



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019013017-9 A2



(22) Data do Depósito: 20/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 14/01/2020

(54) Título: COMPOSTOS DE ÉSTER ALIFÁTICO ANTIVIRAL DE TENOFOVIR OU SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07F 9/6561; A61K 31/675; A61P 31/18.

(30) Prioridade Unionista: 19/10/2017 US 62/574,493; 22/12/2016 US 62/437,753.

(71) Depositante(es): MERCK SHARP & DOHME CORP.; IDENIX PHARMACEUTICALS LLC.

(72) Inventor(es): IZAAT RAHEEM; JEAN-LAURET PAPARIN; HOUCINE RAHALI; DANIEL DA COSTA; DAVID DUKHAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2017067470 de 20/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/119013 de 28/06/2018

(85) Data da Fase Nacional: 21/06/2019

(57) Resumo: Compostos da Fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são úteis para a inibição da transcriptase reversa do HIV. Os compostos também podem ser úteis para a profilaxia ou tratamento de infecção por HIV e na profilaxia, atraso no início, ou progressão e tratamento de AIDS. Os compostos e seus sais podem ser utilizados como ingredientes em composições farmacêuticas, opcionalmente, em combinação com outros agentes antivirais, imunomoduladores, antibióticos ou vacinas.

**COMPOSTOS DE ÉSTER ALIFÁTICO ANTIVIRAL DE TENOFOVIR OU SAIS
FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS**

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

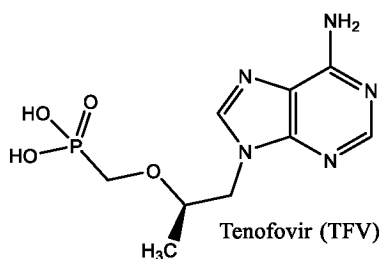
[001] O retrovírus designado vírus da imunodeficiência humana (HIV), particularmente as cepas conhecidas como HIV tipo-1 (HIV-1) e tipo-2 (HIV-2), foram etiológicamente ligados à doença imunossupressora conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os indivíduos soropositivos para o HIV são inicialmente assintomáticos, mas tipicamente desenvolvem um complexo relacionado à AIDS (ARC) seguido por AIDS. Os indivíduos afetados exibem imunossupressão severa, o que os torna altamente suscetíveis a infecções oportunistas debilitantes e, por fim, fatais. A replicação do HIV por uma célula hospedeira requer a integração do genoma viral no DNA da célula hospedeira. Visto que o HIV é um retrovírus, o ciclo de replicação do HIV requer a transcrição do genoma do RNA viral em DNA através de uma enzima conhecida como transcriptase reversa (RT).

[002] A transcriptase reversa tem três funções enzimáticas conhecidas: a enzima atua como uma DNA polimerase dependente de RNA, como uma ribonuclease, e como uma DNA polimerase dependente de DNA. Neste papel como uma DNA polimerase dependente de RNA, a RT transcreve uma cópia de DNA de fita simples do RNA viral. Como uma ribonuclease, o RT destrói o RNA viral original e libera o DNA produzido apenas a partir do RNA original. Durante o processo de polimerização dependente de RNA viral, atividade de ribonuclease da RT é necessária para remover o RNA e deixar o trato de polipurina preservado para a iniciação da polimerização dependente de DNA. Como uma DNA polimerase dependente de DNA, a RT faz uma segunda fita de DNA complementar utilizando a primeira fita de DNA como um molde. As duas fitas

formam um DNA de fita dupla, que está integrado no genoma da célula hospedeira pela integrase do HIV.

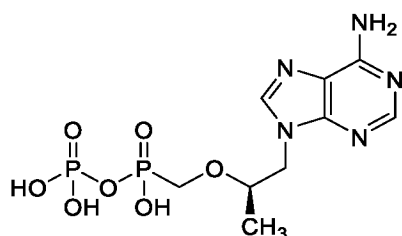
[003] É conhecido que os compostos que inibem as funções enzimáticas da RT do HIV inibirão a replicação do HIV em células infectadas. Estes compostos são úteis no tratamento de infecção por HIV em humanos. As classes de inibidores da RT incluem inibidores não nucleosídeos da RT competitivos de sítio ativo (NNRTIs), tais como efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirina (ETR) e rilpivirina (RPV), e inibidores da RT de sítio ativo que incluem inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NsRTIs) e inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (NtRTIs), coletivamente referidos como NRTIs. Exemplos de NsRTIs incluem 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesóxi-inosina (ddI), 2',3'-didesoxicitidina (ddC), 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T), 2',3'-didesóxi-3'-tiacitidina (3TC), abacavir, emtricitabina e 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA) que também são conhecidos como um inibidor nucleosídeo de translocação da transcriptase reversa. Exemplos de NtRTIs incluem tenofovir (TFV, também conhecido como PMPA, 9-(2-fosfonil-metoxipropil)adenina), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®, Patente US N^{os} 5977089, 5935946) e tenofovir alafenamida fumarato (Patente US N^{os} 7390791, 8.754.065).

[004] O TFV pertence a uma classe de agentes anti-retrovirais do HIV (ARV) conhecidos como inibidores nucleotídeos análogos da transcriptase reversa (NRTIs). Tenofovir é um mono-fosfonato:

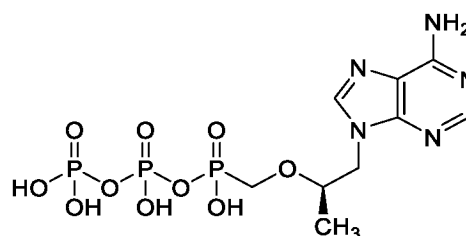


[005] Após ser absorvido pelas células, o TFV é primeiro convertido a

tenofovir-monofosfato (TFV-MP) por adenosina monofosfato cinase e depois a tenofovir-difosfato antiviral ativo (TFV-DP) por difosfato cinase de 5'-nucleosídeo.



Tenofovir-monofosfato (TFV-MP)



Tenofovir-difosfato (TFV-DP)

[006] TFV-DP inibe síntese de DNA do HIV por competição com o substrato natural, desoxiadenosina trifosfato, para a incorporação na fita de DNA complementar por transcriptase reversa do HIV; após a incorporação, TFV atua como um terminador de cadeia devido a falta de um grupo 3'-hidroxila que é necessário para adição do próximo nucleotídeo. TFV tem deficiente permeabilidade celular e, assim, tem uma biodisponibilidade limitada. Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) é aprovado para tratar infecção por HIV e é comercializado por Gilead sob o nome comercial VIREAD™. O pró-fármaco disoproxil melhora a permeabilidade e absorção celular depois da dosagem oral, com a pró-porção sendo clivada rapidamente depois da absorção para fornecer o TFV precursor. Como um resultado, o nível circulante de TFV é muito mais alto do que o de TDF. Tenofovir alafenamida fumarato (TAF) é correntemente aprovado pela USFDA como um ingrediente ativo em combinação com ARVs adicionais para tratar infecção por HIV nos produtos farmacêuticos GENVOYA®, ODEFSEY® e DESCOVY®.

[007] Embora cada um dos fármacos anteriores seja eficaz em tratar a infecção por HIV e AIDS, permanece uma necessidade de desenvolver fármacos antivirais do HIV adicionais incluindo inibidores da RT adicionais. Um problema particular é o desenvolvimento de cepas mutantes de HIV que são resistentes

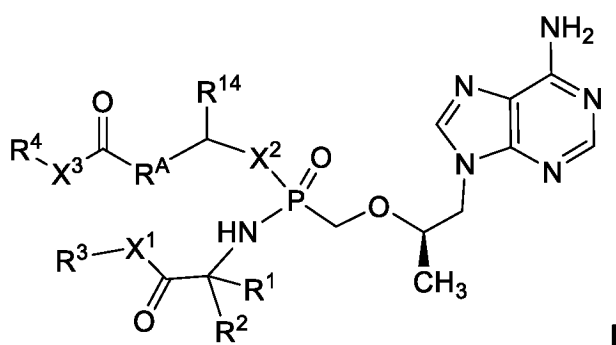
aos inibidores conhecidos. A utilização de inibidores da RT para tratar AIDS frequentemente leva aos vírus que são menos sensíveis aos inibidores. Esta resistência é tipicamente o resultado de mutações que ocorrem no segmento da transcriptase reversa do gene pol. A utilização continuada de compostos antivirais para prevenir a infecção por HIV resultará inevitavelmente na emergência de novas cepas resistentes de HIV. Consequentemente, existe uma necessidade particular para novos inibidores da RT que são eficazes contra cepas mutantes de HIV.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção é dirigida a pró-fármacos de éster alifático de tenofovir e sua utilização na inibição de transcriptase reversa de nucleotídeo. Além da utilização dos ditos compostos na inibição da transcriptase reversa do HIV, a invenção também é dirigida à utilização dos ditos compostos para profilaxia de infecção por HIV, o tratamento de infecção por HIV, e a profilaxia, tratamento e/ou atraso no início ou progressão da AIDS e/ou ARC.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[009] A presente invenção é dirigida a compostos da Fórmula estrutural I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

X^1 é -O- ou -S-;

X^2 é -O- ou -S-;

X^3 é -O- ou -S-;

R^1 é (a) -alquila C_{1-4} , (b) -alquila C_{1-4} substituída com -OH, -SH, -SCH₃, -NH₂, -

NH-C(=NH)-NH₂, (c) -CH₂-fenila, (d) -CH₂-fenol, (e) -(CH₂)₁₋₂-COOH, (f) -(CH₂)₁₋₂-CONH₂, (g) -CH₂-1*H*-indol, (h) -CH₂-imidazol, (i) arila (por exemplo, mas não limitada a fenila ou naftila) ou (j) heteroarila (por exemplo, mas não limitada a piridina);

R² é (a) -alquila C₁₋₄, (b) -alquila C₁₋₄ substituída com -OH, -SH, -SCH₃, -NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, (c) -CH₂-fenila, (d) -CH₂-fenol, (e) -(CH₂)₁₋₂-COOH, (f) -(CH₂)₁₋₂-CONH₂, (g) -CH₂-1*H*-indol, (h) -CH₂-imidazol, (i) arila (por exemplo, mas não limitada a fenila ou naftila) ou (j) heteroarila (por exemplo, mas não limitada a piridina);

ou **R¹** e **R²** estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar -cicloalquila C₃₋₆ ou um anel heterocíclico de 4 a 6 membros;

R³ é:

(a) -alquila C₁₋₁₀ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -CN, -CF₃, -OR^{5a}, -SH, -NR⁶R⁷, -cicloalquila C₃₋₆ ou espirocicloalquila C₃₋₆,

(b) -CH₂-fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃,

(c) -cicloalquila C₃₋₈ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃,

(d) arila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃,

(e) -alquila C₁₋₅-X-alquila C₁₋₅ em que X é O, S ou NH,

(f) heteroarila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH,

- NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃, ou

(g) um anel heterocíclico não substituído ou substituído com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃;

R⁴ é:

(a) -alquila C₁₋₁₀ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -CN, -CF₃, -OR^{5b}, -SH, -NR⁹R¹⁰, -cicloalquila C₃₋₆ ou espirocicloalquila C₃₋₆,

(b) -CH₂-fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8b}, -SH, -NR⁹R¹⁰ ou -alquila C₁₋₃,

(c) -cicloalquila C₃₋₈ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8b}, -SH, -NR⁹R¹⁰ ou -alquila C₁₋₃,

(d) arila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8b}, -SH, -NR⁹R¹⁰ ou -alquila C₁₋₃,

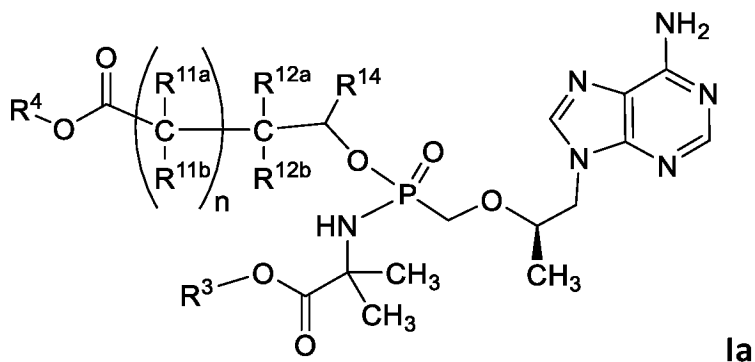
(e) -alquila C₁₋₅-X-alquila C₁₋₅ em que X é O, S ou NH;

(f) heteroarila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8b}, -SH, -NR⁹R¹⁰ ou -alquila C₁₋₃, ou

(g) um anel heterocíclico não substituído ou substituído com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8b}, -SH, -NR⁹R¹⁰ ou -alquila C₁₋₃;

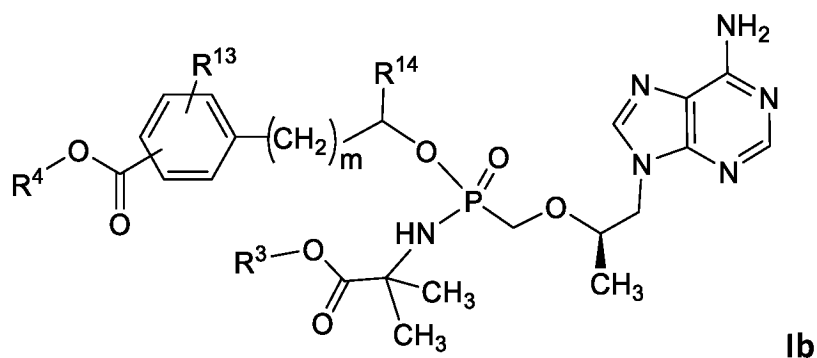
R^{5a} e **R^{5b}** são, cada um, independentemente -H ou -cicloalquila C₃₋₆;

R⁶ e **R⁷** são, cada um, independentemente -H, -alquila C₁₋₃ ou -cicloalquila C₃₋₆;



ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que as variáveis são como definidas na Fórmula I.

[011] Em uma outra modalidade desta invenção são compostos da Fórmula Ib:



ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que as variáveis são como definidas na Fórmula I.

[012] Na **Modalidade 1** desta invenção são compostos da Fórmula I ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que **R¹** e **R²** são, cada um, independentemente selecionados de -alquila C₁₋₄. Em uma classe desta modalidade, **R¹** e **R²** são -alquila C₁₋₄ e ambos são a mesma porção. Em uma outra classe desta modalidade, **R¹** e **R²** são ambos metila, etila, propila ou i-propila. Em uma outra classe desta modalidade **R¹** e **R²** são ambos metila.

[013] Na **Modalidade 2** desta invenção são compostos da Fórmula I, Ia ou Ib, ou Modalidade 1, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que **R¹⁴** é H, -alquila C₁₋₃ ou halo. Em uma classe da Modalidade 2, **R¹⁴** é H, -CH₃, ou halo (por exemplo, F, Cl ou Br); ou **R¹⁴** é H ou

-CH₃; ou R¹⁴ é H.

[014] Na **Modalidade 3** desta invenção são compostos da Fórmula I ou Ia, ou Modalidade 1 ou 2, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que **n** é zero (significando que CR^{11a} R^{11b} está ausente e CR^{12a}R^{12b} está ligado diretamente a C(O)X³R⁴ na Fórmula I ou COOR⁴ na Fórmula Ia), e R^{12a} e R^{12b} são como definidos na Fórmula I.

[015] Na **Modalidade 4a** desta invenção são compostos da Fórmula I ou Ia, ou Modalidade 1 ou 2, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que **n** é um, e:

R^{11a} e R^{11b} são independentemente -H ou -alquila C₁₋₃ (por exemplo, -CH₃), e

R^{12a} e R^{12b} são independentemente -H ou -alquila C₁₋₃ (por exemplo, -CH₃), ou R^{12a} e R^{12b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C₃₋₆ (por exemplo, espiro-ciclopropila).

[016] Na **Modalidade 4b** desta invenção são compostos da Fórmula I ou Ia, ou Modalidade 1 ou 2, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que **n** é um, e:

R^{11a} e R^{11b} são independentemente -H ou -alquila C₁₋₃ (por exemplo, -CH₃), ou R^{11a} e R^{11b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C₃₋₆ (por exemplo, espiro-ciclopropila), e

R^{12a} e R^{12b} são independentemente -H ou -alquila C₁₋₃ (por exemplo, -CH₃).

[017] Na **Modalidade 5** desta invenção são compostos da Fórmula I ou Ib, ou Modalidade 1 ou 2, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que **m** é zero (isto é, (CH₂)_m está ausente e CH(R¹⁴) está ligado diretamente ao anel fenila).

[018] Na **Modalidade 6** desta invenção são compostos da Fórmula I ou Ib, ou Modalidade 1 ou 2, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente

aceitáveis dos precedentes, em que **m** é um.

[019] Na **Modalidade 7** desta invenção são compostos da Fórmula I ou Ib, ou Modalidade 1, 2, 5 ou 6, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que **R¹³** é H, -alquila C₁₋₃ ou halo. Em uma classe da Modalidade 7, **R¹³** é H, -CH₃ ou halo (por exemplo, F, Cl ou Br).

[020] Na **Modalidade 8** desta invenção são compostos da Fórmula I, Ia ou Ib, ou Modalidade 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que **R³** é:

(a) -alquila C₁₋₈, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CF₂CH₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

(b) -CH₂-fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃,

(c) -cicloalquila C₃₋₆ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃,

(d) fenila ou naftila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃,

(e) -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂CH₂NHCH₃,

(f) piridila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃, ou

(g) piperidinila, pirrolidinila, tetrahidrofurânila ou tetrahidropiranila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃.

[021] Em uma primeira classe da Modalidade 8, R^3 é:

(a) -alquila C_{1-8} , $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CF_2CH_3$ ou $-CH_2CH_2CF_3$;

(b) $-CH_2$ -fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-N NR^6R^7$ ou -alquila C_{1-3} , ou

(c) -cicloalquila C_{3-6} não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente fluoro, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou -alquila C_{1-3} .

[022] Em uma segunda classe da Modalidade 8, R^3 é -alquila C_{1-8} , e em uma terceira classe desta R^3 é -alquila C_{2-6} .

[023] Na **Modalidade 9** desta invenção são compostos da Fórmula I, Ia ou Ib, ou Modalidade 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, ou qualquer classe desta, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que R^4 é

(a) -alquila C_{1-8} , $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CF_2CH_3$ ou $-CH_2CH_2CF_3$;

(b) $-CH_2$ -fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou -alquila C_{1-3} ,

(c) -cicloalquila C_{3-6} não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou -alquila C_{1-3} ,

(d) fenila ou naftila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou -alquila C_{1-3} ,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) piridila não substituída ou substituída com um a três substituintes independentemente, em que cada substituinte é independentemente de flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila\ C_{1-3}$, ou

(g) piperidinila, pirrolidinila, tetrahidrofuranila ou tetrahidropiranila, cada uma não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila\ C_{1-3}$.

[024] Em uma primeira classe da Modalidade 9, R^4 é:

(a) $-alquila\ C_{1-8}$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CF_2CH_3$ ou $-CH_2CH_2CF_3$;

(b) $-CH_2$ -fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila\ C_{1-3}$, ou

(c) $-cicloalquila\ C_{3-6}$ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila\ C_{1-3}$.

[025] Em uma segunda classe da Modalidade 9, R^4 é $-alquila\ C_{1-8}$, e em uma terceira classe desta R^4 é $-alquila\ C_{2-6}$.

[026] Na **Modalidade 10** desta invenção são compostos da Fórmula I, Ia ou Ib, ou qualquer uma das Modalidades 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, ou qualquer classe destas, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, em que R^3 e R^4 são, cada um, independentemente $-alquila\ C_{1-8}$, $-cicloalquila\ C_{3-6}$ ou $-CH_2$ -fenila, e em que cada um de R^3 e R^4 é não substituído ou substituído como definido na Fórmula I. Na classe (A) destas, R^3 é $-alquila\ C_{1-8}$, $-cicloalquila\ C_{3-6}$ ou $-CH_2$ -fenila, e R^4 é $-alquila\ C_{1-8}$ ou $-cicloalquila\ C_{3-6}$. Na classe (B) destas, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados de $-alquila\ C_{2-6}$, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ou $-CH_2$ -fenila. Na classe (C) destas, R^3 e R^4 são, cada um,

independentemente selecionados de -alquila C₁₋₈, ou em uma subclasse destas, **R**³ e **R**⁴ são, cada um, independentemente selecionados de -alquila C₂₋₆.

[027] Na **Modalidade 11** desta invenção são compostos da Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmos em que um de **X**¹ e **X**² é -O- e o outro é -O- ou -S-. Em uma classe desta, **X**¹ e **X**² são ambos -O-. Em outra classe desta, **X**¹ e **X**² são ambos -S-.

[028] Na **Modalidade 12** desta invenção são compostos da Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmos em que **X**³ é -O-

[029] Na **Modalidade 13** desta invenção são compostos da Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmos em que:

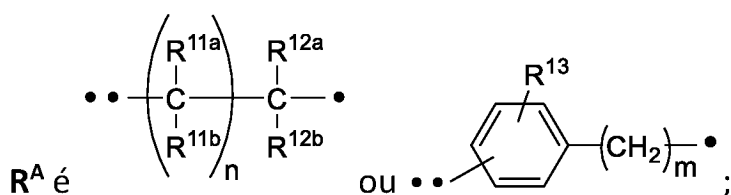
um de **X**¹ e **X**² é -O- e o outro é -O- ou -S-;

X³ é -O- ou S;

R¹ e **R**² são ambos o mesmo grupo alquila em que o grupo alquila é metila, etila, propila ou i-propila;

R³ é -alquila C₁₋₈;

R⁴ é -alquila C₁₋₈;



em que “•” é o ponto de ligação a -CH(**R**¹⁴) e “••” é o ponto de ligação a -C(O)OR⁴;

n é 0 ou 1;

m é 0 ou 1;

R^{11a} e **R**^{11b} são, cada um, independentemente -H ou -alquila C₁₋₃, ou **R**^{11a} e **R**^{11b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C₃₋₆;

R^{12a} e **R**^{12b} são, cada um, independentemente -H ou -alquila C₁₋₃, ou **R**^{12a} e

R^{12b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C_{3-6} ;

R^{13} é H, -alquila C_{1-3} ou halo; e

R^{14} é -H ou -alquila C_{1-3} .

