tendo mais do que um centro quiral é um que é ambos diastereomericamente puro e enantiomericamente puro. Preferivelmente, os compostos da presente invenção são usados na forma que seja pelo menos 90% puro opticamente, isto é, uma forma que contenha pelo menos 90% de um isômero único (80% de excesso enantiomérico ("e.e.") ou excesso diastereomérico ("d.e.")), mais preferivelmente pelo menos 95% (90% e.e. ou d.e.), ainda mais preferivelmente pelo menos 97.5% (95% e.e. ou d.e.) e ainda mais preferivelmente pelo menos 99% (98% e.e. ou d.e.).

25

Além disso, as prodrogas da Fórmula I são pretendidas cobrir formas solvatadas bem como não solvatadas das estruturas identificadas. Por exemplo, A Fórmula I inclui compostos da estrutura indicada em ambas as formas hidratadas e não hidratadas. Outros
5 exemplos de solvatos incluem as estruturas em combinação com isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etila, ácido acético ou etanolamina.

“Uma prodroga aceitável farmacologicamente” é um composto que pode ser convertido sob condições fisiológicas ou por solvólise a
10 um composto especificado ou a um sal farmacologicamente aceitável de tal composto antes de exibir seu(s) efeito(s) farmacológico(s). Tipicamente, a prodroga é formulada com o(s) objetivo(s) de aumentar a estabilidade química, aumentar a aceitação e complacência pelo paciente, aumentar a biodisponibilidade, duração prolongada da ação, aumentar
15 a seletividade pelo órgão, formulação melhorada (por exemplo, hidrossolubilidade aumentada) e/ou efeitos colaterais diminuídos (por exemplo, toxicidade). A prodroga pode ser facilmente preparada usando métodos conhecidos na técnica, tais como aqueles descritos em *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry*, **1**, 172-178, 949-982 (1995). Ver
20 também Bertolini e colaboradores, *J. Med. Chem.*, **40**, 2011-2016 (1997); Shan e colaboradores, *J. Pharm. Sci.*, **86**(7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.*, **34**, 220-230 (1995); Bodor, *Advances in Drug Res.*, **13**, 224-331 (1984); Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, Drug Design and Development
25 (Krogsgaard-Larsen e colaboradores, eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear e colaboradores, *J. Chromatogr. B*, **748**, 281-293 (2000); Sprual e colaboradores, *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, **10**, 601-605 (1992) e Prox e colaboradores, *Xenobiol.*, **3**, 103-112 (1992).

30 “Um metabólito ativo farmacologicamente” é pretendido significar um produto ativo farmacologicamente produzido através do

metabolismo no corpo de um composto especificado ou sal do mesmo. Após entrar no corpo, a maioria das drogas são substratos para reações químicas que podem mudar suas propriedades físicas e efeitos biológicos. Estas conversões metabólicas, as quais usualmente afetam a polaridade dos compostos da invenção, alteram o modo pelo qual as drogas são distribuídas e excretadas pelo corpo. Todavia, em alguns casos, o metabolismo de uma droga é requerido para o efeito terapêutico. Por exemplo, drogas anti-câncer da classe anti-metabólitos devem ser convertidas em suas formas ativas após elas terem sido transportadas para dentro de uma célula com câncer.

Visto que a maioria das drogas sofre transformação metabólica de alguma forma, as reações bioquímicas que tem lugar no metabolismo da droga podem ser numerosas e diversas. O local principal do metabolismo da droga é o fígado, embora outros tecidos possam também participar.

Um aspecto característico de muitas destas transformações é que os produtos metabólicos, ou “metabólitos”, são mais polares do que as drogas originais, embora uma droga polar algumas vezes produza um produto menos polar. Substâncias com altos coeficientes de partição lipídeo/água, as quais passam facilmente através de membranas, também se difundem de volta rapidamente da urina tubular através das células tubulares renais no plasma. Assim, tais substâncias tendem a ter uma baixa liberação e uma longa persistência no corpo. Se uma droga é metabolizada a um composto mais polar, uma com um coeficiente de partição mais baixo, sua reabsorção tubular será grandemente reduzida. Além disso, os mecanismos secretores específicos para ânions e cátions nos túbulos renais proximais e nas células do fígado parenquimais operam com substâncias altamente polares.

Como exemplo específico, fenacetina (acetofenetidina) e acetanilida são ambos analgésicos médios e agentes anti-piréticos, mas são

transformadas dentro do corpo em um metabólito mais polar e mais efetivo, p-hidroxiacetanilida (acetaminofen), o qual é amplamente usado hoje. Quando uma dose de acetanilida é dada a uma pessoa, os metabólitos sucessivos alcançam o pico e decaem no plasma sequencialmente. Durante a primeira hora, a acetanilida é o componente principal do plasma. Na segunda hora, quando o nível da acetanilida cai, a concentração do metabólito acetaminofen alcança um pico. Finalmente, após umas poucas horas, o principal componente do plasma é ainda um metabólito que é inerte e pode ser excretado do corpo. Assim, as concentrações no plasma de um ou mais metabólitos, bem como da própria droga, pode ser farmacologicamente importante.

“Um sal farmacêuticamente aceitável” é pretendido significar um sal que retém a efetividade biológica dos ácidos e bases livres do composto especificado e que não é biologicamente ou de outro modo indesejável. Um composto da invenção pode possuir um grupo funcional suficientemente ácido, suficientemente básico ou ambos e de acordo reagem com qualquer número de bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal aceitável farmacêuticamente. Os sais farmacêuticamente aceitáveis exemplificativos incluem aqueles sais preparados pela reação dos compostos da presente invenção com um ácido mineral ou orgânico ou uma base inorgânica, tal como sais incluindo sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfetos, bisulfetos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metóxi benzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxiubutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propano-

sulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos e mandelatos.

Se o composto inventivo é uma base, o sal farmacêuticamente aceitável pode ser preparado por qualquer método disponível na técnica, por exemplo, tratamento da base livre com um ácido inorgânico, tal como ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes ou com um ácido orgânico, tal como ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, um ácido piranosidila, tal como ácido glucurônico ou ácido galacturônico, um ácido alfa-hidróxi, tal como ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico, um ácido aromático, tal como ácido benzóico ou ácido cinâmico, um ácido sulfônico, tal como ácido p-toluenosulfônico ou ácido etanosulfônico ou semelhante.

Se o composto inventivo é um ácido, o sal aceitável farmacêuticamente desejado pode ser preparado por qualquer método apropriado, por exemplo, tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica, tal como uma amina (primária, secundária ou terciária), um hidróxi de metal alcalino ou hidróxi de metal alcalino terroso ou semelhante. Exemplos ilustrativos de sais apropriados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos, tais como glicina e arginina, amônia, aminas primárias, secundárias e terciárias e aminas cíclicas, tal como piperidina, morfolina e piperazina e sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

No caso de agentes que são sólidos, é compreendido por aqueles versados na técnica que os compostos inventivos e sais podem existir em diferentes formas cristalinas ou polimórficas, todas as quais são pretendidas estarem dentro do escopo da presente invenção e

fórmulas especificadas.

Métodos de Tratamento e Prevenção das Infecções Virais de Hepatite C

A presente invenção ainda proporciona métodos de introdução de uma quantidade efetiva terapeuticamente de uma prodroga da Fórmula I na corrente sanguínea de um paciente no tratamento e/ou prevenção de infecções virais de hepatite C.

A magnitude de uma dose profilática ou terapêutica de uma prodroga da Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato da mesma no tratamento agudo ou crônico ou prevenção de uma infecção variará, todavia, com a natureza e severidade da infecção e a rota pela qual o ingrediente ativo é administrado. A dose e em alguns casos a frequência da dose, também variará de acordo com a infecção a ser tratada, a idade, peso corporal e resposta do paciente individual. Regimes de dosagens apropriados podem ser facilmente selecionados por aqueles versados na técnica com a devida consideração de tais fatores.

Os métodos da presente invenção são particularmente bem apropriados para pacientes humanos. Em particular, os métodos e doses da presente invenção podem ser úteis para pacientes imuno comprometidos, incluindo, mas sem limitação, a pacientes com câncer, pacientes infectados com HIV e pacientes com uma doença imuno-degenerativa. Além disso, os métodos podem ser úteis para pacientes imuno comprometidos atualmente em um estado de remissão. Os métodos e doses da presente invenção são também úteis para pacientes passando por outros tratamentos antivirais. Os métodos de prevenção da presente invenção são particularmente úteis para pacientes em risco de uma infecção viral. Esses pacientes incluem, mas, sem limitação, aos trabalhadores da área de saúde, por exemplo, médicos, enfermeiras,

atendentes em asilos; pessoal militar; professores; atendentes de crianças; pacientes em viagem ou vivendo em locais estrangeiros, em particular em locais do terceiro mundo incluindo pessoal de assistência pessoal, missionários e diplomatas estrangeiros. Finalmente, os métodos e composições incluem o tratamento de pacientes refratários ou pacientes resistentes ao tratamento tal como resistência aos inibidores de transcriptase reversa, inibidores de protease, etc.

Dosagens

A toxicidade e a eficácia dos compostos da invenção podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrões em culturas de células ou animais de experimentos, por exemplo, pela determinação do LD₅₀ (a dose letal para 50% da população) e o ED₅₀ (a dose efetiva terapêuticamente em 50% da população). A razão da dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expresso como a razão LD₅₀/ ED₅₀.

Os dados obtidos dos testes de cultura de célula e estudos animais podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem dos compostos para uso em humanos. A dosagem de tais compostos caem preferivelmente dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem o ED₅₀ com pouca ou nenhuma toxicidade. A dosagem pode variar dentro desta faixa dependendo da forma de dosagem empregada e a rota de administração utilizada. Para qualquer composto usado no método da invenção, a dose efetiva terapêuticamente pode ser estimada inicialmente a partir de testes em cultura de células. Uma dose pode ser formulada em animais modelos para se achar uma faixa de concentração no plasma circulante que inclua o IC₅₀ (isto é, a concentração do composto teste que alcança uma inibição dos sintomas em metade do máximo) como determinado em cultura de células; alternativamente, a dose dos compostos pode ser formulada em animais modelos para alcançar uma faixa de concentração no plasma circulante do composto

que corresponda à concentração requerida para alcançar uma magnitude fixa de resposta. Tal informação pode ser usada para mais precisamente determinar doses úteis em humanos. Níveis no plasma podem ser medidos, por exemplo, por cromatografia líquida de alto desempenho.

Os protocolos e composições da invenção são preferivelmente testados *in vitro*, e então *in vivo*, para a atividade terapêutica ou profilática, antes do uso em humanos. Por exemplo, testes *in vitro* que podem ser usados para determinar se a administração de um protocolo terapêutico específico é indicada, inclui testes de cultura de células *in vitro* em que as células que respondem aos efeitos das prodrogas da Fórmula I são expostas ao ligante e a magnitude da resposta é medida por uma técnica apropriada. A avaliação dos compostos é então feita com respeito à potência do composto e ao grau de conversão entra a prodroga da Fórmula I e seu composto original. Os compostos para uso em métodos da invenção podem ser testados em sistema de animais modelos apropriados antes do teste em humanos, incluindo, mas sem limitação a ratos, camundongos, galinhas, vacas, macacos, coelhos, hamsters etc. Os compostos podem então ser usados nos testes clínicos apropriados.

A magnitude de uma dose profilática ou terapêutica de uma prodroga da Fórmula I ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável da mesma no tratamento agudo ou crônico ou prevenção de uma infecção ou condição variará com a natureza e severidade da infecção e a rota pela qual o ingrediente ativo é administrado. A dose, e talvez a frequência da dose, também variará de acordo com a infecção a ser tratada, a idade, peso corporal e resposta do paciente individual. Regimes de dosagens apropriados podem ser facilmente selecionados por aqueles versados na técnica com as devidas considerações de tais fatores. Numa modalidade, a dose administrada depende do composto específico a ser usado e do peso e condição do paciente. Também, a

dose pode diferir para vários compostos particulares da invenção; doses apropriadas podem ser preditas com base nas medidas *in vitro* acima mencionadas e com base nos estudos em animais, de forma que doses menores serão apropriadas para aqueles compostos que mostrem 5 efetividade a concentrações mais baixas do que outros compostos quando medido nos sistemas descritos ou referenciados aqui neste documento. Em geral, a dose por dia está numa faixa de cerca de 0,001 a 100 mg/kg, preferivelmente cerca de 1 a 25 mg/kg, mais preferivelmente cerca de 5 a 15 mg/kg. Para o tratamento em humanos infecta- 10 dos com o vírus da hepatite C, cerca de 0,1 mg a cerca de 15 g por dia é administrada em cerca de uma a quatro vezes ao dia, preferivelmente 100 mg a 12 g por dia, mais preferivelmente de 100 mg a 8000 mg por dia.

