

(11) Número de Publicação: **PT 2635588 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07D 491/52** (2015.01) **A61K 31/4188**  
(2015.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2012.11.16</b>	(73) Titular(es): <b>GILEAD PHARMASSET LLC</b> <b>333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY, CA 94404</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2011.11.16 US</b> <b>201161560654 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2013.09.11</b>	(72) Inventor(es): <b>ZHENG-YU YANG</b> <b>US</b> <b>JOHN O. LINK</b> <b>US</b> <b>ELIZABETH M. BACON</b> <b>US</b> <b>JEROMY J. COTTELL</b> <b>US</b> <b>ASHLEY ANNE KATANA</b> <b>US</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2015.06.10</b> <b>179/2015</b>	(74) Mandatário: <b>JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA</b> <b>RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **IMIDAZOLILIMIDAZÓIS CONDENSADOS COMO COMPOSTOS ANTIVIRAIS**

(57) Resumo:

A REVELAÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS ANTIVIRAIS, COMPOSIÇÕES CONTENDO TAIS COMPOSTOS, E MÉTODOS TERAPÊUTICOS QUE INCLUEM A ADMINISTRAÇÃO DE TAIS COMPOSTOS, BEM COMO A PROCESSOS E INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS PARA PREPARAR TAIS COMPOSTOS.

## **RESUMO**

### **IMIDAZOLILIMIDAZÓIS CONDENSADOS COMO COMPOSTOS ANTIVIRAIS**

A revelação refere-se a compostos antivirais, composições contendo tais compostos, e métodos terapêuticos que incluem a administração de tais compostos, bem como a processos e intermediários úteis para preparar tais compostos.

## DESCRIÇÃO

### IMIDAZOLILIMIDAZÓIS CONDENSADOS COMO COMPOSTOS ANTIVIRAIS

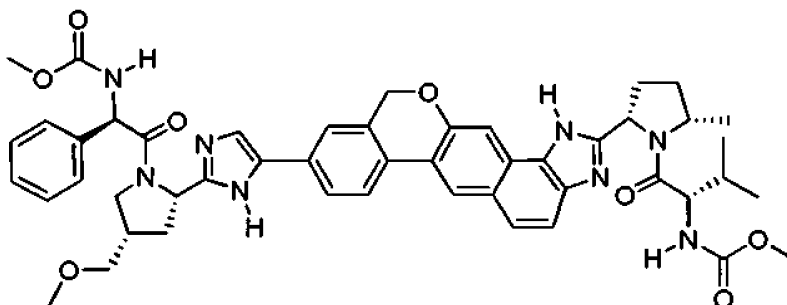
#### ANTECEDENTES

A hepatite C é reconhecida como uma doença viral crônica do fígado que é caracterizada por doença do fígado. Embora os fármacos que têm por objetivo o fígado estão em ampla utilização e têm mostrado eficácia, toxicidade e outros efeitos secundários têm limitado sua utilidade. Os inibidores de vírus da hepatite C (HCV) são úteis para limitar o estabelecimento e progressão de infecção por HCV bem como em ensaios de diagnóstico para HCV.

Existe uma necessidade de novos agentes terapêuticos contra HCV. Em particular, existe uma necessidade de agentes terapêuticos contra HCV que possuam ampla atividade contra genótipos de HCV (por exemplo, genótipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). Existe também uma necessidade particular de agentes que sejam menos suscetíveis a resistência viral. Mutações de resistência a inibidores foram descritas para NS5A de HCV para os genótipos 1a e 1b em *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Setembro de 2010, Volume 54, p. 3641-3650.

#### SUMÁRIO

A presente invenção proporciona um composto da fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende o composto ou sal farmaceuticamente aceitável como foi descrito acima e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica como foi descrito acima compreende ainda um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV.

A presente invenção também proporciona um composto ou sal farmaceuticamente aceitável como foi descrito acima para utilização num método de tratamento da hepatite C.

Numa forma de realização, proporciona-se o composto ou sal farmaceuticamente aceitável para a utilização descrita acima, em combinação com um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV.

Numa forma de realização, a composição compreende pelo menos um agente terapêutico adicional para tratar HCV. Numa forma de realização, o agente terapêutico é selecionado a partir de ribavirina, um inibidor de protease NS3, um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV, um inibidor de alfa-glucosidase 1, um hepatoprotetor, um inibidor não nucleosídico de polimerase de HCV, ou combinações dos mesmos. Numa forma de realização, a composição compreende ainda um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV. Numa forma de realização, o inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV é selecionado a partir de ribavirina, viramidina, levovirina, um L-nucleósido, ou isatoribina.

Numa forma de realização é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende um composto como foi descrito no presente documento e pelo menos um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável. Numa forma de realização, a composição compreende ainda um interferão, um interferão pegilado, ribavirina ou

combinações dos mesmos. Numa forma de realização, o composto é o composto exemplificado no Exemplo PY. Numa forma de realização o inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV é sofosbuvir.

Numa forma de realização, a presente revelação também proporciona uma composição farmacêutica que compreende ainda um interferão ou interferão pegilado.

Numa forma de realização, a presente revelação também proporciona uma composição farmacêutica que compreende ainda um análogo de nucleósido.

Numa forma de realização, a presente revelação também trata de uma composição farmacêutica em que o dito análogo de nucleósido é selecionado a partir de ribavirina, viramidina, levovirina, um L-nucleósido, e isatoribina e o dito interferão é  $\alpha$ -interferão ou  $\alpha$ -interferão pegilado.

Numa forma de realização, a presente revelação também proporciona um composto da revelação para utilização em terapêutica médica (por exemplo, para utilização na inibição de atividade de HCV ou tratamento de uma condição associada à atividade de HCV).

Processos sintéticos e novos intermediários são revelados no presente documento os quais são úteis para preparar compostos da revelação. Alguns dos compostos da revelação são úteis para preparar outros compostos da revelação.

Noutro aspeto a revelação proporciona um composto da revelação, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para utilização no tratamento profilático ou terapêutico da hepatite C ou um distúrbio associado a hepatite C.

Descobriu-se que o composto de fórmula (I) possui atividade útil contra genótipos de HCV 1-. Adicionalmente, o composto de fórmula (I) tem potência significativa contra variantes resistentes em GT1.

Consequentemente, o composto de fórmula (I) possui propriedades farmacológicas benéficas que o tornam bem

adequado para atender à necessidade atual para agentes contra HCV com tais propriedades benéficas.

Numa forma de realização, a revelação proporciona um composto que tem propriedades farmacocinéticas ou inibidoras melhoradas, incluindo atividade aumentada contra desenvolvimento de resistência viral, disponibilidade oral melhorada, maior potência (por exemplo, na inibição de atividade de HCV) ou semivida eficaz estendida *in vivo*. O composto da revelação pode ter poucos efeitos secundários, programas de dosagem menos complicados, ou ser oralmente ativos.

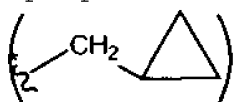
### **DESCRIÇÃO FORMENORIZADA**

Referência será feita agora em detalhe a certas formas de realização da revelação, cujos exemplos são ilustrados nas estruturas e fórmulas acompanhantes. Embora a revelação seja descrita juntamente com as formas de realização enumeradas, será entendido que não são destinadas a limitar a revelação a essas formas de realização. Ao contrário, a revelação é destinada a cobrir todas as alternativas, modificações, e equivalentes, que podem estar incluídos no âmbito da presente revelação como definido pelas formas de realização.

### **Compostos**

"Alquilo" é  $C_1$ - $C_{18}$  hidrocarboneto que contém átomos de carbono cíclicos, normais, secundários, ou terciários. Exemplos são metilo (Me,  $-CH_3$ ), etilo (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-propilo (n-Pr, n-propilo,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-propilo (i-Pr, i-propilo,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-butilo (s-Bu, s-butilo,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-pentilo (n-pentilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-pentil ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-pentil ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-2-butil ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-butil ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-1-butil ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-metil-1-butil ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-hexil

( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-hexil ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-hexil ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-metil-2-pentil ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-metil-2-pentil ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-metil-2-pentil ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-metil-3-pentil ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-3-pentil ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butil ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butil ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), e ciclopropilmetilo



"Alquenilo" é  $\text{C}_2\text{-C}_{18}$  hidrocarboneto que contém átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um local de insaturação, isto é, uma ligação carbono-carbono,  $sp^2$  dupla. Exemplos incluem, mas não se limitam a, etileno ou vinil ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), alil ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), ciclopentenil ( $-\text{C}_5\text{H}_7$ ), e 5-hexenil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

"Alquinilo" é  $\text{C}_2\text{-C}_{18}$  hidrocarboneto que contém átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um local de insaturação, isto é, uma ligação carbono-carbono,  $sp$  tripla. Exemplos incluem, mas não se limitam a, acetilénico ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) e propargil ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

"Alquilenilo" refere-se a um radical hidrocarboneto saturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclico de 1-18 átomos de carbono, e que tem dois centros de radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo ou dois átomos de carbono diferentes de um alcano parental. Radicais alquilenilo típicos incluem, mas não se limitam a, metileno ( $-\text{CH}_2-$ ), 1,2-etil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,3-propil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,4-butil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), e semelhantes.

"Alquenilenilo" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclico de 2-18 átomos de carbono, e que tem dois centros de radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de

um alceno parental. Radicais alquêníleno típicos incluem, mas não se limitam a, 1,2-etileno ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

"Alquiníleno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclico de 2-18 átomos de carbono, e que tem dois centros de radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogénio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de um alcino parental. Radicais alquiníleno típicos incluem, mas não se limitam a, acetileno ( $-\text{C}=\text{C}-$ ), propargil ( $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}-$ ), e 4-pentinil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$ ).

O termo "alcoxi" ou "alquiloxi," como usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo unido à fração molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "alcoxycarbonilo," como usado no presente documento, refere-se a um grupo alcoxi unido à fração molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "cicloalquilo," como usado no presente documento, refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto, saturado monocíclico que tem três a sete átomos de carbono e zero heteroátomos. Exemplos representativos de grupos cicloalquilo incluem, mas não se limitam a, ciclopropilo, ciclopentilo, e ciclohexilo. Os grupos cicloalquilo da presente revelação são opcionalmente substituídos com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente selecionados a partir de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, e  $-\text{NR}^x\text{R}^y$  em que o arilo e o heterociclilo são opcionalmente substituídos ainda com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, e nitro.

O termo "cicloalquilcarbonilo," como usado no presente documento, refere-se a um grupo cicloalquilo unido à fração molecular parental através de um grupo carbonilo.



O termo "cicloalquiloxi," como usado no presente documento, refere-se a um grupo cicloalquilo unido à fração molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "cicloalquiloxicarbonilo," como usado no presente documento, refere-se a um grupo cicloalquiloxi unido à fração molecular parental através de um grupo carbonilo.

"Arilo" significa um radical hidrocarboneto aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um átomo de carbono individual de um sistema de anel aromático parental. Grupos arilo típicos incluem, mas não são limitados a: radicais derivados de benzeno, benzeno substituído, naftaleno, antraceno, bifenilo, e semelhantes.

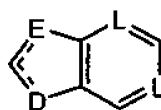
"Arilalquilo," refere-se a um radical alquilo acíclico em que um dos átomos de hidrogénio ligado a um átomo de carbono tipicamente um átomo de carbono terminal ou  $sp^3$ , é substituído com um radical arilo. Grupos arilalquilo típicos incluem, mas não são limitados a: benzilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobenzilo, 2-naftofeniletan-1-ilo e semelhantes. O grupo arilalquilo compreende 6 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a fração alquilo, incluindo grupos alcanilo, alquenilo ou alquinilo, do grupo arilalquilo é 1 a 6 átomos de carbono e a fração arilo é de 5 a 14 átomos de carbono.