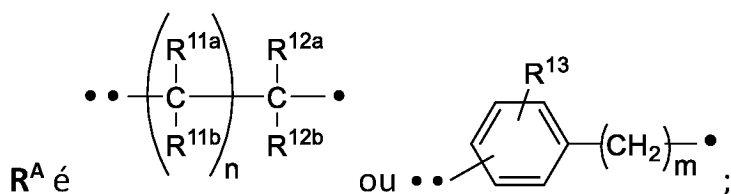
[030] Na **Modalidade 14** desta invenção são compostos da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X^1 é -O-, X^2 é -O- e X^3 é -O-;

R^1 e R^2 são ambos metila;

R^3 é -alquila C_{2-6} ;

R^4 é -alquila C_{2-6} ;



em que “•” é o ponto de ligação a $-CH(R^{14})$ e “••” é o ponto de ligação a $-C(O)OR^4$;

quando n é 0, R^{12a} e R^{12b} são, cada um, independentemente -H ou -alquila C_{1-3} ou R^{12a} e R^{12b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C_{3-6} (por exemplo, espiro-ciclopropila);

quando n é 1,

(a) R^{12a} e R^{12b} são, cada um, independentemente -H ou -alquila C_{1-3} ou R^{12a} e R^{12b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C_{3-6} (por exemplo, espiro-ciclopropila), e R^{11a} e R^{11b} são, cada um, independentemente -H ou -alquila C_{1-3} ; ou

(b) R^{12a} e R^{12b} são, cada um, independentemente -H ou -alquila C_{1-3} ; e R^{11a} e R^{11b} são, cada um, independentemente -H ou -alquila C_{1-3} ou R^{11a} e R^{11b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C_{3-6} (por exemplo, espiro-ciclopropila);

m é 0 ou 1;

R¹³ é H, -alquila C₁₋₃, F, Cl ou Br; e

R¹⁴ é -H ou -CH₃.

[031] A referência aos compostos da Fórmula I na presente invenção abrange os compostos da Fórmula I, Ia e Ib, e todas as modalidades, classes e subclasses destas e inclui os compostos dos Exemplos na presente invenção.

[032] Quando uma porção em um composto da Fórmula I pode ser substituída com mais de um substituinte, a definição de cada substituinte é independentemente selecionada em cada ocorrência.

[033] Como utilizado na presente invenção, “alquila” refere-se a ambos os grupos hidrocarboneto alifático saturado de cadeia reta ou ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono em uma faixa especificada.

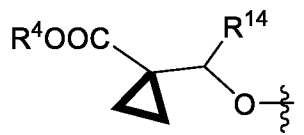
[034] Por exemplo, o termo “alquila C₁₋₈” significa grupos alquila de cadeia linear ou ramificada, incluindo todos os isômeros possíveis, tendo 1, 2, 3, 4, 5, 7 ou 8 átomos de carbono, e inclui cada um dos isômeros octila, heptila, hexila e pentila assim como *n*-, *iso*-, *sec*- e *terc*-butila (butila, *i*-butila, *s*-butila, *t*-butila, coletivamente “alquila C₄”; Bu = butila), *n*- e *i*-propila (propila, *i*-propila, coletivamente “alquila C₃”; Pr = propila), etila (Et) e metila (Me). “Alquila C₁₋₆” tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e inclui cada um dos grupos alquila dentro de alquila C₁₋₈ exceto para aqueles contendo 7 ou 8 átomos de carbono. “Alquila C₁₋₄” tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono e inclui cada um de *n*-, *i*-, *s*- e *t*-butila, *n*- e *i*-propila, etila e metila. “Alquila C₁₋₃” tem 1, 2 ou 3 átomos de carbono e inclui cada um de *n*-propila, *i*-propila, etila e metila.

[035] “Cicloalquila” refere-se a um anel alquila ciclizado tendo o número indicado de átomos de carbono em uma faixa especificada. Assim, por exemplo, “cicloalquila C₃₋₈” inclui cada um de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexil, ciclo-heptila e ciclo-octila. “Cicloalquila C₃₋₆” inclui cada um de ciclopropila,

ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Quando cicloalquila é um substituinte em um grupo alquila em um composto da Fórmula I, o substituinte de cicloalquila pode estar ligado a qualquer carbono disponível no grupo alquila. A seguir são ilustração de substituintes de -cicloalquila C₃₋₆ em que o substituinte é ciclopropila em **negrito**:



[036] “Espirocicloalquila C₃₋₆” refere-se a um anel cicloalquila ligado a um átomo de carbono não terminal em que o átomo de carbono não terminal é compartilhado com o grupo cicloalquila. Espirocicloalquila C₃₋₆ inclui cada um de espiro-ciclopropila, espiro-ciclobutila, espiro-ciclopentila e espiro-ciclo-hexila. A seguir é uma ilustração de um substituinte de espirocicloalquila C₃₋₆ em que o substituinte é espiro-ciclopropila em **negrito**:



[037] Exemplos de grupos -alquila C₁₋₅-X-alquila C₁₋₅ incluem, mas não estão limitados a -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂SCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂CH₂SCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂SCH₂CH₃-CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂NHCH₃ ou -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₃.

[038] “Arla” refere-se a (i) fenila, (ii) sistemas de anel carbocíclico fundido bicíclico de 9 ou 10 membros, em que pelo menos um anel é aromático, e (iii) sistemas de anel carbocíclico fundido tricíclico de 11 a 14 membros, em que pelo menos um anel é aromático. Arilas adequadas incluem, por exemplo, fenila substituída e não substituída e naftila substituída e não substituída. Uma arila de interesse particular é fenila não substituída ou substituída.

[039] “Halo” ou “halogênio” refere-se a cloro, flúor, bromo ou iodo; cloro, flúor e bromo são uma classe de halogêneos de interesse e, particularmente, cloro e flúor.

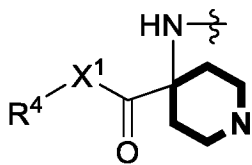
[040] “Heteroarila” refere-se a (i) um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que cada N é opcionalmente na forma de um óxido, e (ii) um sistema de anel fundido bicíclico de 9 ou 10 membros, em que o sistema de anel fundido de (ii) contém de 1 a 6 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que cada anel no sistema de anel fundido contém zero, um ou mais de um heteroátomo, pelo menos um anel é aromático, cada N é opcionalmente na forma de um óxido, e cada S em um anel que não é aromático é opcionalmente S(O) ou S(O)₂. Exemplos de anéis heteroaromáticos de 5 membros incluem, mas não estão limitados a, pirrolila, pirazolila, triazolila (isto é, 1,2,3-triazolila ou 1,2,4-triazolila), triazolinona (por exemplo, 2,4-di-hidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona), imidazolila, tetrazolila, furanila, furanonila (por exemplo, furan-2(5*H*)-ona), tienila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, iso-oxazolila, oxadiazolila (isto é, o isômero 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-(furazanila) ou 1,3,4-oxadiazolila), oxatriazolila e tiadiazolila. Exemplos de anéis heteroaromáticos de 6 membros incluem, mas não estão limitados a, piridila (também referida como piridinila), pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila. Exemplos de sistemas de anel fundido bicíclico heteroaromático de 9 e 10 membros incluem, mas não estão limitados a, benzofuranila, indolila, indazolila, naftiridinila, isobenzofuranila, benzopiperidinila, benzisoxazolila, benzoxazolila, cromenila, quinolinila, isoquinolinila, isoindolila, benzopiperidinila, benzofuranila, imidazo[1,2-*a*]piridinila, benzotriazolila, indazolila, indolinila e isoindolinila. Uma classe de heteroarilas inclui (1) tienila, furila, tiazolila e oxazolila, e (2) uma heteroarila de 6 membros não substituídas ou substituídas compreendida de átomos de

carbono e heteroátomos 1 ou 2 N, por exemplo, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila.

[041] O termo “anel heterocíclico” refere-se a (i) um anel ciclizado de 4 a 7 membros saturado e (ii) um anel ciclizado de 4 a 7 membros não aromático insaturado compreendidos de átomos de carbono e 1 a 4 heterátomos independentemente selecionados de O, N e S. Anéis heterocíclicos dentro do escopo desta invenção incluem, por exemplo, mas não estão limitados a, azetidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, pirrolidinila, imidazolidinila, piperazinila, tetrahydrofuranila, tetrahydrotienila, pirazolidinila, hexa-hidropirimidinila, tiazinanila, tiazepanila, azepanila, diazepanila, tetrahidropiranila, tetrahidrotiopiranila e dioxanila. Exemplos de anéis heterocíclicos não aromáticos insaturados de 4 a 7 membros dentro do escopo desta invenção incluem anéis heterocíclicos mono-insaturados que correspondem aos anéis heterocíclicos saturados listados na sentença precedente em que uma ligação simples é substituída com uma ligação dupla (por exemplo, uma ligação simples carbono-carbono é substituída com uma ligação dupla carbono-carbono).

[042] Em uma classe de anéis heterocíclicos são anéis monocíclicos saturados de 4 a 6 membros compreendidos de átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos, em que os heteroátomos são selecionados de N, O e S. Exemplos de anéis heterocíclicos de 4 a 6 membros incluem, mas não estão limitados a azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tetrahydrofuranila, tetrahidropiranila e tetrahidrotiopiranila, e uma subclasse destes é piperidinila, pirrolidinila, tetrahydrofuranila e tetrahidropiranila.

[043] A seguir é uma ilustração de R^1 e R^2 quando estão reunidos para formar um anel heterocíclico:



[044] É entendido que os anéis e sistemas de anéis específicos adequados para a utilização na presente invenção não estão limitados àqueles listados nos parágrafos anteriores. Estes anéis e sistemas de anéis são meramente representativos.

[045] Como seria reconhecido por um especialista na técnica, certos compostos da presente invenção podem ser capazes de existir como tautômeros. Todas as formas tautoméricas desses compostos, sejam isoladas individualmente ou em misturas, estão dentro do escopo da presente invenção. Por exemplo, nos casos onde um substituinte -OH é permitido em um anel heteroaromático e é possível o tautomerismo ceto-enólico, é entendido que o substituinte pode de fato estar presente, no todo ou em parte, na forma oxo (=O).

[046] Um composto “estável” é um composto que pode ser preparado e isolado e cuja estrutura e propriedades permanecem ou podem ser deixadas permanecer essencialmente inalteradas por um período de tempo suficiente para permitir a utilização do composto para os propósitos descritos na presente invenção (por exemplo, administração terapêutica ou profilática a um indivíduo). Os compostos da presente invenção estão limitados a compostos estáveis abrangidos pela Fórmula I e suas modalidades. Por exemplo, certas porções, como definido na Fórmula I, podem ser não substituídas ou substituídas, e a última pretende abranger padrões de substituição (isto é, número e tipo de substituintes) que são quimicamente possíveis para a porção e que resultam em um composto estável.

[047] Cada composto da Fórmula I é constituído por uma fosfonamida

tendo um centro quiral definido (*R*) no grupo de ligação alquil-éter que liga a nucleobase ao fósforo como mostrado na Fórmula I, e pode ter um ou mais centros quirais adicionais dependendo da seleção do substituinte. Por exemplo, cada um dos compostos dos Exemplos 1 a 14 aqui tem um centro assimétrico de fósforo. Consequentemente, um composto da Fórmula I pode ter múltiplos centros quirais (também referidos como centros assimétricos ou estereogênicos). Esta invenção abrange os compostos da Fórmula I tendo estereo-configuração (*R*) ou (*S*) em um centro assimétrico de fósforo e em quaisquer centros assimétricos adicionais que podem estar presentes em um composto da Fórmula I, assim como misturas estereo-isoméricas deste.

[048] Esta invenção inclui diastereômeros individuais, particularmente epímeros, isto é, compostos tendo a mesma fórmula química, mas que diferem no arranjo espacial em torno de um único átomo. Esta invenção também inclui misturas de diastereômeros, particularmente misturas de epímeros, em todas as proporções. As modalidades desta invenção também incluem uma mistura de epímeros enriquecidos com 51 % ou mais de um dos epímeros, incluindo, por exemplo 60 % ou mais, 70 % ou mais, 80 % ou mais ou 90 % ou mais de um epímero. Um único epímero é preferido. Um epímero individual ou único refere-se a um epímero obtido por síntese quiral e/ou utilizando técnicas de separação e purificação geralmente conhecidas, e que pode ser 100 % de um epímero ou pode conter pequenas quantidades (por exemplo, 10 % ou menos) do epímero oposto. Assim, os diastereômeros individuais são um objeto desta invenção na forma pura, como antípodas levorrotatórios e como dextrorrotatórios, na forma de racematos e na forma de misturas de dois diastereômeros em todas as proporções. No caso de um isomerismo *cis/trans*, esta invenção inclui tanto a forma *cis* quanto a forma *trans*, assim como as misturas destas formas em todas as proporções.

[049] A preparação de estereoisômeros individuais pode ser realizada, se desejado, pela separação de uma mistura por métodos habituais, por exemplo por cromatografia ou cristalização, pela utilização de materiais de partida estereoquimicamente uniformes para a síntese ou por síntese estereoseletiva. Opcionalmente, uma derivação pode ser realizada antes de uma separação de estereoisômeros. A separação de uma mistura de estereoisômeros pode ser realizada em uma etapa intermediária durante a síntese de um composto da Fórmula I ou pode ser feita em um produto racêmico final. A estereoquímica absoluta pode ser determinada por cristalografia de raios X de produtos cristalinos ou intermediários cristalinos que são derivados, se necessário, com um reagente contendo um centro estereogênico de configuração conhecida. Alternativamente, a estereoquímica absoluta pode ser determinada por análise de espectroscopia de Dicroísmo Circular Vibracional (VCD). A presente invenção inclui todos estes isômeros, assim como sais, solvatos (que inclui hidratos), e sais solvatados de tais racematos, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros e misturas destes.

[050] Os átomos em um composto da Fórmula I podem exibir suas abundâncias isotópicas naturais, ou um ou mais dos átomos podem ser enriquecidos artificialmente em um isótopo particular tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa predominantemente encontrada na natureza. A presente invenção pretende incluir todas as variações isotópicas adequadas dos compostos da Fórmula I; por exemplo, diferentes formas isotópicas de hidrogênio (H) incluem prótio (^1H) e deutério (^2H). O prótio é o isótopo de hidrogênio predominantemente encontrado na natureza. O enriquecimento para deutério pode proporcionar certas vantagens terapêuticas, tais como aumento da meia-vida *in vivo* ou redução dos requisitos de dosagem, ou pode

fornecer um composto útil como um padrão para caracterização de amostras biológicas. Os compostos da Fórmula I enriquecidos isotopicamente podem ser preparados sem experimentação indevida por técnicas convencionais bem conhecidas pelos especialistas na técnica ou por processos análogos àqueles aqui descritos nos esquemas e Exemplos utilizando reagentes e/ou intermediários isotopicamente enriquecidos apropriados.

[051] Os compostos podem ser administrados na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. O termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a um sal que não é biologicamente ou de outro modo indesejável (por exemplo, não é tóxico nem de outro modo deletério para o seu receptor). Visto que os compostos da Fórmula I contêm, por definição, pelo menos um grupo básico, esta invenção inclui os sais farmaceuticamente aceitáveis correspondentes. Quando os compostos da Fórmula I contêm um ou mais grupos ácidos, a invenção também inclui os sais farmaceuticamente aceitáveis correspondentes. Assim, os compostos da Fórmula I que contêm grupos ácidos (por exemplo, -COOH) podem ser utilizados de acordo com a invenção como, por exemplo, mas não limitado a sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino-terrosos ou como sais de amônio. Exemplos de tais sais incluem, mas não estão limitados a sais de sódio, sais de potássio, sais de cálcio, sais de magnésio ou sais com amônia ou aminas orgânicas tais como, por exemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina ou aminoácidos. Os compostos da Fórmula I, que contêm um ou mais grupo básicos, isto é, grupos que podem ser protonados, podem ser utilizados de acordo com a invenção na forma de seus sais de adição de ácidos com ácidos orgânicos ou inorgânicos como, por exemplo, mas não limitado a sais com cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido benzenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácidos naftalenodissulfônicos,

ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiônico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malônico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropionico, ácido glicônico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, etc. Se os compostos da Fórmula I contêm simultaneamente grupos ácidos e básicos na molécula, a invenção também inclui, além das formas de sal mencionadas, sais internos ou betaínas (*zwitterions*). Os sais podem ser obtidos a partir dos compostos da Fórmula I por métodos habituais que são conhecidos pela pessoa habilitada na técnica, por exemplo, por combinação com um ácido orgânico ou inorgânico ou base em um solvente ou dispersante, ou por troca aniônica ou troca catiônica de outros sais. A presente invenção também inclui todos sais dos compostos da Fórmula I que, devido à baixa compatibilidade fisiológica, não são diretamente adequados para a utilização em produtos farmacêuticos, mas que podem ser utilizados, por exemplo, como intermediários para reações químicas ou para a preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis.

[052] A presente invenção abrange qualquer composição compreendida de um composto da Fórmula I ou um composto que é um sal deste, incluindo, por exemplo, mas não limitado a uma composição compreendendo o dito composto associado em conjunto com um ou mais componentes moleculares e/ou iônicos adicionais que podem ser referidos como um “co-cristal”. O termo “co-cristal”, como utilizado na presente invenção, refere-se a uma fase sólida (que pode ser ou não cristalina) em que dois ou mais componentes moleculares e/ou iônicos diferentes (geralmente em uma razão estequiométrica) são mantidos juntos por interações não-iônicas incluindo, mas não limitadas a ligação de hidrogênio, interações dipolo-dipolo, interações dipolo-quadrupolo ou forças de dispersão

(van der Waals). Não há transferência de prótons entre os componentes dissimilares e a fase sólida, não é um sal simples nem um solvato. Uma discussão de co-cristais pode ser encontrada, por exemplo, em S. Aitipamula *et al.*, *Crystal Growth and Desing*, 2012, 12 (5), páginas 2147 - 2152.

[053] Mais especificamente com referência a esta invenção, um co-cristal é constituído por um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais componentes não farmaceuticamente ativos que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis (por exemplo, não é tóxico nem de outro modo deletério para o seu receptor). Os co-cristais podem ser obtidos de um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por métodos habituais conhecidos nas artes químicas. Por exemplo, os co-cristais compreendidos de um composto desta invenção podem ser preparados adicionando-se um ácido ou uma molécula neutra na estequiometria desejada ao composto, adicionando-se um solvente apropriado para obter a dissolução e, por exemplo, precipitando-se, liofilizando-se ou concentrando-se a solução para obter a composição sólida. O co-cristal pode ser, mas não está limitado a uma modalidade em que a composição é constituída por um composto neutro (isto é, não uma forma de sal) da Fórmula I e um ou mais componentes não farmaceuticamente ativos; e em uma outra modalidade, a composição de co-cristal é cristalina. As composições cristalinas podem ser preparadas, por exemplo, adicionando-se um ácido ou uma molécula neutra na estequiometria desejada ao composto da Fórmula I, adicionando-se um solvente apropriado e aquecendo-se para obter a dissolução completa, e então permitindo que a solução resfrie e cristalize para crescer. A presente invenção também inclui todos os co-cristais dos compostos desta invenção que, devido à baixa compatibilidade fisiológica, não são diretamente adequados para a utilização em produtos farmacêuticos, mas que podem ser utilizados, por

exemplo, como intermediários para reações químicas ou para a preparação de co-cristais ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

[054] Além disso, os compostos da presente invenção podem existir na forma amorfa e/ou uma ou mais formas cristalinas, e como tal, todas as formas amorfas e cristalinas, e misturas destas, dos compostos da Fórmula I, e sais dos mesmos, estão intencionadas a serem incluídas dentro do escopo da presente invenção. Além disso, alguns dos compostos da presente invenção podem formar solvatos com água (isto é, um hidrato) ou solventes orgânicos comuns. Tais solvatos e hidratos, particularmente os solvatos e hidratos farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos desta invenção são, do mesmo modo, abrangidos dentro do escopo dos compostos definidos pela Fórmula I e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em conjunto com formas não-solvatadas e anidras de tais compostos.

[055] Consequentemente, os compostos da Fórmula I ou sais dos mesmos, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, suas modalidades e compostos específicos descritos e reivindicados na presente invenção, abrangem estereoisômeros, tautômeros, formas físicas (por exemplo, formas amorfas e cristalinas), formas de co-cristais, formas de solvato e hidrato, e qualquer combinação das formas anteriores onde tais formas são possíveis.

[056] Os compostos da Fórmula I descritos aqui são pró-fármacos. Um debate de pró-fármacos é fornecido em (a) Stella, V. J.; Borchardt, R. T.; Hageman, M. J.; Oliyai, R.; Maag, H. *et al. Pro-drugs: Challenges and Rewards Part 1 e Part 2*; Springer, p. 726: Nova Iorque, NY, USA, 2007, (b) Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D. *et al. Prodrugs: design and clinical applications. Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 255, (c) T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 da A.C.S. Symposium Series, e em (d) *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American

Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Mais especificamente, os compostos da Fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos (ou qualquer modalidade destes) são modificações de pró-fármacos de tenofovir, que é um mono-fosfonato. Os compostos aqui descritos podem ser convertidos intracelularmente (*in vivo* ou *in vitro*) no monofosfato ou difosfato correspondente de tenofovir. A conversão pode ocorrer por um ou mais mecanismos, por exemplo, uma reação química catalisada por enzima, uma reação química metabólica e/ou uma reação química espontânea (por exemplo, solvólise), tal como, por exemplo, através de hidrólise no sangue. Embora não desejando estar limitado por qualquer teoria particular, difosfato de tenofovir é geralmente entendido como sendo responsável por inibir a enzima RT do HIV e pela atividade antiviral resultante depois da administração do composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um indivíduo.

[057] Uma outra modalidade da presente invenção é um composto da Fórmula I em que o composto ou seu sal é em uma forma substancialmente pura. Como utilizado na presente invenção “substancialmente pura” significa adequadamente pelo menos cerca de 60 % em peso, tipicamente pelo menos cerca de 70 % em peso, preferivelmente pelo menos cerca de 80 % em peso, mais preferivelmente pelo menos cerca de 90 % em peso (por exemplo, de cerca de 90 % em peso a cerca de 99 % em peso), ainda mais preferivelmente pelo menos cerca de 95 % em peso (por exemplo, de cerca de 95 % em peso a cerca de 99 % em peso, ou de cerca de 98 % em peso a 100 % em peso), e o mais preferivelmente pelo menos cerca de 99 % em peso (por exemplo, 100 % em peso) de um produto contendo um composto da Fórmula I ou seu sal (por exemplo, o produto isolado de uma mistura de reação proporcionando o composto ou sal) consistindo no composto ou sal. O nível de pureza dos compostos e sais pode ser determinado utilizando um método padrão de análise

tal como, cromatografia líquida de alta performance e/ou espectrometria de massa ou técnicas de NMR. Se mais de um método de análise for utilizado e os métodos fornecerem diferenças experimentalmente significativas no nível de pureza determinado, então o método que fornece o nível de pureza mais alto governa. Um composto ou sal de 100 % de pureza é um que é livre de impurezas detectáveis como determinado por um método padrão de análise. Com relação a um composto da invenção que tem um ou mais centros assimétricos e pode ocorrer como misturas de estereoisômeros, um composto substancialmente puro pode ser uma mistura substancialmente pura dos estereoisômeros ou um estereoisômero individual substancialmente puro.