Além disso, a dose diária recomendada pode ser adminis- 15 trada em ciclos como agentes únicos ou em combinação com outros agentes terapêuticos. Em uma modalidade, a dose diária é administrada em uma dose única ou em doses igualmente divididas. Em uma modalidade relacionada, a dose diária recomendada pode ser administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, três vezes por semana, 20 quatro vezes por semana ou cinco vezes por semana.

Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção são administrados para fornecer distribuição sistêmica do composto dentro do paciente. Em uma modalidade relacionada, os compostos da invenção são administrados para produzir um efeito sistêmico no corpo.

25 Em outra modalidade os compostos da invenção são administrados por via oral, mucosa (incluindo sublingual, bucal, retal, nasal ou vaginal), parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção em dose única, intra-arterial, ou intravenosa), transdermal ou administração tópica. Em uma modalidade específica os compostos da invenção 30 são administrados pela mucosa (incluindo sublingual, bucal, retal,

nasal ou vaginal), parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção em dose única, intra-arterial, ou intravenosa), transdermal ou administração tópica. Em uma modalidade ainda específica os compostos da invenção são administrados por administração por via oral. Em 5 uma modalidade ainda específica os compostos da invenção não são administrados por administração por via oral.

Diferentes quantidades efetivas terapeuticamente podem ser aplicadas para diferentes infecções, como será prontamente reconhecido por aqueles de conhecimento comum da técnica. De modo 10 semelhante, quantidades suficientes para tratar ou prevenir tais infecções, mas insuficientes para causar, ou suficiente para reduzir, efeitos adversos associados com terapias convencionais são também englobadas pelas quantidades de dosagem descritas acima e programa de frequência de doses.

15 **Terapia Combinada**

Os métodos específicos da invenção ainda compreendem a administração de um agente terapêutico adicional (isto é, um agente terapêutico outro que um composto da invenção). Em certas modalidades da presente invenção, os compostos da invenção podem ser usados 20 em combinação com pelo menos um outro agente terapêutico. Agentes terapêuticos incluem, mas, sem limitação, a antibióticos, agentes anti-eméticos, antidepressivos e agentes anti-fúngicos, agentes antiinflamatórios, agentes antivirais, agentes anti-câncer, agentes imuno-modulatórios, β -interferonas, agentes de alquilação, hormônios ou citocinas. 25 Em uma modalidade preferida a invenção engloba a administração de um agente terapêutico adicional que é específico para HCV ou demonstra atividade anti-HCV.

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com antibióticos. Por exemplo, elas podem

ser formuladas com um macrolídeo (por exemplo, tobramicina (Tobi®)),
uma cefalosporina (por exemplo, cefalexina (Kefkex®), cefradina (Velo-
sef®), cefuroxima (Ceftin®), cefprozil (Cefzil®), cefaclor (Ceclor®), cefixima
(Suprax®) ou cefadroxil (Duricef®)), uma claritromicina (por exemplo,
5 claritromicina (Biaxin®)), uma eritromicina (por exemplo, eritromicina
(EMycin®)), uma penicilina (por exemplo, penicilina V (V-Cillin K® ou
Pen Vee K®)) ou uma quinolona (por exemplo, ofloxacina (Floxin®),
cirpofloxacina (Cipro®) ou norfloxacina (Noroxin®), antibióticos aminogli-
cosídeos (por exemplo, apramicina, arbecacina, bambermicinas, butiro-
10 sina, dibecacina, neomicina, neomicina undecilenato, netilmicina,
paromomicina, ribostamicina, sisomicina e espectinomicina), antibióti-
cos anfenicol (por exemplo, azidaanfenicol, cloranfenicol, florfenicol e
tianfenicol), antibióticos ansamicina (por exemplo, rifamida e rifampi-
na), carbacefenos (por exemplo, loracarbef), carbapenenos (por exemplo,
15 biapeneno e imipeneno), cefalosporinas (por exemplo, cefaclor, cefadro-
xil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefozopran, cefpimizol, cefpira-
mida e cefpirona), cefamicinas (por exemplo, cefbuperazona, cefmetazol
e cefminox), monobactamas (por exemplo, aztreonama, carumonama e
tigemonama), oxacefenos (por exemplo, flomoxef e moxalactama),
20 penicilinas (por exemplo, andinocilina, andinocilina pivoxil, amoxicilina,
bacampicilina, ácido benzilpenicilina, sódio benzilpenicilina, epicilina,
fenbenicilina, floxacilina, penancilina, penetamato hidriodeto, penicilina
o-benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penici-
lina V hidrabamina, penimepiciclina e fencihicilina potássio), lincosa-
25 midas (por exemplo, clindamicina e lincomicina), anfomicina, bacitraci-
na, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, tetraciclinas
(por exemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina e demeclociclina),
2,4-diaminopirimidinas (por exemplo, brodimopríma), nitrofuranos (por
exemplo, furaltadona e cloreto de furazolium), quinolonas e análogos
30 dos mesmos (por exemplo, cinoxacina, clinafloxacina, flumequina e
grepagloxacina), sulfonamidas (por exemplo, acetil sulfametoxipirazina,
benzilsulfamida, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina e

sulfacitina), sulfonas (por exemplo, diatimosulfona, sódio glucosulfona e solasulfona), cicloserina, mupirocina e tuberina.

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um agente antiemético. Agentes antieméticos apropriados incluem, mas, sem limitação, a metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetil leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpireto, tetrahidrocanabinóis, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona e mistura das mesmas.

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um Antidepressivo. Antidepressivos apropriados incluem, mas, sem limitação, a binedalina, caroxazona, citaloprama, dimetazana, fencamina, indalpine, hidrocloreto de indoloxazina, nefopama, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesima, trazodona, bemoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipramo, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolamo, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, imipramina N-óxido, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropiona, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fententadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperana, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozana, piberalina, prolintana, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloreto de rubídio, sulpireto, tandospirona,

tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofan, venlafaxina, viloxazina e zimeldina.

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um agente anti-fúngico. Agentes anti-fúngicos apropriados incluem, mas, sem limitação, a anfotericina B, itraconazol, cetoconazol, fluconazol, intratecal, flucitosina, miconazol, butoconazol, clotrimazol, nistatina, terconazol, tioconazol, ciclopirox, econazol, haloprogrina, naftifina, terbinafina, undecilenato e griseoful-dina.

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um agente antiinflamatório. Agentes antiinflamatórios úteis incluem, mas, sem limitação, a drogas não esteroidais antiinflamatórias tais como ácido salicílico, ácido acetil salicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenâmico, meclofenamato de sódio, tolmetina, cetorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno de sódio, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicamo, meloxicamo, ampiroxicamo, droxicamo, pivoxicamo, tenoxicamo, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona e nimesulida; antagonistas de leucotrieno incluindo, mas, sem limitação, zileuton, aurotioglucose, tiomalato de sódio ouro e auranofina; esteróides incluindo, mas, sem limitação, alclometasona dipropionato, ancínonida, beclometasona dipropionato, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódio de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flunisolidá, flucoxinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódio de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódio de prednisolona, tebutato de

prednisolona, prednisona, triancinolona, acetonida de triancinolona, diacetato de triancinolona e hexacetonida de triancinolona; e outros agentes anti-inflamatórios incluindo, mas, sem limitação, a metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecida, sulfonpirazona e benzbromarona.

5 As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com outro agente antiviral. Agentes antivirais úteis incluem, mas, sem limitação, aos inibidores de protease, inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo, inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo e análogos de nucleosídeos.
10 Os agentes antivirais incluem, mas, sem limitação, a zidovudina, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, levovirina, viramidina e ribavirina, bem como foscarnete, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, amprenavir, lopinavir, ritonavir, as alfa-interferonas; beta-interferonas, adefovir, clevadina, entecavir, pleconaril.

15 As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um agente imuno modulatório. Agentes imuno modulatórios incluem, mas, sem limitação, a metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato mofetil, rapamicina (sirolimus), mizoribina, deoxiespergualina, brequinar,
20 malononitriloamindas (por exemplo, leflunamida), moduladores de receptores de células T e moduladores de receptores de citocina, miméticos de peptídeos e anticorpos (por exemplo, fragmentos humano, humanizado, quimérico, monoclonal, policlonal, Fvs, ScFvs, Fab ou F(ab)₂ ou fragmentos de ligação de epítipo), moléculas de ácido nucléico
25 (por exemplo, moléculas de ácido nucléico antisense e tripla hélices), moléculas pequenas, compostos orgânicos e compostos inorgânicos. Exemplos de moduladores receptores de célula T incluem, mas, sem limitação, anticorpos receptores de célula anti-T (por exemplo, anticorpos anti-CD4 (por exemplo, cM-T412 (Boeringer), IDEC-CE9.1® 9IDEC e
30 SKB), mAB 4162W94, Ortoclone e OKTcdr4a (janssen-Cilag)), anticorpos anti-CD3 (por exemplo, Nuvion (Product Design Labs), OKT3

(Johnson & Johnson) ou Rituxano (IDEC)), anticorpos anti-CD5 (por exemplo, um imunocjugado ligado a ricina anti-CD5), anticorpos anti-CD7 (por exemplo, CHH-380 (Novartis)), anticorpos anti-CD8, anticorpos monoclonais ligantes anti-CD40 (por exemplo, IDEC-131 (IDEC)), anticorpos anti-CD52 (por exemplo, CAMPATH 1H (Ilex)), anticorpos anti-CD2, anticorpos anti-CD1 1a (por exemplo, Xanelina (Genetech)) e anticorpos anti-B7 (por exemplo, IDEC-114 (IDEC)) e imunoglobulina CTLA4. Exemplos de moduladores receptores de citocina incluem, mas, sem limitação, a receptores de citocina solúveis (por exemplo, o domínio extracelular de um receptor TNF- α ou um fragmento do mesmo, o domínio extracelular de um receptor IL-1 β ou um fragmento do mesmo e o domínio extracelular de um receptor IL-6 ou um fragmento do mesmo), citocinas ou fragmentos das mesmas (por exemplo, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , interferon (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ e GM-CSF), anticorpos receptores de anti-citocina (por exemplo, anticorpos receptores de anti-IFN, anticorpos receptores de anti-IL-2 (por exemplo, Zenapax (Protein Design Labs)), anticorpos receptores anti-IL-4, anticorpos receptores anti-IL-6, anticorpos receptores anti-IL-10 e anticorpos receptores anti-IL-12), anticorpos anti-citocinas (por exemplo, anticorpos anti-IFN, anticorpos anti-TNF- α , anticorpos anti-IL-1 β , anticorpos anti-IL-6, anticorpos anti-IL-8 (por exemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)) e anticorpos anti-IL-12).

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um agente que iniba enzimas virais, incluindo, mas não limitadas, a inibidores de protease de HCV, tal como BILN 2061 e inibidores de polimerase NS5b tal como NM107 e sua prodroga NM283 (Idenix Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA).

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um agente que iniba a polimerase de HCV tais como aqueles descritos em Wu, *Curr Drug Targets Infect*

Disord. 2003; **3**(3):207-19 ou em combinação com compostos que inibam a função helicase do vírus tal como aqueles descritos em Bretner M, e colaboradores, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.*, **22**(5-8), 1531 (2003) ou com inibidores de outros alvos específicos HCV
5 tais como aqueles descritos em Zhang X., *IDrugs.*, **5**(2), 154-8 (2002).

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um agente que iniba a replicação viral.

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com citocinas. Exemplos de citocinas
10 incluem, mas, sem limitação, a interleucina-2 (IL-2), interleucina-3 (IL-3), interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-7 (IL-7), interleucina-9 (IL-9), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12), interleucina-15 (IL-15), interleucina-18 (IL-18), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoietina (Epo),
15 fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator estimulante de macrófago granulócito (GM-CSF), fator estimulante de colônia de granulócito (G-CSF), fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF), prolactina e interferon (IFN) (por exemplo, IFN-alfa e IFN-gama).

20 As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com hormônios. Exemplos de hormônios incluem, mas, sem limitação, o hormônio de liberação de hormônio luteinizante (LHRH), hormônio do crescimento (GH), hormônio de liberação de hormônio do crescimento (LHRH), ACTH, somatostatina,
25 somatotropina, somatomedina, hormônio da paratireóide, fatores de liberação hipotalâmicos, insulina, glucagon, encefalinas, vasopressinas, calcitoninas, heparina, heparinas de baixo peso molecular, heparinóides, opióides sintéticos e naturais, hormônios estimulantes da tireóide insulina e endorfinas.

As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com β -interferonas as quais incluem, mas, sem limitação, a interferona beta-1a, interferona beta-1b.

5 As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com $\alpha\beta$ -interferonas as quais incluem, mas, sem limitação, a interferona alfa-1, interferona alfa-2a (roferona), interferona alfa-2b, introna, Peg-Introna, Pegasis, interferona de consenso (infergen) e albuferona.