"Alquilo substituído", "arilo substituído", e "arilalquilo substituído" significam alquilo, arilo, e arilalquilo respetivamente, em que um ou mais átomos de hidrogénio são, cada um, independentemente substituídos com um substituinte não hidrogénio. Substituintes típicos incluem, mas não se limitam a: halo (por exemplo, F, Cl, Br, I), -R, -OU, -SR, -NR<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -C(=O)R, -OC(=O)R, -C(O)OU, -C(=O)NRR, -S(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NRR, e cada R é independentemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, ou

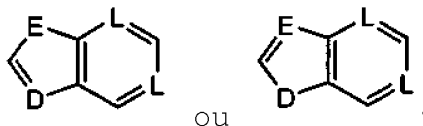
heterociclo. Grupos alquilenos, alquilenos, e alquilenos podem também ser de modo similar substituídos.

O termo "opcionalmente substituído" em referência a uma fração particular do composto de fórmula I, (por exemplo, um grupo arilo opcionalmente substituído) refere-se a uma fração que tem 0, 1, 2, ou mais substituintes.

O símbolo "      " numa estrutura de anel significa que uma ligação é uma ligação simples ou dupla. Num exemplo não limitativo,



pode ser

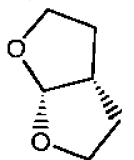


"Haloalquilo" como usado no presente documento inclui um grupo alquilo substituído com um ou mais halogênios (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Exemplos representativos de haloalquilo incluem trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, e 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo.

"Heterociclo" ou "heterociclilo" como utilizado no presente documento inclui como modo de exemplo e não limitação aqueles heterociclos descritos em Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), particularmente os capítulos 1, 3, 4, 6, 7, e 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1950 até o presente), em particular os Volumes 13, 14, 16, 19, e 28; e J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Numa forma de realização específica, "heterociclo" inclui um "carbociclo" como definido no presente documento, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4) átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S). O termo heterociclo também inclui "heteroarilo" que

é um heterociclo em que pelo menos um anel heterocíclico é aromático.

Exemplos de heterociclos incluem por meio de exemplo e não limitação piridilo, dihidroipiridilo, tetrahidropiridilo (piperidil), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado com enxofre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetraidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-thiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizininilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, e bis-tetrahidrofuranilo:



Por meio de exemplo e sem limitação, heterociclos ligados a carbono são ligados na posição 2, 3, 4, 5, ou 6 de uma piridina, posição 3, 4, 5, ou 6 de uma piridazina,

posição 2, 4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5, ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4, ou 5 de um furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetrahidropirrol, posição 2, 4, ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, posição 3, 4, ou 5 de um isoxazol, pirazol, ou isotiazol, posição 2 ou 3 de uma aziridina, posição 2, 3, ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma quinolina ou posição 1, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de um isoquinolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a carbono incluem 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, ou 5-tiazolilo.

Por meio de exemplo e sem limitação, heterociclos ligados a azoto são ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazola, posição 2 de um isoindol, ou isoindolina, posição 4 de uma morfolina, e posição 9 de um carbazol, ou  $\beta$ -carbolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a azoto incluem 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, e 1-piperidinilo.

"Carbociclo" refere-se a um anel saturado, insaturado ou aromático que tem até cerca de 25 átomos de carbono. Tipicamente, um carbociclo tem cerca de 3 a 7 átomos de carbono como um monociclo, cerca de 7 a 12 átomos de carbono como um biciclo, e até cerca de 25 átomos de carbono como um policiclo. Carbociclos monocíclicos tipicamente têm 3 a 6 átomos do anel, ainda mais tipicamente 5 ou 6 átomos do anel. Carbociclos bicíclicos tipicamente têm 7 a 12 átomos do anel, por exemplo,

dispostos como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6], ou 9 ou 10 átomos do anel dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6]. O termo carbociclo inclui "cicloalquilo" que é um carbociclo saturado ou insaturado. Exemplos de carbociclos monocíclicos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo e naftilo.

O termo "amino," como usado no presente documento, refere-se a  $-NH_2$ .

O termo "quiral" refere-se a moléculas que têm a propriedade de não superponibilidade do seu parceiro de imagem de espelho, enquanto o termo "aquiral" refere-se a moléculas que são superponíveis no seu parceiro de imagem de espelho.

O termo "estereoisómeros" refere-se a compostos que têm uma constituição química idêntica, mas diferem em relação à disposição dos átomos ou grupos no espaço.

"Diastereómero" refere-se a um estereoisómero com dois ou mais centros de quiralidade, e cujas moléculas não são imagens no espelho uma da outra. Os diastereómeros têm propriedades físicas diferentes, por exemplo, os pontos de fusão, os pontos de ebulição, as propriedades espectrais e as reatividades. As misturas de diastereómeros podem separar-se sob procedimentos analíticos de alta resolução, tais como a eletroforese e a cromatografia.

"Enantiómeros" refere-se a dois estereoisómeros de um composto que são imagens no espelho não sobreponíveis uma da outra.

O termo "tratamento" ou "tratar," até o ponto em que se refere a uma doença ou condição inclui prevenir a doença ou condição de ocorrer, inibir a doença ou condição, eliminar a doença ou condição, e/ou aliviar um ou mais sintomas da doença ou condição.

As definições estereoquímicas e as convenções utilizadas no presente documento geralmente seguem S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nova Iorque; e Eliel, E. e Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque.

Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente ativas, isto é, têm capacidade de girar o plano da luz polarizada no plano. Ao descrever um composto opticamente ativo, os prefixos (D e L) ou (R e S) são utilizados para denotar a configuração absoluta da molécula ao redor do(s) seu(s) centro(s) quiral(is). Os prefixos d e l ou (+) e (-) são empregues para designar o sinal de rotação de luz polarizada no plano pelo composto, com (-) ou l significando que o composto é levógiro. Um composto com prefixo (+) ou d é dextrógiro. Para uma dada estrutura química, estes estereoisómeros são idênticos exceto que são imagens em espelho um do outro. Um estereoisómero específico pode também ser referido como um enantiômero, e uma mistura de tais isómeros é com frequência chamada uma mistura enantiomérica. Uma mistura de enantiômeros 50:50 é referida como uma mistura racémica ou um racemato, que pode ocorrer onde não existe estereosseleção ou estereoespecificidade numa reação ou processo químico. Os termos "mistura racémica" e "racemato" referem-se a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, desprovidas de atividade óptica. A revelação inclui todos os estereoisómeros dos compostos descritos no presente documento.

### **Pró-fármacos**

O termo "pró-fármaco" como usado no presente documento refere-se a qualquer composto que quando administrado a um sistema biológico gera um composto da revelação que inibe a atividade de HCV ("o composto inibidor ativo"). O composto pode ser formado a partir do pró-fármaco como um resultado

de: (i) reação(ões) química(s) espontânea(s), (ii) reação(ões) química(s) catalisada(s) por enzima, (iii) fotólise, e/ou (iv) reação(ões) química(s) metabólica(s).

"Fração de pró-fármaco" refere-se a um grupo funcional lábil que separa do composto inibidor ativo durante metabolismo, sistematicamente, no interior de uma célula, por hidrólise, clivagem enzimática, ou por algum outro processo (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" em *A Textbook of Drug Design and Development* (1991), P. Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). As enzimas que são capazes de um mecanismo de ativação enzimática com os compostos de pró-fármaco da revelação incluem, mas não são limitados a, amidases, esterases, enzimas microbianas, fosfolipases, colinesterases, e fosfases. Frações de pró-fármacos podem servir para aumentar a solubilidade, absorção e lipofilicidade para otimizar administração de fármacos, biodisponibilidade e eficácia. Uma fração de pró-fármaco pode incluir um metabolito ativo ou o próprio fármaco.

Frações de pró-fármacos exemplares incluem os ésteres hidroliticamente sensíveis ou de aciloximetilo lábeis -  $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$  e carbonatos de aciloximetilo  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$  onde  $\text{R}^{99}$  é  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo substituído,  $\text{C}_6\text{-C}_{20}$  arilo ou  $\text{C}_6\text{-C}_{20}$  arilo substituído. O éster aciloxialquílico foi primeiro usado como uma estratégia de pró-fármaco para os ácidos carboxílicos e então aplicado a fosfatos e fosfonatos por Farquhar *et al.* (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; também Patente US N° 4816570, 4968788, 5663159 e 5792756. Subsequentemente, o éster aciloxialquílico foi usado para administrar ácidos fosfônicos através de membranas celulares e para aumentar a biodisponibilidade oral. Uma variante próxima do éster aciloxialquílico, o éster alcoxicarboniloxialquílico (carbonato), pode também aumentar a biodisponibilidade oral como uma fração de pró-

fármaco nos compostos das combinações da revelação. Um éster aciloximetílico exemplar é pivaloiloiximetoxi, (POM) -  $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ . Uma fração de carbonato de aciloximetilo exemplar de pró-fármaco é pivaloiloiximetilcarbonato (POC) -  $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ .

Relata-se que os ésteres arílicos de grupos de fósforo, especialmente ésteres fenílicos, aumentam a biodisponibilidade oral (DeLambert *et al.* (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Ésteres fenílicos contendo um éster carboxílico orto ao fosfato foram também descritos (Khamnei e Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Relata-se que os ésteres benzílicos geram ácidos fosfônicos parentais. Em alguns casos, os substituintes na posição orto- ou para- podem acelerar a hidrólise. Análogos de benzilo com um fenol acilado ou um fenol alquilado podem gerar o composto fenólico através da ação de enzimas, por exemplo, esterases, oxidases, etc., que por sua vez passa por clivagem na ligação C-O benzílica para gerar ácido fosfórico e um intermediário quinona metida. Exemplos desta classe de pró-fármacos são descritos por Mitchell *et al* (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; documento WO 91/19721 de Glazier. Ainda outros pró-fármacos benzílicos foram descritos contendo um grupo contendo éster carboxílico unido ao metileno benzílico (documento WO 91/19721 de Glazier). Os pró-fármacos contendo tio são relatados como sendo úteis para a administração intracelular de fármacos de fosfonato. Estes pró-ésteres contêm um grupo etiltio em que o grupo tiol é esterificado com um grupo acilo ou combinado com outro grupo tiol para formar um dissulfeto. Desesterificação ou redução do dissulfeto gera o intermediário tio livre que se descompõe subsequentemente ao ácido fosfórico e episulfeto (Puech *et al.* (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria *et al.* (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958).

### **Grupos de proteção**



No contexto da presente revelação, grupos de proteção incluem frações de pró-fármaco e grupos químicos de proteção.

O "grupo de proteção" refere-se a uma fração de um composto que mascara ou altera as propriedades de um grupo funcional, ou as propriedades do composto como um todo. Grupos de proteção químicos e estratégias para proteção/deproteção são bem conhecidos na técnica. Veja-se: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1991. Os grupos protetores são frequentemente utilizados para mascarar a reatividade de certos grupos funcionais, para auxiliar na eficiência de reações químicas desejadas, por exemplo, fazer e quebrar ligações químicas de uma maneira ordenada e planeada. A proteção de grupos funcionais de um composto altera outras propriedades físicas para além da reatividade do grupo funcional protegido, tais como a polaridade, a lipofilicidade (hidrofobicidade), e outras propriedades que podem ser medidas por ferramentas analíticas comuns. Os intermediários protegidos quimicamente podem eles próprios ser biologicamente ativos ou inativos.