[058] Os compostos da Fórmula I e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são úteis para a inibição da transcriptase reversa do HIV e para inibir a replicação do HIV *in vitro* e *in vivo*. Mais particularmente, os compostos da Fórmula I são úteis para inibir a função da polimerase da transcriptase reversa do HIV-1. O teste dos compostos dos Exemplos desta invenção no ensaio Viking apresentado no Exemplo 15 abaixo, ilustra a capacidade dos compostos da invenção para inibir a atividade de DNA polimerase dependente de RNA da transcriptase reversa do HIV-1. Os compostos da Fórmula I também podem ser agentes úteis contra o HIV-2. Os compostos dos Exemplos 1 a 14 da presente invenção também podem exibir atividade contra formas resistentes a fármacos de HIV (por exemplo, cepas mutantes K103N e/ou Y181C associadas a NNRTI; cepas mutantes M184V e M184I mutantes associadas a NRTI).

[059] Esta invenção também abrange métodos para o tratamento ou profilaxia de infecção por HIV, para a inibição da transcriptase reversa do HIV, para o tratamento, profilaxia ou retardo no início da AIDS em um indivíduo em necessidade destes, que compreendem administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo.

[060] Esta invenção abrange ainda métodos para o tratamento ou profilaxia de infecção por HIV, para a inibição da transcriptase reversa do HIV, para o tratamento, profilaxia ou retardo no início da AIDS em um indivíduo em necessidade destes, que compreendem administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com uma quantidade eficaz de um ou mais agentes anti-HIV adicionais selecionados do grupo que consiste em agentes antivirais do HIV, imunomoduladores e agentes anti-infecciosos. Dentro desta modalidade, o agente anti-HIV é um antiviral selecionado do grupo que consiste em inibidores da protease do HIV, inibidores da transcriptase reversa do HIV, inibidores da integrase do HIV, inibidores de fusão do HIV, inibidores de entrada do HIV e inibidores de maturação do HIV.

[061] Esta invenção abrange uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável. A invenção também abrange uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável compreendendo ainda uma quantidade eficaz de um ou mais agentes anti-HIV adicionais selecionados do grupo que consiste em agentes antivirais do HIV, imunomoduladores e agentes anti-infecciosos. Dentro desta modalidade, o agente anti-HIV é um antiviral selecionado do grupo que consiste em inibidores da protease do HIV, inibidores da transcriptase reversa do HIV, inibidores da integrase do HIV, inibidores de fusão do HIV, inibidores de entrada do HIV e inibidores de maturação do HIV.

[062] Os compostos desta invenção também podem ser úteis para a

inibição da transcriptase reversa do HBV. Consequentemente, esta invenção também abrange métodos para o tratamento de hepatite B crônica que compreendem administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[063] Esta invenção também abrange um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a utilização na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de infecção por HIV, para a inibição da transcriptase reversa do HIV, ou para o tratamento, profilaxia ou retardo no início da AIDS em um indivíduo em necessidade deste.

[064] Outras modalidades da presente invenção incluem as seguintes (em que a referência à Fórmula I abrange os compostos da Fórmula I, Ia ou Ib e cada uma das modalidades, classes e subclasses destas, e cada um dos compostos dos Exemplos contidos na presente invenção):

(a) uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

(b) uma composição farmacêutica que compreende o produto preparado combinando-se (por exemplo, misturando) uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

(c) a composição farmacêutica de (a) ou (b), compreendendo ainda uma quantidade eficaz de um ou mais agentes anti-HIV selecionados do grupo que consiste em agentes antivirais do HIV, imunomoduladores e agentes anti-infecciosos.

(d) a composição farmacêutica de (c), em que o agente anti-HIV é selecionado de um ou mais de um antiviral selecionado do grupo que consiste em inibidores da protease do HIV, inibidores nucleosídeos da transcriptase

reversa do HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores da integrase do HIV, inibidores de fusão do HIV, inibidores de entrada do HIV e inibidores de maturação do HIV.

(e) Uma combinação que seja (i) um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e (ii) um agente anti-HIV selecionado do grupo que consiste em agentes antivirais do HIV, imunomoduladores e agentes anti-infecciosos; em que o composto e o agente anti-HIV são, cada um, utilizados em uma quantidade que torna a combinação eficaz para a inibição da transcriptase reversa do HIV, para o tratamento ou profilaxia de infecção por HIV, ou para o tratamento, profilaxia ou atraso no início ou progressão da AIDS.

(f) A combinação de (e), em que o agente anti-HIV é um antiviral selecionado do grupo que consiste em inibidores da protease do HIV, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores da integrase do HIV, inibidores de fusão do HIV, inibidores de entrada do HIV e inibidores de maturação do HIV.

(g) Um método para a inibição da transcriptase reversa do HIV em um indivíduo em necessidade do mesmo, o qual compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(h) Um método para a profilaxia ou tratamento de infecção por HIV (por exemplo, HIV-1) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o qual compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(i) O método de (h), em que o composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um outro antiviral do HIV selecionado do grupo que consiste em inibidores da protease do HIV, inibidores da integrase do

HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores de fusão do HIV, inibidores de entrada do HIV e inibidores de maturação do HIV.

(j) Um método para a profilaxia, tratamento ou atraso no início ou progressão da AIDS em um indivíduo em necessidade do mesmo, o qual compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(k) O método de (j), em que o composto é administrado em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um outro antiviral do HIV selecionado do grupo que consiste em inibidores da protease do HIV, inibidores da integrase do HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores de fusão do HIV, inibidores de entrada do HIV e inibidores de maturação do HIV.

(l) Um método para a inibição da transcriptase reversa do HIV em um indivíduo em necessidade do mesmo, o qual compreende administrar ao indivíduo a composição farmacêutica de (a), (b), (c) ou (d) ou a combinação de (e) ou (f).

(m) Um método para a profilaxia ou tratamento de infecção por HIV (por exemplo, HIV-1) em um indivíduo em necessidade deste, que compreende administrar ao indivíduo a composição farmacêutica de (a), (b), (c) ou (d) ou a combinação de (e) ou (f).

(n) Um método para a profilaxia, tratamento, ou atraso no início ou progressão da AIDS em um indivíduo em necessidade do mesmo, o qual compreende administrar ao indivíduo a composição farmacêutica de (a), (b), (c) ou (d) ou a combinação de (e) ou (f).

[065] A presente invenção também inclui compostos da Fórmula I, Ia ou Ib e cada uma das modalidades, classes e subclasses destes, e cada um dos

compostos dos Exemplos aqui contidos , ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos precedentes, (i) para a utilização em, (ii) para a utilização como um medicamento para, ou (iii) para a utilização na preparação de um medicamento para: (a) terapia (por exemplo, do corpo humano), (b) medicamento, (c) inibição da transcriptase reversa do HIV, (d) tratamento ou profilaxia de infecção por HIV, ou (e) tratamento, profilaxia ou atraso no início ou progressão da AIDS. Nestas utilizações, os compostos da presente invenção podem ser opcionalmente utilizados em combinação com um ou mais agentes anti-HIV selecionados de agentes antivirais do HIV, agentes anti-infecciosos e imunomoduladores.

[066] Modalidades adicionais da presente invenção incluem cada um dos compostos da Fórmula I, e composições farmacêuticas, combinações, métodos e utilizações apresentados nos parágrafos anteriores, em que o composto ou seu sal nele utilizado é substancialmente puro. Com respeito a uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I ou seu sal e um veículo farmaceuticamente aceitável e opcionalmente um ou mais excipientes, é entendido que o termo “substancialmente puro” se refere a um composto da Fórmula I ou seu próprio sal.

[067] Ainda modalidades adicionais da presente invenção incluem as composições farmacêuticas, combinações e métodos apresentados em (a) a (n) acima e as utilizações (i) (a) a (e) até (iii) (a) a (e) apresentados acima, em que o HIV de interesse é HIV-1. Assim, por exemplo, na composição farmacêutica (d), o composto da Fórmula I é utilizado em uma quantidade eficaz contra HIV-1 e o agente anti-HIV é um antiviral de HIV-1 selecionado do grupo que consiste em inibidores da protease do HIV-1, inibidores da transcriptase reversa do HIV-1, inibidores da integrase do HIV-1, inibidores de fusão do HIV-1, inibidores de entrada do HIV-1 e inibidores de maturação do HIV-1.

[068] Em todas as modalidades etc., contidas na presente invenção, o

composto pode ser opcionalmente utilizado na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

[069] O termo “administração” e suas variantes (por exemplo, “administrar” um composto) em referência a um composto da Fórmula I significa fornecer o composto ao indivíduo em necessidade de tratamento ou profilaxia e inclui tanto a auto-administração quanto a administração ao paciente por outra pessoa. Quando um composto é fornecido em combinação com um ou mais outros agentes ativos (por exemplo, agentes antivirais úteis para o tratamento ou profilaxia de infecção por HIV ou AIDS), entende-se por “administração” e suas variantes a inclusão de fornecimento do composto e outro agentes ao mesmo tempo ou em tempos diferentes. Quando os agentes de uma combinação são administrados ao mesmo tempo, eles podem ser administrados em conjunto em uma única composição ou podem ser administrados separadamente.

[070] Como utilizado na presente invenção, o termo “composição” é intencionado a abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados, assim como qualquer produto que resulta da combinação dos ingredientes especificados. Ingredientes adequados para a inclusão em uma composição farmacêutica são ingredientes farmaceuticamente aceitáveis, o que significa que os ingredientes devem ser compatíveis entre si e não deletérios para o seu receptor.

[071] O termo “indivíduo” ou “paciente”, como utilizado na presente invenção, refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, o mais preferivelmente um humano, que tenha sido objeto de tratamento, observação ou experimento.

[072] O termo “quantidade eficaz”, como utilizado na presente invenção, significa uma quantidade de um composto suficiente para inibir a transcriptase

reversa do HIV, inibir a replicação do HIV, exercer um efeito profilático e/ou exercer um efeito terapêutico depois da administração. Uma modalidade de “quantidade eficaz” é uma “quantidade terapeuticamente eficaz” que é uma quantidade de um composto que é eficaz para inibir a transcriptase reversa do HIV, inibir a replicação do HIV (qualquer uma das anteriores que também podem ser referidas aqui como uma “quantidade de inibição eficaz”), tratar a infecção por HIV, tratar a AIDS, atrasar o início da AIDS e/ou atrasar a progressão de ARC ou AIDS em um paciente infectado com HIV. Uma outra modalidade de “quantidade eficaz” é uma “quantidade profilaticamente eficaz” que é uma quantidade do composto que é eficaz para profilaxia de infecção por HIV em um indivíduo não infectado com HIV ou profilaxia de ARC ou AIDS em um paciente infectado com HIV. É entendido que uma quantidade eficaz pode ser simultaneamente uma quantidade terapeuticamente eficaz, por exemplo, para o tratamento de infecção por HIV, e uma quantidade profilaticamente eficaz, por exemplo, para prevenção ou redução do risco de desenvolvimento da AIDS em um indivíduo infectado com HIV. O termo “prevenção”, como utilizado na presente invenção, com respeito a uma infecção viral por HIV ou AIDS, refere-se a reduzir a probabilidade ou severidade da infecção por HIV ou AIDS. Quando o composto da Fórmula I é administrado como um sal, a referência a uma quantidade do composto em miligramas ou gramas é fundamentada na forma livre (isto é, a forma não salina) do composto. Nas terapias de combinação da presente invenção, uma quantidade eficaz pode referir-se a cada agente individual ou à combinação como um todo, em que as quantidades de todos os agentes administrados na combinação são eficazes em conjunto, mas em que um agente componente da combinação pode ou não presente individualmente em uma quantidade eficaz com referência ao que é considerado eficaz para aquele agente componente se for administrado sozinho.

[073] No método da presente invenção (isto é, inibir a transcriptase reversa do HIV, tratamento ou profilaxia de infecção por HIV, inibir a replicação do HIV, tratamento ou profilaxia de AIDS, atrasar o início da AIDS ou atrasar ou retardar a progressão da AIDS), os compostos desta invenção, opcionalmente na forma de um sal, podem ser administrados por meios que produzem contato do agente ativo com o sítio de ação do agente. Eles podem ser administrados por meios convencionais disponíveis para a utilização em conjunto com produtos farmacêuticos, como agentes terapêuticos individuais ou em uma combinação de agentes terapêuticos. Eles podem ser administrados sozinhos, mas tipicamente são administrados com um veículo farmacêutico selecionado com base na via de administração escolhida e prática farmacêutica padrão. Os compostos da invenção podem, por exemplo, ser administrados oralmente (por exemplo, via comprimido ou cápsula), parenteralmente (incluindo injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares ou injeção intrasternal, ou técnicas de infusão), por pulverização de inalação, ou retalmente, na forma de uma dosagem unitária de uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz do composto e veículos, adjuvantes e veículos farmacêuticamente aceitáveis convencionais não tóxicos. O composto pode também ser administrado através de um dispositivo de liberação de fármaco implantável adaptado para fornecer uma quantidade eficaz do composto ou uma composição farmacêutica do composto durante um período de tempo prolongado, por exemplo, mas não limitado a durante o curso de um mês, 3 meses, 6 meses ou um ano.

[074] As preparações sólidas adequadas para administração oral (por exemplo, pós, pílulas, cápsulas e comprimidos) podem ser preparadas de acordo com as técnicas conhecidas no ramo e podem utilizar tais excipientes sólidos como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e

semelhantes. As preparações líquidas adequadas para a administração oral (por exemplo, suspensões, xaropes, elixires e semelhantes) podem ser preparadas de acordo com técnicas conhecidas no ramo e podem utilizar qualquer um dos meios usuais, tais como água, glicóis, óleos, álcoois e semelhantes. As composições parenterais podem ser preparadas de acordo com técnicas conhecidas no ramo e tipicamente utilizar água estéril como um veículo e, opcionalmente, outros ingredientes, tais como um auxiliar de solubilidade. As soluções injetáveis podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos na técnica em que o veículo compreende uma solução salina, uma solução de glicose ou uma solução contendo uma mistura de solução salina e glicose. As composições implantáveis podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos na técnica em que o veículo compreende o ingrediente químico ativo com polímeros como excipientes adequados, ou utilizando um dispositivo implantável para liberação de fármaco. Outras descrições de métodos adequados para a utilização na preparação de composições farmacêuticas para a utilização na presente invenção e de ingredientes adequados para a utilização nas ditas composições são fornecidas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edição, editada por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 e em Remington - The Science e Practice of Pharmacy, 22^a Edição, publicada pela Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6 e edições anteriores.

[075] As formulações dos compostos descritos pela Fórmula I que resultam em supersaturação de fármaco e/ou rápida dissolução podem ser utilizadas para facilitar absorção do fármaco oral. Os métodos de formulação para causar supersaturação de fármaco e/ou rápida dissolução incluem, mas não estão limitados a, sistemas nanoparticulados, sistemas amorfos, soluções sólidas, dispersões sólidas e sistemas lipídicos. Tais métodos de formulação e técnicas

para sua preparação são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, as dispersões sólidas podem ser preparadas utilizando excipientes e processos como descrito nas revisões (por exemplo, A.T.A. Serajuddin, J Pharm Sci, 88:10, páginas 1058 - 1066 (1999)). Os sistemas nanoparticulados com base em atrito e síntese direta também foram descritos nas revisões tais como Wu *et al.* (F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Advanced Drug Delivery Reviews, 59:7 páginas 631 - 644 (2007)).

[076] Os compostos da Fórmula I podem ser administrados em uma faixa de dosagem de 0,001 a 1.000 mg/kg de peso corpóreo de mamífero (por exemplo, humano) por dia, ou em intervalos de tempo maiores em dias não consecutivos conforme apropriado, em uma dose única ou em doses divididas. Um exemplo de uma faixa de dosagem é 0,01 a 500 mg/kg de peso corpóreo por dia ou em outros intervalos de tempo conforme apropriado, administrados oralmente ou através de outras vias de administração em uma dose única ou em doses divididas. Outro exemplo de uma faixa de dosagem é 0,1 a 100 mg/kg de peso corpóreo por dia ou em outros intervalos de tempo conforme apropriado, administrados oralmente ou através de outras vias de administração em dose única ou doses divididas. Outro exemplo de uma faixa de dosagem é 50 mg a 1 g por dia, em uma dose única ou doses divididas.

[077] A administração diária ou semanal ou regimes de dosagem menos frequentes com intervalos de tempo mais longos em dias não consecutivos (como discutido abaixo), podem ser através de qualquer via de administração adequada, por exemplo, mas não limitado a, oral ou parenteral. A administração diária ou semanal é preferivelmente através de administração oral. Para um regime de dosagem diário ou semanal, em cada dia (dia do calendário ou cerca de um período de tempo de 24 horas) de administração do fármaco (o “dia de administração”), a quantidade de dosagem desejada pode ser administrada uma vez por dia de administração ou em quantidades de dosagem divididas

administradas em dois ou mais tempos escalonados durante o dia de administração, por exemplo, uma primeira administração seguida de cerca de 12 horas mais tarde com uma segunda administração durante o decorrer de um dia de administração (o(s) “tempo(s) de dosagem”). A quantidade de dosagem desejada em cada um de um ou mais tempos de dosagem em um dia de administração pode ser administrada através de uma unidade de dosagem oral tal como um comprimido, ou mais de uma unidade de dosagem oral conforme apropriado. Preferivelmente a administração é através de uma única unidade de dosagem oral, por exemplo, um comprimido, uma vez por dia de administração.

[078] Para regimes de dosagem semanais ou menos frequentes com intervalos de tempo mais longos em dias não consecutivos, uma via de administração parenteral pode ser utilizada. Exemplos de regimes de dosagem com intervalos de tempo mais longos em dias não consecutivos incluem, mas não estão limitados a administração semanal (a cada sétimo dia com tolerância quanto à data exata de dosagem), quinzenalmente (a cada duas semanas com tolerância quanto à data exata de dosagem), mensalmente (por exemplo, a cada 30 dias, ou o mesmo dia do calendário a cada mês com tolerância quanto à data exata de dosagem), bimestralmente (por exemplo, a cada 60 dias, ou o mesmo dia do calendário a cada dois meses com tolerância quanto à data exata de dosagem), a cada 3 meses (por exemplo, a cada 90 dias, ou o mesmo dia do calendário a cada três meses com tolerância quanto à data exata de dosagem), a cada seis meses (por exemplo, a cada 180 dias, ou o mesmo dia do calendário a cada seis meses com tolerância quanto à data exata de dosagem) ou anualmente (por exemplo, a cada 12 meses com tolerância quanto à data exata da dosagem anual). “Tolerância” pretende significar que os regimes de dosagem aqui descritos também abrangem aqueles em que o paciente geralmente segue os intervalos de tempo entre os dias de administração incluindo quando o

intervalo nem sempre é estritamente seguido pelo paciente, por exemplo, um regime de dosagem semanal onde o paciente pode tomar o produto de fármaco no dia anterior ou no dia seguinte ao sétimo dia após o dia da administração anterior por uma ou mais semanas. O tempo de tolerância pode aumentar à medida que o intervalo do regime de dosagem aumenta.

[079] Para via oral (por exemplo, comprimidos ou cápsulas) ou outras vias de administração, as unidades de dosagem podem conter 1,0 mg a 1.000 mg do ingrediente ativo, por exemplo, mas não limitado a, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 ou 1.000 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Além disso, o composto pode ser formulado em formulações orais para liberação imediata ou modificada tal como liberação prolongada ou controlada.

[080] O perfil farmacocinético favorável dos compostos testados desta invenção pode também tornar os compostos adequados para dosagens menos frequentes. Assim, os compostos da invenção podem ser administrados oralmente, semanalmente ou parenteralmente em intervalos de tempo maiores como descrito acima. Para administração parenteral, as composições podem ser administradas, por exemplo, intravenosamente (IV) ou intramuscularmente (IM) via injeção, ou utilizando outras técnicas de infusão. Uma ou mais de tais injeções ou infusões podem ser administradas a cada intervalo de tempo de dosagem conforme necessário para fornecer a quantidade apropriada de agente ativo. O composto pode também ser administrado subcutaneamente utilizando um dispositivo implantável. Para a administração parenteral incluindo dispositivos implantáveis utilizando intervalos de dosagem de longa duração tais como intervalos mensais, a cada 3 meses, a cada 6 meses, anuais ou mais longos, a quantidade de dosagem seria ajustada para cima conforme necessário para

fornecer tratamento eficaz durante os intervalos de tempo entre a administração de cada dose.

[081] O nível de dose específico e a frequência de dosagem para qualquer paciente particular podem ser variados e dependerão de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico utilizado, a estabilidade metabólica e a duração da ação daquele composto, a idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos, a severidade da condição particular e o hospedeiro em terapia. Em alguns casos, dependendo da potência do composto ou da resposta individual, pode ser necessário desviar para cima ou para baixo da dose dada. A quantidade e frequência de administração será regulada de acordo com o julgamento do médico assistente considerando tais fatores.

[082] Como observado acima, a presente invenção também é dirigida à utilização de um composto da Fórmula I com um ou mais agentes anti-HIV. Um “agente anti-HIV” é qualquer agente que é diretamente ou indiretamente eficaz na inibição do HIV, o tratamento ou profilaxia de infecção por HIV e/ou o tratamento, profilaxia ou atraso no início ou progressão da AIDS. É entendido que um agente anti-HIV é eficaz em tratar, prevenir ou retardar o início ou progressão de infecção por HIV ou AIDS e/ou doenças ou condições decorrentes ou associadas. Por exemplo, os compostos desta invenção podem ser eficazmente administrados, quer em períodos de pré-exposição e/ou pós-exposição ao HIV, em combinação com quantidades eficazes de um ou mais agentes anti-HIV selecionados de agentes antivirais do HIV, imunomoduladores, anti-infecciosos ou vacinas úteis para tratar infecção por HIV ou AIDS. Antiviral do HIV adequados para a utilização em combinação com os compostos da presente invenção incluem, por exemplo, aqueles listados na Tabela A como se segue:

Tabela A: Agentes antivirais para tratar Infecção por HIV ou AIDS

Nome	Tipo
abacavir, sulfato de abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudina, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, sulfato de atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®	nRTI
capravirina	nnRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabina, didesoxicitidina, Hivid®	nRTI
ddl, didanosina, didesóxi-inosina, Videx®	nRTI
ddl (entericamente revestido), Videx EC®	nRTI
delavirdina, mesilato de delavirdina, DLV, Rescriptor®	nnRTI
dolutegravir, Tivicay®	InI
doravirina, MK-1439	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
EFdA (4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina)	nRTI
elvitegravir	InI
emtricitabina, FTC, Emtriva®	nRTI
emivirina, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtida, Fuzeon®	FI
didanosina entericamente revestida, Videx EC®	nRTI
etravirina, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir cálcico, Lexiva®	PI
indinavir, sulfato de indinavir, Crixivan®	PI

lamivudina, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudina + zidovudina, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, mesilato de nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapina, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 (também conhecido como PL-462) (Ambrilia)	PI
raltegravir, MK-0518, Isentress™	InI
rilpivirina	nnRTI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, mesilato de saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
estavudina, d4T, didesidrodeoxitimidina, Zerit®	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI
vicriviroc	EI

EI = inibidor de entrada; FI = inibidor de fusão; InI = inibidor de integrase; PI = inibidor de protease; nRTI = inibidor nucleosídeo de transcriptase reversa; nnRTI = inibidor não nucleosídeo de transcriptase reversa. Alguns dos fármacos listados na tabela são utilizados em uma forma de sal; por exemplo, sulfato de abacavir, mesilato de delavirdina, sulfato de indinavir, sulfato de atazanavir, mesilato de nelfinavir, mesilato de saquinavir.