10 As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um aumentador de absorção, particularmente aquelas que objetivam ao sistema linfático, incluindo, mas, sem limitação, a glicocolato de sódio; caprato de sódio; N-lauril- γ -D-maltopiranosida; EDTA; micelas misturadas e aqueles relatados em Muranishi *Crit. Ver. Ther. Drug Carrier Syst.*, **7**, 1-33, que é aqui incorpado neste documento por referência em sua totalidade. Outros intensificadores de absorção podem também ser usados. Assim, a invenção também engloba uma composição farmacêutica compreendendo uma ou mais prodrogas da Fórmula I e um ou mais intensificadores de absorção.

20 As prodrogas da Fórmula I podem ser administradas ou formuladas em combinação com um agente de alquilação. Exemplos de agentes de alquilação incluem, mas, sem limitação, a nitrogênio mostardas, etileniminas, metilmelaminas, alquil sulfonatos, nitroureias, triazenos, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, mefalan, clorambucil, hexametilmelaina, tiotepa, busulfano, carmustina, estreptozocina, dacarbazina e temozolomida.

As prodrogas da Fórmula I e os outros agentes terapêuticos podem agir aditivamente ou, mais preferivelmente, sinergisticamente. Em uma modalidade preferida, a composição compreendendo um

composto da invenção é administrada concorrentemente com a administração de outro agente terapêutico, o qual pode ser parte da mesma composição ou em uma composição diferente daquela compreendendo os compostos da invenção. Em outra modalidade, um composto da invenção é administrado antes ou subsequente à administração de outro agente terapêutico. Em uma modalidade separada, um composto da invenção é administrado a um paciente que não teve previamente se submetido ou não está atualmente se submetendo a tratamento com outro agente terapêutico, particularmente um agente antiviral.

Em uma modalidade, os métodos da invenção compreendem a administração de um ou mais prodrogas da Fórmula I sem um agente terapêutico adicional.

Composições Farmacêuticas

e Formas de Dosagens

Composições farmacêuticas e formas de dosagens unitárias únicas que compreendem uma prodroga da Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável, ou hidrato da mesma, são também englobadas pela invenção. Formas de dosagens individuais da invenção podem ser apropriadas para administração oral, mucosa (incluindo sublingual, bucal, retal, nasal ou vaginal), parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção em dose única, intra-arterial, ou intravenosa), transdermal ou administração tópica. Composições farmacêuticas e formas de dosagens da invenção tipicamente também compreendem um ou mais excipientes aceitáveis farmacêuticamente. Formas de dosagens estéreis são também contempladas.

Em uma modalidade alternativa, uma composição farmacêutica englobada por esta modalidade inclui uma prodroga da Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável ou hidrato da mesma e pelo menos um agente terapêutico adicional. Exemplos de agentes terapêuti-

cos adicionais incluem, mas, sem limitação, àqueles listados acima.

A composição, forma e tipo de formas de dosagens da invenção tipicamente variarão dependendo de seus usos. Por exemplo, uma forma de dosagem usada no tratamento agudo de uma doença ou
5 uma doença relacionada pode conter maiores quantidades de um ou mais dos ingredientes ativos que ela contenha do que uma forma de dosagem usada no tratamento crônico da mesma doença. De modo semelhante, uma forma de dosagem parenteral pode conter quantidades menores de um ou mais dos ingredientes ativos que ela contenha do
10 que uma forma de dosagem oral usada no tratamento a mesma doença ou desordem. Estes e outros modos nos quais formas de dosagens específicas englobadas por esta invenção variarão de um para a outra será prontamente aparente para aqueles versados na técnica. Ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990). Exemplos de formas de dosagens incluem,
15 mas, sem limitação, a: tabletes, tabletes alongados ("caplets"), cápsulas, tais como as cápsulas de gelatina elásticas macias; pílulas; pastilhas; pastilhas expectorantes; dispersões; supositórios; unguentos; cataplasmas; pastas; pós; emplastro; cremes; compressas; soluções; saches; aerosóis (por exemplo, spray nasais ou inaladores); géis; formas de
20 dosagem líquidas apropriadas para administração oral ou na mucosa a um paciente, incluindo suspensões (por exemplo, suspensões líquidas aquosas e não aquosas, emulsões óleo em água ou emulsões líquidas água em óleo), soluções e elixires; formas de dosagem líquidas apropriadas para administração parenteral a um paciente e sólidos estéreis
25 (por exemplo, sólidos amorfos ou cristalinos) que possam ser reconstituídos para fornecer formas de dosagens líquidas apropriadas para administração parenteral a um paciente.

Composições farmacêuticas e formas de dosagens típicas
30 compreendem um ou mais carreadores, excipientes ou diluentes. Excipientes apropriados são bem conhecidos por aqueles versados na

técnica da farmácia e exemplos não limitantes de excipientes apropriados são fornecidos aqui neste documento. Se um excipiente particular é apropriado para incorporação em uma composição farmacêutica ou forma de dosagem depende de uma variedade de fatores bem conhecidos na técnica incluindo, mas, sem limitação, ao modo na qual a forma de dosagem será administrada a um paciente. Por exemplo, formas de dosagens orais tais como tabletes podem conter excipientes não apropriados para uso em formas de dosagens parenterais. A propriedade de um excipiente particular pode também depender dos ingredientes ativos específicos na forma de dosagem.

Esta invenção ainda engloba composições farmacêuticas anidra e formas de dosagem compreendendo ingredientes ativos, desde que a água possa facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5%) é amplamente aceita na técnica farmacêutica com o objetivo de simular a armazenagem por longo tempo para determinar as características tais como tempo de prateleira ou a estabilidade das formulações durante o tempo. Ver, por exemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2^a. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. De fato, a água e o calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Assim, o efeito da água na formulação pode ser de grande significado desde a umectação e/ou umidade são comumente encontradas durante a fabricação, manuseio, empacotamento, armazenagem, envio e uso das formulações.

Composições farmacêuticas anidras e formas de dosagens da invenção podem ser preparadas usando ingredientes anidros ou contendo pouca umectação e condições de baixa umectação e baixa umidade.

Uma composição farmacêutica anidra deveria ser preparada e armazenada de forma que sua natureza anidra seja mantida. De acordo, composições anidras são preferivelmente empacotadas usando

materiais conhecidos pro prevenir a exposição à água de forma que elas possam ser incluídas em kits de formulação apropriados. Exemplos de empacotamento apropriado incluem, mas não está limitado, a folha metálica hermeticamente fechada, plásticos, recipientes de dose única (por exemplo, frascos), cartelas e embalagens em tira.

A invenção ainda engloba composições farmacêuticas e forma de dosagem que compreende um ou mais compostos que reduzem a taxa pela qual um ingrediente ativo se decomporá. Tais compostos que são aqui referidos como “estabilizantes”, incluem, mas, sem limitação, a anti-oxidantes tais como ácido ascórbico, tampões de pH ou tampões salinos.

Como as quantidades e tipos de excipientes, as quantidades e tipos específicos de ingredientes ativos em uma forma de dosagem podem diferir dependendo de fatores tais como, mas, sem limitação, a rota pela qual é para ser administrado aos pacientes. Todavia, formas de dosagens típicas da invenção compreendem compostos da invenção ou um sal farmacêuticamente aceitável ou hidrato dos mesmos compreendendo 0,1 mg a 1500 mg por unidade para fornecer doses de cerca de 0,01 a 200 mg/kg por dia.

20

Formas de Dosagens Orais

Composições farmacêuticas da invenção que são apropriadas para a administração oral podem ser apresentadas em formas de dosagens discretas, tais como, mas não limitadas, a tabletes (por exemplo, tabletes mastigáveis), tabletes alongados, cápsulas e líquidos (por exemplo, xaropes aromatizados). Tais formas de dosagem contêm quantidade pré-determinadas de ingredientes ativos e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

Ver, de modo geral, *Remington's Pharmaceutical Sciences*,

18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Formas de dosagem oral típicas da invenção são preparadas pela combinação do ingrediente(s) ativo(s) em uma mistura íntima com pelo menos um excipiente de acordo com as técnicas de composição farmacêuticas convencionais. Os excipientes podem ter uma variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Por exemplo, excipientes apropriados para uso em formas de dosagens líquida oral ou aerosol incluem, mas, sem limitação, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, preservativos e agentes corantes. Exemplos de excipientes apropriados para uso em formas de dosagens sólidas (por exemplo, pós, tabletes, cápsulas e cápsulas alongadas) incluem, mas, sem limitação, amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes e agentes desintegrantes.

Em razão de suas facilidades de administração, tabletes e cápsulas representam as formas unitárias de dosagens oral mais vantajosas, em cada excipientes sólidos são empregados. Se desejado, tabletes podem ser revestidos através de técnicas padrão aquosas ou não aquosas. Essas formas de dosagem podem ser preparadas por qualquer dos métodos de farmácia. Em geral, as composições farmacêuticas e as formas de dosagens são preparadas ao se misturar uniformemente e intimamente os ingredientes ativos com carreadores líquidos, carreadores sólidos finamente divididos, ou ambos, e então moldando o produto na apresentação desejada se necessário.

Por exemplo, um tablete pode ser preparado pela compressão ou moldagem. Tabletes comprimidos podem ser preparados pela compressão em uma máquina apropriada dos ingredientes ativos em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um excipiente. Os tabletes moldados podem ser feitos pela moldagem em uma máquina apropriada de uma mistura do

composto em pó umectado com um diluente líquido inerte. Exemplos de excipientes que podem ser usados em formas de dosagem oral da invenção incluem, mas, sem limitação, a ligantes, componentes de enchimento, desintegrantes e lubrificantes. Ligantes apropriados para uso em composições farmacêuticas e formas de dosagens incluem, mas, sem limitação, a amido de milho, amido de batata ou outros amidos, gelatina, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, alginato de sódio, ácido alginico, outros alginatos, tragacanto em pó, goma guar, celulose e seus derivados (por exemplo, etil celulose, acetato de celulose, carboximetil celulose de cálcio, sódio carboximetil celulose), polivinil pirrolidona, metil celulose, amido pré-gelatinizado, hidróximetil celulose (por exemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulose microcristalina e misturas dos mesmos.

Exemplos de componentes de enchimento apropriados para uso nas composições farmacêuticas e formas de dosagens reveladas aqui neste documento incluem, mas, sem limitação, a talco, carbonato de cálcio (por exemplo, grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caolin, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos. O ligante ou componente de enchimento em composições farmacêuticas da invenção está tipicamente de cerca de 50 a cerca de 99 por cento em peso da composição farmacêutica ou forma de dosagem.

As formas apropriadas de celulose microcristalina incluem, mas, sem limitação, a materiais vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC -581, AVICEL-PH-105 (disponível da FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) e misturas das mesmas. Um ligante específico é uma mistura de celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio vendido como AVICEL RC-581. Excipientes ou aditivos anidros ou de baixa umectação incluem AVICEL-PH-103® e Starch 1500 LM.

Os desintegrantes são usados nas composições da invenção para fornecer tabletes que desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Os tabletes que contêm muito desintegrante podem se desintegrar no armazenamento, enquanto aqueles que contêm pouco podem não se desintegrar a uma taxa desejada ou sob condições desejadas. Assim, uma quantidade suficiente de desintegrante que não é muito nem pouca para detrimentalmente alterar a liberação dos ingredientes ativos deveria ser usada para formar forma de dosagens orais sólidas da invenção. A quantidade de desintegrante usado varia dependendo do tipo da formulação e é prontamente discernível àqueles versados na técnica. Composições farmacêuticas típicas compreendem de cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento em peso do desintegrante, especificamente de cerca de 1 a cerca de 5 por cento em peso do desintegrante.

Os desintegrantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas e formas de dosagens da invenção incluem, mas, sem limitação, a agar-agar, ácido algínico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, crospovidona, polacrilina potássio, glicolato de amido sódio, amido de batata ou tapioca, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, outras alginas, outras celulosas, gomas e misturas dos mesmos.

Os lubrificantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas e formas de dosagens da invenção incluem, mas, sem limitação, a estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietileno glicol, outros glicóis, ácido esteárico, sulfato lauril sódio, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja. estearato de zinco, oleato de etila, laureato de etila, agar e misturas dos mesmos. Lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, um gel de sílica silóide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), um aerosol coagulado de sílica sintética (comercializada pela Degussa

Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (um produto de dióxido de silício pirogênico vendido pela Cabot Co. de Boston, MA) e misturas dos mesmos. Se usados de qualquer modo, os lubrificantes são tipicamente usados em uma quantidade de menos do que cerca de 1 por cento em peso das composições farmacêuticas ou formas de dosagens nas quais eles são incorporados.