Os compostos protegidos pode também exibir propriedades alteradas, e em alguns casos, otimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como passagem através de membranas celulares e resistência à degradação enzimática ou sequestro. Neste papel, os compostos protegidos com efeitos terapêuticos pretendidos podem ser referidos como pró-fármacos. Outra função de um grupo de proteção é converter o fármaco parental num pró-fármaco, pelo qual o fármaco parental é libertado após a conversão do pró-fármaco *in vivo*. Devido a que os pró-fármacos ativos podem ser absorvidos mais eficazmente que o fármaco parental, os pró-fármacos podem possuir maior potência *in vivo* que o fármaco parental. Os grupos de proteção são removidos *in vitro*, nos

casos de intermediários químicos, ou *in vivo*, no caso de pró-fármacos. Com intermediários químicos, não é particularmente importante que os produtos resultantes após desproteção, por exemplo, álcoois, sejam fisiologicamente aceitáveis, embora em geral seja mais desejável se os produtos forem farmacologicamente inócuos.

Grupos de proteção estão disponíveis, são comumente conhecidos e utilizados, e são opcionalmente utilizados para evitar reações colaterais com o grupo protegido durante procedimentos sintéticos, isto é, vias ou métodos para preparar os compostos da revelação. Para a maior parte a decisão como a quais grupos proteger, quando fazê-lo, e a natureza do grupo de proteção química "PG" ser dependente da química da reação a ser protegida contra (por exemplo, condições ácidas, básicas, oxidativa, redutoras ou outras condições) e a direção pretendida da síntese. Os PGs não necessitam ser, e geralmente não são, o mesmo se o composto for substituído com múltiplos PG. Em geral, o PG será utilizado para proteger grupos funcionais tais como grupos carboxilo, hidroxilo, tio, ou amino e assim prevenir reações colaterais ou para de outro modo facilitar a eficiência sintética. A ordem de desproteção para proporcionar grupos livres, desprotegidos é dependente da direção pretendida da síntese e das condições de reação a ser encontrada, e pode ocorrer em qualquer ordem como determinado pelo perito.

Vários grupos funcionais dos compostos da revelação podem ser protegidos. Por exemplo, grupos de proteção para grupos -OH (seja hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ou outras funções) incluem "grupos de formação de éter ou éster". Grupos de formação de éter ou éster são capazes de funcionar como grupos químicos de proteção nos esquemas sintéticos indicados no presente documento. No entanto, alguns grupos de proteção hidroxilo e tio não são grupos de formação nem de éter nem de éster, como será

entendido pelos peritos na especialidade, e são incluídos com amidas, discutido a seguir.

Um número muito grande de grupos de proteção hidroxilo e grupos de formação de amida e as correspondentes reações de clivagem química são descritos em *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Veja-se também Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Tieme Verlag Stuttgart, Nova Iorque, 1994). Em particular Capítulo 1, *Protecting Groups: An Overview*, páginas 1-20, Capítulo 2, *Hydroxyl Protecting Groups*, páginas 21-94, Capítulo 3, *Diol Protecting Groups*, páginas 95-117, Capítulo 4, *Carboxyl Protecting Groups*, páginas 118-154, Capítulo 5, *Carbonyl Protecting Groups*, páginas 155-184. Para grupos de proteção para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico e outros grupos de proteção para ácidos veja-se Greene como indicado a seguir.

Por meio de exemplo e não limitação, as variáveis descritas no presente documento podem envolver a recursividade de substituintes em certas formas de realização. Tipicamente, cada uma destas pode ocorrer independentemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, ou 0, vezes numa dada forma de realização. Mais tipicamente, cada uma destas pode ocorrer independentemente 12 ou menos vezes numa dada forma de realização. Toda vez que um composto descrito no presente documento for substituído com mais de um do mesmo grupo designado, por exemplo, "R<sup>1</sup>" ou "R<sup>3</sup>", então será entendido que os grupos podem ser os mesmos ou diferentes, isto é, cada grupo é independentemente selecionado. As linhas onduladas indicam o local de uniões de ligação covalente aos grupos, frações, ou átomos contíguos.

Numa forma de realização da revelação, o composto está numa forma isolada e purificada. Geralmente, o termo

"isolado e purificado" significa que o composto está substancialmente livre de materiais biológicos (por exemplo, sangue, tecido, células, etc.). Numa forma de realização específica da revelação, o termo significa que o composto ou conjugado da revelação está pelo menos cerca de 50 % em peso livre de materiais biológicos; noutra forma de realização específica, o termo significa que o composto ou conjugado da revelação está pelo menos cerca de 75 % em peso livre de materiais biológicos; noutra forma de realização específica, o termo significa que o composto ou conjugado da revelação está pelo menos cerca de 90 % em peso livre de materiais biológicos; noutra forma de realização específica, o termo significa que o composto ou conjugado da revelação está pelo menos cerca de 98 % em peso livre de materiais biológicos; e noutra forma de realização, o termo significa que o composto ou conjugado da revelação está pelo menos cerca de 99 % em peso livre de materiais biológicos. Noutra forma de realização específica, a revelação proporciona um composto ou conjugado da revelação que foi sinteticamente preparado (por exemplo, *ex vivo*).

**Estereoisómeros**

Os compostos da revelação podem ter centros quirais, por exemplo, átomos de fósforo ou carbono quiral. Os compostos da revelação assim incluem misturas racémicas de todos os estereoisómeros, incluindo enantiómeros, diastereómeros, e atropisómeros. Além disso, os compostos da revelação incluem isómeros óticos resolvidos ou enriquecidos em qualquer ou em todos os átomos quirais assimétricos. Em outras palavras, os centros quirais aparentes a partir das representações são proporcionados como os isómeros quirais ou misturas racémicas. Tanto as misturas racémicas como as diastereoméricas, bem como os isómeros óticos individuais isolados ou sintetizados, substancialmente livres de seus parceiros enantioméricos ou

diastereoméricos, estão todos dentro do âmbito da revelação. As misturas racêmicas são separadas em seus isômeros individuais, substancialmente opticamente puros através de técnicas bem conhecidas tais como, por exemplo, a separação de sais diastereoméricos formados com adjuntos opticamente ativos, por exemplo, ácidos ou bases seguidos por retroconversão às substâncias opticamente ativas. Em mais casos, o isômero ótico desejado é sintetizado por meio de reações estereoespecíficas, começando com o estereoisômero apropriado do material de partida desejado.

Os compostos da revelação podem também existir como isômeros tautoméricos em certos casos. Embora somente um tautômero possa ser representado, a totalidade de tais formas são contempladas dentro do âmbito da revelação. Por exemplo, eno-amina tautômeros podem existir para purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, e sistemas tetrazol e todas suas formas tautoméricas possíveis estão dentro do âmbito da invenção.

### **Sais e Hidratos**

Exemplos de sais fisiologicamente ou farmacologicamente aceitáveis dos compostos da revelação incluem sais derivados de uma base apropriada, tal como um metal alcalino (por exemplo, sódio), um metal alcalino terroso (por exemplo, magnésio), amônio e  $NX_4^+$  (em que X é  $C_1$ - $C_4$  alquilo). Sais fisiologicamente aceitáveis de um átomo de hidrogênio ou um grupo amino incluem sais de ácidos carboxílicos orgânicos tais como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malônico, málico, isetiônico, lactobiónico e succínico; ácidos sulfônicos orgânicos, tal como metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico e ácidos p-toluenossulfônicos; e ácidos inorgânicos, tais como ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico e sulfâmico. Sais fisiologicamente aceitáveis de um composto de um grupo hidroxil incluem o anião do dito composto em combinação com um catião adequado tal como  $Na^+$

e  $\text{NX}_4^+$  (em que X é independentemente selecionado a partir de H ou um grupo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquilo).

Para utilização terapêutica, sais de ingredientes ativos dos compostos da revelação serão tipicamente fisiologicamente aceitáveis, ou seja, serão sais derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos ou bases que não são fisiologicamente aceitáveis podem também encontrar utilidade, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto fisiologicamente aceitável. Todos os sais, sejam ou não derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável, estão incluídos no âmbito da presente revelação.

Sais de metal tipicamente são preparados por meio da reação do hidróxido de metal com um composto desta revelação. Exemplos de sais de metal que são preparados neste sentido são sais contendo  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , e  $\text{K}^+$ . Um sal de metal menos solúvel pode ser precipitado da solução de um mais solúvel sal por meio da adição do composto de metal adequado.

Além disso, sais podem ser formados a partir de adição de ácido de certos ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ou ácidos sulfônicos orgânicos, a centros básicos, tipicamente aminas, ou a grupos ácidos. Finalmente, é para ser entendido que as composições no presente documento compreendem compostos da revelação em sua forma não ionizada, bem como a forma zwitteriônica, e combinações com quantidades estequiométricas de água como em hidratos.

Também incluídos dentro do âmbito desta revelação são os sais dos compostos parentais com um ou mais aminoácidos. Quaisquer dos aminoácidos naturais ou não naturais são adequados, especialmente os aminoácidos de ocorrência natural encontrados como componentes de proteína, embora o aminoácido tipicamente seja um apoio de uma cadeia lateral com um grupo básico ou ácido, por exemplo, lisina, arginina

ou ácido glutâmico, ou um grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, ou leucina.

#### Métodos de Inibição de HCV

No presente documento são revelados métodos de inibição de a atividade de HCV que compreende a etapa de tratamento uma amostra suspeita de conter HCV com um composto ou composição da revelação.

Compostos da revelação podem agir como inibidores de HCV, como intermediários para tais inibidores ou ter outras utilidades como descrito a seguir. Os inibidores se ligarão geralmente a localizações na superfície ou em uma cavidade do fígado. Os compostos que se ligam no fígado podem se ligar com graus variáveis de reversibilidade. Estes compostos que se ligam substancialmente irreversivelmente são candidatos ideais para utilização neste método da revelação. Uma vez marcados, os compostos que se ligam substancialmente irreversivelmente são úteis como sondas para a detecção de HCV. Consequentemente, no presente documento são revelados métodos de detecção de NS3 numa amostra suspeita de conter HCV que compreende as etapas de: tratar uma amostra suspeita de conter HCV com uma composição que compreende um composto da revelação ligado a uma etiqueta; e observar o efeito da amostra sobre a atividade da etiqueta. As etiquetas adequadas são bem conhecidas no campo de diagnóstico e incluem radicais livres estáveis, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminescentes e cromógenos. Os compostos no presente documento são marcados de uma maneira convencional usando grupos funcionais tais como hidroxilo ou amino. No contexto da revelação, as amostras suspeitas de conter HCV incluem materiais naturais ou artificiais tais como organismos vivos; culturas de tecido ou células; amostras biológicas tal como amostras de material biológico (sangue, soro urina, fluido cerebrospinal, lágrimas, escarro, saliva, amostras de tecido, e semelhantes); amostras de

laboratório; alimentos, água, ou amostras de ar; amostras de bioprodutos tais como extratos de células, particularmente células recombinantes que sintetizam uma glicoproteína desejada; e semelhantes. Tipicamente a amostra será suspeita de conter HCV. As amostras podem ser contidas em qualquer meio incluindo água e solvente orgânico\água misturas. Amostras incluem organismos vivos tal como seres humanos, e materiais artificiais tal como culturas de células.

A etapa de tratamento da revelação compreende adicionar o composto da revelação à amostra ou compreende adicionar um precursor da composição à amostra. A etapa de adição compreende qualquer método de administração como descrito acima.

Se for desejado, a atividade de HCV após a aplicação do composto pode ser observada por meio de qualquer método incluindo métodos diretos e indiretos de detetar atividade HCV. Os métodos quantitativo, qualitativo, e semiquantitativo de determinar atividade de HCV são todos contemplados. Tipicamente um dos métodos de rastreo descritos acima são aplicados, no entanto, qualquer outro método tal como observação das propriedades fisiológicas de um organismo vivo são também aplicáveis.

Muitos organismos contêm HCV. Os compostos desta revelação são úteis no tratamento ou profilaxia de condições associadas a ativação de HCV em animais ou no homem.