[083] É entendido que o escopo de combinações dos compostos desta invenção com agentes anti-HIV não está limitado aos antivirais do HIV listados na tabela A, mas inclui em princípio qualquer combinação com qualquer composição farmacêutica útil para o tratamento ou profilaxia de AIDS. Os agentes antivirais do HIV e outros agentes serão tipicamente utilizados nestas combinações em suas faixas e regimes de dosagem convencionais como relatado

na técnica, incluindo, por exemplo, as dosagens descritas em Physicians' Desk Reference atual, Thomson PDR, 70ª edição (2016), Montvale, NJ: PDR Network, ou em edições anteriores deste. As faixas de dosagem para um composto da invenção nestas combinações podem ser as mesmas como aquelas apresentadas acima.

[084] Os compostos desta invenção também são úteis na preparação e execução de ensaios de rastreio para compostos antivirais. Por exemplo, os compostos desta invenção podem ser úteis para isolar mutantes de enzima, que são excelentes ferramentas de rastreio para compostos antivirais mais poderosos. Além disso, os compostos desta invenção podem ser úteis em estabelecer ou determinar o sítio de ligação de outros antivirais à transcriptase reversa do HIV, por exemplo, por inibição competitiva.

[085] Abreviações e acrônimos aqui utilizados incluem os seguintes:

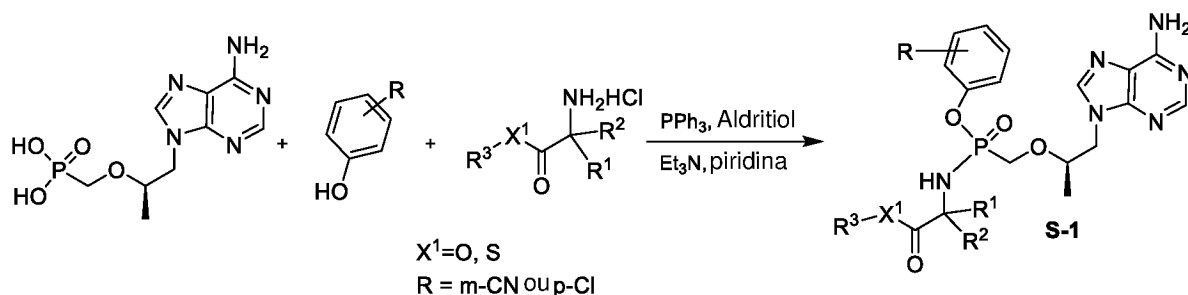
Ac	Acetila	mg	miligramas
aq	Aquoso	MHz	megahertz
AUC	Área sob a curva	min	minuto
Bu	Butila	μL	microlitros
Bz	Benzoila	mL	mililitros
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno	mmol	milimol
DCM	diclorometano	MS	espectrometria de massas
DHP	3,4-di-hidro-2H-pirano	NHS	soro humano normal
DIEA ou DIPEA ou base de	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina	RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Hünig			
DMF	dimetilformamida	PBMC	célula mononuclear do sangue periférico
DMAP	4-Dimetilaminopiridina		
DMSO	sulfóxido de dimetila	Ph	fenila
EDCI ou EDC	Cloridreto de <i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	P.O.	oral
		PE	Éter de petróleo
Et	Etila	PTSA	ácido para-toluenossulfônico
EtOH	Etanol	Pr	propila
EtOAc	acetato de etila	RT ou rt	temperatura ambiente (ambiente, cerca de 25 °C)
e.g.	por exemplo	sat ou sat'd	saturado
g	gramas		
GI	gastrointestinal	ACN	acetonitrila
h	Hora	SFC	cromatografia de fluido supercrítico
HIV	vírus da imunodeficiência humana	tBu	<i>terc</i> -butila
HPBCD	Hidroxipropila- β -ciclodextrina	TEA	triethylamina (Et ₃ N)
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho	TEMED	tetrametiletenodiamina
Hz	hertz	TFA	ácido trifluoroacético
IPA	isopropanol	TFV	Tenofovir

IV	intravenoso	TFV-MP	Tenofovir monofosfato
iPr	isopropila	TFV-DP	Difosfato de tenofovir
L	litro	THF	tetrahidrofurano
LC	cromatografia líquida	TMS	tetrametilsilano
LC/MS	cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas	UPLC	cromatografia líquida de ultra alta pressão
Me	metila	UV	ultravioleta
MeOH	metanol	UV/VIS	ultravioleta/visível

[086] Vários métodos para preparar os compostos desta invenção são descritos nos seguintes Esquemas e Exemplos. Os materiais de partida e intermediários foram adquiridos comercialmente a partir de fontes de catálogo comuns ou foram fabricados utilizando procedimentos conhecidos ou, como de outro modo ilustrado. Algumas vias frequentemente aplicadas aos compostos da Fórmula I são descritas nos esquemas que se seguem. Em alguns casos, a ordem de realizar as etapas de reação nos esquemas pode ser variada para facilitar a reação ou evitar produtos de reação indesejados.

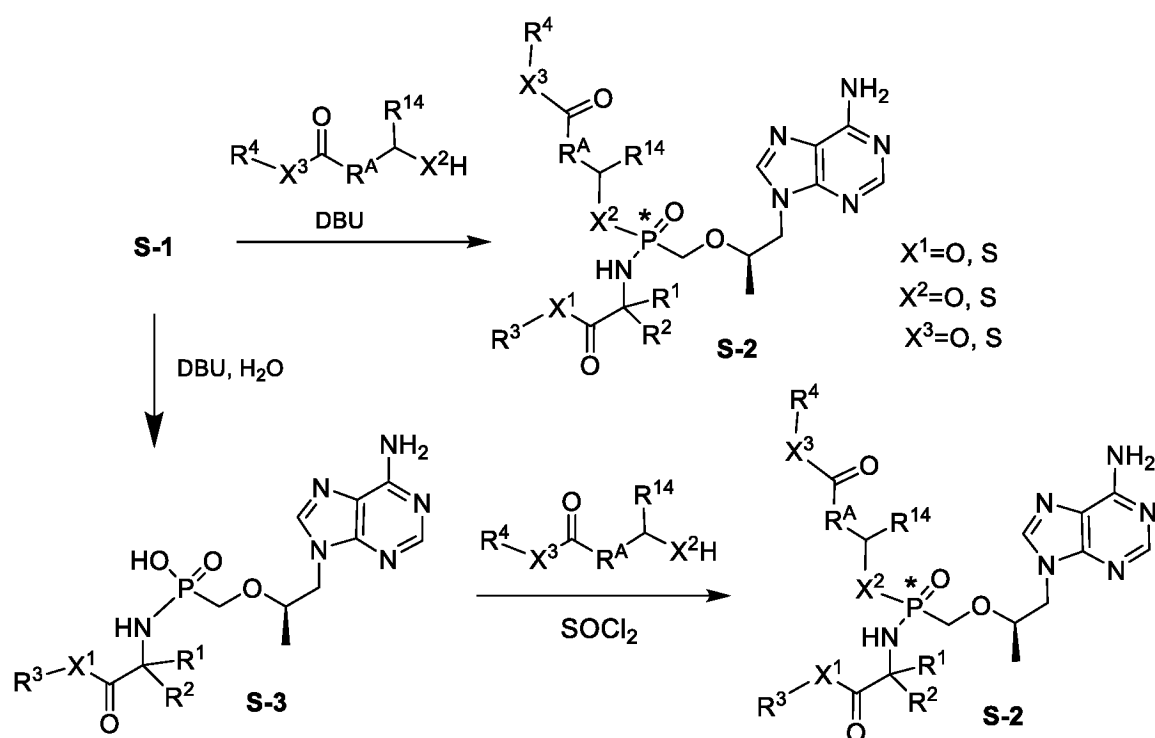
ESQUEMA 1



[087] Compostos intermediários da Fórmula **S-1** são preparados de ácido (*R*)-(((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)fosfônico, referido aqui como TFV, com fenóis variavelmente substituídos (por exemplo, meta-CN ou

para-Cl) em uma reação de condensação *one-pot* de uma etapa com 2,2'-dipiridildisulfeto (aldritiol), trifenilfosfina, e base, com p-clorofenol e m-cianofenol sendo preferidos. Amino ésteres que não são comercialmente disponíveis podem ser facilmente preparados pela condensação entre o aminoácido e álcoois correspondentes com cloreto de tionila.

ESQUEMA 2



[088] A reação subsequente de **S-1** com um hidróxi éster ou mercapto éster correspondente na presença de base de DBU produz os produtos da Fórmula **S-2** da presente invenção. Os produtos da Fórmula **S-2** da presente invenção também podem ser obtidos em uma sequência de duas etapas. Primeiro, os compostos intermediários da Fórmula **S-3** são preparados de compostos intermediários da Fórmula **S-1** na presença de DBU e H_2O . Em seguida, a reação subsequente de **S-3** com um hidróxi éster ou mercapto éster correspondente na presença de $SOCl_2$ produz os produtos da Fórmula **S-2** da presente invenção.

[089] Reações sensíveis à umidade ou ar foram realizadas sob nitrogênio ou argônio utilizando solventes e reagentes de anidro. O progresso das reações foi

determinado por cromatografia de camada fina analítica (TLC) usualmente realizada com placas de TLC pré-revestidas E. Merck, gel de sílica 60F-254, espessura de camada 0,25 mm ou cromatografia líquida acoplada à espectrometria massas (LC/MS).

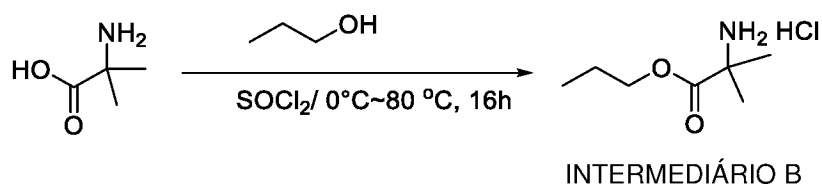
[090] Tipicamente, o sistema de LC-MS analítico utilizado consistiu de uma plataforma Waters ZQ™ com ionização por *electrospray* no modo de detecção de íon positivo com um HPLC 1100 Agilent com amostrador automático. A coluna foi comumente uma Waters C18 MS Xterra, 3,0 × 50 mm, 5 µm ou uma C18 BEH Waters Acquity UPLC® 1,0 x 50 mm, 1,7 µm. A taxa de fluxo foi de 1 mL/min, e o volume de injeção foi de 10 µL. A detecção UV foi na faixa de 210 a 400 nm. A fase móvel consistiu de solvente A (água mais TFA a 0,05 %) e solvente B (MeCN mais TFA a 0,05 %) com um gradiente de 100 % de solvente A por 0,7 min mutável para 100 % de solvente B durante 3,75 min, mantido por 1,1 min, depois revertendo para 100 % de solvente A durante 0,2 min.

[091] Purificações de HPLC preparativa foram usualmente realizadas utilizando um sistema dirigido por espectrometria de massas ou um sistema guiado por não massas. Usualmente, elas foram realizadas em uma Estação de Trabalho de Cromatografia Waters configurada com Sistema LC-MS consistindo em: sistema MS *single quad* ZQ™ Waters com ionização por *electrospray*, Bomba de Gradiente Waters2525, Injetor/Coletor Waters 2767, Detector Waters PDA 996, as Condições MS de: 150 a 750 amu, *Electrospray* Positivo, Coleção Desencadeada por MS, e uma coluna Waters C-18 SUNFIRE®, 5 microns, 30 mm (id) x 100 mm. As fases móveis consistiram de misturas de acetonitrila (10 a 100 %) em água contendo TFA a 0,1 %. Taxas de fluxo foram mantidas a 50 mL/min, o volume de injeção foi de 1.800 µL, e a faixa de detecção UV foi de 210 a 400 nm. Um sistema de HPLC preparativa alternada utilizado foi uma Estação de Trabalho Gilson consistindo em: Injetor/Coletor Gilson GX-281, Detector UV/VIS-

Gilson 155, Bombas Gilson 333 e 334, e uma coluna Phenomenex C-18 Gemini-NX, 5 microns, 50 mm (id) x 250 mm ou uma coluna Waters C-18 XBridge™, 5 microns OBD™, 30 mm (id) x 250 mm. As fases móveis consistiram de misturas de acetonitrila (0 a 75 %) em água contendo 5 mmol (NH₄)HCO₃. As taxas de fluxo foram mantidas a 50 mL/min para a coluna Waters Xbridge™ e 90 mL/min para a coluna Phenomenex Gemini. O volume de injeção variou de 1.000 a 8.000 µL, e a faixa de detecção UV foi de 210 a 400 nm. Gradientes de fase móvel foram otimizados para os compostos individuais. As reações realizadas utilizando irradiação por micro-ondas foram normalmente realizadas utilizando um Otimizador Emrys fabricado por Personal Chemistry, ou um Iniciador fabricado por Biotage. A concentração de soluções foi realizada em um evaporador rotatório sob pressão reduzida. A cromatografia *flash* foi usualmente realizada utilizando um aparelho de cromatografia *flash* Biotage® (Dyax Corp.), um aparelho Rf CombiFlash® ISCO, ou um Companion XL CombiFlash® ISCO em gel de sílica (32 a 63 µM, tamanho de poro de 60 Å) em cartuchos pré-empacotado do tamanho observado. Os espectros de RMN de ¹H foram adquiridos em espectrômetros de 500 MHz em soluções de CDCl₃ a menos que de outro modo observado. As substituições químicas foram relatadas em partes por milhão (ppm). Tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como referência interna em soluções CD₃Cl, e pico de CH₃OH residual ou TMS foi utilizado como referência interna nas soluções de CD₃OD. As constantes de acoplamento (J) foram relatadas em hertz (Hz). A cromatografia analítica quiral foi a mais comumente realizada em colunas CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA ou CHIRALCEL® OJ (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) com porcentagem observada de etanol em hexano (% de Et/Hex) ou isopropanol em heptano (% de IPA/Hep) como sistemas de solvente isocráticos. Cromatografia preparativa quiral foi conduzida em colunas CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD,

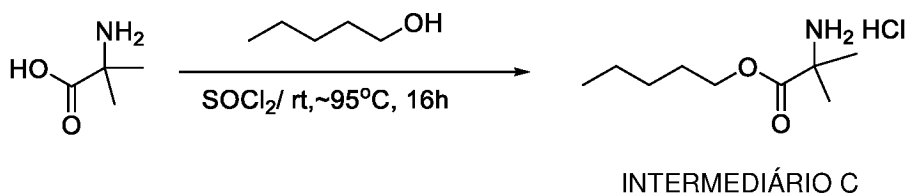
solução de ácido 2-amino-2-metilpropanoico (20 g, 194 mmol) em propan-2-ol (200 mL) foi adicionado às gotas cloreto de tionila (98 g, 833 mmol) a -50 °C. A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 16 horas. A mistura de reação resultante foi resfriada até a RT, e depois concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo, que foi triturado com éter dietílico para proporcionar o composto do título: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,55 (brs, 3H), 4,98 (heptupeto, $J = 6,25$ Hz, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,44 (s, 1H), 1,24 (d, $J = 6,25$ Hz, 6H).

INTERMEDIÁRIO B



[094] Cloridreto de 2-amino-2-metilpropanoato de propila: A uma solução de ácido 2-amino-2-metilpropanoico (5 g, 48,5 mmol) em propan-1-ol (150 mL) a 0 °C foi adicionado às gotas cloreto de tionila (11,54 g, 97 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante a noite. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo, que foi triturado com éter dietílico para proporcionar o composto do título: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,61 (brs, 3H), 4,13 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 0,91 (t, $J = 7,43$ Hz, 3H).

INTERMEDIÁRIO C

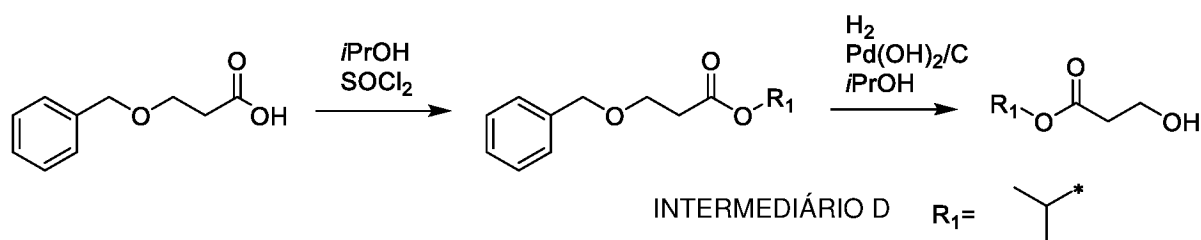


[095] Cloridreto de 2-amino-2-metilpropanoato de pentila: A uma solução de ácido 2-amino-2-metilpropanoico (6 g, 58,2 mmol) em pentan-1-ol (100 mL) foi adicionado às gotas na RT cloreto de tionila (17,31 g, 145 mmol). A mistura foi aquecida a 95 °C durante a noite. A mistura de reação resultante foi

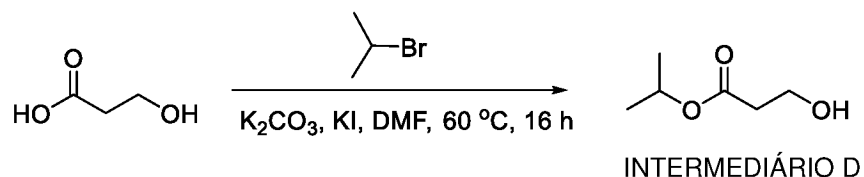
concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo, que foi triturado com éter dietílico para proporcionar o composto do título: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 (brs, 3H), 4,15 (t, $J = 6,50$ Hz, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,33 - 1,29 (m, 4H), 0,88 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H).

INTERMEDIÁRIO D

Método 1:

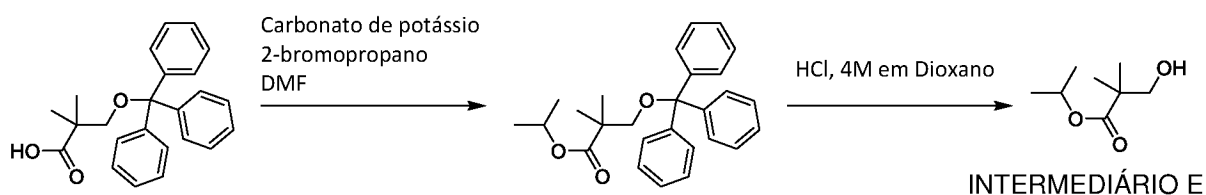


[096] 3-Hidroxiopropanoato de isopropila: *Etapa 1:* A uma solução de ácido 3-(benzilóxi)propanoico (10,0 g, 55,5 mmol) em propan-2-ol (84 mL) na RT foi adicionado às gotas cloreto de tionila (4,46 mL, 61 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e utilizada diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. *Etapa 2:* A uma solução de 3-(benzilóxi)propanoato de isopropila (11,99 g, 53,9 mmol) em propan-2-ol (130 mL) foi adicionado hidróxido de paládio em carbono (1,8 g, 16,91 mmol). Depois de 3 vezes de vácuo/nitrogênio, a mistura de reação foi agitada sob hidrogênio na RT durante a noite. A mistura resultante foi filtrada em uma almofada de CELITE® (terra de diatomáceas), o filtrado foi parcialmente concentrado sob pressão reduzida, e depois hidróxido de paládio em carbono adicional (1,8 g, 16,91 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada sob hidrogênio na RT por 4 dias. A mistura resultante foi filtrada em uma almofada de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,89 (heptuplet, $J = 6,27$ Hz, 1H), 4,64 (brs, 1H), 3,62 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 1,18 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H).

Método 2:

[097] A uma solução de ácido 3-hidroxipropanoico (15 g, 167 mmol) em DMF (100 mL) foram adicionados 2-bromopropano (27 g, 216 mmol), carbonato de potássio (58 g, 416 mmol) e iodeto de potássio (1 g, 8 mmol) na RT. A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 16 horas. Depois de arrefecer até a RT, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi diluído com água (200 mL) e extraído com EtOAc (3 x 400 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 x 100 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc:10 % a 20 %) para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,07 - 4,99 (m, 1H), 3,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

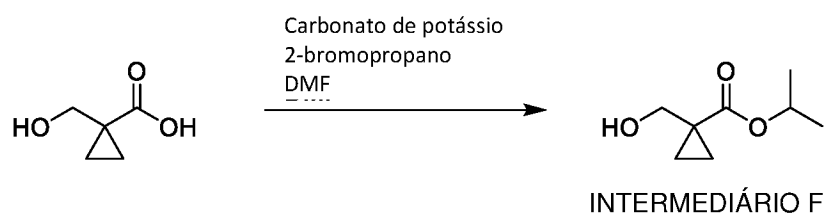
INTERMEDIÁRIO E



[098] 3-Hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de isopropila: *Etapa 1:* A uma solução de ácido 2,2-dimetil-3-(tritolóxi)propanoico (10 g, 27,7 mmol) e carbonato de potássio (4,60 g, 33,3 mmol) em DMF (100 mL) a 0 °C sob nitrogênio foi adicionado 2-bromopropano (3,13 mL, 33,3 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 24 h, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em água e acetato de etila. A camada aquosa foi lavada três vezes com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas

foram secas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto esperado. *Etapa 2:* A uma solução de 2,2-dimetil-3-(tritolóxi)propanoato de isopropila (11 g, 27,3 mmol) em dioxano (10 mL) foi adicionado ácido clorídrico, 4M em dioxano (13,66 mL, 54,7 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT por 2 h, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea em gel de sílica (DCM/MeOH) para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,85 (heptuplet, $J = 6,29$ Hz, 1H), 4,74 (brs, 1H), 3,38 (s, 2H), 1,16 (d, $J = 6,29$ Hz, 6H), 1,04 (s, 6H).