Formas de Dosagens de Liberação Controlada

Os ingredientes ativos da invenção podem ser administrados por meios de liberação controlada ou por dispositivos de liberação que são bem conhecidos por aqueles ordinariamente versados na técnica. Exemplos incluem, mas, sem limitação, àqueles descritos nas Patentes US 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123 e 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 e 5.733.566, cada uma das quais está incorporada aqui neste documento por referência. Tais formas de dosagens podem ser usadas para fornecer liberação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes ativos usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos de camadas múltiplas, micropartículas, liposomas, microesferas ou uma combinação dos mesmos para fornecer o perfil de liberação desejado em proporções variadas. Formulações de liberação controlada apropriadas conhecidas por aqueles de conhecimento comum da técnica, incluindo aqueles descritos aqui neste documento, podem ser prontamente selecionados para uso com os ingredientes ativos da invenção. A invenção assim engloba formas de dosagens unitárias únicas apropriadas para administração oral tais como, mas não limitadas a, tabletes, cápsulas, cápsulas de gel e cápsulas alongadas que são adaptadas para liberação controlada.

Todos os produtos farmacêuticos de liberação controlada tem uma meta comum de aumentar a terapia da droga sobre aquelas alcançadas por suas contra-partes não controladas. Idealmente, o uso de uma preparação de liberação controlada projetada de forma ótima no tratamento médico é caracterizado por um mínimo da substância da droga sendo empregada para curar ou controlar a condição em uma quantidade de tempo mínima. As vantagens de formulações de liberação controlada incluem atividade estendida da droga, freqüência de dosagem reduzida e aumento da aceitação pelo paciente. Além disso, formulações de liberação controlada podem ser usadas para afetar o tempo do início da ação ou outras características , tais como níveis sanguíneos da droga e podem assim afetar a ocorrência de efeitos colaterais (por exemplo, efeitos adversos).

A maioria das formulações de liberação controlada são projetadas para inicialmente liberar uma quantidade de droga (ingrediente ativo) que prontamente produz o efeito terapêutico desejado e gradualmente e continuamente libera outras quantidades da droga para manter este nível de efeito terapêutico ou profilático durante um período estendido de tempo. De forma a manter este nível constante de droga no corpo, a droga deve ser liberada a partir da forma de dosagem a uma taxa que substituirá a quantidade de droga sendo metabolizada e excretada do corpo. A liberação controlada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições incluindo, mas não limitada, ao pH, temperatura, enzimas, água ou outras condições ou compostos fisiológicos.

Formas de Dosagens Parenterais

Formas de dosagens parenterais podem ser administradas a pacientes por várias rotas incluindo, mas não limitadas, a subcutânea, intravenosa (incluindo injeção em dose única), intramuscular e intra-arterial. Por causa a administração delas tipicamente ultrapassa as

defesas naturais dos pacientes contra contaminantes, as formas de dosagens parenterais são preferivelmente estéreis ou capazes de serem esterilizadas antes da administração a um paciente. Exemplos de formas de dosagem parenteral incluem, mas, sem limitação, a soluções prontas para injeção, produtos secos e/ou liofilizados prontos para serem dissolvidos ou suspensos em um veículo farmacologicamente aceitável para injeção (pós reconstituídos), suspensões prontas para injeção e emulsões.

Veículos apropriados que podem ser usados para fornecer formas de dosagens parenterais da invenção são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Exemplos incluem, mas, sem limitação, a: água para injeção USP; veículos aquosos tais como, mas, sem limitação, Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de Dextrose e Cloreto de Sódio e Injeção de Ringer Lactada; veículos miscíveis em água tais como, mas, sem limitação, a álcool etílico, polietileno glicol e polipropileno glicol e veículos não aquosos tais como, mas, sem limitação, a óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, oleato de etila, miristato de isopropila e benzoato de benzila. Compostos que aumentam a solubilidade de um ou mais dos ingredientes ativos revelados aqui neste documento podem também ser incorporados em formas de dosagens parenterais da invenção.

Formas de Dosagens Transdermais

Formas de dosagens transdermais incluem esparadrapos “tipo reservatório” ou “tipo matriz”, os quais podem ser aplicados na pele e usados por um período de tempo específico para permitir a penetração de uma quantidade desejada de ingredientes ativos.

Excipientes apropriados (por exemplo, carreadores e diluentes) e outros materiais que podem ser usados para fornecer formas de

dosagens transdérmicas e tópicas englobados por esta invenção são bem conhecidos por aqueles versados na técnica farmacêutica e dependem do tecido particular ao qual a dada composição farmacêutica ou forma de dosagem será aplicada. Com este fato em mente, excipientes típicos incluem, mas, sem limitação, a água, acetona, etanol, etileno glicol, propileno glicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, óleo mineral e misturas dos mesmos. Dependendo do tecido específico a ser tratado, componentes adicionais podem ser usados antes, em conjunto, ou subsequente ao tratamento com ingredientes ativos da invenção. Por exemplo, intensificadores de penetração podem ser usados para ajudar na liberação dos ingredientes ativos para o tecido. Intensificadores de penetração apropriados incluem, mas, sem limitação, a acetona; vários álcoois tais como etanol, oleíla e tetrahydrofurila; alquil sulfóxidos tais como dimetil sulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietileno glicol; pirrolidonas tais como polivinil pirrolidona; graus Kollidon (Povidona, Polividona); uréia e vários ésteres de açúcares solúveis em água ou insolúveis tais como Tween 80 (polisorbato 80) e Span 60 (monoestearato de sorbitano).

O pH de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem ou do tecido ao qual a composição farmacêutica ou forma de dosagem é aplicada, pode também ser ajustado para aumentar a liberação de um ou mais ingredientes ativos. De modo semelhante, a polaridade de um carreador solvente, sua força iônica ou tonicidade pode ser ajustada para aumentar a liberação. Compostos tais como estearatos podem também ser adicionados à composições farmacêuticas ou formas de dosagens para vantajosamente alterar a hidrofiliabilidade ou lipofiliabilidade de um ou mais ingredientes ativos de forma a aumentar a liberação. A este respeito, estearatos servem como um veículo lipídico para a formulação, como um agente emulsificante ou surfactante e como um aumentador de liberação ou agente aumentar de penetração. Diferentes sais, hidratos e solvatos dos ingredientes ativos podem ser

usados para ainda ajustar as propriedades da composição resultante.

Formas de Dosagens Tópicas

Formas de dosagens tópicas da invenção incluem, mas, sem limitação, a cremes, loções, unguentos, géis, soluções, emulsões, suspensões ou outras formas conhecidas a uma pessoa versada na técnica. Ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4^a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985).

Excipientes apropriados (por exemplo, carreadores e diluentes) e outros materiais que podem ser usados para fornecer formas de dosagens transdérmicas e tópicas englobadas por esta invenção são bem conhecidas por aqueles versados na técnica farmacêutica e dependem do tecido em particular ao qual uma dada composição farmacêutica ou forma de dosagem será aplicada. Com este fato em mente, excipientes típicos incluem, mas, sem limitação, a água, acetona, etanol, etileno glicol, propileno glicol, butano-1,3-diol, isopropil miristato, isopropil palmitato, óleo mineral e misturas dos mesmos.

Dependendo do tecido específico a ser tratado, componentes adicionais podem ser usados ante, em conjunto ou subsequente ao tratamento com ingredientes ativos da invenção. Por exemplo, intensificadores de penetração podem ser usados para ajudar na liberação dos ingredientes ativos ao tecido. Intensificadores de penetração apropriados incluem, mas, sem limitação, a acetona; vários álcoois tais como etanol, oleíla e tetrahydrofurila; alquil sulfóxidos tais como dimetil sulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietileno glicol; pirrolidonas tais como polivinil pirrolidona; graus Kollidon (Povidona, Polividona); uréia e vários ésteres de açúcares solúveis em água ou insolúveis tais como Tween 80 (polisorbato 80) e Span 60 (monoestearato de sorbitano).

Formas de Dosagens pela Mucosa

Formas de dosagem pela mucosa da invenção incluem, mas, sem limitação, soluções oftálmicas, sprays e aerossóis ou outras formas conhecidas por uma pessoa versada na técnica. Ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4^a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Formas de dosagens apropriadas para tratamento dos tecidos da mucosa dentro da cavidade oral podem ser formuladas como enxaguadores bucais ou como géis orais. Em uma modalidade, o aerosol compreende um carreador. Em outra modalidade, o aerosol é livre de carreador.

Os compostos da invenção podem ser também administrados diretamente ao pulmão por inalação. Para administração por inalação, um composto da invenção pode ser convenientemente entregue ao pulmão por um número de dispositivos diferentes. Por exemplo, um Metered Dose Inhaler ("MDI") (Inalador de Dose Medida) que utiliza tubos que contenham um propelente de baixo ponto de ebulição apropriado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás apropriado pode ser usado para liberar um composto diretamente ao pulmão. Dispositivos MDI estão disponíveis de um número de fornecedores tais como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough e Vectura.

Alternativamente, um dispositivo Dry Powder Inhaler (DPI) (Inalador de Pó Seco) pode ser usado para administrar um composto da invenção ao pulmão (Ver, por exemplo, Raleigh e colaboradores, *Proc. Amer. Assoc. Câncer Research Annual Meeting*, 1999, **40**, 397, que é aqui incorporado neste documento por referência). Dispositivos DPI tipicamente usam um mecanismo tal como uma descarga de gás para criar uma nuvem de pó seco dentro de um recipiente, o qual pode então

ser inalado pelo paciente. Dispositivos DPI são também bem conhecidos na técnica e podem ser comprados de um número de vendedores incluindo, por exemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose e Vectura. Uma variação popular é o sistema de dose múltipla DPI ("MDDPI"), que permite a liberação de mais do que uma dose terapêutica. Dispositivos MDDPI estão disponíveis de companhias tais como AstraZeneca, Glaxo-Wellcome, IVAX, Scheirng Plough, SkyePharma e Vectura. Por exemplo, cápsulas e cartuchos de gelatina para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó apropriada tal como lactose ou amido para estes sistemas.

Outro tipo de dispositivo que pode ser usado para liberação o composto da invenção ao pulmão é um dispositivo de spray líquido fornecido, por exemplo, pela Aradigm Corporation. Sistemas de sprays líquidos usam orifícios em bocais extremamente pequenos para aerolisar formulações de droga líquida que podem ser então diretamente inaladas para dentro do pulmão.

Numa modalidade preferida, um dispositivo nebulizador é usado para liberação um composto da invenção ao pulmão. Nebulizadores criam aerossóis a partir de formulações de droga líquida pelo uso, por exemplo, de energia ultra sônica para formar partículas finas que podem ser prontamente inaladas (Ver, por exemplo, Verschoyle e colaboradores, *British J. Câncer*, 1999, **80**, Suppl 2, 96, que é aqui incorporado neste documento por referência). Exemplos de nebulizadores incluem dispositivos fornecidos por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (Ver, Armer e colaboradores, Patente US 5.954.047; van der Linden e colaboradores, Patente US 5.950.619 ; van der Linden e colaboradores, Patente US 5.970.974, que são aqui incorporados por referência aqui neste documento), Aventis e Batelle Pulmonary Therapeutics.

Em uma modalidade preferida particularmente, um dispositivo aerosol eletrohidrodinâmico ("EHD") é usado para liberaçãor compostos da invenção ao pulmão. Dispositivos aerosóis EHD usam energia elétrica para aerolisar soluções de droga líquida ou suspensões (Ver, por exemplo, Noakes e colaboradores, Patente US 4.765.539; 5 Coffee, Patente US 4.962.885; Coffee, aplicação PCT WO 94/12285; Coffee, aplicação PCT WO 94/14543; Coffee, aplicação PCT WO 95/26234; Coffee, aplicação PCT WO 95/26235; Coffee, aplicação PCT WO 95/32807, as quais são aqui incorporadas por referência neste 10 documento). As propriedades eletroquímicas da formulação podem ser parâmetros importantes a otimizar quando libera esta droga para o pulmão com um dispositivo aerosol EHD e tal otimização é rotineiramente efetuada por uma pessoa versada na técnica. Dispositivos aerosóis EHD pode mais eficientemente liberaçãor drogas ao pulmão do 15 que tecnologias de liberação pulmonar existentes. Outros métodos de liberação intrapulmonar de compostos da invenção serão bem conhecidos pelo técnico no assunto e estão dentro do escopo da invenção.

Formulações de droga líquida apropriadas para uso com nebulizadores e dispositivos de spray líquido e dispositivos aerosóis 20 EHD tipicamente incluirão um composto da invenção com um carreador aceitável farmacologicamente. Preferivelmente, o carreador aceitável farmacologicamente é um líquido tal como álcool, água, polietileno glicol ou um perfluorocarbono. Opcionalmente, outro material pode ser adicionado para alterar as propriedades do aerosol da solução ou 25 suspensão do composto. De preferência, este material é líquido tal como um álcool, glicol, poliglicol ou um ácido graxo. Outros métodos de formulação de soluções ou suspensões de drogas líquidas apropriadas para o uso em dispositivos aerosóis são bem conhecidos pro aqueles versados na técnica (Ver, por exemplo, Biesalski, Patente US 5.112.598; 30 Biesalski, 5.556.611, que são aqui incorporadas neste documento por referência). Um composto pode também ser formulado e composições

retais ou vaginais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositórios convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Além das formulações descritas previamente, um composto da invenção pode também ser formulada como uma preparação de armazenamento. Tais formulações de longa ação podem ser administradas pela implantação (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos apropriados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica ou como derivados solúveis dispersos, por exemplo, como um sal solúvel disperso.