No entanto, em compostos de rastreo capazes de inibir a atividade de HCV, deve ter-se em mente que os resultados de ensaios enzimáticos podem não se correlacionar sempre com ensaios de cultura celular. Assim, um ensaio baseado em células deveria ser tipicamente a ferramenta de rastreo primária.

### **Formulações Farmacêuticas**



Os compostos desta revelação são formulados com veículos e excipientes convencionais, que serão selecionados de acordo com a prática ordinária. Comprimidos conterão excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes e semelhantes. Formulações aquosas são preparadas em forma estéril, e quando for destinada para administração diferente de administração oral geralmente serão isotónicas. Todas as formulações opcionalmente conterão excipientes tais como aqueles indicados no Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Excipientes incluem ácido ascórbico e outros antioxidantes, agentes quelantes tais como EDTA, hidratos de carbono tais como dextrina, hidroxialquilcelulose, hidroxialquilmetilcelulose, ácido esteárico e semelhantes. O pH das formulações varia de cerca de 3 a cerca de 11, mas é ordinariamente de cerca de 7 a 10. Tipicamente, o composto será administrado numa dose de 0,01 miligramas a 2 gramas. Numa forma de realização, a dose será de cerca de 10 miligramas a 450 miligramas. Noutra forma de realização, a dosagem será de cerca de 25 a cerca de 250 miligramas. Noutra forma de realização, a dosagem será cerca de 50 ou 100 miligramas. Numa forma de realização, a dosagem será cerca de 100 miligramas. É contemplado que o composto pode ser administrado uma vez, duas vezes ou três vezes ao dia.

Embora seja possível para os ingredientes ativos serem administrados em separado pode ser preferível apresentá-los como formulações farmacêuticas. As formulações, tanto para utilização veterinária e como para humana, da revelação compreendem pelo menos um ingrediente ativo, como definido acima, juntamente com veículos aceitáveis, e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. Os veículos têm que ser "aceitáveis" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e fisiologicamente inócuo ao recebedor do mesmo.

As formulações incluem aquelas adequadas para as vias de administração anteriores. As formulações podem de forma conveniente serem apresentadas em forma farmacêutica unitária e podem ser preparados por qualquer dos métodos bem conhecidos na especialidade de farmácia. As técnicas e formulações geralmente são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tais métodos incluem a etapa de por em associação o ingrediente ativo com o portador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral as formulações são preparadas por uniformemente e intimamente por em associação o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se for necessário, dar forma ao produto.

Formulações da presente revelação adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades diferenciadas tais como cápsulas, cachets ou comprimidos cada um dos quais contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo. O ingrediente ativo pode também ser administrado como um bolus, electuário ou pasta.

Um comprimido é preparado compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos comprimidos podem ser preparados ao comprimir numa máquina adequada o ingrediente ativo numa forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, tensioativo ou agente de dispersão. Comprimidos moldados podem ser feitos por meio de moldagem numa máquina adequada uma mistura do ingrediente ativo em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcados

e opcionalmente são formulados de modo a fornecer libertação lenta ou controlada do ingrediente ativo daí.

Para administração ao olho ou outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferentemente aplicadas como uma pomada tópica ou creme que contém os ingredientes ativos numa quantidade de, por exemplo, 0,075 a 20 % p/p (que inclui ingredientes ativos num intervalo entre 0,1% e 20 % em incrementos de 0,1 % p/p tal como 0,6 % p/p, 0,7% p/p, etc.), preferentemente de 0,2 a 15 % p/p e o mais preferentemente de 0,5 a 10 % p/p. Quando formulados numa pomada, os ingredientes ativos podem ser utilizados com uma base de pomada parafínica ou um miscível água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados num creme com uma base de creme de óleo-em-água.

Se for desejado, a fase aquosa da base de creme pode incluir, por exemplo, pelo menos 30 % p/p de um álcool polihídrico, isto é, um álcool que tem dois ou mais grupos hidroxilo tais como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol (que inclui PEG 400) e misturas dos mesmos. As formulações tópicas podem desejavelmente incluir um composto que melhora a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Exemplos de tais melhoradores de penetração dérmica incluem sulfóxido de dimetilo e análogos relacionados.

A fase de óleo das emulsões desta revelação pode ser constituída de ingredientes conhecidos numa maneira conhecida. Embora a fase possa compreender meramente um emulsionante (de outro modo conhecido como um emulgente), desejavelmente compreende uma mistura de pelo menos um emulsionante com uma gordura ou um óleo ou com tanto uma gordura como um óleo. Preferentemente, um emulsionante hidrofílico é incluído juntamente com um emulsionante lipofílico que age como um estabilizante. É também

preferido incluir tanto um óleo como uma gordura. Juntamente, os emulsionantes com ou sem estabilizantes compõem a denominada cera emulsionante, e a cera juntamente com o óleo e a gordura compõem a denominada base de pomada emulsionante que forma a fase dispersa oleosa das formulações de creme.

Emulgentes e estabilizantes de emulsão adequados para a utilização na formulação da revelação incluem Tween® 60, Span® 80, álcool cetosteárilico, álcool benzílico, álcool miristílico, mono-estearato de glicerilo e lauril sulfato de sódio.

A escolha de óleos ou gorduras adequadas para a formulação baseia-se em conseguir as propriedades cosméticas desejadas. O creme deve preferentemente ser um produto não gorduroso, não colorido e lavável com consistência adequada para evitar o vazamento de tubos ou outros recipientes. Ésteres alquílicos de cadeia linear ou ramificada, mono- ou dibásicos tais como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propileno glicol diéster de ácidos gordos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo ou uma mistura de ésteres de cadeia ramificada conhecidos como Crodamol CAP podem ser utilizados, os últimos três sendo ésteres preferidos. Estes podem ser utilizados em separado ou em combinação dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lípidos com alto ponto de fusão tais como parafina branca macia e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais são utilizados.

Formulações farmacêuticas de acordo com a presente revelação compreendem um ou mais compostos da revelação juntamente com um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis e opcionalmente outros agentes terapêuticos. As formulações farmacêuticas que contêm o ingrediente ativo podem estar em qualquer forma adequada para o método pretendido de administração. Quando

utilizadas para a utilização oral podem ser preparados, por exemplo, comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, xaropes ou elixires. As composições destinadas para utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido à especialidade para o fabrico de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes que incluem agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, de forma a proporcionar uma preparação palatável. Comprimidos que contêm o ingrediente ativo em mistura com excipiente farmacêuticamente aceitável não tóxico que são adequados para o fabrico de comprimidos são aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, carbonato de cálcio ou de sódio, lactose, lactose monohidratada, croscarmelose de sódio, povidona, fosfato de cálcio ou sódio; agentes de granulação e de desintegração, tal como amido de milho, ou ácido algínico; agentes ligantes, tais como celulose, celulose microcristalina, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, tais como estereato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos através de técnicas conhecidas incluindo microencapsulação para atrasar a desintegração e adsorção no trato gastrointestinal e proporcionando assim uma ação contínua durante um período mais longo. Por exemplo, um material retardador tal como o monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo podem ser empregues isoladamente ou com uma cera.

As formulações para utilização oral podem também ser apresentadas como cápsulas de gelatina duras, em que o ingrediente ativo está misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas de gelatina moles em que o ingrediente ativo está

misturado com água ou um meio oleoso, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

Suspensões aquosas da revelação contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para o fabrico de suspensões aquosas. Tais excipientes incluem um agente de suspensão, tal como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia, e agentes dispersantes ou humectantes tais como um fosfatídeo de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto da condensação de um óxido de alquilenos com um ácido gordo (por exemplo, estearato de polioxietileno), um produto da condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol), um produto da condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado a partir de um ácido gordo e anidrido de hexitol (por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). A suspensão aquosa pode também conter um ou mais conservantes tais como p-hidroxibenzoato de etilo ou n-propilo, um ou mais agentes colorantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

Suspensões oleosas podem ser formuladas por meio da suspensão do ingrediente ativo num óleo vegetal, tal como óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou num óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões orais podem conter um agente espessante, tal como cera de abelha, parafina sólida ou álcool cetílico. Agentes adoçantes, tais como aqueles indicados no presente documento, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersíveis da revelação adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água

fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou humectante, um agente de suspensão, e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles revelados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, aromatizantes e colorantes, podem também estar presentes.

As composições farmacêuticas da revelação podem também estar na forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa podem ser um óleo vegetal, tal como azeite ou óleo de amendoim, um óleo mineral, tal como parafina líquida, ou uma mistura destes. Agentes emulsificantes adequados incluem gomas que ocorrem naturalmente, tais como goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, tais como lecitina de soja, ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, tais como monooleato de sorbitano, e produtos da condensação destes ésteres parciais com óxido de etileno, tais como monooleato de polioxietileno sorbitano. A emulsão pode conter também agentes edulcorantes e aromatizantes. Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, tais como glicerol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem conter também um demulcente, um conservante, um agente aromatizante ou corante.

As composições farmacêuticas da revelação podem estar sob a forma de uma preparação injetável estéril, tais como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com o estado da técnica utilizando aqueles agentes dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados que forma mencionado acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, tal como uma solução em 1,3-butano-diol ou preparado como um pó liofilizado. Entre os veículos e solventes aceitáveis

que podem ser empregues estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotónica. Adicionalmente, óleos fixos estéreis podem ser convencionalmente empregues como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregue, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, ácidos gordos tais como ácido oleico podem igualmente ser utilizados na preparação de injetáveis.

A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o material portador para produzir uma forma farmacêutica individual variará dependendo do hospedeiro tratado e o modo particular de administração. Por exemplo, uma formulação de libertação no tempo pretendido para administração oral a seres humanos pode conter aproximadamente 1 até 1000 mg de material ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de material portador que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95 % das composições totais (peso:peso). A composição farmacêutica pode ser preparada para fornecer quantidades facilmente mensuráveis para administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada a infusão intravenosa pode conter de cerca de 3 a 500 µg do ingrediente ativo por mililitro de solução com a finalidade de que infusão de um volume adequado numa taxa de cerca de 30 ml/h pode ocorrer.

Formulações adequadas para administração ao olho incluem gotas oculares em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso num veículo adequado, especialmente um solvente aquoso para o ingrediente ativo. O ingrediente ativo é preferentemente presente em tais formulações numa concentração de 0,5 a 20 %, vantajosamente 0,5 até 10 %, particularmente cerca de 1,5 % p/p.

As formulações adequadas para administração tópica na boca incluem pastilhas que compreendem o ingrediente ativo numa base aromatizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas que compreendem o ingrediente ativo



numa base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e colutórios que compreendem o ingrediente ativo num portador líquido adequado.

Formulações para administração rectal podem estar presentes como um supositório com uma base adequado que compreende, por exemplo, manteiga de cacau ou um salicilato.

Formulações adequadas para administração intrapulmonar ou nasal têm um tamanho de partícula, por exemplo, no intervalo de 0,1 a 500 microns (incluindo tamanhos de partículas num intervalo entre 0,1 e 500 microns em incrementos de microns tais como 0,5, 1,30 microns, 35 microns, etc.), que é administrado por meio de inalação rápida através da passagem nasal ou por meio de inalação através da boca de modo a alcançar os sacos alveolares. Formulações adequadas incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. Formulações adequadas para administração em aerossol ou pó seco podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e podem ser administradas com outros agentes terapêuticos tais como compostos até agora utilizados no tratamento ou profilaxia de condições associadas a atividade de HCV.

As formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em pulverização contendo em adição ao ingrediente ativo tais portadores como são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

Formulações adequadas para administração parentérica incluem soluções de injeção aquosas e não aquosas estéreis que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotónica com o sangue do recebedor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes.