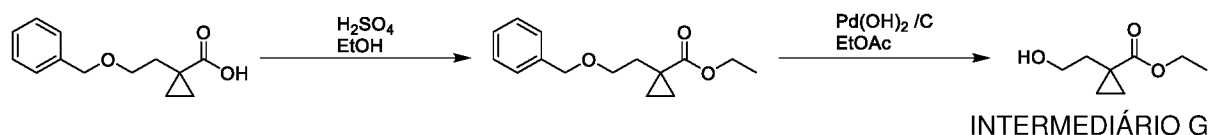
INTERMEDIÁRIO F



[099] 1-(Hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de isopropila:

INTERMEDIÁRIO F foi sintetizado de acordo com o esquema anterior e àquela etapa 1 do método descrito para a síntese de INTERMEDIÁRIO E partindo de ácido 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxílico para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,85 (heptuplet, $J = 6,24$ Hz, 1H), 4,56 (t, $J = 5,76$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 5,76$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J = 6,24$ Hz, 6H), 0,99 - 0,96 (m, 2H), 0,85 - 0,83 (m, 2H).

INTERMEDIÁRIO G

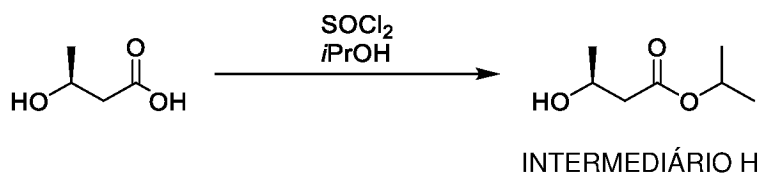


[0100] 1-(2-Hidroxietil)ciclopropano-1-carboxilato de etila:

Etapa 1: A uma suspensão de ácido 1-(2-(benzilóxi)etil)ciclopropano-1-carboxílico (5 g, 22,70 mmol) em EtOH (113 mL, 22,70 mmol) foi adicionado às gotas ácido sulfúrico

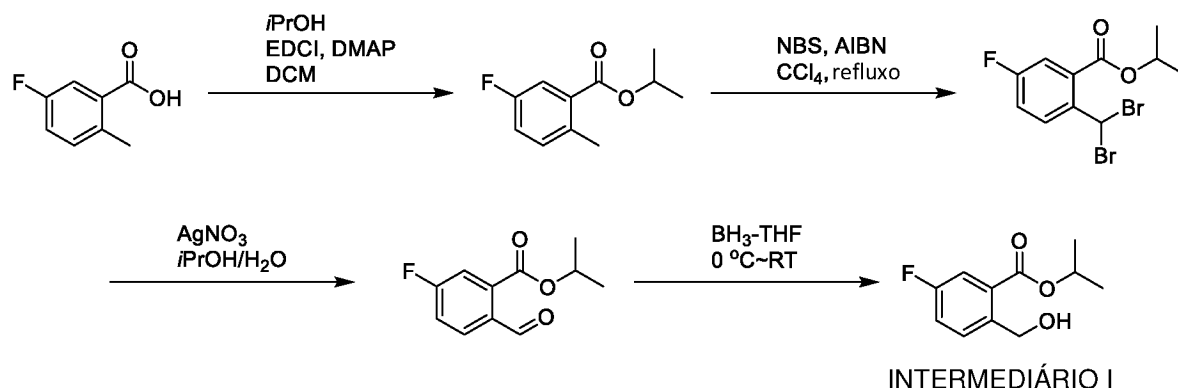
(4,84 mL, 91 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 4 horas. A mistura de reação resultante depois foi resfriada até RT, diluída com diclorometano e lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário esperado. *Etapa 2:* A uma solução de 1-(2-(benzilóxi)etil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (5,54 g, 22,31 mmol) em EtOAc (80 mL) foi adicionado hidróxido de paládio em carbono (1,567 g, 2,23 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT sob pressão de hidrogênio por 2 horas. A mistura de reação resultante foi filtrada através de uma almofada CELITE® e lavada com EtOAc. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida na RT para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,11 (q, $J = 7,14$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 6,12$ Hz, 2H), 1,82 (t, $J = 6,12$ Hz, 2H), 1,28 - 1,24 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 7,14$ Hz, 3H), 0,78 - 0,75 (m, 2H).

INTERMEDIÁRIO H



[0101] (S)-3-Hidroxibutanoato de isopropila: A uma solução de ácido (S)-3-hidroxibutanoico (0,565 g, 5,43 mmol) em propan-2-ol (5,52 mL) foi adicionado às gotas cloreto de tionila (0,79 mL, 10,85 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante a noite, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi diluído com EtOAc, lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seco e concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,06 (heptupeto, $J = 6,26$ Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 2,47 (dd, $J = 16,40$ Hz, 3,44 Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 16,40$ Hz, 8,68 Hz, 1H), 1,25 (d, $J = 6,26$ Hz, 6H), 1,22 (d, $J = 6,33$ Hz, 3H).

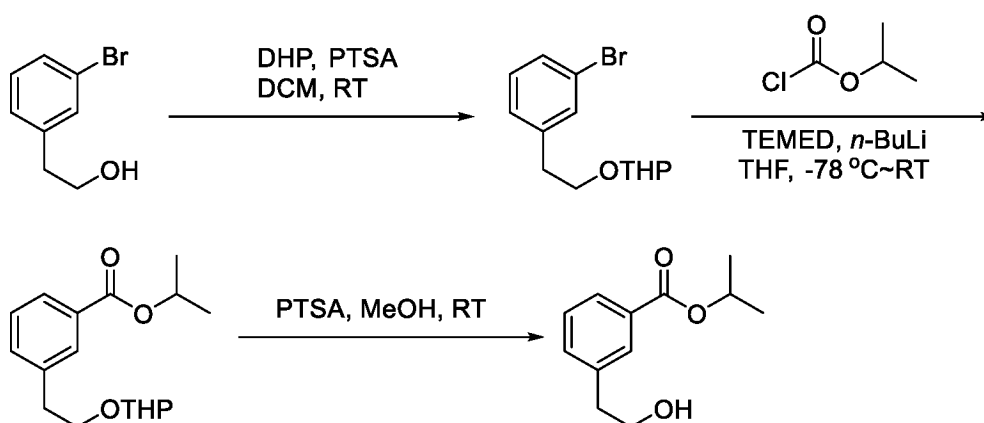
INTERMEDIÁRIO I



[0102] 5-Fluoro-2-(hidroximetil)benzoato de isopropila: *Etapa 1:* A uma solução de ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (20 g, 130 mmol) em DCM (200 mL) foram adicionados cloridreto de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (36 g, 188 mmol), 4-dimetilaminopiridina (45 g, 368 mmol) e propan-2-ol (23 g, 390 mmol) na RT. A mistura de reação resultante foi agitada na RT por 5 horas, e depois foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc: 2 a 5 %) para proporcionar o intermediário esperado: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 5,26 - 5,20 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). *Etapa 2:* A uma solução de isopropila 5-fluoro-2-metilbenzoato (5,0 g, 25,5 mmol) em tetracloreto de carbono (100 mL) foram adicionados *N*-bromossuccinimida (13,6 g, 76,4 mmol) e azodi-isobutironitrila (1,3 g, 7,7 mmol). A mistura de reação foi submetida ao refluxo por 16 horas. Depois de arrefecer até a RT, a mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc: 2 a 3 %) para proporcionar o intermediário esperado: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 5,31 - 5,25 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). *Etapa 3:* Uma solução de 2-(dibromometil)-5-fluorobenzoato de isopropila (2,0 g, 6,0 mmol) em isopropanol (60 mL) e água (15 mL) foi tratada com nitrato de prata (3,0 g, 18,0 mmol) por 30 min. na RT. A mistura de reação resultante foi diluída com

DCM (200 mL) e uma filtração foi realizada. O filtrado foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc: 1 a 5 %) para proporcionar o intermediário esperado: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,56 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,34 - 5,28 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). *Etapla 4:* A uma solução de 5-fluoro-2-formilbenzoato de isopropila (1,10 g, 5,24 mmol) em THF (20 mL) foi adicionada solução 1 M de borano em THF (7,86 mL, 7,86 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada na RT por 30 min, e depois resfriada com água (50 mL) e extraída com DCM (3 x 30 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc: 1 a 10 %) para proporcionar o composto do título: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,32 - 5,26 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

INTERMEDIÁRIO J

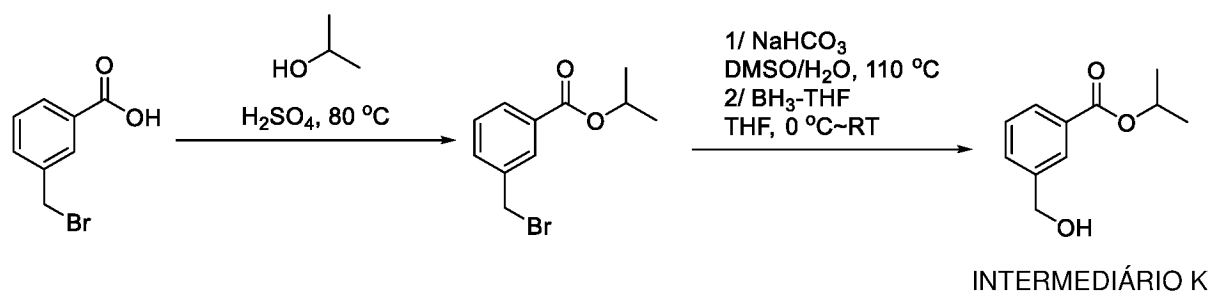


INTERMEDIÁRIO J

[0103] 3-(2-Hidroxietil)benzoato de isopropila: *Etapla 1:* A uma solução de 2-(3-bromofenil)etanol (5,0 g, 25,0 mmol) em DCM (50 mL) foram adicionados 3,4-di-hidro-2H-pirano (12,5 g, 62,0 mmol) e ácido 4-metilbenzenossulfônico

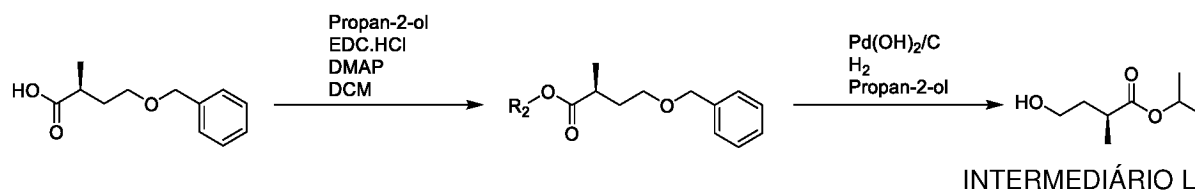
(0,3 g, 0,10 mmol) na RT. A mistura de reação foi agitada por 2 horas, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc: 2 a 4 %) para proporcionar o intermediário esperado: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,07 - 3,43 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 1,97 - 1,46 (m, 6H). *Etapla 2:* A uma solução de 2-(3-bromofenotóxi)tetra-hidro-2H-pirano (1,30 g, 4,56 mmol) em THF (15 mL) foi adicionada tetrametiletilenodiamina (1,06 g, 9,12 mmol) na RT. A solução resultante foi resfriada a -78°C seguida pela adição de *n*-butil lítio (2,0 mL, 5,0 mmol, 2,5 M em hexano). Depois da agitação por 2 horas adicionais a -78°C , carbonocloridato de isopropila (0,56 g, 4,56 mmol) foi adicionado. A temperatura foi deixada aquecer até a RT espontaneamente e depois da agitação por 3 horas adicionais na RT, a mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc: 1 a 5 %) para proporcionar o intermediário esperado: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,46 - 3,43 (m, 1H), 2,98 - 2,94 (m, 2H), 1,82 - 1,43 (m, 6H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). *Etapla 3:* A uma solução de 3-(2-((tetra-hidro-2H-piran-2-il)óxi)etil)benzoato de isopropila (0,80 g, 2,74 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado ácido 4-metilbenzenossulfônico (0,10 g, 0,58 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT por 1 hora. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com (PE/EtOAc: 5 a 50 %) para proporcionar o composto do título: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

INTERMEDIÁRIO K



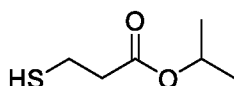
[0104] 3-(Hidroximetil)benzoato de isopropila: *Etapa 1*: A uma solução de ácido 3-(bromometil)benzoico (3,01 g, 14,00 mmol) em propan-2-ol (42,10 g) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (1,36 g, 13,95 mmol). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 80 °C. A mistura de reação resultante foi resfriada até a RT e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc: 1 a 2 %) para proporcionar o intermediário esperado: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 5,29 - 5,24 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). *Etapa 2*: A uma solução de 3-(bromometil)benzoato de isopropila (1,0 g, 3,89 mmol) em DMSO (20 mL) foram adicionados hidrogenocarbonato de sódio (0,98 g, 11,67 mmol) e água (1 mL) na RT. A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 110 °C sob atmosfera de nitrogênio. Após a conclusão, a mistura de reação resultante foi resfriada até a RT e diluída com água (100 mL). A mistura de reação foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL) e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em THF (30 mL) seguido pela adição de solução 1 M de borano em THF (3,89 mL, 3,89 mmol) a 0 °C. Depois da agitação por 30 min na RT, a reação foi resfriada com água (1 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (PE/EtOAc: 5 a 10 %) para proporcionar o composto do título: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 - 8,02 (m, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 5,30 - 5,23 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 1,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

INTERMEDIÁRIO L



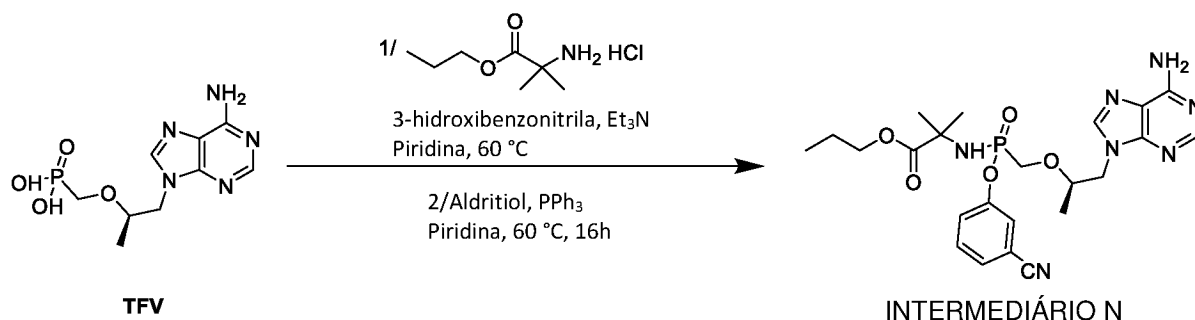
[0105] (S)-4-Hidróxi-2-metilbutanoato de isopropila: *Etapa 1:* A uma solução de ácido (S)-4-(benzilóxi)-2-metilbutanoico (12 g, 57,6 mmol) em DCM (222 mL) foram adicionados propan-2-ol (22,06 mL, 288 mmol), EDC (13,26 g, 69,1 mmol) e DMAP (0,704 g, 5,76 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT por 20 h. A mistura resultante foi lavada com água, solução de ácido cítrico a 10 % e salmoura. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. *Etapa 2:* A uma solução de (S)-4-(benzilóxi)-2-metilbutanoato de isopropila (12,26 g, 49,0 mmol) em propan-2-ol (240 mL) foi adicionado hidróxido de paládio em carbono (5,16 g, 7,35 mmol). A mistura de reação foi fluxada 3 vezes com vácuo e nitrogênio e depois agitada sob hidrogênio por 22 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida (T<40 °C) para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,01 (heptupeto, $J = 6,28$ Hz, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,28$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,28$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 7,09$ Hz, 3H).

INTERMEDIÁRIO M



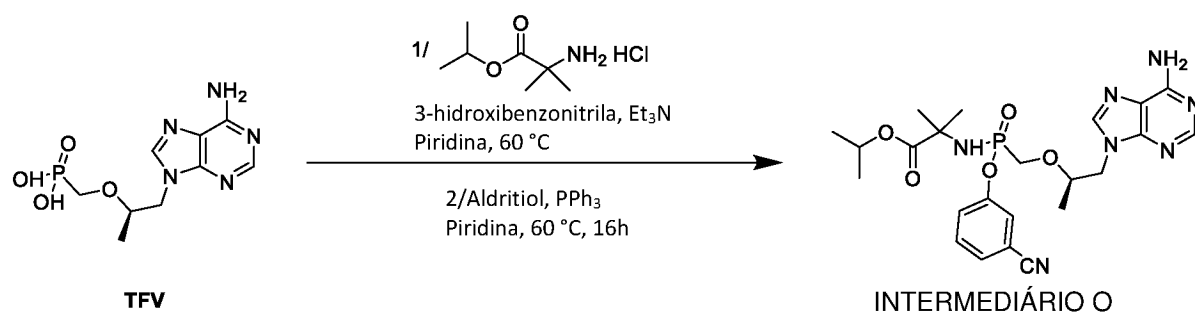
[0106] 3-Mercaptopropanoato de isopropila: INTERMEDIÁRIO M é comercialmente disponível, e foi adquirido de TCI.

INTERMEDIÁRIO N



[0107] 2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-cianofenóxi)fosforil)-amino)-2-metilpropanoato de propila: A uma mistura de cloridreto de 2-amino-2-metilpropanoato de propila (15 g, 83 mmol), 3-hidroxibenzonitrila (12 g, 99 mmol), ácido (R)-(((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)fosfônico (aqui referido como TFV, 24 g, 83 mmol) e trietilamina (67 g, 661 mmol) em piridina (700 mL) foram adicionados trifetilfosfina (87 g, 330 mmol) e 1,2-di(piridin-2-il)dissulfano (73 g, 330 mmol) na RT. A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 16 horas sob nitrogênio. Depois de arrefecer até a RT, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 2 a 10 %) para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 7,33 - 7,32 (m, 1H), 4,41 - 4,36 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 4H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,43 - 1,38 (m, 6H), 1,28 - 1,24 (m, 3H), 0,96 - 0,89 (m, 3H); RMN de ^{31}P (162 MHz, CD_3OD): 25,41, 25,30; LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 516,2$.

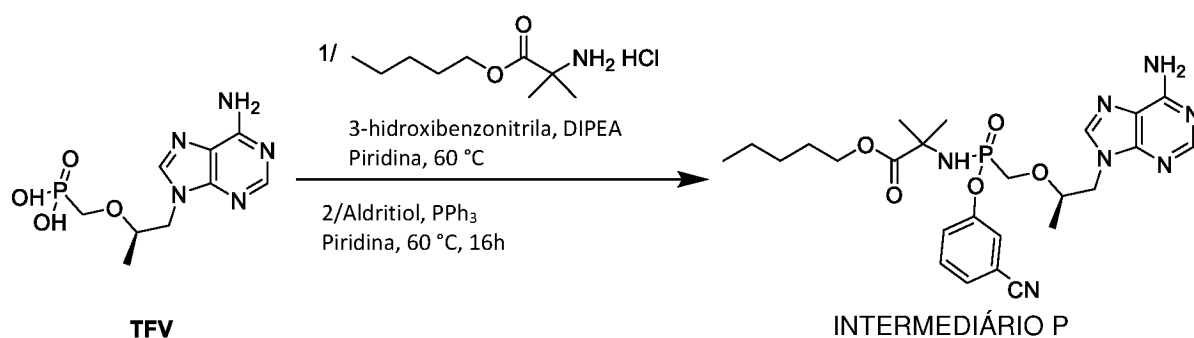
INTERMEDIÁRIO O



[0108] 2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-

cianofenóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de isopropila: A uma mistura de cloridreto de 2-amino-2-metilpropanoato de isopropila (15 g, 83 mmol), 3-hidroxibenzonitrila (10 g, 87 mmol), TFV (24 g, 83 mmol) e trietilamina (67 g, 661 mmol) em piridina (1 L) foram adicionados trifetilfosfina (87 g, 330 mmol) e 1,2-di(piridin-2-il)dissulfano (73 g, 330 mmol) na RT. A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 16 horas sob nitrogênio. Depois de arrefecer até a RT, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 2 a 10 %) para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,53 - 7,20 (m, 3H), 7,15 - 7,03 (m, 1H), 5,99 (br s, 2H), 5,11 - 4,92 (m, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 3H), 3,81 - 3,57 (m, 1H), 1,51 - 1,28 (m, 15H); RMN de ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): 22,82, 22,76 ; LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 516,0$.