Alternativamente, outros sistemas de liberação farmacêuticos podem ser empregados. Liposomas e emulsões são bem conhecidos exemplos de veículos de liberação que podem ser usados para liberação dos compostos da invenção. Certos solventes orgânicos tais como dimetilsulfóxido podem também ser empregados, embora usualmente a um custo de maior toxicidade. Os compostos da invenção podem também ser entregues em um sistema de liberação controlada. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed Eng.*, 1987, **14**, 201; Buchwald e colaboradores, *Surgery*, 1980, **88**, 507; Saudek e colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 1989, **321**, 574). Em outra modalidade, podem ser usados materiais poliméricos (Ver *Medical Applications of Controlled Release*, Langer e Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen e Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol, Chem.*, 1983, **23**, 61; Ver também Levy e colaboradores, *Science*, 1985, **228**, 190; During e colaboradores, *Ann. Neurol.*, 1989, **25**, 351; Howard e colaboradores, 1989, *J. Neurosurg.*, **71**, 105). Ainda noutra modalidade, um sistema de liberação controlada pode ser colocado na proximidade do alvo dos

compostos da invenção, por exemplo, o pulmão, assim requerendo apenas uma fração da dose sistêmica (Ver, por exemplo, Goodson, em *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol 2, pág. 115 (1984)). Outros sistemas de liberação controlada podem ser usados
5 (Ver, por exemplo, Langer, *Science*, 1990, **249**, 1527).

Excipientes apropriados (por exemplo, carreadores e diluentes) e outros materiais que podem ser usados para fornecer formas de dosagens na mucosa englobadas por esta invenção são bem conhecidos por aqueles versados na técnica farmacêutica e dependem do local
10 particular ou método ao qual uma dada composição farmacêutica ou forma de dosagem será administrada. Com este fato em mente, excipientes típicos incluem, mas, sem limitação, água, acetona, etanol, etileno glicol, propileno glicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, óleo mineral e misturas dos mesmos, os quais são não
15 tóxicos e aceitáveis farmacêuticamente. Exemplos de tais ingredientes adicionais são bem conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

O pH de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem ou do tecido ao qual a composição farmacêutica ou forma de dosagem é aplicada pode também ser ajustado para aumentar a liberação de um ou mais ingredientes ativos. De modo semelhante, a polaridade de um carreador solvente, sua força iônica ou tonicidade pode ser ajustada para aumentar a liberação. Compostos tais como
25 estearatos podem também ser adicionados à composições farmacêuticas ou formas de dosagens para vantajosamente alterar a hidrofiliabilidade ou lipofiliabilidade de um ou mais ingredientes ativos de forma a aumentar a liberação. A este respeito, estearatos servem como um veículo lipídico para a formulação, como um agente emulsificante ou surfactante e
30 como um aumentador de liberação ou agente aumentar de penetração. Diferentes sais, hidratos e solvatos dos ingredientes ativos podem ser

usados para ainda ajustar as propriedades da composição resultante.

Kits

A invenção proporciona uma embalagem farmacêutica ou kit que compreende um ou mais recipientes compreendendo uma
5 prodroga da Fórmula I útil para o tratamento ou prevenção da infecção
pro vírus da Hepatite C. Em outras modalidades, a invenção fornece
uma embalagem farmacêutica ou kit compreendendo um ou mais
recipientes compreendendo um composto da invenção útil para o
tratamento ou prevenção de uma infecção por vírus da Hepatite C e um
10 ou mais recipientes compreendendo um agente terapêutico adicional,
incluindo, mas sem limitação, aqueles listados acima, em particular um
agente antiviral, uma interferona, um agente que inibe enzimas virais
ou um agente que inibe replicação viral, preferivelmente o agente
terapêutico adicional é específico para HCV ou demonstra atividade
15 anti-HCV.

A invenção também proporciona uma embalagem farmacêutica ou kit compreendendo um ou mais recipientes compreendendo um
ou mais ingredientes das composições farmacêuticas da invenção.
Opcionalmente associado com tal recipiente(s) pode estar uma nota
20 forma prescrita pro uma agência governamental regulando a fabricação,
uso ou venda dos produtos farmacêuticos ou biológicos, cuja nota
reflete a aprovação da agência pela fabricação, uso ou venda para
administração humana.

Os agentes inventivos podem ser preparados usando rotas
25 de reações e esquemas de sínteses como descrito abaixo, empregando
as técnicas gerais conhecidas na técnica usando materiais de partida
que estão prontamente disponíveis. A síntese de compostos não exem-
plificados de acordo com a invenção pode ser efetuada com sucesso
pelas modificações aparentes àqueles versados na técnica, por exemplo,

pela proteção apropriada de grupos que interferem, pela mudança para outro reagente conhecido na técnica ou por fazer modificações de rotina nas condições de reação. Alternativamente, outras reações reveladas aqui neste documento ou geralmente conhecidas na técnica serão reconhecidas como tendo aplicabilidade na preparação de outros compostos da invenção.

Preparação de Compostos

Nos esquemas de síntese descritos abaixo, a menos que de outra forma indicado todas as temperaturas são fixadas em graus Celsius e todas as partes e percentagens são em peso.

Os reagentes foram comprados de fornecedores comerciais tais como Aldrich Chemical Company ou Lancaster Synthesis Ltd e foram usados sem purificação adicional a menos que de outra forma indicado. Todos os solventes foram comprados de fornecedores comerciais tais como Aldrich, EMD Chemicals ou Fisher e usados como recebidos.

As reações mostradas abaixo foram efetuadas geralmente sob uma pressão positiva de argônio ou nitrogênio a uma temperatura ambiente (a menos que de outra forma afirmado) em solventes anidros e os frascos de reação tapados com septo de borracha para introdução de substratos e reagentes via seringa. O material de vidraria foi seco em estufa e/ou seco por calor.

As reações foram analisadas por TLC e/ou analisadas por LC-MS e terminadas quando julgadas pelo consumo do material de partida. Cromatografia de camada delgada analítica (TLC) foi efetuada em placas de vidro pré-revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄ 0,25 mm (EMD Chemicals) e visualizadas com luz UV (254 nm) e/ou iodo em sílica gel e/ou aquecimento com tingimento TLC tais como ácido etanólico fosfomolibdico, solução ninhidrina, solução de permanganato de

potássio ou solução de sulfato cérico. A cromatografia em camada delgada preparativa (prepTLC) foi efetuada em placas de vidro pré-revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄ 0,25 mm (20 x20 cm, da Thomson Instrument Company) e visualizadas com luz UV (254 nm).

5 Os planejamentos foram tipicamente efetuados dobrando o volume da reação com o solvente da reação ou solvente de extração e então lavando com soluções aquosas indicadas usando 25% em volume do volume de extração a menos que de outra forma indicado. Soluções produto foram secas sobre Na₂SO₄ e/ou MgSO₄ anidro antes da filtração e evaporação dos solventes sob pressão reduzida num evaporador rotatório e anotadas como solventes removidos a vácuo. A cromatografia em coluna foi completada sob pressão positiva usando sílica gel 60 da Merck, 230-400 mesh ou 50-200 mesh de alumina neutra, ISCO Flash-cromatografia usando colunas de sílica gel pré-empacotadas RediSep ou 10 coluna cromatográfica flash Analogix usando colunas pré-empacotadas de sílica gel SuperFlash. Hidrogenólise foi feita a uma pressão indicada nos exemplos ou em pressão ambiente.

Os espectros ¹H-NMR e ¹³C-NMR foram registrados em um instrumento Varian Mercury-VX 400 operando a 400 MHz. Os espectros 20 NMR foram obtidos como soluções CDCl₃ (relatadas em ppm), usando clorofórmio como um padrão de referência (7,27 ppm para o próton e 77,00 ppm para o carbono), CD₃OD (3,4 e 4,8 ppm para os prótons e 49,3 ppm para o carbono), DMSO-*d*₆ (2,49 para o próton) ou internamente tetrametilsilano (0,00 ppm quando apropriado). Outros solventes 25 NMR foram usados quando necessário. Quando foram relatadas multiplicidades de picos, foram usadas as seguintes abreviações: s (singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), m(multiplet), br(broadened), bs(broad singlet), dd(doublet de doublets), dt(doublet de triplets). Constantes de acoplamento, quando dadas, são reportadas em Hertz 30 (Hz).

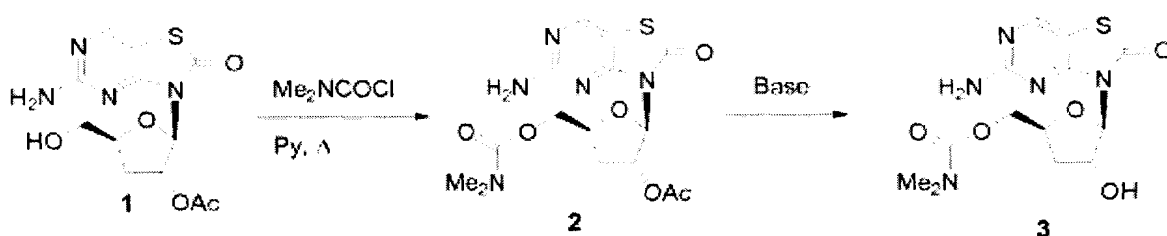
O espectro de infravermelho (IR) foi registrado em um Espectômetro ATR FT-IR como óleos puros ou sólidos e quando dados são reportados em números de onda (cm^{-1}). Os espectros de massa reportados são (+)-ES ou APCI(+) LC/MS conduzidos pelo Departamento de Química Analítica da Anadys Pharmaceuticals Inc. Análises elementares foram conduzidas pela Atlantic Microlab, Inc. em Norcross, GA ou pela NuMega Resonance Labs, Inc. em San Diego, CA. Pontos de fusão (mp) foram determinados em um equipamento capilar aberto e não são corrigidos.

Os caminhos de síntese descritos e procedimentos experimentais utilizam muitas abreviações químicas comuns, 2,2-DMP (2,2-dimetoxipropano), Ac (acetila), ACN (acetonitrila), Aliquat®336 (cloreto de trioctilmetilamônio), Bn (benzil), BnOH (álcool benzílico), Boc (tert-butoxicarbonil), Boc_2O (di-tert-butildicarbonato), Bz (benzoíla), CSI (clorosulfonil isocianato), DAST (dietilaminosulfur trifluoreto), DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DCE (1,2-dicloetano), DCM (diclorometano), DEAD (dietilazodicarboxilato), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (dimetil sulfóxido), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto), Et (etila), EtOAc (acetato de etila), EtOH (etanol), Et_2O (éter dietílico), HATU (O-7-azabenzotriazol-1-ila)-1,1,3,3-tetrametilurônio hexafluorofosfato), HBTU (O-benzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato), HF (fluoreto de hidrogênio), HOAc (ácido acético), HOBT (1-hidroxibenzotriazol hidrato), HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho), iPrOH (álcool isopropílico), IPA (álcool isopropílico), KHMDS (potássio bis(trimetilsilil)amida), $\text{KN}(\text{TMS})_2$ (potássio bis(trimetilsilil)amida), KO^tBu (potássio terc-butóxido), KOH (hidróxido de potássio), LDA (diisopropilamina de lítio), MCPBA (ácido 3-cloroperbenzóico), Me (metila), MeCN (acetonitrila), MeOH (metanol), MTBE (metil terc-butil éter), NaCNBH_3 (cianoborohidreto de sódio), NaH (hidreto de sódio), $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (sódio bis(trimetilsilil)amida), NaOAc

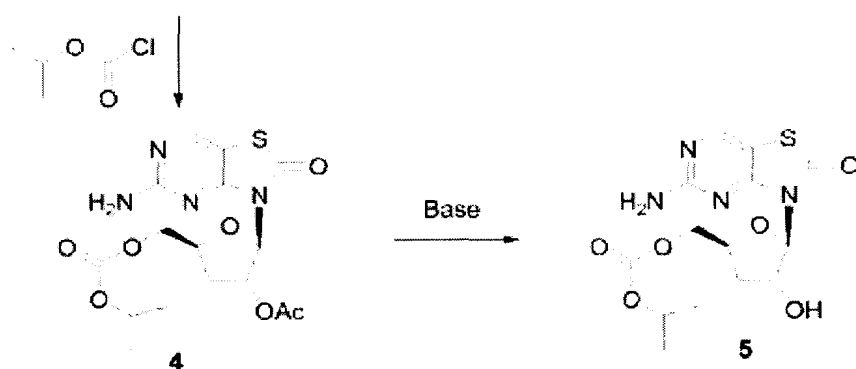
(acetato de sódio), NaOEt (etóxido de sódio), NIS (N-iodosuccinimida), Phe (fenilalanina), PPTS (piridínio p-toluenosulfonato), PS (polímero suportado), Py (piridina), pyBOP ((benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), TFAA (anidrido trifluoroacético), THF (tetrahydrofurano), TLC (cromatografia em camada fina), Tol (toluol), Val (valina) e semelhantes.