As formulações são apresentadas em recipientes de dose unitária ou multi-dose, por exemplo, ampolas e frascos vedados, e podem ser armazenadas numa condição seca por congelamento (liofilizado) que requer somente a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeção, imediatamente antes de utilização. Soluções e suspensões de injeção extemporâneas são preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis do tipo previamente descrito. Formulações farmacêuticas unitárias preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou sub-dose diária unitária, conforme no presente documento acima recitada, ou uma fração apropriada da mesma, do ingrediente ativo.

Deve ser entendido que para além dos ingredientes particularmente mencionados acima das formulações desta revelação podem incluir outros agentes convencionais na especialidade que tem relação com o tipo de formulação em questão, por exemplo, aqueles adequados para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

A revelação ainda fornece composições veterinárias que compreendem pelo menos um ingrediente ativo como acima definido juntamente com um veículo veterinário, portanto.

Portadores veterinários são materiais úteis para o propósito de administrar a composição e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos que são de outro modo inertes ou aceitáveis no campo veterinário e são compatíveis com o ingrediente ativo. Estas composições veterinárias podem ser administradas por via oral, parentericamente ou por qualquer outra via desejada.

Os compostos da revelação podem também ser formulados para fornecer libertação controlada do ingrediente ativo para permitir dosagem menos frequente ou melhorar a farmacocinética ou perfil de toxicidade do ingrediente ativo. Consequentemente, a revelação também proporciona composições que compreendem um ou mais compostos da

revelação formulados para libertação sustentada ou controlada.

A dose eficaz de um ingrediente ativo depende pelo menos da natureza da condição patológica a ser tratada, toxicidade, se o composto está a ser utilizado profilaticamente (doses menores), o método de administração, e a formulação farmacêutica, e será determinada pelo clínico utilizando estudos de escalonamento de dose convencionais.

### **Vias de Administração**

Um ou mais compostos da revelação (no presente documento referidos como o ingredientes ativos) são administrados por qualquer via apropriada para a condição patológica a ser tratada. As vias adequadas incluem oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal e parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural), e semelhantes. Será apreciado que a via preferida pode variar com, por exemplo, a condição patológica do recebedor. Uma vantagem dos compostos desta revelação é que são oralmente biodisponíveis e podem ser dosificados oralmente.

### **Terapêutica de Combinação de HCV**

Noutra forma de realização, exemplos não limitativos de combinações adequadas incluem combinações do composto de fórmula (I) com um ou mais interferões, ribavirina ou seus análogos, inibidores de HCV NS3 protease, inibidores de alfa-glucosidase 1, hepatoprotetores, inibidores nucleosídicos ou nucleotídicos de polimerase NS5B de HCV, inibidores não nucleosídicos de polimerase NS5B de HCV, inibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inibidores de ciclofilina, inibidores de HCV IRES, melhoradores farmacocinéticos, e outros fármacos ou agentes terapêuticos para tratar HCV.

Mais especificamente, os compostos como foram descritos no presente documento podem ser combinados com um

ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em:

- 1) interferões, por exemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado, (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferão alfa (MOR-22, OPC-18, alfaferona, Alfaativa, Multiferon, subalin), interferão alfacon-1 (Infergen), interferão alfa-n1 (Wellferon), interferão alfa-n3 (Alferon), interferão -beta (Avonex, DL-8234), interferão -ómega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferão alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX- 883 (Locteron), DA-3021, interferão glicosilado alfa-2b (AVI-005), PEG-Infergen, interferão pegilado lambda-1 (PEGylated IL-29), e belerofon;
- 2) ribavirina e seus análogos, por exemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus), e taribavirina (Viramidina);
- 3) inibidores de HCV NS3 protease, por exemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, COMO-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325, e MK2748;
- 4) inibidores de alfa-glucosidase 1, por exemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol, e UT-231B;
- 5) hepatoprotetores, por exemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin, e MitoQ;
- 6) inibidores nucleosídicos ou nucleotídicos de polimerase NS5B de HCV, por exemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabine (NM-283), MK-0608, sofosbuvir (GS-7977 (formerly PSI-7977)), e INX-189 (now BMS986094);
- 7) inibidores não nucleosídicos de polimerase NS5B de HCV, por exemplo, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329,

VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792, e GS-9190;

8) inibidores de NS5A de HCV, por exemplo, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719, e A-689;

9) agonistas de TLR-7, por exemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), e SM-360320;

10) inibidores de ciclofilina, por exemplo, DEBIO-025, SCY-635, e NIM811;

11) inibidores de HCV IRES, por exemplo, MCI-067;

12) melhoradores farmacocinéticos, por exemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, e roxitromicina; e

13) outros fármacos para tratar HCV, por exemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (alinea), NTZ), BIVN-401 (viostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, e VX-497 (merimepodib).

Mais especificamente, um ou mais compostos como foram descritos no presente documento podem ser combinados com um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em inibidores não nucleosídicos de polimerase NS5B de HCV (ABT-072 e ABT-333), inibidores de NS5A de HCV (ACH-3102 e ACH-2928) e inibidores de protease NS3 de HCV (ABT-450 e ACH-1625).

Em ainda outra forma de realização, o presente pedido revela composições farmacêuticas que compreendem um composto como foi descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

De acordo com uma forma de realização, o agente terapêutico usado em combinação com o composto como foi descrito no presente documento pode ser qualquer agente que tem um efeito terapêutico quando usado em combinação com o composto como foi descrito no presente documento. Por exemplo, o agente terapêutico usado em combinação com o composto como foi descrito no presente documento pode ser interferões, análogos de ribavirina, inibidores de protease NS3, inibidores de polimerase NS5b, inibidores de alfa-glucosidase 1, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídicos de HCV, e outros fármacos para tratar HCV.

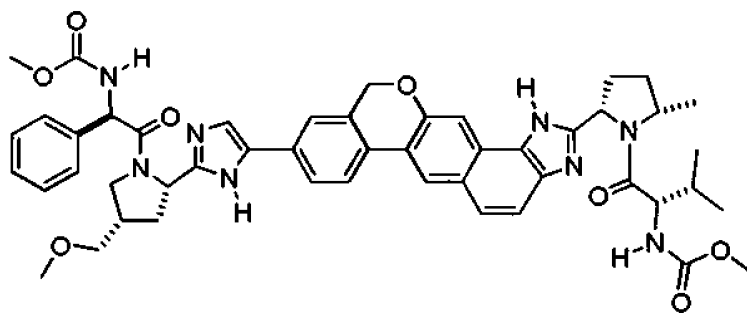
Noutra forma de realização, o presente pedido proporciona composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado a partir do grupo que consiste em rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG- infergen, IFN-beta pegilado, interferão alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimune, IFN-omega com DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirina, VX-497, viramidina (taribavirina), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, e BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN- 6556, ME 3738, MitoQ, e LB-84451, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, e derivados de fenilalanina, zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205,

tarvacin, EHC-18, e NIM811 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em ainda uma outra forma de realização, a presente revelação fornece um agente farmacêutico de combinação que compreende:

- a) uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e
- b) uma segunda composição farmacêutica que compreende pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado a partir do grupo que consiste em compostos que inibem a HIV protease, inibidores não nucleósidos de HIV de transcriptase reversa, inibidores nucleósidos de HIV de transcriptase reversa, inibidores nucleótidos de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, interferões, análogos de ribavirina, inibidores de protease NS3, inibidores de alfa-glucosidase 1, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídicos de HCV, e outros fármacos para tratar HCV, e combinações dos mesmos.

Noutra forma de realização é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) como descrito no presente documento e uns inibidores nucleosídicos ou nucleotídicos de polimerase NS5B de HCV e opcionalmente um interferão ou ribavirina. Numa forma de realização, o composto é {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil}-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo que tem a fórmula:



e o inibidor é sofosbuvir.

Combinações do composto de fórmula (I) e agentes terapêuticos ativos adicionais podem ser selecionados para tratar pacientes infectados com HCV e outras condições tais como infecções por VIH. Consequentemente, o composto de fórmula (1) pode ser combinado com um ou mais compostos úteis no tratamento de VIH, por exemplo, compostos que inibem a protease de VIH, inibidores não nucleosídicos de transcriptase reversa de VIH, inibidores nucleosídicos de HIV de transcriptase reversa, inibidores nucleotídicos de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, interferões, análogos de ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de polimerase NS5b, inibidores de alfa-glucosidase 1, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídicos de HCV, e outros fármacos para tratar HCV.

Mais especificamente, o composto de fórmula (I) pode ser combinado com um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em 1) inibidores de protease de HIV, por exemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC- 114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, e GW640385X, DG17, PPL-100, 2) um inibidor não nucleósido de HIV de transcriptase reversa, por exemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz,



nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, e TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) um inibidor nucleósido de HIV de transcriptase reversa, por exemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ( $\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) um inibidor nucleótido de HIV de transcriptase reversa, por exemplo, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz, e adefovir, 5) um inibidor de integrase de HIV, por exemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, e L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) um inibidor de gp41, por exemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006 M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, e REP 9, 7) um inibidor de CXCR4, por exemplo, AMD-070, 8) um inibidor de entrada, por exemplo, SP01A, TNX-355, 9) um inibidor de gp120, por exemplo, BMS-488043 e BlockAide/CR, 10) um inibidor de G6PD e NADH-oxidase, por exemplo, imunitina, 10) um inibidor de CCR5, por exemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, e maraviroc, 11) um interferão, por exemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a,

IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferão alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimune, IFN-omega com DUROS, e albuferon, 12) análogos de ribavirina, por exemplo, rebetol, copegus, levovirina, VX-497, e viramidina (taribavirina) 13) inibidores de NS5a, por exemplo, A-831, A-689 e BMS-790052, 14) inibidores de polimerase NS5b, por exemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, e XTL-2125, 15) inibidores de protease NS3, por exemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, e BILN-2065, 16) inibidores de alfa-glucosidase 1, por exemplo, MX-3253 (celgosivir) e UT-231 B, 17) hepatoprotetores, por exemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, e LB-84451, 18) inibidores não nucleosídicos de HCV, por exemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, e derivados de fenilalanina, 19) outros fármacos para o tratamento de Hepatite C, por exemplo, zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, e NIM811, 19) melhoradores farmacocinéticos, por exemplo, BAS-100 e SPI452, 20) inibidores de RNase H, por exemplo, ODN-93 e ODN-112, 21) outros agentes anti-VIH, por exemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolina, polimune, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, e PA- 1050040.

É contemplado que o segundo agente terapêutico será administrado de um modo que é conhecido na especialidade e a dosagem pode ser selecionada por um perito na especialidade. Por exemplo, o segundo agente pode ser

administrado numa dose de cerca de 0,01 miligramas a cerca de 2 gramas por dia.

### **Metabolitos dos compostos**

Também está dentro do âmbito desta revelação os produtos metabólicos *in vivo* dos compostos descritos no presente documento. Tais produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, esterificação e semelhantes do composto administrado, principalmente devido a processos enzimáticos. Consequentemente, a revelação inclui compostos produzidos por um processo que compreende colocar em contato um composto desta revelação com um mamífero durante um período de tempo suficiente para produzir um produto metabólico do mesmo. Tais produtos tipicamente são identificados pela preparação de um composto radiomarcado (por exemplo, C<sup>14</sup> ou H<sup>3</sup>) da revelação, administração à cultura de células *in vitro* ou parentericamente numa dose detetável (por exemplo, superior a cerca de 0,5 mg/kg) a um animal tal como rato, ratinho, porquinho-da-índia, macaco, ou ser humano, deixando suficiente tempo para que ocorra o metabolismo (tipicamente cerca de 30 segundos até 30 horas) e isolar seus produtos de conversão da urina, sangue ou outras amostras biológicas. Estes produtos são facilmente isolados uma vez que são marcados (outros são isolados pela utilização de anticorpos capazes de ligar epítomos que sobrevivem no metabolito). As estruturas de metabolito são determinadas de maneira convencional, por exemplo, por meio de análise de MS ou RMN. Em geral, a análise de metabolitos é feita da mesma maneira como estudos de metabolismo de fármaco convencional bem conhecido pelos peritos na especialidade. Os produtos conversão, contanto que não sejam de outro modo encontrados *in vivo*, são úteis em ensaios de diagnóstico para dosagem terapêutica dos compostos da revelação mesmo se os próprios não possuem atividade inibidora de HCV por si mesmos.