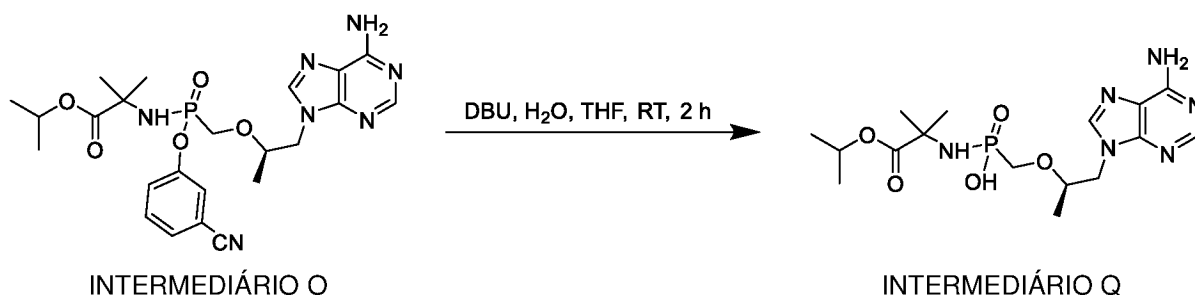
INTERMEDIÁRIO P



[0109] 2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-cianofenóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de pentila: A uma mistura de cloridreto de 2-amino-2-metilpropanoato de pentila (1,92 g, 9,14 mmol), 3-hidroxibenzonitrila (1,09 g, 9,14 mmol), TFV (2,5 g, 8,70 mmol) e DIPEA (13,50 g, 104 mmol) em piridina (25 mL), agitada e aquecida a 60 °C foram adicionados trifetilfosfina (15,98 g, 60,9 mmol) e 1,2-di(piridin-2-il)dissulfano (13,42 g, 60,9 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite sob nitrogênio. Depois de arrefecer até a RT, a mistura resultante foi concentrada sob pressão

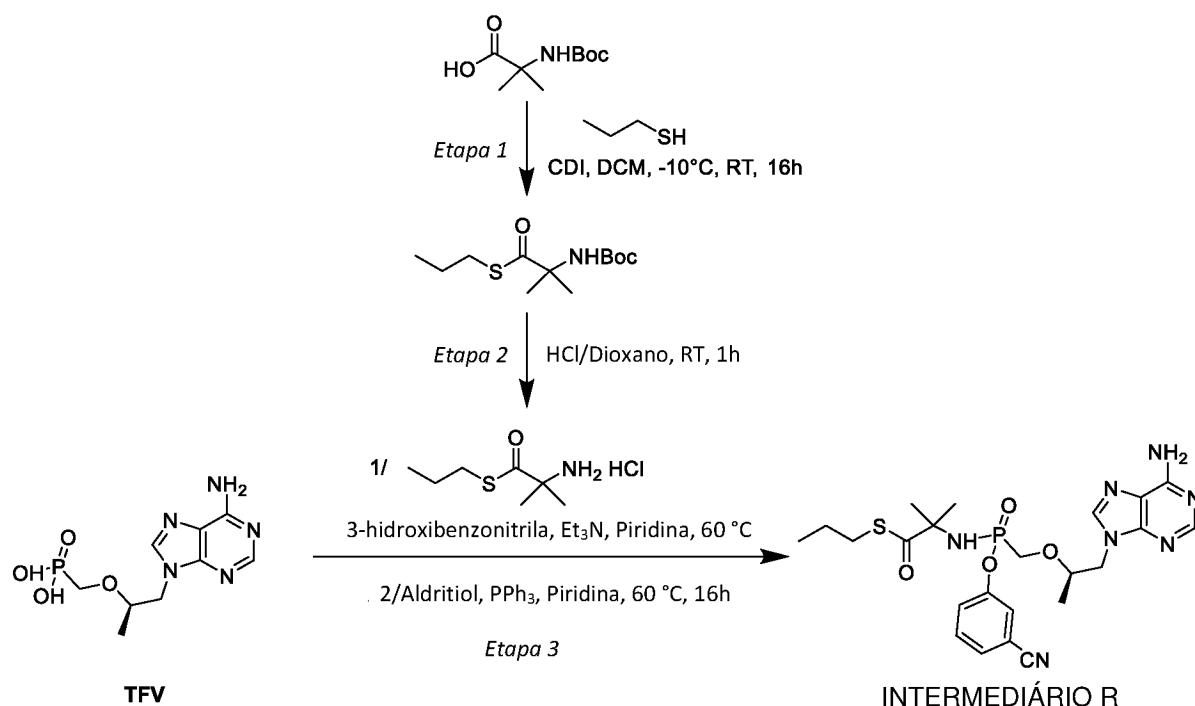
reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 foi adicionada. A camada orgânica foi lavada duas vezes com salmoura, seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 0 a 10 %) para proporcionar o composto do título. LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 544,7$.

INTERMEDIÁRIO Q



[0110] Ácido P-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)-N-(1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: A uma solução de 2-((((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-cianofenóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de isopropila (2,5 g, 4,85 mmol) em THF (13,86 mL) foi adicionado H_2O (1,747 mL, 97 mmol) e DBU (1,096 mL, 7,27 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT por 2 horas, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em água e extraído muitas vezes com DCM. A camada aquosa foi liofilizado para proporcionar o composto do título. LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 415,7$.

INTERMEDIÁRIO R



[0111] 2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-cianofenóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanotioato de S-propila:

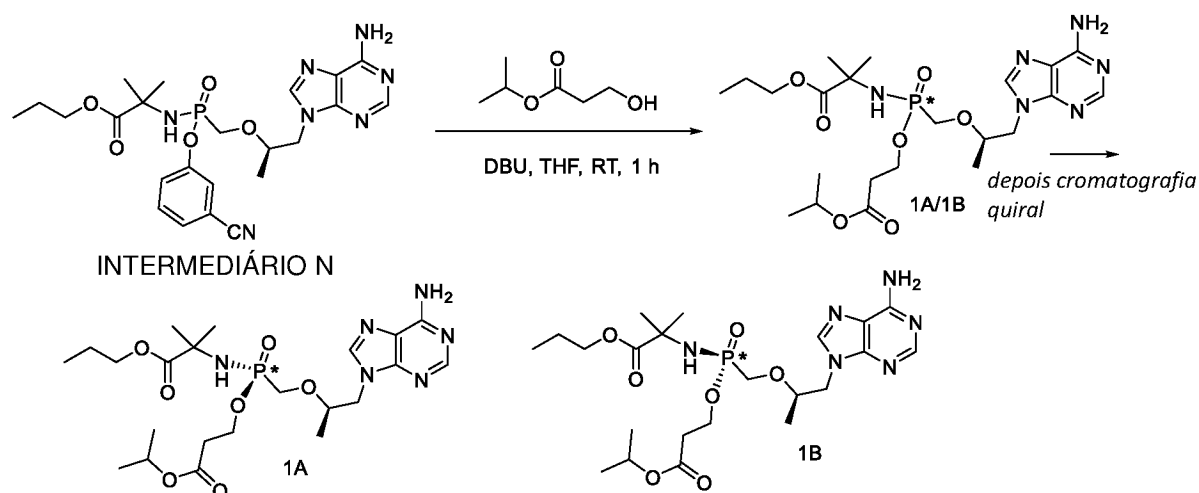
[0112] Etapa 1: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanotioato de S-propila: A uma solução de ácido de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (2,67 g, 13,13 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado CDI (2,13 g, 13,13 mmol) a -10 °C. A mistura de reação foi agitada na RT por 1 hora seguida pela adição de propano-1-tiol (1,01 g, 13,13 mmol) em 5 min a 0 °C. Depois da agitação por 16 horas na RT, a mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc: 9/1) para proporcionar o intermediário esperado. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,02 - 4,97 (brs, 1H), 2,84 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 262,2.

[0113] Etapa 2: 2-Amino-2-metilpropanotioato cloridreto de S-propila: 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanotioato de S-propila (1,8 g, 6,9 mmol) foi tratada com HCl 4M (gás) em 1,4-dioxano (20 mL) na RT por 1 hora. Voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para proporcionar o

intermediário esperado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (brs, 3H), 2,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,81 (s, 6H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 162,1$.

[0114] Etapa 3: 2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-cianofenóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanotioato de S-propila: A uma mistura de TFV (1,45 g, 5,06 mmol), cloridreto de 2-amino-2-metilpropanotioato de S-propila (1,01 g, 5,06 mmol), 3-hidroxibenzonitrila (0,91 g, 7,59 mmol) e trietilamina (4,09 g, 40,51 mmol) em piridina (50 mL) foram adicionados trifenilfosfina (5,31 g, 20,23 mmol) e aldritol (4,46 g, 20,23 mmol) na RT. A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 60 °C sob atmosfera de nitrogênio. Depois de arrefecer até a RT, a mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 2 a 10 %) para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 - 7,09 (m, 4H), 5,89 (br s, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,73 - 3,63 (m, 1H), 2,88 - 2,75 (m, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 9H), 1,27 - 1,22 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 3H); RMN de ^{31}P (121 MHz, CDCl_3): 22,51, 22,32; LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 532,2$.

EXEMPLO 1



[0115] Etapa 1: 2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de propila

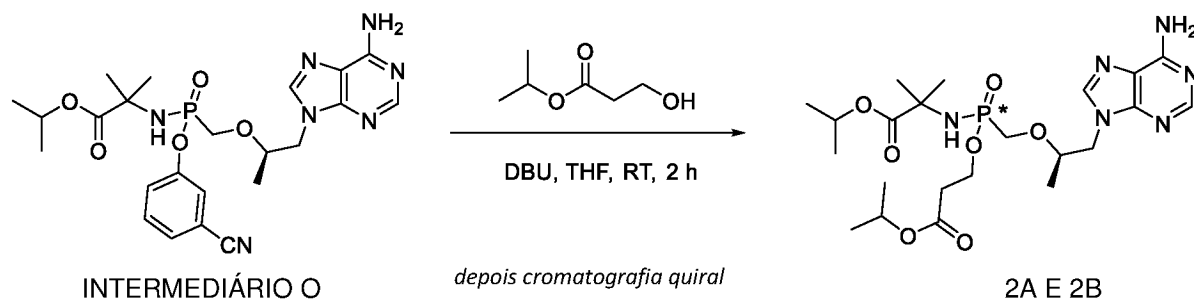
[0116] A uma solução agitada de INTERMEDIÁRIO N (17,5 g, 33,9 mmol) em DCM (25 mL) foram adicionados INTERMEDIÁRIO D (6,7 g, 50,9 mmol) e DBU (5,2 g, 33,9 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT por 1 hora, depois resfriada pela adição de cloreto de amônio aquoso saturado (30 mL) e extraída com EtOAc (3 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 x 100 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 5 % a 10 %) para proporcionar uma mistura de dois diastereômeros.

[0117] Etapas 2: 2-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de propila e 2-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de propila:

[0118] Os dois diastereômeros foram separados por SFC quiral preparativa com a seguinte condição: Coluna: CHIRALPAK-AD, 20 x 250 mm; Fase Móvel A: CO₂; Fase Móvel B: MeOH; Gradiente: 20 % de B em 10 min; taxa de fluxo: 40 mL/min; Detector: UV 254 nm; para proporcionar Isômero 1A (eluição mais rápida, Rt = 3,63 min): RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 14,7, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 3H), 4,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 13,2, 8,7 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 13,2, 9,6 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 9H), 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN de ³¹P (121 MHz, CD₃OD) δ 26,24; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 529,1; e Isômero 1B (eluição mais lenta, Rt = 4,26 min): RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,96 - 4,93 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 14,7, 3,3 Hz, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 3H), 4,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,94 - 3,89 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 13,5, 8,7 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 13,5, 9,3 Hz, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,45 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 1,20 - 1,16 (m, 9H), 0,93 (t, J =

7,2 Hz, 3H); RMN de ^{31}P (121 MHz, CD_3OD) δ 26,23; LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 529,0$.

EXEMPLO 2



[0119] Etapa 1: 2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de isopropila

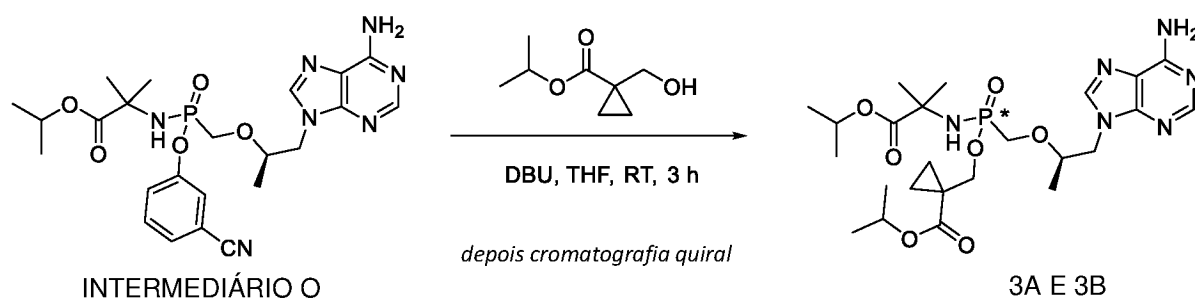
[0120] A uma solução agitada de INTERMEDIÁRIO O (18,0 g, 34,9 mmol) em DCM (30 mL) foram adicionados INTERMEDIÁRIO D (6,9 g, 52,4 mmol) e DBU (5,3 g, 34,9 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT por 2 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 2 % a 10 %) para proporcionar uma mistura de dois diastereômeros.

[0121] Etapa 2: 2-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de isopropila e 2-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de isopropila:

[0122] Os dois diastereômeros foram separados por SFC quiral preparativa com a seguinte condição: Coluna: CHIRALPAK-IC, 5 x 25 cm, 5 μm ; Fase Móvel A: CO_2 ; Fase Móvel B: IPA (0,2 % DEA); taxa de fluxo: 180 mL/min; Gradiente: 50 % de B em 8 min; Detector: UV 254 nm; para proporcionar Isômero 2A (eluição mais rápida, $R_t = 4,75$ min): RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 2H), 4,32 (dd, $J = 11,1, 3,3$ Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 3H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 9,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 4,8$ Hz, 6H), 1,23 - 1,16 (m, 15H); RMN de ^{31}P (121 MHz,

CD₃OD) δ 26,14; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 529,0; e Isômero 2B (eluição mais lenta, Rt = 6,53 min): RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,98 - 4,90 (m, 2H), 4,32 (dd, *J* = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,09 (m, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,81 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,17 - 1,13 (m, 15H); RMN de ³¹P (121 MHz, CD₃OD) δ 26,13; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 529,1.

EXEMPLO 3



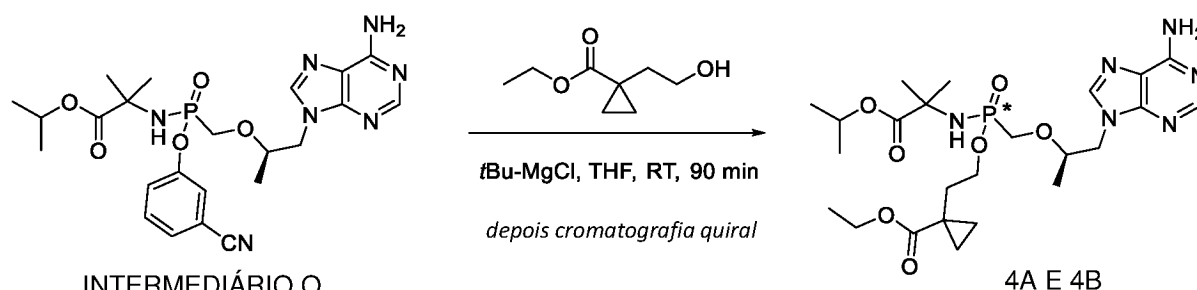
[0123] Etapa 1: 1-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de isopropila

[0124] A uma solução de INTERMEDIÁRIO O (10,0 g, 19,4 mmol) em THF (40 mL) foram adicionados INTERMEDIÁRIO F (4,6 g, 29,1 mmol) e DBU (2,9 g, 19,4 mmol). A mistura de reação foi agitada na RT por 3 horas, depois a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 2 % a 10 %) para proporcionar uma mistura de dois diastereômeros.

[0125] Etapa 2: 1-((((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de isopropila e 1-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de isopropila:

[0126] Os dois diastereômeros foram separados por SFC quiral preparativa com a seguinte condição: Coluna: CHIRALPAK IA, 5 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: CO₂; Fase Móvel B: EtOH; Gradiente: 30 % de B em 7 min; taxa de fluxo: 150 mL/min; Detector: UV 254 nm; para proporcionar Isômero 3A (eluição mais rápida, Rt = 4,27 min): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,20 (brs, 2H), 4,91 - 4,76 (m, 3H), 4,29 - 4,06 (m, 3H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 6H), 1,18 - 1,14 (m, 12H), 1,14 - 1,07 (m, 5H), 1,05 - 0,95 (m, 2H); RMN de ³¹P (121 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24,09; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 555,2; e Isômero 3B (eluição mais lenta, Rt = 4,88 min): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,18 (brs, 2H), 4,90 - 4,81 (m, 3H), 4,27 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 3H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,23 - 1,15 (m, 12H), 1,13 - 1,11 (m, 2H), 1,08 - 1,05 (m, 3H), 0,98 - 0,95 (m, 2H); RMN de ³¹P (121 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24,08; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 555,1.

EXEMPLO 4



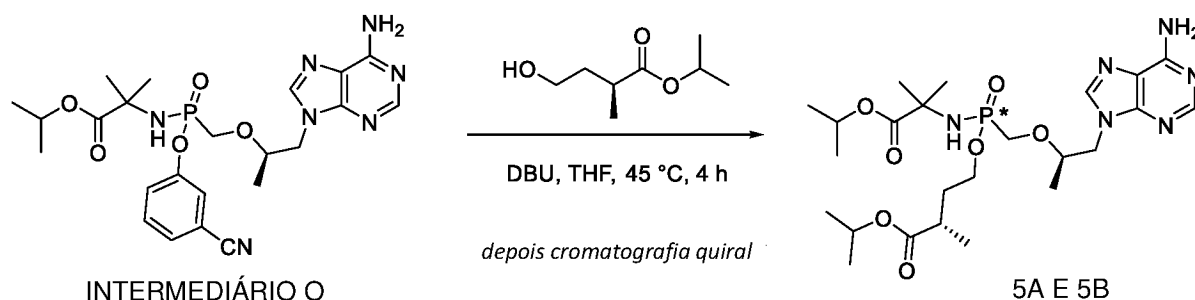
[0127] Etapa 1: 1-(2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)etil)ciclopropano-1-carboxilato de etila

[0128] A uma solução agitada de INTERMEDIÁRIO O (2 g, 3,88 mmol) e INTERMEDIÁRIO G (1,228 g, 7,76 mmol) em THF (25,9 mL) foi adicionado cloreto de *terc*-butilmagnésio (8,54 mL, 8,54 mmol). A reação foi realizada em um frasco vedado. A mistura de reação foi agitada na RT por 90 min. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 0 a 10 %) para proporcionar uma mistura de dois diastereômeros.

[0129] Etapa 2: 1-(2-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil))((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)etil)ciclopropano-1-carboxilato de etila e 1-(2-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil))((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)etil)ciclopropano-1-carboxilato de etila:

[0130] Os dois diastereômeros foram separados por SFC quiral preparativa com a seguinte condição: Coluna: CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 μ m; Fase Móvel A: CO₂; Fase Móvel B: IPA (0,1 % DEA); taxa de fluxo: 60 g/min; Gradiente: 40 % de B em 6 min; Detector: UV 254 nm; para proporcionar Isômero 4A (eluição mais rápida, Rt = 3,89 min): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,84 (heptupeto, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,74 - 4,72 (m, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 5H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,18 - 1,07 (m, 14H), 0,83 - 0,82 (m, 2H); RMN de ³¹P (243 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23,84; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 555,4; e Isômero 4B (eluição mais lenta, Rt = 4,33 min): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 4,85 (heptupeto, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,74 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 5H), 3,65 - 3,63 (m, 2H), 1,78 - 1,75 (m, 2H), 1,36 - 1,34 (m, 6H), 1,18 - 1,05 (m, 14H), 0,84 - 0,78 (m, 2H); RMN de ³¹P (243 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23,91; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 555,3.

EXEMPLO 5



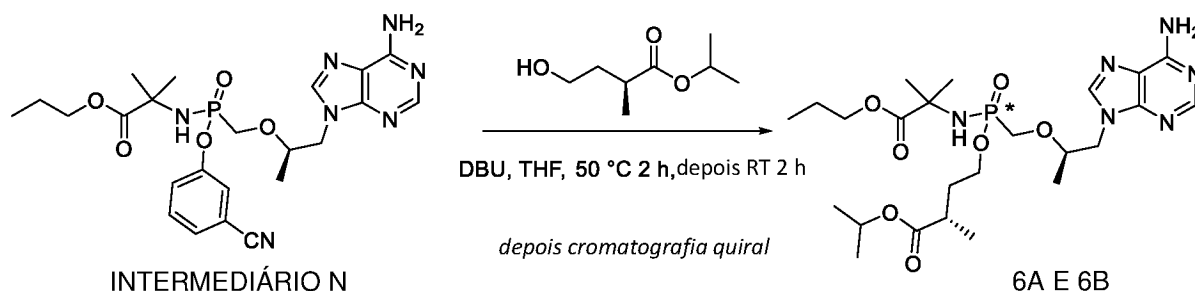
[0131] Etapa 1: (S)-4-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil))((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)-2-

metilbutanoato de isopropila

[0132] A uma solução de INTERMEDIÁRIO O (6,0 g, 12,0 mmol) em THF (100 mL) foram adicionados INTERMEDIÁRIO L (3,8 g, 24,0 mmol) e DBU (2,7 g, 18,9 mmol) na RT. A mistura de reação foi agitada a 45 °C por 4 horas, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 5 % a 10 %) para proporcionar uma mistura de dois diastereômeros.

[0133] Etapa 2: (S)-4-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)-2-metilbutanoato de isopropila e (S)-4-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)-2-metilbutanoato de isopropila:

[0134] Os dois diastereômeros foram separados por SFC quiral preparativa com a seguinte condição: Coluna: CHIRALPAK IC, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: CO₂; Fase Móvel B: IPA (mais 0,5 % (NH₃ 2M em MeOH), v/v); Gradiente: 40 % de B em 10 min; taxa de fluxo: 150 mL/min; Detector: 254 nm; para proporcionar: Isômero 5A (eluição mais rápida, Rt = 6,27 min): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,17 (brs, 2H), 4,86 - 4,80 (m, 3H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 3,85 - 3,82 (m, 3H), 3,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 4,4 Hz, 6H), 1,16 - 1,13 (m, 12H), 1,06 - 1,03 (m, 6H); RMN de ³¹P (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24,15; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 557,3; e Isômero 5B (eluição mais lenta, Rt = 7,95 min): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,17 (brs, 2H), 4,87 - 4,73 (m, 3H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 3H), 3,66 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 13,2, 9,2 Hz, 1H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,58 - 1,53 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,15 - 1,13 (m, 12H), 1,06 - 1,04 (m, 6H); RMN de ³¹P (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24,12; LC/MS: [(M + 1)]⁺ = 557,3.

EXEMPLO 6

[0135] Etapa 1: (S)-4-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)-2-metilbutanoato de isopropila

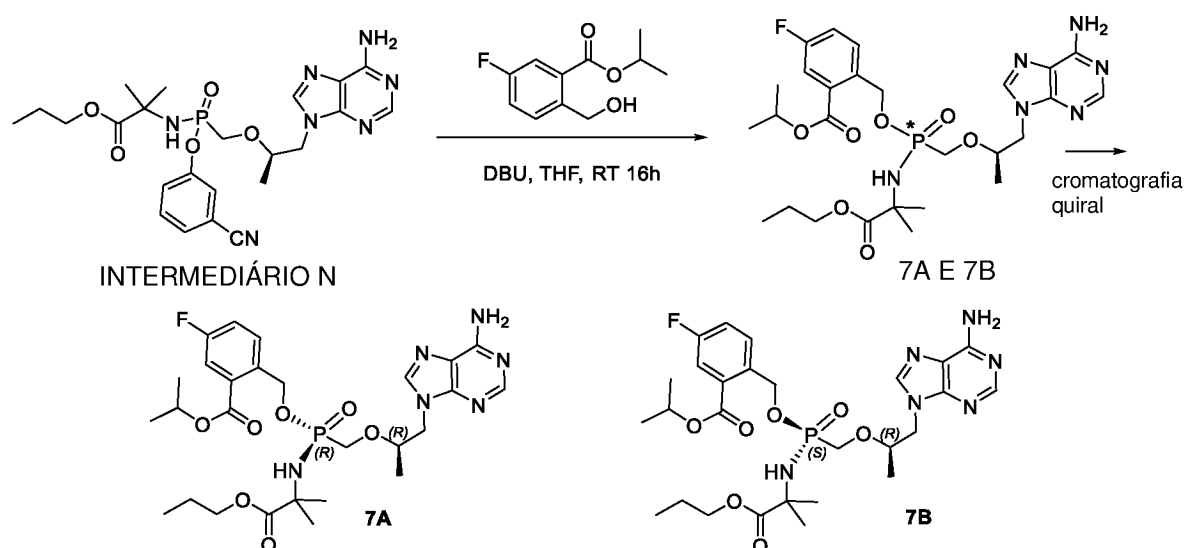
[0136] A uma solução de INTERMEDIÁRIO N (6,34 g, 12,67 mmol) em THF (100 mL) foram adicionados INTERMEDIÁRIO L (4,06 g, 25,30 mmol) e DBU (2,88 g, 19,00 mmol) na RT. A mistura de reação foi agitada a 45 °C por 4 horas, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 5 % a 10 %) para proporcionar uma mistura de dois diastereômeros.