Esquema 1

5'-Carbonatos e Carbamatos



10



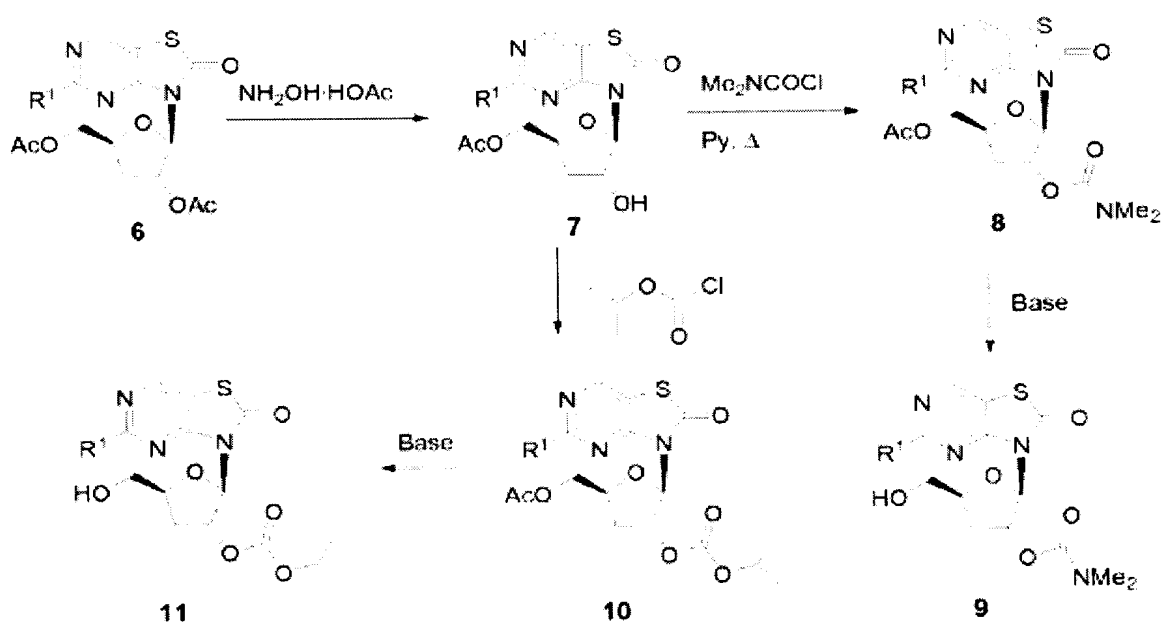
5'-Carbamatos da invenção podem ser preparados como mostrados no Esquema 1. O nucleosídeo **1** pode ser reagido com $\text{ClC(O)NR}^6\text{R}^7$, por exemplo, cloreto de dimetilcarbamoila, para dar o 5'-carbamato desejado **2**. Os acetatos podem também ser removidos pelo

tratamento com base para dar **3**. O nucleosídeo **1** pode também ser reagido com cloreto de isopropilcarbonil para dar o carbonato desejado **4**. Os acetatos em **4** podem ser removidos com base para dar o 5'-carbonato **5**.

5

Esquema 2

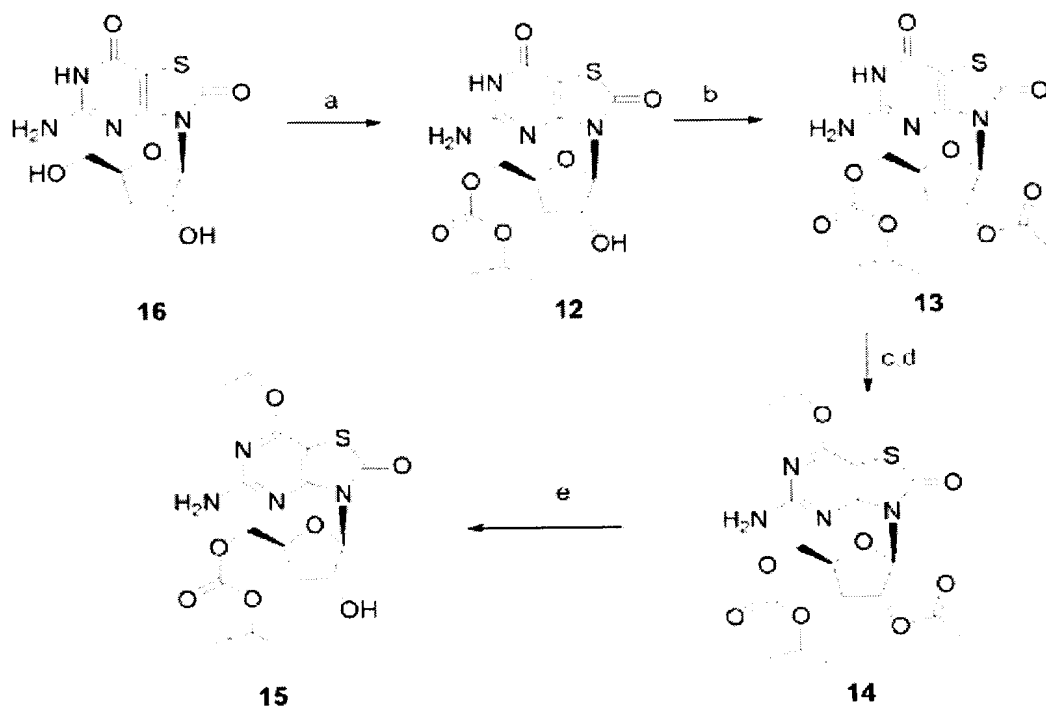
2'-Carbamatos e Carbonatos



2'-Carbonatos e carbamatos podem ser preparados como mostrado no Esquema 2. O nucleosídeo **6** pode ser seletivamente hidrolisado para o composto hidróxi **7**. O álcool **7** pode ser reagido com cloreto de dialquilcarbamoila para dar o 2'-carbamato desejado **8**. Os acetatos em **8** podem ser removidos com base para dar o 2'-carbamato **9**. Ainda, o álcool **7** pode ser reagido com cloreto de isopropilcarbonila para dar o 2'-carbonato desejado **10**. Os acetatos no carbonato **10** podem ser removidos por tratamento com base para dar o 2'-carbonato **11**.

Esquema 3

Preparação de 6-Éter 5'-Carbonatos

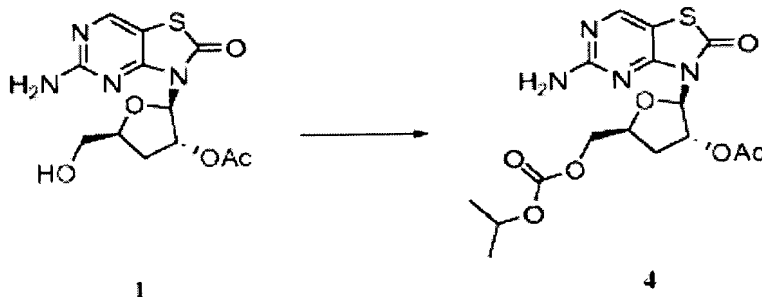


a. *i*-propilcloroformato, Base. b. Anidrido acético, piridina. c. OS-TPPP, THF d. Etanol, DEAD e. base

Como mostrado no Esquema 3, o açúcar dihidróxi pode ser seletivamente reagido com *is*so-propilcloroformato para formar o 5'-carbonato **12** o qual pode ser então acetilado com anidrido acético para formar **13**. A amida é então ativada com polímero suportado trifenilfosfina e subsequente tratada com etanol e DEAD para formar o éter desejado **14**. O acetato pode então ser removido com um tratamento de base para formar o éter **15**.

Exemplo 1

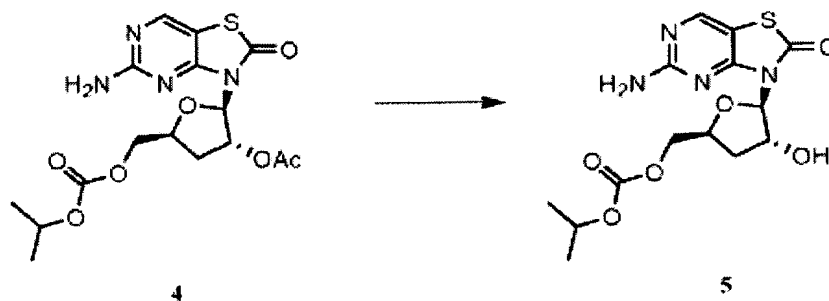
Ácido acético 2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-ila)-5-isopropoxicarboniloximetila-tetrahidro-furan-3-ila éster (**4**)



5 O composto **1** (1,50 g, 4,60 mmol; Ver Publicação Interna-
 cional WO 2006/066080, que é aqui incorporada neste documento por
 referência, pág. 56 (exemplo 3), para a síntese do composto **1**) foi
 dissolvido em piridina (22,5 mL) e resfriado para 0°C. Isopropilclorofor-
 mato (9,66 mL, 1M em tolueno, 9,66 mmol) foi adicionado, via bomba
 10 seringa, durante 45 min causando uma mudança de incolor para um
 rosa-laranja intenso. A reação foi permitida aquecer para a temperatura
 ambiente por 2 h então 0°C por 8 h. A reação aquecida para a tempera-
 tura ambiente então vertida em 500 mL de água gelada. A camada de
 água foi decantada dos precipitados viscosos e pegajosos. O precipitado
 15 foi triturado 2x com DCM. Os sólidos puros foram coletados via filtração
 por sucção, secados em alto vácuo a 45°C para produzir 1,45 g (75%) de
4 como um sólido branco: ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,34 (H,s), 8,34
 (11H,s), 6,90 (2H,s), 5,91 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 5,65 (1H, d, *J* = 7,7 Hz),
 4,71 (1H, septet, *J* = 6,2 Hz), 4,35 – 4,42 (1H, m), 4,28 (1H, dd, *J*₁ = 2,9
 20 Hz, *J*₂ = 11,5 Hz), 4,07 (1H, dd, *J*₁ = 7,8 Hz, *J*₂ = 11,8 Hz), 2,63 – 2,71
 (1H, m), 2,06 – 2,10 (1H, m), 2,06 (3H, s), 1,20 (3H,s), 1,18 (3H,s),
 [M+H]⁺ a *m/z* 412,8. Análise calc'd para C₁₆H₂₀N₄O₇S: C, 46,60; H,4,89;
 N,13,58; S,7,77. Encontrado: C, 46,23; H, 4,90; N, 13,45; S, 7,68.

Exemplo 2

25 Ácido carbônico 5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5d]pirimidin-3-ila)-4-
 hidroxil-tetrahydro-furan-2-ilametil ester isopropil éster (**5**)



5 O composto **4** (0,50 g, 1,21 mmol) foi dissolvido em MeOH (5,0 mL) e TEA (0,51 mL, 3,63 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 48 horas e aquecida a 35°C de 48 a 72 hr. A reação foi removida do aquecimento, concentrada em vácuo, então submetida a cromatografia de flash (0-100% EtOAc-DCM) produ-
 10 zindo 0,298 g (66%) de **5** como um pó branco: ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,33 (1H, s), 6,85 (2H, bs), 5,85 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 5,52 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 4,79 – 4,83 (1H, m), 4,71 (1H, septet, *J* = 6,2 Hz), 4,35 – 4,41 (1H, m), 4,23 (1H, dd, *J*₁ = 3,8 Hz, *J*₂ = 11,9 Hz), 4,06 (1H, dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 11,9 Hz), 2,40 – 2,47 (1H, m), 1,86 – 1,91 (1H, m), 1,20 (3H, d, *J* = 1,4 Hz), 1,19 (3H, d, *J* = 1,4 Hz);), [M+H]⁺ a *m/z* 370,9. Análise
 15 calc'd para C₁₄H₁₈N₄O₆S: C, 45,40; H, 4,90; N, 15,13; S, 8,66. Encontrado: C, 45,07; H, 4,84; N, 14,70; S, 8,51.

Atividade Antiviral dos Compostos

Um certo número de testes pode ser empregado de acordo
 20 com a presente invenção de forma a determinar o grau de atividade antiviral de um composto da invenção tal como cultura de células, animais modelos e administração em sujeitos humanos. Os testes descritos aqui neste documento podem ser usados para testar cresci-
 mento viral durante o tempo para determinar as características de
 25 crescimento de um vírus na presença de um composto da invenção.