Métodos para a determinação de estabilidade de compostos em secreções gastrointestinais substitutas são conhecidos.

### **Métodos Exemplares de Preparar os Compostos**

A revelação também se refere a métodos de preparar as composições da revelação. As composições são preparadas por qualquer das técnicas aplicáveis de síntese orgânica. Muitas de tais técnicas são bem conhecidas na especialidade. No entanto, muitas das técnicas conhecidas são elaboradas no Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nova Iorque), Vol. 1, Ian T. Harrison e Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison e Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus e Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; e Vol. 6, Michael B. Smith; bem como March, J., Advanced Organic Chemistry, Terceira Edição, (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. Em 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-Chefe (Pergamon Press, Nova Iorque, impressão em 1993). Outros métodos adequados para preparar compostos da revelação são descritos em Publicação de Pedido de Patente Internacional Número WO 2006/020276.

Um número de métodos exemplares para a preparação das composições da revelação é proporcionado nos esquemas e exemplos a seguir. Estes métodos são destinados a ilustrar a natureza de tais preparações e não são destinados a limitar o âmbito de métodos aplicáveis.

Geralmente, as condições de reação tais como temperatura, tempo de reação, solventes, procedimentos de tratamento final, e semelhantes, serão aqueles comuns na especialidade para a reação particular a ser realizada. O material de referência citado, juntamente com o material citado no mesmo, contém descrições pormenorizadas de tais condições. Tipicamente as temperaturas será -100 °C a 200

°C, os solventes serão apróticos ou próticos, e os tempos de reação serão de 10 segundos a 10 dias. O tratamento final tipicamente consiste em extinguir quaisquer reagentes não reagidos seguido de partição entre um sistema de água/camada orgânica (extração) e separar a camada contendo o produto.

As reações de oxidação e redução são efetuadas tipicamente a temperaturas próximas da temperatura ambiente (cerca de 20 °C), embora para as reduções de hidreto de metal a temperatura seja frequentemente reduzida para 0 °C a -100 °C, os solventes são tipicamente apróticos para as reduções, e podem ser quer próticos ou apróticos para as oxidações. Os tempos de reação são ajustados para obter as conversões desejadas.

As reações de condensação são normalmente efetuadas a temperaturas próximas da temperatura ambiente, embora para as condensações controladas cineticamente, não equilibrantes, sejam também comuns temperaturas reduzidas (0 °C a -100 °C). Os solventes podem ser quer próticos (comuns nas reações de equilíbrio) quer apróticos (comuns em reações controladas cineticamente).

As técnicas sintéticas padrão tais como a remoção azeotrópica de produtos secundários da reação e a utilização de condições de reação anidras (por exemplo, ambientes de gás inerte), são comuns na tecnologia e serão aplicadas quando aplicável.

Os termos "tratado", "tratar", "tratamento" e semelhantes, quando utilizados em ligação com uma operação de síntese química, significam contactar, misturar, fazer reagir, permitir reagir, colocar em contacto, e outros termos comuns na tecnologia, para indicar que uma ou mais entidades químicas é tratada de modo a convertê-la em uma ou mais outras entidades químicas. Isto significa que "tratar o composto um com o composto dois" é sinónimo de "permitir que o composto um reaja com o composto dois",

"contactar o composto um com o composto dois", "reagir o composto um com o composto dois", e outras expressões comuns na tecnologia da síntese orgânica para indicar razoavelmente que o composto um foi "tratado", "reagiu", "deixado reagir", etc, com o composto dois. Por exemplo, tratar indica a maneira razoável e habitual em que os produtos químicos orgânicos são deixados reagir. As concentrações normais (0,01 M a 10 M, tipicamente 0,1 M a 1 M), temperaturas (-100 °C a 250 °C, tipicamente -78 °C a 150 °C, mais tipicamente -78 °C a 100 °C, ainda mais tipicamente 0 °C a 100 °C), recipientes de reação (tipicamente de vidro, plástico, metal), solventes, pressões, atmosferas (tipicamente ar para reações insensíveis a oxigénio e água, ou azoto ou argon para reações sensíveis a oxigénio ou água), etc, são pretendidos a menos que indicado em contrário. O conhecimento de reações semelhantes, conhecidas na tecnologia da síntese orgânica, é usado na escolha das condições e aparelhos para "tratar" num dado processo. Em particular, um vulgar perito na tecnologia da síntese orgânica selecciona as condições e os aparelhos que se espera que razoavelmente realizem com sucesso as reações químicas dos processos descritos, com base no conhecimento na tecnologia.

Modificações de cada um dos esquemas exemplares e nos Exemplos (a seguir no presente documento "esquemas exemplares") levam a vários análogos dos materiais exemplares específicos produzidos. As citações citadas acima que descrevem métodos de síntese orgânica adequados são aplicáveis a tais modificações.

Em cada um dos esquemas exemplares, pode ser vantajoso separar os produtos da reação uns dos outros, e/ou dos materiais de partida. Os produtos desejados de cada etapa, ou série de etapas, são separados e/ou purificados (daqui em diante separados) até ao grau desejado de homogeneidade pelas técnicas comuns na tecnologia. Tipicamente, ditas

separações envolvem a extração de múltiplas fases, cristalização a partir de um solvente ou mistura de solvente, destilação, sublimação ou cromatografia. A cromatografia pode envolver qualquer número de métodos incluindo, por exemplo: de fase reversa e de fase normal, de exclusão por tamanho, de permuta iônica, métodos e aparelhos de cromatografia líquida de alta, média e baixa pressão, analítica em pequena escala, de leito móvel simulado (SMB) e cromatografia preparativa em camada fina ou espessa, bem como técnicas de cromatografia flash e em camada fina em pequena escala.

Uma outra classe de métodos de separação envolve o tratamento de uma mistura com um reagente selecionado para ligar, ou tornar de outro modo separável, um produto desejado, material de partida que não reagiu, reação por produto, ou semelhantes. Tais reagentes incluem adsorventes ou absorventes tais como o carvão ativado, as peneiras moleculares, os meios de troca de iões, ou similares. Em alternativa, os reagentes podem ser ácidos no caso de um material básico, bases no caso de um material ácido, reagentes de ligação tais como anticorpos, proteínas de ligação, quelantes seletivos tais como éteres de coroa, reagentes de extração iônica de líquido/líquido (LIX), ou semelhantes.

Seleção de métodos de separação apropriados depende da natureza dos materiais envolvidos. Por exemplo, ponto de ebulição, e peso molecular em destilação e sublimação, presença ou ausência de grupos funcionais polares em cromatografia, estabilidade de materiais em meios ácidos e básicos em extração em múltiplas fases, e semelhantes. Um perito na especialidade aplicará técnicas mais prováveis a alcançar a separação desejada.

Um estereoisómero individual, por exemplo, um enantiómero, substancialmente livre do seu estereoisómero, pode ser obtido por resolução da mistura racémica usando um

método tal como a formação de diastereómeros usando agentes de resolução opticamente ativos (Stereochemistry of carbon compounds, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill, Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302). As misturas racémicas de compostos quirais da revelação podem ser separadas e isoladas por qualquer método adequado, incluindo: (1) a formação de sais diastereoméricos iónicos com compostos quirais, e a separação por cristalização fracionada ou outros modos, (2) a formação de compostos diastereoméricos com reagentes de derivatização quirais, a separação dos diastereómeros, e a conversão para os estereoisómeros puros, e (3) a separação dos estereoisómeros substancialmente puros ou enriquecidos diretamente sob condições quirais.

Sob o método (1), sais diastereoméricos podem ser formados por meio da reação de bases quirais enantiomericamente puras tais como brucina, quinina, efedrina, estriquinina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), e semelhantes com compostos assimétricos que possuem funcionalidade ácida, tal como ácido carboxílico e ácido sulfónico. Os sais diastereoméricos podem ser induzidos para separar por meio de cristalização fracionada ou cromatografia iónica. Para separação dos isómeros ópticos de compostos amino, adição de ácidos carboxílicos ou sulfónicos quirais, tais como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, ou ácido láctico pode resultar em formação dos sais diastereoméricos.

Alternativamente, pelo método (2), o substrato a ser resolvido é feito reagir com um enantiómero de um composto quiral para formar um par diastereomérico (Eliel, E. e Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Compostos diastereoméricos podem ser formados por meio da reação de compostos assimétricos com reagentes de derivatização quirais enantiomericamente puros, tais como derivados de mentilo,



seguido de separação dos diastereómeros e hidrólise para produzir o substrato livre, enantiomericamente enriquecido. Um método de determinação de pureza óptica envolve preparar ésteres quirais, tais como um éster mentílico, por exemplo, cloroformato de (-) mentilo na presença de base, ou éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), da mistura racémica, e analisar o espectro de RMN para a presença dos dois diastereómeros atropisoméricos. Diastereómeros estáveis de compostos atropisoméricos podem ser separados e isolados por meio de normal e de fase reversa seguido de métodos para separação por cromatografia de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., documento WO 96/15111). Pelo método (3), uma mistura racémica de dois enantiómeros pode ser separada por meio de cromatografia usando uma fase estacionária quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman e Hall, Nova Iorque; Okamoto, (1990) J. of Cromatogr. 513:375-378). Enantiómeros enriquecidos ou purificados podem ser distinguidos pelos métodos usados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos, tais como rotação óptica e dicroísmo circular.

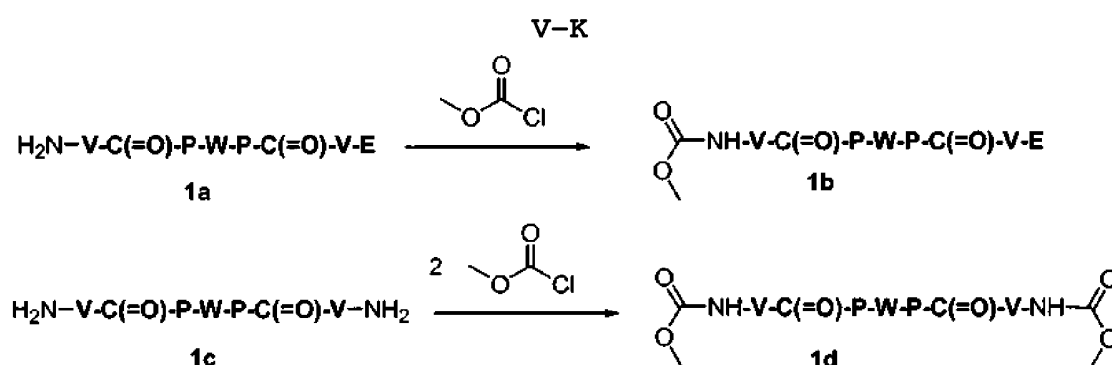
### **Esquemas e exemplos**

Os aspetos gerais destes métodos exemplares são descritos em seguida e nos exemplos. Cada um dos produtos dos processos que se seguem é facultativamente separado, isolado, e/ou purificado antes da sua utilização nos processos subsequentes.