[0137] Etapa 2: (S)-4-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)-2-metilbutanoato de isopropila e (S)-4-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)-2-metilbutanoato de isopropila:

[0138] Os dois diastereômeros foram separados por SFC quiral preparativa com a seguinte condição: Coluna: Chiralpak SE, 2 * 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: CO₂; Fase Móvel B: IPA; Gradiente: 30 % de B em 10 min; taxa de fluxo: 40 mL/min; Detector: UV 254 nm; para proporcionar: Isômero 6A (eluição mais rápida, Rt = 5,57 min): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,17 (brs, 2H), 4,90 - 4,78 (m, 2H), 4,24 (dd, *J* = 14,8, 3,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 14,4, 6,4 Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 5H), 3,68 (dd, *J* = 13,2, 8,4 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 12,8, 9,2 Hz, 1H), 2,50 - 2,47 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 3H),

1,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H), 1,14 - 1,12 (m, 6H), 1,09 - 1,07 (m, 6H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{31}P (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 24,15; LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 557,3$; e Isômero 6B (eluição mais lenta, $R_t = 6,72$ min): RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,17 (brs, 2H), 4,90 - 4,84 (m, 2H), 4,25 (dd, $J = 14,0$, 3,2 Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 14,4$, 6,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 3H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 3,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,50 - 2,45 (m, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 1H), 1,60 - 1,53 (m, 3H), 1,36 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H), 1,17 - 1,13 (m, 6H), 1,09 - 1,07 (m, 6H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{31}P (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 24,17; LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 557,3$.

EXEMPLO 7



[0139] Etapa 1: 2-((((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)metil)-5-fluorobenzoato de isopropila

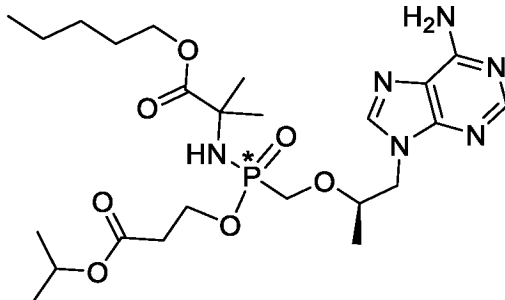
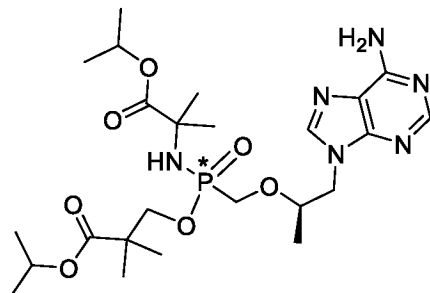
[0140] A uma solução de INTERMEDIÁRIO N (331 mg, 0,64 mmol) em THF (4 mL) foram adicionados INTERMEDIÁRIO I (407 mg, 1,92 mmol) e DBU (97,4 mg, 0,64 mmol) na RT. A mistura de reação foi agitada na RT durante a noite, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH: 2 % a 10 %) seguido por cromatografia RP-18 ($\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$)/ACN para proporcionar uma mistura de dois diastereômeros.

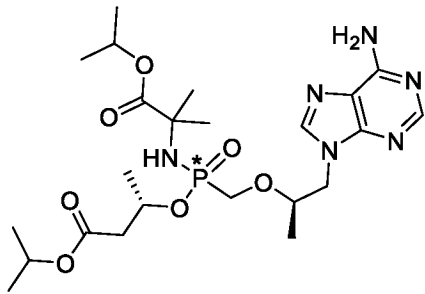
[0141] Etapa 2: 2-((((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)metil)-5-fluorobenzoato de isopropila (7A); e 2-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)metil)-5-fluorobenzoato de isopropila (7B):

[0142] Os dois diastereômeros foram separados por HPLC quiral preparativa com a seguinte condição: Coluna: Chiralpak IF, 2 * 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: Hexano; Fase Móvel B: IPA; Gradiente: 50 % de B em 31 min; taxa de fluxo: 13 mL/min; Detector: UV 254 nm; para proporcionar: Isômero 7A (eluição mais rápida, Rt = 19,96 min): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,20 (br s, 2H), 5,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,12 - 5,05 (m, 2H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 3H), 3,77 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 12H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN de ^{31}P (162 MHz, DMSO- d_6) δ 24,89; LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 609,3$; e Isômero 7B (eluição mais lenta, Rt = 25,29 min): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,19 (br s, 2H), 5,29 - 5,27 (m, 2H), 5,14 - 5,07 (m, 2H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 3,98 - 3,94 (m, 3H), 3,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 12H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN de ^{31}P (162 MHz, DMSO- d_6) δ 24,88; LC/MS: $[(M + 1)]^+ = 609,3$.

[0143] Os compostos nos Exemplos 8 a 14 foram preparados em uma forma análoga àquela descrita pelos Exemplos 1 a 7 acima, isto é, em que a Etapa 1 descreve a preparação do composto como uma mistura de diastereoisômeros e a Etapa 2 descreve a separação dos diastereoisômeros. Os “Intermediários” observados nos Exemplos 8 a 14 referem-se às letras exemplares de intermediário que representam cada um dos dois intermediários que foram

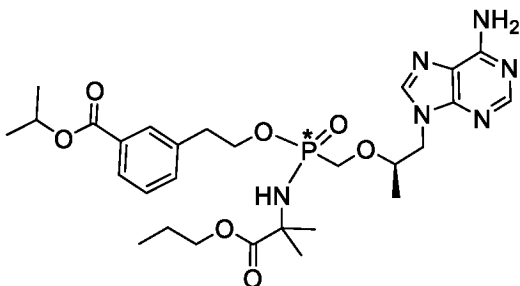
utilizados na Etapa 1 de cada Exemplo. Os isômeros foram separados por HPLC preparativa, HPLC quiral preparativa ou SFC quiral preparativa. A 'separação de isômero/condições de purificação' observadas fornecem as condições de separação utilizadas para obter cada diastereoisômero.

Exemplo 8			
		2-(((S)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de pentila; e 2-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de pentila	
Intermediários: P e D.			
Separação de isômero/condições de purificação: SFC Prep. Quiral - CHIRALPAK IC 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: CO ₂ : 60 %, Fase Móvel B: IPA: 40 % (12 min); taxa de fluxo: 60 mL/min; Detector 254 nm			
Isômero	RMN de ³¹ P (ppm)	LC/MS (M + 1) ⁺	Ordem de eluição
8A	CDCl ₃ , 162 MHz: 24,11	557,2	Eluição mais rápida
8B	CDCl ₃ , 162 MHz: 23,97	557,2	Eluição mais lenta
Exemplo 9			
		3-(((S)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)-2,2-dimetilpropanoato de isopropila; e 3-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-	

		metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)- 2,2-dimetilpropanoato de isopropila	
Intermediários: O e E			
Separação de isômero/condições de purificação: HPLC Prep. Quiral - Chiralpak AD-H 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvel: Heptano/EtOH (85/15) em 20 min; taxa de fluxo: 50 g/min; Detector: 254 nm			
Isômero	RMN de ³¹ P (ppm)	LC/MS (M + 1) ⁺	Ordem de eluição
9A	DMSO- <i>d</i> ₆ , 243 MHz: 23,97	557,4	Eluição mais rápida
9B	DMSO- <i>d</i> ₆ , 243 MHz: 23,98	557,4	Eluição mais lenta
Exemplo 10			
		(S)-3-(((S)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)butanoato de isopropila; e (S)-3-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((1-isopropóxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)óxi)butanoato de isopropila	
Intermediários: Q e H			
Separação de isômero/condições de purificação: SFC Prep.: Chiralpak AD-H, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: CO ₂ ; Fase Móvel B: MeOH; Gradiente: 30 % de B em 8 min; taxa de fluxo: 40 mL/min; Detector: UV 254 nm; Seguido por: SFC Prep.: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: CO ₂ ; Fase Móvel B: MeOH; Gradiente: 30 % de B em 10 min; taxa de fluxo: 40 mL/min; Detector: UV 254 nm			

Isômero	RMN de ^{31}P (ppm)	LC/MS ($M + 1$) ⁺	Ordem de eluição
10A	DMSO- d_6 , 162 MHz: 23,57	543,2	Eluição mais rápida
10B	DMSO- d_6 , 162 MHz: 23,38	543,2	Eluição mais lenta

Exemplo 11

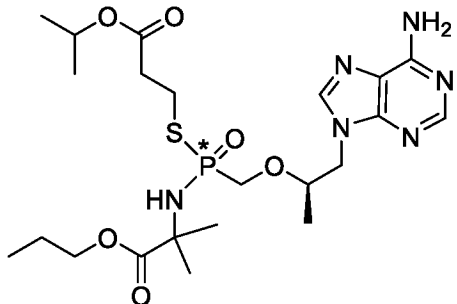
	<p>3-(2-(((<i>R</i>)-((((<i>R</i>)-1-(6-Amino-9<i>H</i>-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)etil) benzoato de isopropila, e 3-(2-(((<i>S</i>)-((((<i>R</i>)-1-(6-Amino-9<i>H</i>-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)etil) benzoato de isopropila</p>
---	---

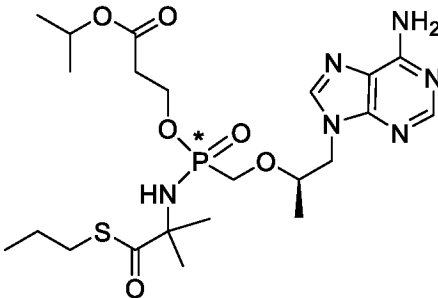
Intermediários: N e J**Separação de isômero/condições de purificação:** HPLC Prep. Quiral:

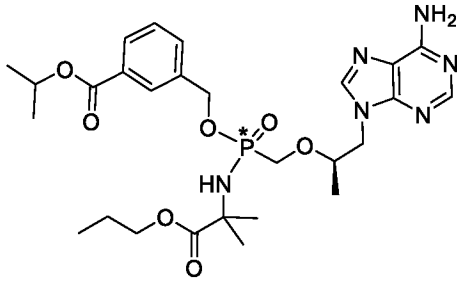
CHIRALPAK-AD-H, 20 * 250 mm; Fase Móvel A: Hex.; Fase Móvel B: EtOH; taxa de fluxo: 20 mL/min; Gradiente: 30 % de B em 35 min; Detector: UV 254 nm

Isômero	RMN de ^{31}P (ppm)	LC/MS ($M + 1$) ⁺	Ordem de eluição
11A	DMSO- d_6 , 162 MHz: 24,24	605,3	Eluição mais rápida
11B	DMSO- d_6 , 162 MHz: 24,18	605,3	Eluição mais lenta

Exemplo 12

	<p>2-(((<i>S</i>)-((((<i>R</i>)-1-(6-Amino-9<i>H</i>-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((3-isopropóxi-3-oxopropil)tio)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de propila; e</p> <p>2-(((<i>R</i>)-((((<i>R</i>)-1-(6-Amino-9<i>H</i>-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((3-isopropóxi-3-</p>
---	--

		oxopropil)tio)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de propila	
Intermediários: N e M			
Separação de isômero/condições de purificação: HPLC Prep. Quiral: CHIRALPAK-IC, 5 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: Hex.; Fase Móvel B: EtOH; taxa de fluxo: 16 mL/min; Gradiente: 50 % de B em 16 min; Detector: UV 254 nm			
Isômero	RMN de ³¹ P (ppm)	LC/MS (M + 1) ⁺	Ordem de eluição
12A	DMSO- <i>d</i> ₆ , 162 MHz: 39,14	545,2	Eluição mais rápida
12B	DMSO- <i>d</i> ₆ , 162 MHz: 39,39	545,2	Eluição mais lenta
Exemplo 13			
		3-(((S)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(propiltio)propan-2-il)amino)fosforil)óxi)propanoato de isopropila; e 3-(((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(propiltio)propan-2-il)amino)fosforil)óxi)propanoato de isopropila	
Intermediários: R e D			
Separação de isômero/condições de purificação: HPLC Prep. Quiral: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvel A: Hex.; Fase Móvel B: EtOH; Gradiente: 30 B % em 24 min; taxa de fluxo: 20 mL/min; Detector 254 nm			
Isômero	RMN de ³¹ P (ppm)	LC/MS (M + 1) ⁺	Ordem de eluição
13A	DMSO- <i>d</i> ₆ , 162 MHz: 23,64	545,1	Eluição mais rápida
13B	DMSO- <i>d</i> ₆ , 162 MHz: 23,53	545,1	Eluição mais lenta
Exemplo 14			

	3-((((R)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)metil)benzoato de isopropila; e 3-((((S)-((((R)-1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)óxi)metil)benzoato de isopropila		
Intermediários: N e K			
Separação de isômero/condições de purificação: HPLC Prep. Quiral: CHIRALPAK-AD-H, 20 * 250 mm; Fase Móvel A: Hex.; Fase Móvel B: EtOH; taxa de fluxo: 20 mL/min; Gradiente: 50 % de B em 32 min; Detector: UV 254 nm			
Isômero	RMN de ³¹ P (ppm)	LC/MS (M + 1) ⁺	Ordem de eluição
14A	CD ₃ OD, 162 MHz: 26,64	591,3	Eluição mais rápida
14B	CD ₃ OD, 162 MHz: 26,63	591,3	Eluição mais lenta

EXEMPLO 15

Avaliação da potência antiviral em um Ensaio de Infecção do HIV-1 de Múltiplas Rodadas (Ensaio *Viking*)

[0144] A atividade antiviral dos pró-fármacos tenofovir dos Exemplos aqui contidos foi avaliada em um ensaio que mede a taxa de replicação de HIV em cultura de células, denominado o Ensaio *Viking* (*Viral KINetics in Green cells*) (Cinética viral em células verdes)) e realizado como a seguir. A replicação de HIV-1 foi monitorada utilizando clone D3 MT4-gag-GFP (daqui em diante designado como MT4-GFP), que são células MT-4 modificadas para abrigar um gene repórter GFP, a expressão da qual é dependente das proteínas expressadas por HIV-1 é tat e rev. A infecção produtiva de uma célula MT4-GFP com HIV-1 resulta

na expressão de GFP aproximadamente 24 h após a infecção. As células MT4-GFP foram mantidas a 37 °C/CO₂ a 5 %/90 % de umidade relativa em RPMI 1640 suplementado com soro fetal bovino a 10 %, 100 U/ml de penicilina/estreptomicina e 400 µg/ml de G418 para manter o gene repórter. Para as infecções, as células MT4-GFP foram colocadas no mesmo meio sem G418 e infectadas durante a noite com HIV-1 (cepa H9/IIIB) a uma multiplicidade aproximada de infecção de 0,01 nas mesmas condições de incubação. As células foram depois lavadas e re-colocadas em suspensão em RPMI 1640 suplementado com 10 % ou 50 % de soro humano normal (NHS) a 1,6 x 10⁵ células/mL (NHS a 10 % ou NHS a 50 %, respectivamente). As placas de composto foram preparadas dispensando-se compostos dissolvidos em DMSO em poços de placas revestidas com poli-D-lisina de 384 poços (0,2 µl/poço) utilizando um dispensador acústico ECHO. Cada composto foi testado em uma diluição seriada de 3 vezes de 10 pontos (concentrações finais típicas: 8,4 µM a 0,42 nM). Controles incluídos no inibidor (DMSO apenas) e uma combinação de três agentes antivirais (efavirenz, indinavir, um inibidor de transferência de fita de integrase interno nas concentrações finais de 4 µM cada). As células foram adicionadas (50 µL/poço) às placas de composto e as células infectadas foram mantidas a 37 °C/CO₂ a 5 %/90 % de umidade relativa.

[0145] As células infectadas foram quantificadas em dois pontos no tempo, ~48 h e ~72 h após a infecção, contando-se o número de células verdes em cada poço utilizando um scanner eX3 Acumen. O aumento no número de células verdes durante período de ~24 h fornece a razão reprodutiva, R₀, que é tipicamente de 5 a 15 e foi mostrado experimentalmente em fase logarítmica (dados não mostrados). A inibição de R₀ é calculada para cada poço, e as IC₅₀s determinadas por ajuste de curva de 4 parâmetros não linear. Os resultados do ensaio de IC₅₀ são mostrados na Tabela 1.

EXEMPLO 16

Ensaio de estabilidade de pró-fármaco em meios bio-relevantes

[0146] O seguinte ensaio foi utilizado para avaliar a estabilidade dos pró-fármacos em condições de trato gastrointestinal simuladas. A preparação de fluido intestinal simulado em estado de jejum (FaSSIF) utilizando Pó SIF Phares foi realizada de acordo com os protocolos de Phare Drug Delivery AG (Baselland, Suíça). Para a preparação de amostra, 10 µL de soluções de estoque (10 mM) de substância de pró-fármaco em DMSO foram adicionados a 990 µL de 0,5 mg/mL de solução de pancreatina (Fisher CAS #8049-47-6) em FaSSIF. Duas amostras foram preparadas para cada composto. Se a amostra foi uma solução clara, ela foi diretamente analisado por HPLC. Se a amostra não foi clara, a amostra foi diluída com MeCN a 100 %, mantida a 37 °C e observada 5 h mais tarde. Se a amostra foi clara, a análise de HPLC foi diretamente realizada. Se a amostra ainda não foi clara, a amostra foi diluída com ACN a 100 % e avaliada por HPLC. Todas as amostras foram submetidas a vórtice por 3 min e observadas antes da injeção. Para as amostras diluídas, a área é multiplicada por um fator de diluição quando os dados são analisados. A análise foi realizada com um HPLC Agilent 1100 com amostrador automático. A coluna foi uma Poroshell EC-C18 120, 4,6 × 50 mm, 2,7 µm. A taxa de fluxo foi de 1,8 mL/min, e o volume de injeção foi de 5 ou 10 µL. A detecção UV foi na faixa de 210 a 400 nm. A fase móvel consistiu de solvente A (água mais brometo de tetrabutilamônio 10 mM) e solvente B (acetonitrila) com um gradiente de: 90 % de solvente A a 0 min, mutável para 95 % de solvente B durante 6 min, mantendo por 1,5 min, depois revertendo para 90 % de solvente A durante 1,6 min. A área de pico de HPLC do pró-fármaco a 5 h foi dividida pela área de pico de HPLC do pró-fármaco a 0 h, para gerar a % da razão de precursor reivindicado, que é resumida na Tabela 1 para a estabilidade do trato gastrointestinal (GI).

EXEMPLO 17

Estudos Farmacocinéticos em Cães – PK de Cão *In Vivo*

[0147] Os pró-fármacos foram administrados a cães *beagle* através de administrações intravenosas (IV) e orais (P.O.) em uma maneira não cruzada. A dose IV foi preparada em hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD) a 20 % e foi administrada através da veia cefálica ou safena. A dose P.O. foi preparada em polissorbato 80 (Tween 80) a 10 % e foi administrada por gavagem. As amostras de sangue foram coletadas em série após a administração da dose por até 48 h e o plasma foi separado por centrifugação. As concentrações de pró-fármacos no plasma do cão foram determinadas por um ensaio LC-MS/MS após uma etapa de precipitação de proteína e adição de um padrão interno apropriado (labetalol, imipramina ou diclofenaco). A quantificação foi feita determinando-se as razões de área de pico dos pró-fármacos e tenofovir para o padrão interno. As amostras de sangue adicionais foram coletadas após a administração da dose por até 24 h. As células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram isoladas por centrifugação, utilizando tubos de ensaio e reagentes específicos para tal aplicação. As concentrações de tenofovir e/ou seus conjugados de fosfato em PBMCs foram determinadas por um ensaio LC-MS/MS após uma etapa de precipitação de proteína e adição de um padrão interno apropriado (labetalol, imipramina ou diclofenaco). A quantificação foi feita determinando-se as razões de área de pico de tenofovir e/ou seus conjugados de fosfato para o padrão interno.

[0148] Os parâmetros farmacocinéticos foram obtidos utilizando métodos não compartimentais (Watson®). A área sob a plasmática de concentração plasmática-tempo (AUC_{0-t}) foi calculada a partir do primeiro ponto no tempo (0 min) até o último ponto no tempo com concentração de fármaco mensurável utilizando a regra trapezoidal linear ou trapezoidal linear/log-linear. A depuração plasmática IV foi calculada dividindo-se a dose por AUC_{0-inf} . A meia-vida terminal de eliminação foi determinada por análise de regressão linear não ponderada

dos dados transformados em log. Os pontos no tempo para a determinação de meia-vida foram selecionados pela inspeção visual dos dados. O volume de distribuição em estado estacionário (V_{dss}) foi obtido a partir do produto de depuração plasmática e tempo de permanência médio (determinado dividindo-se a área sob a primeira curva de momento pela área sob a curva). A concentração plasmática máxima (C_{max}) e o tempo no qual a concentração máxima ocorreu (T_{max}) foram obtidos pela inspeção dos dados de concentração plasmática-tempo. A biodisponibilidade oral absoluta (F (%)) foi determinada a partir das razões de AUC ajustadas por dose IV e P.O. do pró-fármaco. A Tabela 1 mostra os dados de PK de cão *in vivo* na forma de concentrações de TFV-DP (μM) em PBMCs de cão a 24 h após uma dose P.O. de 10 mg/kg do pró-fármaco indicado.