Noutra modalidade, um vírus e um composto da invenção são administrados a sujeitos animais suscetíveis de infecção com o

vírus. A incidência, severidade, comprimento, carga de vírus, taxa de mortalidade da infecção, etc. pode ser comparados com a incidência, severidade, comprimento, carga de vírus, taxa de mortalidade da infecção, etc. observadas quando sujeitos são administrados com o vírus somente (na ausência de um composto da invenção). A atividade antivírus do composto da invenção é demonstrada pelo decréscimo da incidência, severidade, comprimento, carga de vírus, taxa de mortalidade da infecção, etc. na presença do composto da invenção. Numa modalidade específica, o vírus e o composto da invenção são administrados a um sujeito animal ao mesmo tempo. Em outra modalidade específica, o vírus é administrado a um sujeito animal antes do composto da invenção. Em outra modalidade específica, o composto da invenção é administrado ao sujeito animal antes do vírus.

Em outra modalidade, a taxa de crescimento do vírus pode ser testada pela amostragem de amostras de fluidos biológicos/clínicas (por exemplo, aspiração nasal, esfregão na garganta, observação, lavagem bronco-alveolar, urina, saliva, sangue ou soro) de sujeitos humanos ou animais em múltiplos pontos no tempo pós-infecção seja na presença ou ausência de um composto da invenção e medindo os níveis do vírus. Em modalidades específicas, a taxa de crescimento de um vírus é testada ao acessar a presença do vírus em uma amostra após crescimento em cultura de células, crescimento em um meio de crescimento permitido ou crescimento em sujeito usando qualquer método bem conhecido na técnica, por exemplo, mas sem limitação a, teste de imunidade (por exemplo, ELISA; para discussão em relação ao ELISA Ver, por exemplo, Ausubel e colaboradores, eds. 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York em 11.2.1), coloração com imunofluorescência ou análise imunoblot usando um anticorpo que reconhece imuno-especificamente o vírus a ser testado ou detecção de um ácido nucléico específico do vírus (por exemplo, pela Southern blot ou análise RT-PCR etc.).

Em uma modalidade específica, titulação viral pode ser determinada pela obtenção de amostras de fluidos biológicos/clínicas de células infectadas ou um sujeito infectado, preparação de uma diluição serial da amostra e infecção de uma monocamada de células que são suscetíveis a infecção com o vírus (por exemplo, células primárias, linhagens de células transformadas, amostras dos tecidos do paciente, etc.) em uma diluição do vírus que permita a emergência de placas únicas. As placas podem então ser contadas e a titulação viral expressa como unidades de formação de placas por milímetro da amostra.

Em uma modalidade específica, a taxa de crescimento de um vírus em um sujeito pode ser estimada pela titulação de anticorpos contra o vírus no sujeito. A titulação de soro de anticorpos pode ser determinada por qualquer método bem conhecido na técnica, por exemplo, mas sem limitação, a quantidade de anticorpo ou fragmento de anticorpo em amostras de soro pode ser quantificada, por exemplo, por ELISA. Além disso, a atividade *in vivo* de um composto da Fórmula I pode ser determinada ao diretamente administrar o composto a um animal teste, coleta dos fluidos biológicos (por exemplo, aspiração nasal, esfregão na garganta, observação, lavagem broncoalveolar, urina, saliva, sangue ou soro) e testar o fluido para a atividade anti-vírus.

Em modalidades onde amostras a serem testadas para os níveis de vírus são amostras de fluidos biológicos/clínicas (por exemplo, aspiração nasal, esfregão na garganta, observação, lavagem broncoalveolar, urina, saliva, sangue ou soro), as amostras podem ou não conter células intactas. Amostras de sujeitos contendo células intactas podem ser diretamente processadas, enquanto isolados sem células intactas podem ou não ser primeiro posta em cultura em uma linhagem de células permissivas (por exemplo, células primárias, linhagens de células transformadas, amostra de tecidos de paciente, etc) ou meio de crescimento (por exemplo, LB caldo/agar, YT caldo/agar, sangue agar, etc). Suspensões de células podem ser separadas por centrifugação a,

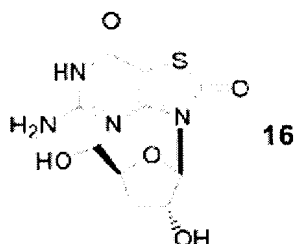
por exemplo, 300x g pr 5 minutos na temperatura ambiente, seguido por uma lavagem PBS, pH 7,4 (livre de Ca^{++} e Mg^{++}) sob as mesmas condições. As pelotas de célula podem ser resuspensas em um volume pequeno de PBS para análise. Isolados clínicos primários contendo células intactas podem ser misturados com PBS e centrifugados a 300x g por 5 minutos na temperatura ambiente. Muco é removido da interface com uma ponta de pipeta estéril e as pelotas de célula podem ser lavadas uma vez mais com PBS sob as mesmas condições. As pelotas podem então ser re-suspensas em um pequeno volume de PBS para análise.

Em outra modalidade, um composto da invenção é administrado a um sujeito humano infectado com um vírus. A incidência, severidade, comprimento, carga de vírus, taxa de mortalidade da infecção, etc. observado em sujeitos humanos infectados com um vírus na ausência de um composto da invenção ou em presença de um placebo. A atividade anti-vírus do composto da invenção é demonstrada por um decréscimo da incidência, severidade, comprimento, carga de vírus, taxa de mortalidade da infecção, etc. na presença do composto da invenção. Qualquer método conhecido na técnica pode ser usado para determinar a atividade antiviral em um sujeito tal como aqueles descritos previamente.

Além disso, a atividade *in vivo* de uma prodroga da Fórmula I pode ser determinada ao diretamente administrar o composto a um sujeito animal ou humano, coleta de amostra de fluidos biológicos/clínicas (por exemplo, aspiração nasal, esfregão na garganta, observação, lavagem bronco-alveolar, urina, saliva, sangue ou soro) e testar as amostras de fluidos biológicos/clínicas para a atividade antiviral (por exemplo, pela adição de células em culturas na presença do vírus).

As prodrogas da Fórmula I da presente invenção devem ser metabolizadas para 5-amino-3-(3'-deoxi- β -d-ribofuranosil)-tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**16**) para servirem como pro-drogas efetivas.

5



Os hepatócitos frequentemente são usados para acessar o grau ao qual um composto pode ser transformado no corpo de um animal e é sabido que tais transformações podem variar com hepatócitos de espécies diferentes de um modo que reflete o metabolismo no animal inteiro. Ver Seddon T. e colaboradores, *Biochem Pharmacol.*, **38**(10), 1657-65 (1989).

Foi efetuado um estudo para avaliar a estabilidade metabólica dos compostos **4** e **5** da Fórmula I na presença de hepatócitos de macaco cinomolgus frescos e monitorar a formação de 5-amino-3-(3'-deoxi- β -d-ribofuranosil)-tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**16**) (Ver publicação internacional WO 2006/066080, que é aqui incorporada neste documento por referência, pág, 109, (síntese do mesmo, Exemplo 40) e pág 137 (produção de IFN- α)). Para comparação, a estabilidade metabólica do famciclovir foi também acessada.

Preparação da Suspensão

de Hepatócito Fresco

A suspensão de hepatócito de macaco cinomolgus fresco foi comprada de CellzDirect (Tucson, AZ). O tampão Krebs-Henseleit (KHB) foi comprado da Sigma (St. Louis, MO).

25

A suspensão de hepatócito de macaco cinomolgus foi preparada a partir de hepatócitos de macaco cinomolgus frescos em KBH a uma concentração de 1,25 molhões de células/mL. A concentração de incubação final (após a adição do artigo teste) foi 1,0 milhões de células/mL.

Preparação de Soluções Reservas

Soluções reservas de DMSO de **4** e **5** (10mM) foram preparadas como a seguir:

COMPOSTO	4	5
PESO MOLECULAR:	412,42	370,38
PUREZA:	98%	99%
PESO (MG):	1,55	2,07
DMSO (μL):	368,3	553,3

10

Incubações

Foram preparadas suspensões de reação em tubos removíveis de 96 poços, cada um contendo 320 μ L de suspensão de hepatócito de macaco cinomolgus fresco a uma densidade de 1,25 milhões de células por mL e 40 μ L de KBH. As misturas acima foram pré-incubadas abertas a 37°C, 95% de umidade e 5% de CO₂ por 30 minutos. As reações foram iniciadas pela adição de 40 μ L do artigo teste a uma concentração de 10x a cada tubo para alcançar as concentrações finais de 50 μ M para os artigos testes e 1 milhão/ mL de densidade de células. A suspensão da reação em cada tubo foi misturada pela inversão do tubo diversas vezes. Os tubos foram incubados a 37°C sob 95% de umidade e 5% de 3 CO₂.

Preparação de Amostras para Análise

Em períodos de tempo pré-determinados, as reações foram terminadas pela transferência de uma alíquota de 50 μL da suspensão da reação em uma placa de 96 poços contendo 150 μL da solução de parada por poço. A composição da solução de parada foi a seguinte:
5 acetonitrila contendo 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de nebularina como um padrão interno e 0,1% de ácido fórmico.

As curvas de calibração foram preparadas do seguinte modo: Para 80 μL de suspensão de célula (a uma densidade de célula de 1,25 milhões/ mL), 10 μL de KBH e 10 μL da concentração apropriada do composto em KBH foram adicionados. Após mistura, 50 μL de cada
10 suspensão foi imediatamente transferido para 150 μL da solução de parada em uma placa de 96 poços.

Todas as amostras paradas foram mantidas em gelo molhado até que elas fossem processadas para análise. Elas foram então
15 misturadas usando um Vortexer Multi-Tubo de topo de bancada (VWR Scientific Products) por aproximadamente 30 segundos e centrifugadas a 4.000 rpm (3.220 rcf) por 10 minutos a 4°C. O sobrenadante limpo (100 μL) foi transferido para dentro de um poço profundo limpo em placa de 96 poços, evaporado até a secagem sob nitrogênio, reconstituída em 100 μL de 95:5 água:acetonitrila e analisada quanto a forma
20 original e metabólitos do artigo teste usando um método apropriado LC/MS/MS.

Bioanálise

Os compostos foram quantificados em um instrumento API3000
25 LC/MS/MS no modo ESI-Positivo MRM. Um resumo dos resultados da degradação da prodroga e geração do produto é dado na Tabela 1.

Tabela 1

**Concentração do Produto Metabolizado Formado em
Hepatócitos de Macaco Cinomolgus após 2 h. de Incubação
de 50 μ M de uma Prodroga da Fórmula I**

Composto de Fórmula I	Produto Metaboli- zado	Concentração do Produto (μM)
4	16	19,4
5	16	31,5
Famciclovir	Penciclovir	15,5

5 Em hepatócitos de macaco cinomolgus frescos os compostos **4** e **5** são metabolizados para produzir o correspondente 6-oxi metabólito **16** e famciclovir produz penciclovir.

Experimentos em Animais PK

10 O acesso à capacidade dos compostos da presente invenção de liberarem o composto original para a circulação sistêmica após dosagem oral foi acessada por métodos bem conhecidos na técnica. Cada composto teste pode ser formulado dentro de uma solução para dosagem oral pela dissolução do composto seja em tampão aquoso tal como PBS em pH 3 ou pH 7, em uma solução de 100% de propileno glicol ou em
15 uma solução contendo um solubilizante tal como Cremophor EL, Tween 80 ou PEG400. A solução do composto é dosada por alimentação forçada a macacos cinomolgus, geralmente usando um grupo de quatro animais para cada experimento. Amostras de plasma são coletadas dos
20 animais em diversos períodos de tempo (usualmente, de 6 a 12 períodos de tempo foram usados) dentro de 24 horas. As amostras de plasma são resfriadas rapidamente após coleta e então cultivadas imediatamente antes da preparação da amostra para bioanálise.

Bioanálise

Uma alíquota (usualmente 50 μ L) de cada amostra coletada nos estudos de animal PK ou estudos *in vitro* é parada com acetonitrila (3:1 razão acetonitrila para plasma) contendo um padrão interno (usualmente, nebularina). A suspensão é centrifugada a 14.000 rpm por 5-10 min. Uma alíquota do sobrenadante resultante é transferida para um vaso limpo e seco com nitrogênio. A amostra seca é reconstituída e submetida a análise por LC-MS/MS com detecção de MRM (monitoramento de reações múltiplas).