Um número de métodos exemplares para a preparação de compostos da revelação é proporcionado no presente documento, por exemplo, nos Exemplos a seguir. Estes métodos são destinados a ilustrar a natureza de tais preparações e não são destinados a limitar o âmbito de métodos aplicáveis. Certos compostos da revelação podem ser usados como intermediários para a preparação de outros

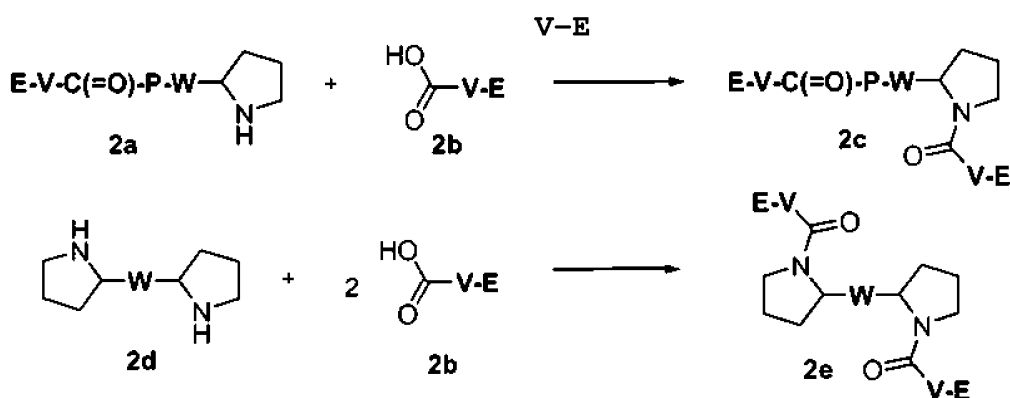
compostos da revelação. Nos métodos exemplares descritos no presente documento, o fragmento **E-V-** pode também ser escrito como **R9-**. PG representa um grupo de proteção comum para o dado grupo funcional ao qual é unido. A instalação e remoção do grupo de proteção podem ser conseguidas usando técnicas padrão, tais como aquelas descritas em Wuts, P. G. M., Greene, T. Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, Nova Jersey, 2007.

**Esquema 1. Síntese representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-**



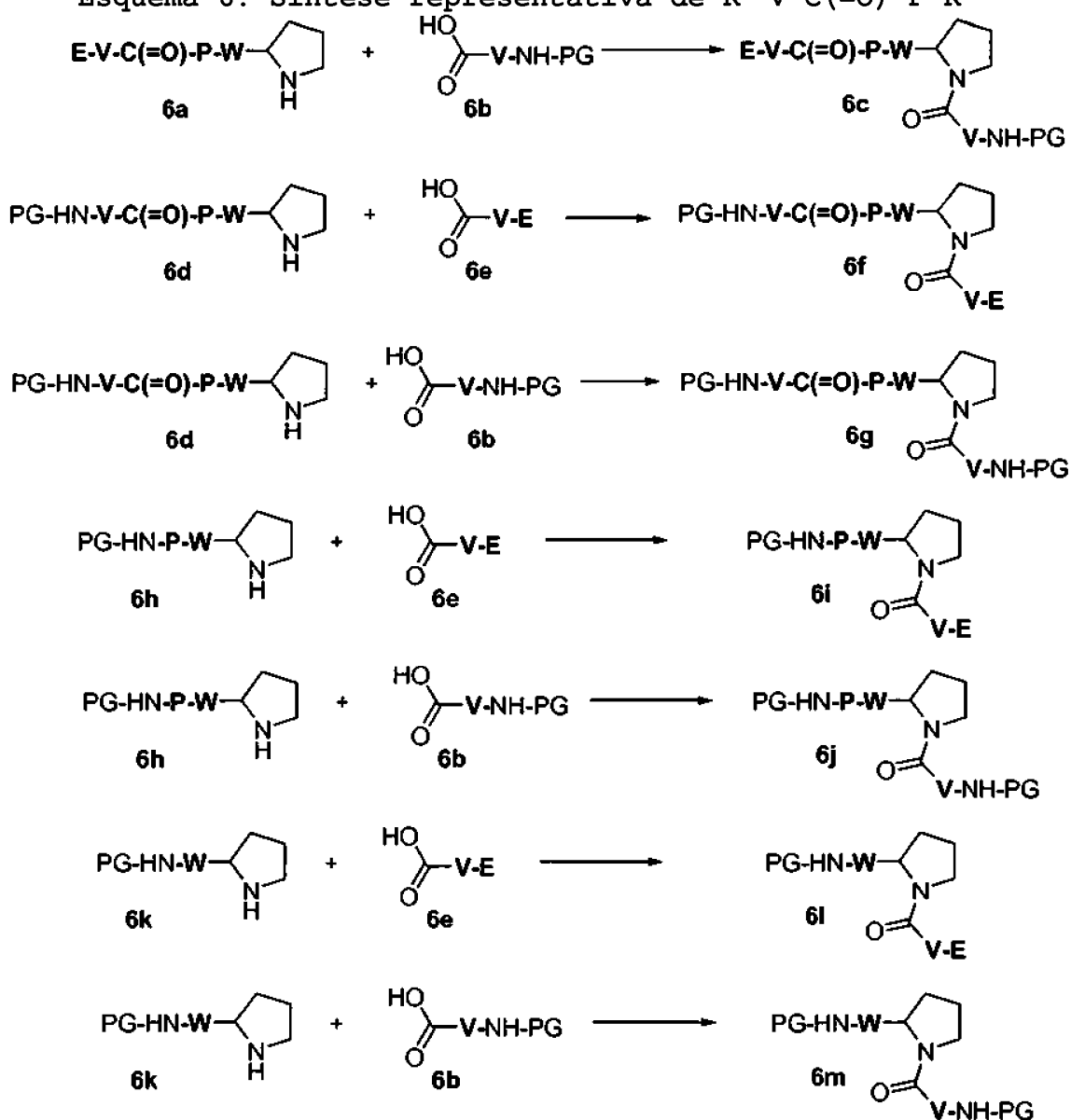
O Esquema 1 mostra uma síntese geral de uma molécula **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** da revelação em que, para propósitos ilustrativos, **E** é metoxycarbonilamino. O tratamento de **1a** ou **1c** com um ou dois equivalentes respetivamente de cloroformato de metilo sob condições básicas (por exemplo, hidróxido de sódio) proporciona a molécula **1b** ou **1d**.

**Esquema 2. Síntese representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-**



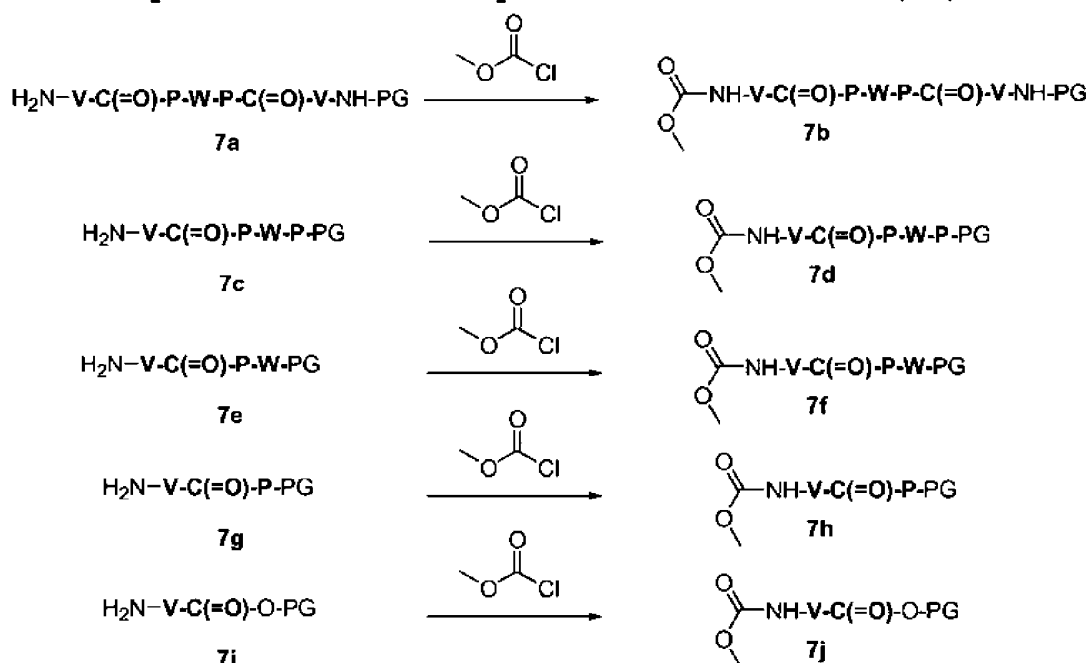
O Esquema 2 mostra uma síntese geral de uma molécula **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** da revelação em que, para propósitos ilustrativos, **P** é pirrolidina. O acoplamento de amina **2a** com ácido **2b** é conseguido usando um reagente de acoplamento de péptido (por exemplo, HATU) para propiciar **2c**. Alternativamente, a amina **2d** é acoplada com dois equivalentes de **2b** sob condições similares para proporcionar **2e**.

Esquema 6. Síntese representativa de  $R^1\text{-V-C(=O)-P-R}^2$

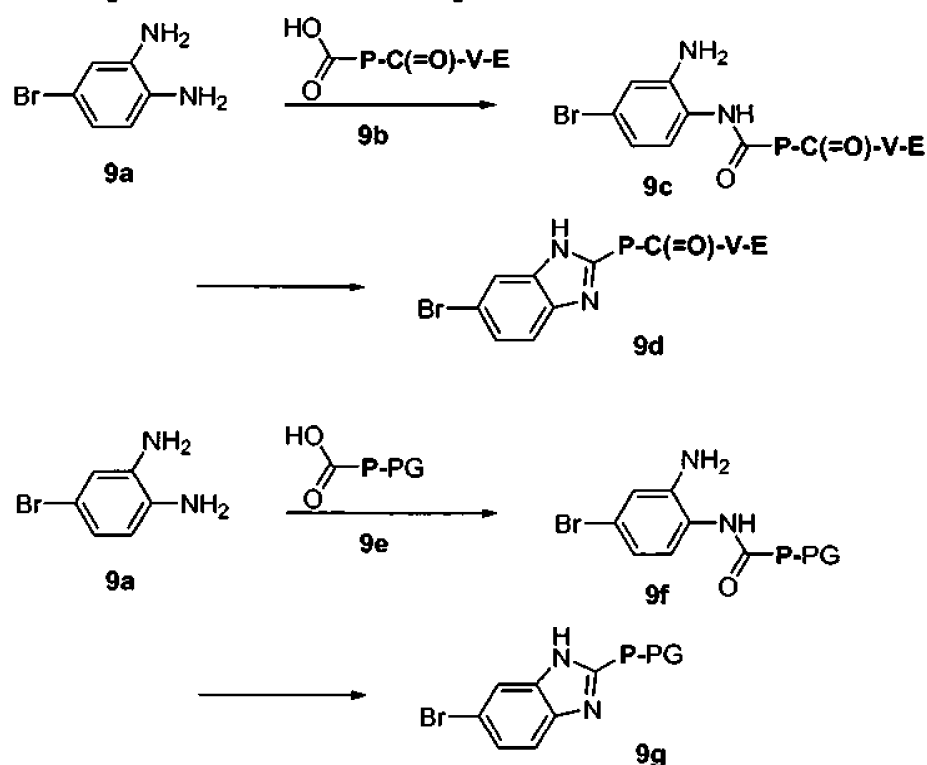


O Esquema 6 mostra uma síntese geral de um intermediário de  $R^1-V-C(=O)-P-R^2$  em que, para propósitos ilustrativos, **P** é pirrolidina,  $R^1$  é um grupo genérico que é representado como -E ou um grupo amino de proteção, e  $R^2$  é um grupo genérico que é representado como  $-W-P-C(=O)-V-E$ ,  $-W-P-C(=O)-V-NH-PG$ ,  $-W-P-NH-PG$ , ou  $-W-NH-PG$ . O acoplamento de amina **6a** (ou **6d**, **6 h**, **6k**) com ácido **6b** ou **6e** é conseguido usando um reagente de acoplamento de péptido (por exemplo, HATU) para propiciar **6c** (ou **6f**, **6 g**, **6i**, **6j**, **6l**, **6 m**) respetivamente.