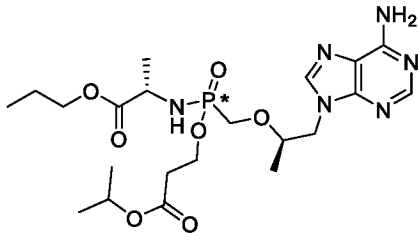
TABELA 1

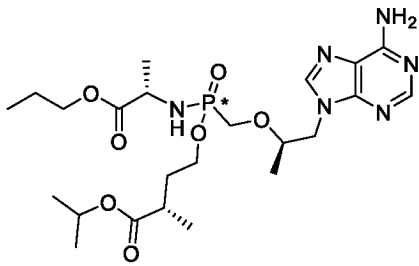
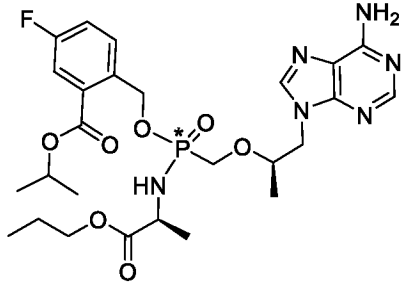
Exemplo	<i>Viking</i>, IC₅₀ (NHS a 10 %) (nM)	<i>Viking</i>, IC₅₀ (NHS a 50 %) (nM)	Estabilidade do Trato GI (%)	PK de Cão <i>In Vivo</i> (μM)
1A	23,19	102,50		
1B	5,09	13,75	99,35	29,96
2A	22,45	69,78	100,30	23,29
2B	601,30	622,40		
3A	88,67	521,30		
3B	16,77	70,88		12,46
4A	252,40	756,40		
4B	7,84	22,67	99,72	
5A	7,52	33,64		15,27
5B	540,20	2224,00		
6A	5,54	15,46		45,66
6B	73,10	246,00		
7A	107,30	654,40		

7B	1,08	5,55	95,0	59,5
8A	0,92	11,35	92,12	4,67
8B	7,59	49,76	99,59	9,55
9A	173,30	562,00		
9B	8,34	26,37	98,18	5,57
10A	11,38	71,71	99,75	
10B	283,70	1071,00		
11A	2,18	6,39	88,58	
11B	45,77	301,60		
12A	75,44	321,80	96,69	
12B	13,00	38,60	54,83	
13A	5,08	21,85	76,99	55,4
13B	99,61	248,00		
14A	1,71	7,58	96,71	
14B	16,74	114,40		

[0149] Os dados para estereo-isômeros de compostos 15, 16 e 17 na Tabela 2 são para comparação aos dados fornecidos para os estereo-isômeros de compostos 1, 6 e 7, respectivamente.

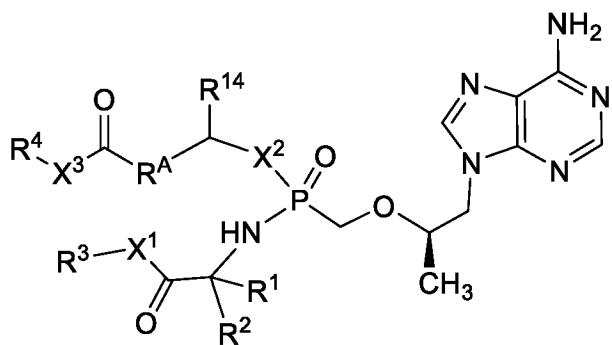
TABELA 2

L-Ala Nº do Composto/Estrutura	Isômero	<i>Viking</i> , IC ₅₀ (NHS a 10 %) (nM)	<i>Viking</i> , IC ₅₀ (NHS a 50 %) (nM)	Estabilidade do Trato GI (%)	PK de Cão <i>In</i> <i>Vivo</i> (µM)
15 	15A	101		60,1	1,9
	15B	340	1220		

<p>16</p> 	16A	213		51,3	1,5
	16B	730	1830		
<p>17</p> 	17A	35		20,3	2,6
	17B	570	2230		

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de que apresenta a Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X¹ é -O- ou -S-;

X² é -O- ou -S-;

X³ é -O- ou -S-;

R¹ é (a) -alquila C₁₋₄, (b) -alquila C₁₋₄ substituída com -OH, -SH, -SCH₃, -NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, (c) -CH₂-fenila, (d) -CH₂-fenol, (e) -(CH₂)₁₋₂-COOH, (f) -(CH₂)₁₋₂-CONH₂, (g) -CH₂-1*H*-indol, (h) -CH₂-imidazol, (i) arila ou (j) heteroarila;

R² é (a) -alquila C₁₋₄, (b) -alquila C₁₋₄ substituída com -OH, -SH, -SCH₃, -NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, (c) -CH₂-fenila, (d) -CH₂-fenol, (e) -(CH₂)₁₋₂-COOH, (f) -(CH₂)₁₋₂-CONH₂, (g) -CH₂-1*H*-indol, (h) -CH₂-imidazol, (i) arila ou (j) heteroarila;

ou **R¹** e **R²** estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar -cicloalquila C₃₋₆ ou um anel heterocíclico de 4 a 6 membros;

R³ é:

(a) -alquila C₁₋₁₀ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -CN, -CF₃, -OR^{5a}, -SH, -NR⁶R⁷, -cicloalquila C₃₋₆ ou espiro-cicloalquila C₃₋₆,

(b) -CH₂-fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃,

(c) -cicloalquila C₃₋₈ não substituída ou substituída com um a três

substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou $-alquila\ C_{1-3}$,

(d) arila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou $-alquila\ C_{1-3}$,

(e) $-alquila\ C_{1-5}-X-alquila\ C_{1-5}$ em que X é O, S ou NH,

(f) heteroarila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou $-alquila\ C_{1-3}$, ou

(g) um anel heterocíclico não substituído ou substituído com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou $-alquila\ C_{1-3}$;

R⁴ é:

(a) $-alquila\ C_{1-10}$ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-CN$, $-CF_3$, $-OR^{5b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$, $-cicloalquila\ C_{3-6}$ ou espiro- $cicloalquila\ C_{3-6}$,

(b) $-CH_2$ -fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila\ C_{1-3}$,

(c) $-cicloalquila\ C_{3-8}$ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila\ C_{1-3}$,

(d) arila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila\ C_{1-3}$,

(e) $-alquila\ C_{1-5}-X-alquila\ C_{1-5}$ em que X é O, S ou NH;

(f) heteroarila não substituída ou substituída com um a três substituintes,

em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-\text{OR}^{8b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ou -alquila C_{1-3} , ou

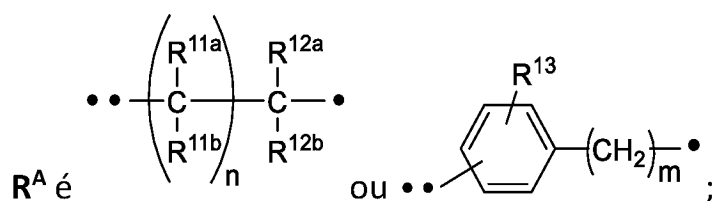
(g) um anel heterocíclico não substituído ou substituído com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-\text{OR}^{8b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ou -alquila C_{1-3} ;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um, independentemente $-\text{H}$ ou -cicloalquila C_{3-6} ;

R^6 e R^7 são, cada um, independentemente $-\text{H}$, -alquila C_{1-3} ou -cicloalquila C_{3-6} ;

R^{8a} e R^{8b} são, cada um, independentemente $-\text{H}$, -alquila C_{1-3} ou -cicloalquila C_{3-6} ;

R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente $-\text{H}$, -alquila C_{1-3} ou -cicloalquila C_{3-6} ;



em que “ \bullet ” é o ponto de ligação a $-\text{CH}(\text{R}^{14})$ e “ $\bullet \bullet$ ” é o ponto de ligação a $-\text{C}(\text{O})\text{X}^3\text{R}^4$;

n é 0 ou 1;

m é 0 ou 1;

R^{11a} e R^{11b} são, cada um, independentemente $-\text{H}$ ou -alquila C_{1-3} ;

ou R^{11a} e R^{11b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espiro-cicloalquila C_{3-6} ;

R^{12a} e R^{12b} são, cada um, independentemente $-\text{H}$ ou -alquila C_{1-3} ;

ou R^{12a} e R^{12b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espiro-cicloalquila C_{3-6} ;

R^{13} é H , -alquila C_{1-6} ou halo; e

R^{14} é H , -alquila C_{1-6} ou halo.

2. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^1 e R^2 são ambos os mesmos e são selecionados de metila, etila, propila ou i-propila.

3. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^1 e R^2 são ambos metila.

4. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que X^1 é -O- e X^2 é -O- ou -S-.

5. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que X^1 é -O- ou -S- e X^2 é -O-.

6. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é

(a) -alquila C_{1-8} , $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CF_2CH_3$ ou $-CH_2CH_2CF_3$;

(b) $-CH_2$ -fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou -alquila C_{1-3} ;

(c) -cicloalquila C_{3-6} não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou -alquila C_{1-3} ;

(d) fenila ou naftila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou -alquila C_{1-3} ;

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$;

(f) piridila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou -alquila C_{1-3} ; ou

(g) piperidinila, pirrolidinila, tetrahydrofuranila ou tetrahidropiranila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8a}$, $-SH$, $-NR^6R^7$ ou $-alquila C_{1-3}$.

7. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é

(a) $-alquila C_{1-8}$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CF_2CH_3$ ou $-CH_2CH_2CF_3$;

(b) $-CH_2$ -fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila C_{1-3}$;

(c) $-cicloalquila C_{3-6}$ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila C_{1-3}$;

(d) fenila ou naftila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila C_{1-3}$;

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$;

(f) piridila não substituída ou substituída com um a três substituintes independentemente, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila C_{1-3}$; ou

(g) piperidinila, pirrolidinila, tetrahydrofuranila ou tetrahidropiranila, cada uma não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, $-OR^{8b}$, $-SH$, $-NR^9R^{10}$ ou $-alquila C_{1-3}$.

8. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é:

(a) -alquila C₁₋₈, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CF₂CH₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

(b) -CH₂-fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -N NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃; ou

(c) -cicloalquila C₃₋₆ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8a}, -SH, -NR⁶R⁷ ou -alquila C₁₋₃,

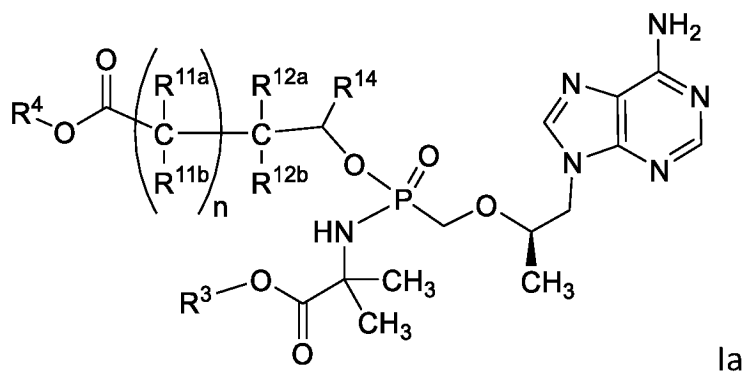
e R⁴ é:

(a) -alquila C₁₋₈, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CF₂CH₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

(b) -CH₂-fenila não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8b}, -SH, -NR⁹R¹⁰ ou -alquila C₁₋₃, ou

(c) -cicloalquila C₃₋₆ não substituída ou substituída com um a três substituintes, em que cada substituinte é independentemente flúor, cloro, bromo, -OR^{8b}, -SH, -NR⁹R¹⁰ ou -alquila C₁₋₃.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 6, 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que apresenta a Fórmula Ia:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo

com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que

n é 0; ou

n é 1 e

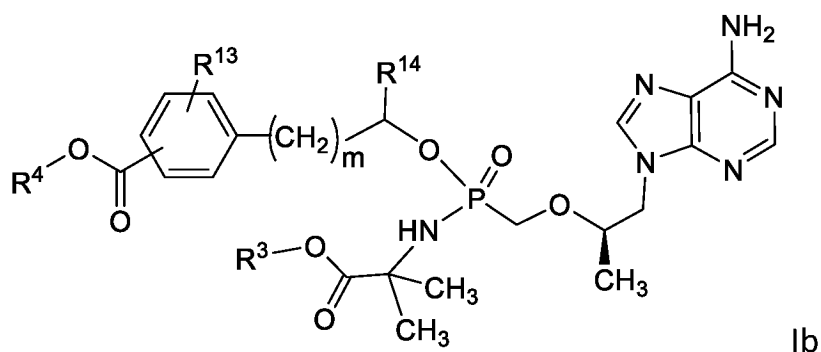
(a) R^{11a} e R^{11b} são independentemente -H ou -alquila C_{1-3} , e

R^{12a} e R^{12b} são independentemente -H ou -alquila C_{1-3} , ou R^{12a} e R^{12b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C_{3-6} ; ou

(c) R^{11a} e R^{11b} são independentemente -H ou -alquila C_{1-3} , ou R^{11a} e R^{11b} estão unidos em conjunto com o carbono ao qual ambos estão ligados para formar espirocicloalquila C_{3-6} , e

R^{12a} e R^{12b} são independentemente -H ou -alquila C_{1-3} .

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 6, 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que apresenta a Fórmula Ib:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

12. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que:

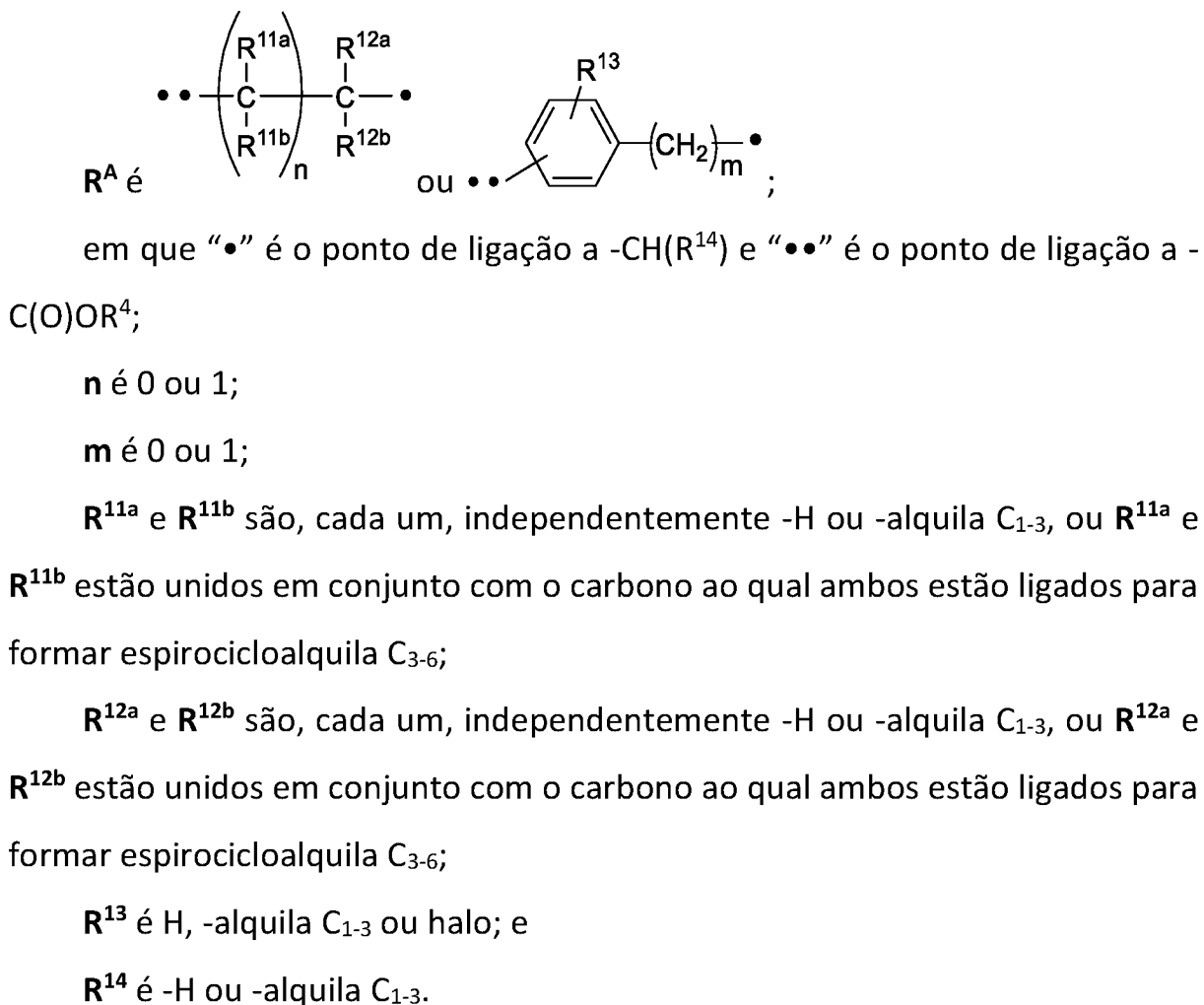
um de X^1 e X^2 é -O- e o outro é -O- ou -S-;

X^3 é -O- ou S;

R^1 e R^2 são ambos o mesmo grupo alquila em que o grupo alquila é metila, etila, propila ou i-propila;

R^3 é -alquila C_{1-8} ;

R^4 é -alquila C_{1-8} ;



13. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

2-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de propila;

2-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de propila;

2-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de isopropila;

2-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)óxi)metil)(3-isopropóxi-3-oxopropóxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de isopropila;

1-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)cyclopropano-1-carboxylate de isopropila;

1-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)cyclopropano-1-carboxylate de isopropila;

1-(2-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-ethyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)ethyl)cyclopropano-1-carboxylate de etila;

1-(2-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)ethyl)cyclopropano-1-carboxylate de etila;

(S)-4-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)-2-methylbutanoate de isopropila;

(S)-4-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)-2-methylbutanoate de isopropila;

(S)-4-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-propoxipropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)-2-methylbutanoate de isopropila;

(S)-4-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-propoxipropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)-2-methylbutanoate de isopropila;

2-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-propoxipropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-5-fluorobenzoate de isopropila;

2-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-propoxypropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-5-fluorobenzoate de isopropila;

2-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)(3-isopropoxy-3-oxopropoxy)phosphoryl)amino)-2-methylpropanoate de pentila;

2-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)(3-isopropoxy-3-oxopropoxy)phosphoryl)amino)-2-methylpropanoate de pentila;

3-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)-2,2-dimethylpropanoate de isopropila;

3-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)-2,2-dimethylpropanoate de isopropila;

(S)-3-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)butanoate de isopropila;

(S)-3-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)butanoate de isopropila;

3-(2-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-propoxypropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)ethyl)benzoate de isopropila;

3-(2-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-propoxypropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)ethyl)benzoate de isopropila;

2-((((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((3-isopropoxy-3-oxopropyl)thio)phosphoryl)amino)-2-methylpropanoate de propila;

2-((((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((3-isopropoxy-3-oxopropyl)thio)phosphoryl)amino)-2-methylpropanoate de propila;

3-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-(prop-1-yn-1-yl)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)propanoate of isopropyl;

3-(((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-(prop-1-yn-1-yl)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)propanoate of isopropyl;

3-(((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-(prop-1-yn-1-yl)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)benzoate of isopropyl;

ou

3-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)((2-methyl-1-oxo-1-(prop-1-yn-1-yl)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)benzoate of isopropyl;

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

14. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 12 ou 13, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente uma quantidade eficaz de um ou mais agentes antivirais de HIV adicionais selecionados de inibidores da protease do HIV, inibidores da integrase do HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores de fusão do HIV e inibidores de entrada do HIV.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente uma quantidade eficaz de um ou mais agentes antivirais de HIV adicionais selecionados de abacavir, sulfato de abacavir, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, amprenavir, atazanavir, sulfato de atazanavir, AZT, capravirina, darunavir, didesoxicitidina, didesóxi-inosina, delavirdina, mesilato de

delavirdina, dolutegravir, doravirina, efavirenz, 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, elvitegravir, emtricitabina, emivirina, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lamivudina, lamivudina + zidovudina, lopinavir, lopinavir + ritonavir, maraviroc, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, nevirapina, PPL-100, raltegravir, rilpivirina, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, estavudina, tipranavir ou vicriviroc.

17. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 12 ou 13, e, opcionalmente, de um ou mais agentes antivirais de HIV adicionais, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de uma composição única ou composições separadas para a profilaxia ou tratamento de infecção por HIV ou para a profilaxia, tratamento, ou retardo no início da AIDS em um indivíduo em necessidade do mesmo.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que um ou mais agentes antivirais de HIV adicionais são selecionados de inibidores da protease do HIV, inibidores da integrase do HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores de fusão do HIV e inibidores de entrada do HIV.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que um ou mais agentes antivirais de HIV adicionais são selecionados de abacavir, sulfato de abacavir, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, amprenavir, atazanavir, sulfato de atazanavir, AZT, capravirina, darunavir, didesoxicitidina, didesóxi-inosina, delavirdina, mesilato de delavirdina, dolutegravir, doravirina, efavirenz, 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, elvitegravir, emtricitabina, emivirina, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lamivudina, lamivudina + zidovudina, lopinavir, lopinavir + ritonavir, maraviroc, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, nevirapina, PPL-100, raltegravir, rilpivirina, ritonavir, saquinavir, mesilato de

saquinavir, estavudina, tipranavir ou vicriviroc.

20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo é humano.

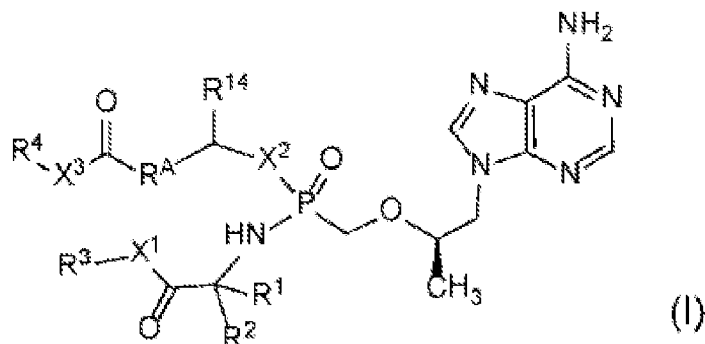
21. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 12 ou 13, **caracterizado** pelo fato de ser para uso na preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de infecção por HIV ou para a profilaxia, tratamento ou retardo no início da AIDS em um indivíduo em necessidade do mesmo.

22. Invenção de produto, processo, sistema, kit ou uso, **caracterizada** pelo fato de que compreende um ou mais elementos descritos no presente pedido de patente.

RESUMO

**COMPOSTOS DE ÉSTER ALIFÁTICO ANTIVIRAL DE TENOFOVIR OU SAIS
FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS**

Compostos da Fórmula I:



e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são úteis para a inibição da transcriptase reversa do HIV. Os compostos também podem ser úteis para a profilaxia ou tratamento de infecção por HIV e na profilaxia, atraso no início, ou progressão e tratamento de AIDS. Os compostos e seus sais podem ser utilizados como ingredientes em composições farmacêuticas, opcionalmente, em combinação com outros agentes antivirais, imunomoduladores, antibióticos ou vacinas.