Os padrões de calibração são preparados por diluição serial de um padrão concentrado inicial do analito seja com plasma animal ou meio de cultura de célula. Padrões de calibração são preparados para análise LC-MS/MS como descrito acima para amostras de animal PK. A análise LC-MS/MS é efetuada em um modo de batelada com uma curva de calibração combinada com pelo menos dois conjuntos de padrões de calibração, postas juntas as amostras de estudo. Um traço LC-MS/MS para ambos o analito e o padrão interno é integrado e a razão das áreas de seus picos é usada para calcular a resposta relativa de analito em ambos as amostras de estudo e os padrões de calibração. As curvas de calibração são obtidas pelo ajuste das respostas e concentrações padrões dos padrões de calibração à equação mais simples (isto é, linear ou quadrática), com o mais simples fator ponderal (isto é, nenhum, $1/x$ ou $1/x^2$). A aceitação das curvas de calibração é baseada na precisão das concentrações dos padrões calculadas de volta. Um padrão é aceito se a precisão está dentro de 15% para todos os padrões, exceto para o limite inferior da quantificação para o qual 20% é aplicado. A curva de calibração ajustada é usada para calcular a quantidade de analito nas amostras. A faixa dinâmica útil da curva de calibração é 1-5 ng/mL para 2.000-10.000 ng/mL.

Cálculos PK

O perfil concentração-tempo no plasma do composto original após administração oral de uma dose conhecida do composto foi usado para calcular uma AUC (área sob a curva) do **16** na circulação sistêmica. A AUC é normalizada de acordo com o teor teórico de **16** baseado no peso molecular.

Indução IFN- α a Partir de

Células Mononucleares do Sangue Periféricas

Células mononucleares do sangue periféricas (PBMCs) são preparadas por métodos padrões a partir de sangue humano e são primariamente compreendidas de monócitos, células NK, células dendríticas circulantes e ambas células T e B. Resumidamente, elas são purificadas pela centrifugação de gradiente de densidade a partir de uma camada leucocitária ("buffy coat"), a qual é o componente do sangue inteiro que contém leucócitos e plaquetas. De fato, camadas leucocitárias são preparados pela centrifugação de todo o sangue e isolamento da camada de creme fino colorido entre a camada de plasma superior e a porção da célula vermelha do sangue inferior da mistura separada.

Purificação do PBMC

Camadas leucocitárias doadoras coletadas frescas são obtidas do banco de sangue de San Diego. Os PBMCs são isolados das camadas leucocitárias usando gradiente histopaque-1077 (Sigma), essencialmente como descrito no protocolo do fabricante. Camadas leucocitárias são transferidas em tubos centrífugos de 50 mL e PBS é adicionado a um volume total de 35 mL. A seguir 10 mL de histopaque-1077 foi respousado no fundo de cada tubo, o qual é então centrifugado a 259x g por 30 minutos na temperatura ambiente sem parada em uma centrífuga 5804 R (Eppendorf). O nível PBS de topo de cada tubo é removido e descartado e a camada leucocitária transferida para um

tubo novo. O volume total é completado para 50 mL com PBS e os tubos foram então centrifugados por 10 minutos a 259x g na temperatura ambiente. As células foram lavadas Além disso por 3 vezes com PBS desta maneira.

5 A pelota de célula (PBMC) é, então, suspensa novamente em meio completo de 30-40 mL (RPMI). Os PBMCs são semeados ou a 2,5 ou 7,5 x 10⁶ células/mL em meio completo (semeaduras de 1x e 3x , respectivamente) e permitidas descansar durante a noite antes da exposição do composto por 24 horas. As células e meio são então
10 coletados, centrifugados por 5 minutos a 735x g em um microfuga 5415 C (Eppendorf) na temperatura ambiente e o sobrenadante analisado por IFN- α ELISA.

A capacidade das prodrogas da Fórmula I para demonstrar características de liberação oral favoráveis e para induzir respostas
15 imunes quando administradas pro uma rota selecionada pode ser comparada com os resultados de experimentos similares com compostos descritos na literatura. Aqui incorporados por referência em suas totalidades estão as Patentes US 5.041.426 e 4.880.784 e aplicação das Patentes US 10/861.430 (Publicação da Aplicação da Patente US
20 2005/0070556) e 11/304.691, depositada em 16 de dezembro de 2005, a qual revela, *inter alia*, indução de INF- α da isatoribina.

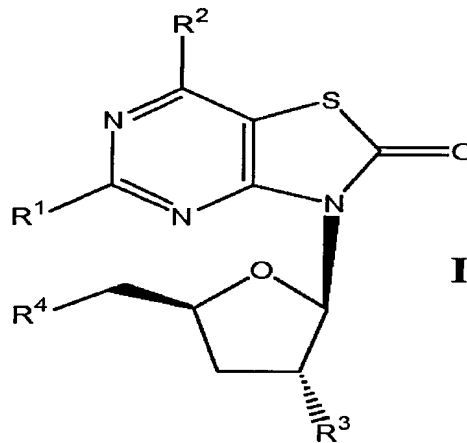
Deve ficar entendido que a descrição precedente é exemplificativa e explanatória em sua natureza e pretende ilustrar a invenção e suas modalidades preferidas. Através da rotina da experimentação, o
25 técnico no assunto reconhecerá modificações aparentes e variações que podem ser feitas sem fugir do espírito da invenção. Assim, pretende-se que a invenção seja definida não pela descrição acima, mas pelas Reivindicações seguintes e seus equivalentes.

**“Composto, Composição Farmacêutica e Métodos de Modulação das
Atividades Imuno da Citocina, de Tratamento de Infecção de Vírus
da Hepatite C em Paciente e de Tratamento de Desordem de
Proliferação Relacionada em Mamífero Carecido do Mesmo”**

5

Reivindicações

1 – Composto, caracterizado por que é da Fórmula I



em que

R¹ é NH² ou -NCH=NR⁶R⁷,

10 R² é H, OH ou -OR⁵,

R³ é OH, -OC(O)C₁-C₁₈alquil, -OCO₂R⁵, -OC(O)NR⁶R⁷ ou um racêmico,
L-, ou um grupo de aminoácido D -OC(O)CHR⁸NHR⁹,

R⁴ é OH, -OC(O)C₁-C₁₈alquil, -OCO₂R⁵, -OC(O)NR⁶R⁷ ou um racêmico,
L-, ou grupo de aminoácido D -OC(O)CHR⁸NHR⁹,

15 R⁵ é -C₁ - C₇alquil,

R⁶ e R⁷ são independentemente -C₁-C₇alquil ou junto com átomo de nitrogênio a que estão fixados formam um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros,

R⁸ é H ou -C₁ de C₇alquil,

5 R⁹ é H, -C₁ - C₇alquil, -C(O)R⁵, ou -CO₂R⁵,

em que

pelo menos um de R³ ou R⁴ é -OCO₂R⁵, -OC(O)NR⁶R⁷ ou um racêmico, L-, ou grupo de aminoácido D -OC(O)CHR⁸NHR⁹,

em que o alquil acima é opcionalmente substituído por 1-4 substituintes selecionados a partir de

hidrogênio,

alquilamina,

amino,

aril, cicloalquil, heterociclil,

15 C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ hidroxialquil, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquilamina, C₁-C₆ dialquilamina, C₂-C₆ alquenil ou C₂-C₆ alquinil, em que cada um pode ser interrompido por um ou mais hetero átomos,

carboxil,

20 ciano,

halo,

hidroxi,

mercapto,

oxo,

tioalquil,

5 -C(O)₂-(C₁-C₆alquil, -C(O)₂-(aril), -C(O)₂-(cicloalquil), -C(O)₂-(heterociclil),
 -O-(C₁-C₆ haloalquil), -O-aril, -O-heterociclil, -NHC(O)-(C₁-C₆ alquil),
 -NHC(O)-(C₁-C₆ alquenil), -NHC(O)-(aril), -NHC(O)-(cicloalquil), -NHC(O)-
 (heterociclil), -NHS(O)₂-(C₁-C₆alquil), -NHS(O)₂-(aril), -NHS(O)₂-
 (cicloalquil) e -NHS(O)₂-(heterociclil), em que cada dos substituintes
 10 selecionados a partir de

amino,

C₁-C₆ alquilamina, C₁-C₆ dialquilamina,

15 C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquenil, C₁-C₆hidroxil e
 C₁-C₆ hidroxialquil, cada um opcionalmente substituído
 por

ciano,

halo e

nitro

20 ou um sal de farmaceuticamente aceitável, hidrato ou um estereoisôme-
 ro do mesmo.

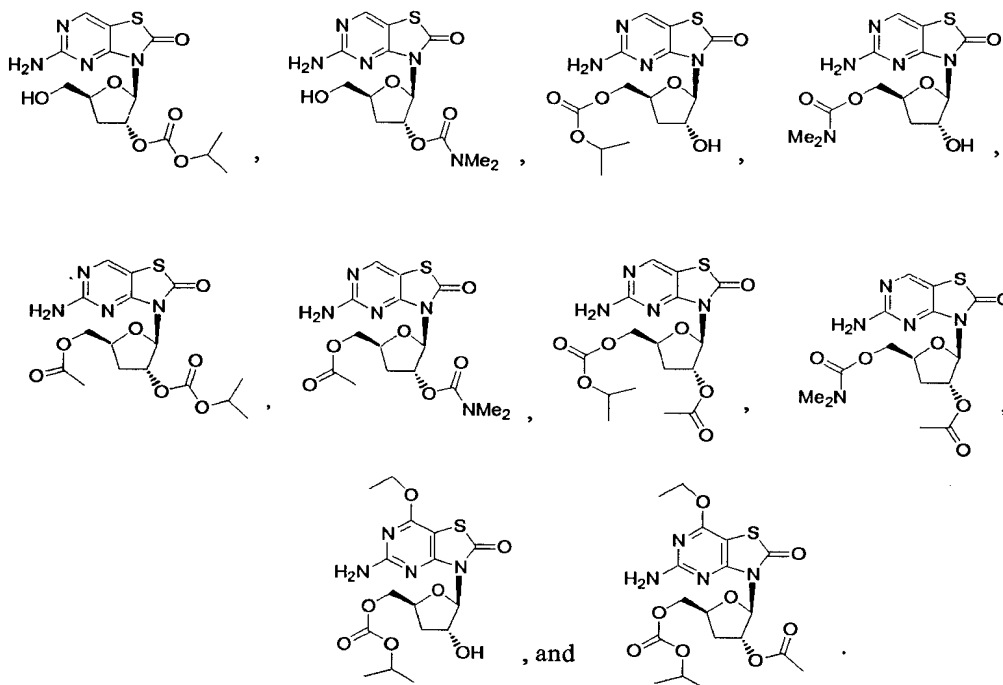
2 – Composto, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que
 R¹ é NH₂.

3 – Composto, de acordo com a Reivindicação 2, **caracterizado** por que
 R² é H ou OH.

4 - Composto, de acordo com a Reivindicação 3, **caracterizado** por que R^3 é $-\text{OCO}_2R^5$ ou $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6R^7$ e R^4 é OH, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_{18}$ alquil, $-\text{OCO}_2R^5$ ou $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6R^7$.

5 - Composto, de acordo com a Reivindicação 3, **caracterizado** por que R^4 é $-\text{OCO}_2R^5$ ou $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6R^7$ e R^3 é OH, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_{18}$ alquil, $-\text{OCO}_2R^5$ ou $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6R^7$.

6 - Composto, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que é selecionado a partir de



10 7 - Composição Farmacêutica, **caracterizada** por que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto de acordo com a Reivindicação 1.

8 - Método de Modulação das Atividades Imuno da Citocina em Paciente, **caracterizado** por que compreende:

profilaticamente efetiva de um composto da Reivindicação 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos.

9 - Método de Tratamento de Infecção de Vírus da Hepatite C em Paciente, caracterizado por que compreende:

5 administrar ao paciente uma quantidade terapêutica ou profilaticamente efetiva de um composto da Reivindicação 1.

10 - Método de Tratamento de Desordem de Proliferação Relacionada em Mamífero Carecido do Mesmo, caracterizado por que compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da Reivindicação 1.

11 - Método de Tratamento de Desordem de Proliferação Relacionada em Mamífero Carecido do Mesmo, de acordo com a Reivindicação 10, **caracterizado** por que a desordem é o crescimento anormal de células.

15 **12 - Método de Tratamento de Desordem de Proliferação Relacionada em Mamífero Carecido do Mesmo**, de acordo com a Reivindicação 10, **caracterizado** por que a desordem é câncer.

**“Composto, Composição Farmacêutica e Métodos de Modulação das
Atividades Imuno da Citocina, de Tratamento de Infecção de Vírus
da Hepatite C em Paciente e de Tratamento de Desordem de
Proliferação Relacionada em Mamífero Carecido do Mesmo”**

5

Resumo

A invenção é direcionada para prodrogas de 5-amino-3-(3'-deoxi- β -D-ribofuranosil)tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona, cujo composto pai metabolizado tem atividade imunomoduladora. A invenção relaciona-se também com o uso terapêutico dessas prodrogas e composições farmacêuticas das mesmas no tratamento de estados de doença
10 associados ao crescimento de célula anormal, tais como câncer.