**Esquema 7. Síntese representativa de  $E-V-C(=O)-R^1$**

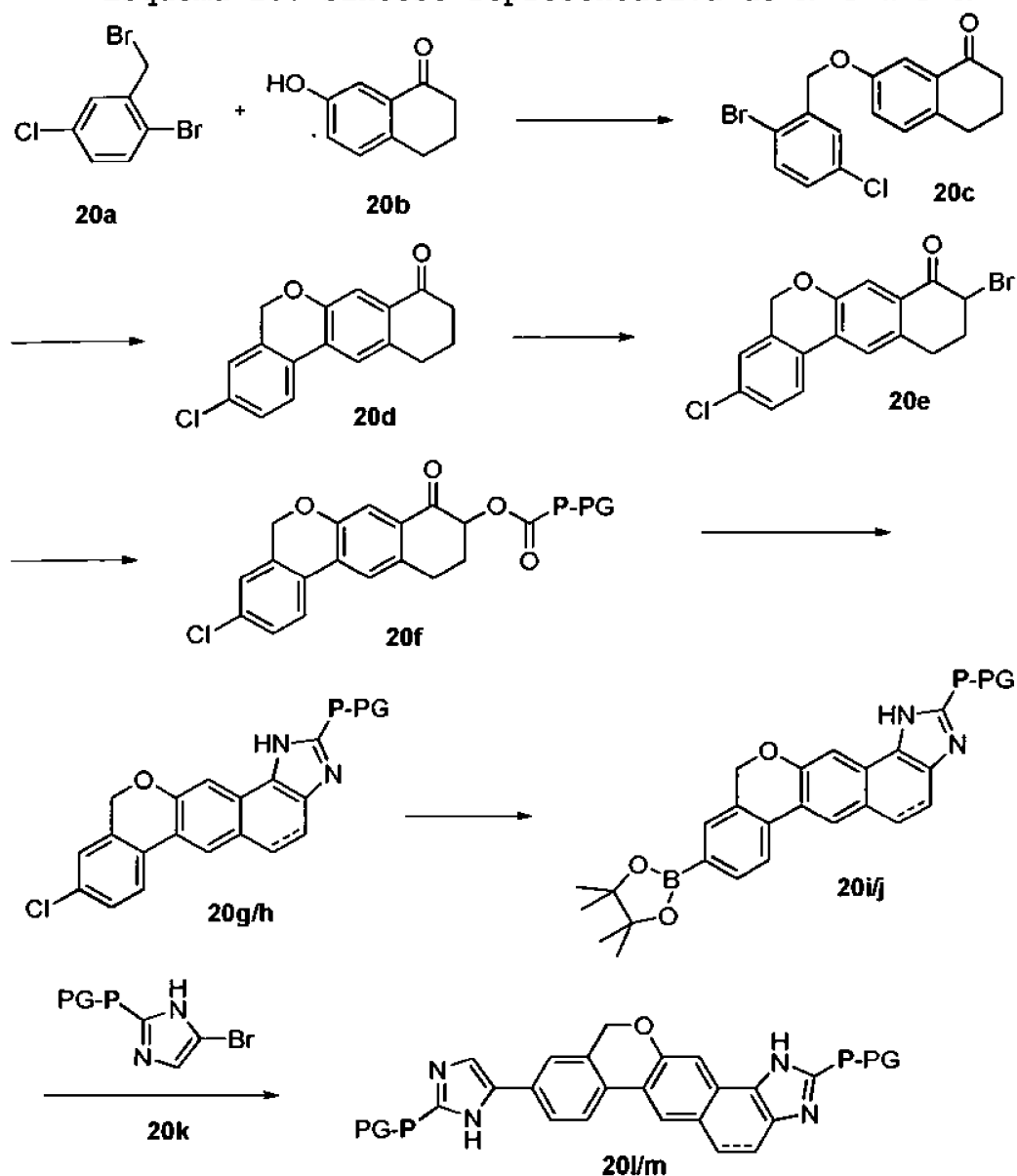


O Esquema 7 mostra uma síntese geral de um intermediário  $E-V-C(=O)-R^1$  em que, para propósitos ilustrativos, **E** é metoxycarbonilamino e  $R^1$  é um grupo genérico que é representado como  $-P-W-P-C(=O)-V-NH-PG$ ,  $-P-W-P-PG$ ,  $-P-W-PG$ ,  $-P-PG$ , ou  $-O-PG$ . Tratamento de **7a** (ou **7c**, **7e**, **7 g**, **7i**) com cloroformato de metilo sob condições básicas (por exemplo, hidróxido de sódio) proporciona a molécula **7b** (ou **7d**, **7f**, **7 h**, **7j**).

Esquema 9. Síntese representativa de  $R^1-P-R^2$ 

O Esquema 9 mostra uma síntese geral de um intermediário de  $R^1-P-R^2$  em que, para propósitos ilustrativos,  $R^1$  é  $-C(=O)-V-E$  ou um grupo de proteção e  $R^2$  é um benzimidazol substituído. A formação do benzimidazol é conseguida por meio do acoplamento o ácido **9b** ou **9e** com uma arilamina **9a**, usando um reagente de acoplamento de péptido tal como HATU, para propiciar **9c** ou **9d**. Ciclização da amida na presença de um ácido (tal como ácido acético) propicia a molécula contendo benzimidazol **9d** ou **9g**.

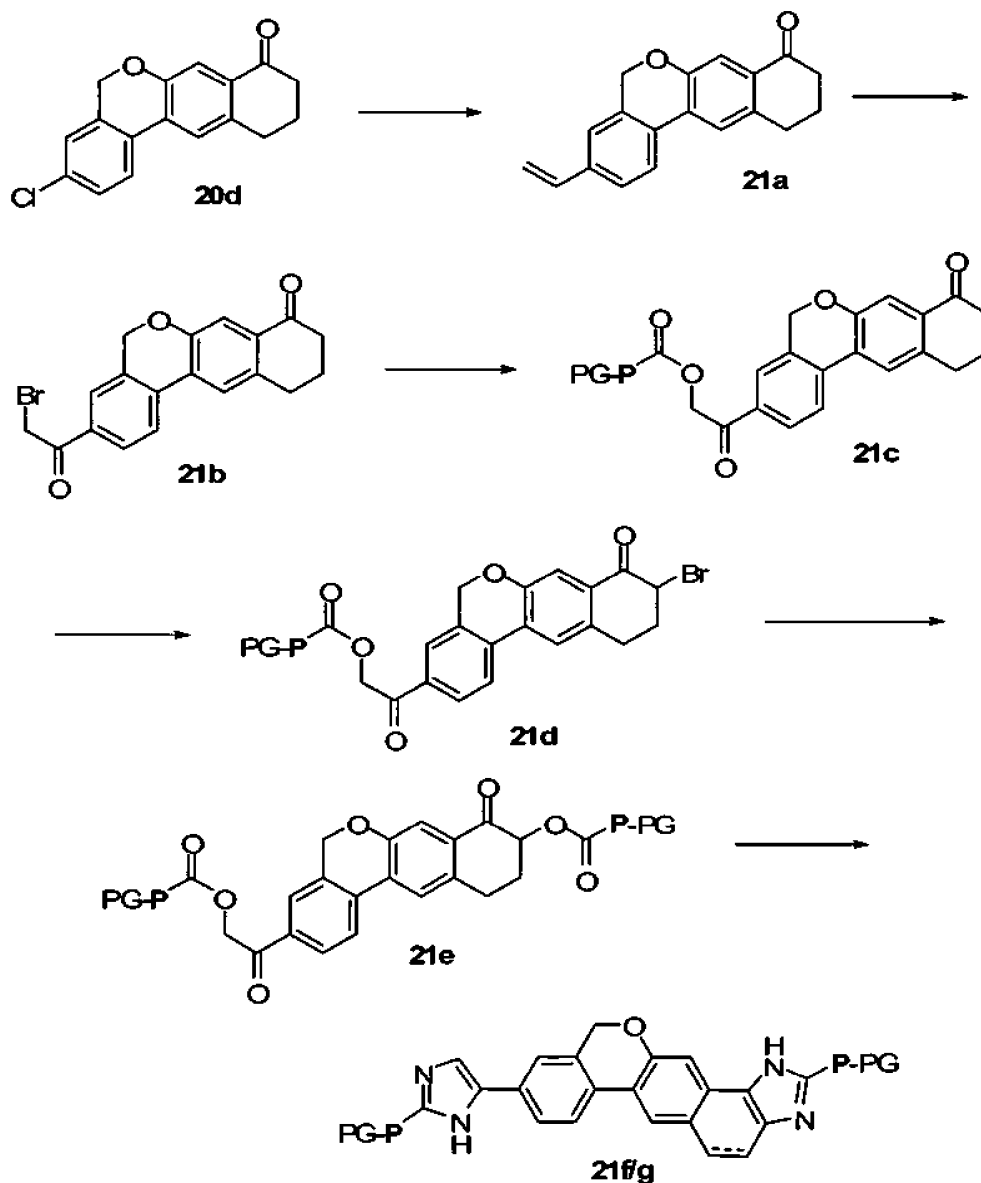
A formação de benzimidazóis múltiplos é realizada do mesmo modo, partindo com uma bis-diamina para proporcionar o correspondente bis-benzimidazol.

Esquema 20. Síntese representativa de  $R^1-P-W-P-R^2$ 

O Esquema 20 mostra uma síntese geral de um intermediário de  $R^1-P-W-P-R^2$  da revelação em que, para propósitos ilustrativos,  $R^1$  e  $R^2$  são grupos de proteção independentes e **W** é uma unidade de dois anéis aromáticos construída via uma ciclização mediada por metal de transição. A alquilação de fenol **20b** com um brometo de alquilo, tal como **20a**, proporciona o éter **20c**. A ciclização dos anéis aromáticos na presença de um catalisador de

paládio proporciona o composto **20d**. O tratamento de **20d** com  $\text{CuBr}_2$  proporciona a  $\alpha$ -halocetona **20e**, que proporciona **20f** após adição de um ácido sob condições básicas (por exemplo,  $\text{Et}_3\text{N}$ ). A reação de **20f** com uma amina ou sal de amina (por exemplo, acetato de amônio) propicia a molécula contendo imidazol **20 g**. A oxidação de **20 g**, **20i**, ou **201** pode ser conseguida por meio do aquecimento na presença de  $\text{MnO}_2$  para proporcionar **20 h**, **20j**, ou **20 m**, respetivamente. A conversão de **20 g** ou **20 h** com um catalisador de paládio, tal como  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  e X-Phos, e uma fonte de boro tal como bis(pinacolato)diboro proporciona o éster borónico

**20i** ou **20j**. O éster borónico é acoplado com um parceiro de acoplamento apropriado (por exemplo, **20k**) usando um catalisador de paládio, tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , para propiciar **201** ou **20 m**. Para cada reação de acoplamento cruzado mediada por metal de transição, os papéis do nucleófilo e eletrófilo podem ser invertidos para proporcionar o mesmo produto de acoplamento. Outros acoplamentos cruzados mediados por metal de transição que possibilitam a construção de **W**, mas utilizam parceiros e reagentes de acoplamento alternativos, incluem, mas não se limitam a, os acoplamentos de Negishi, Kumada, Stille, e Ullman. Para a preparação de dois anéis aromáticos alternados contendo grupos **W**, este esquema geral pode ser aplicado através da escolha apropriada dos reagentes de partida.

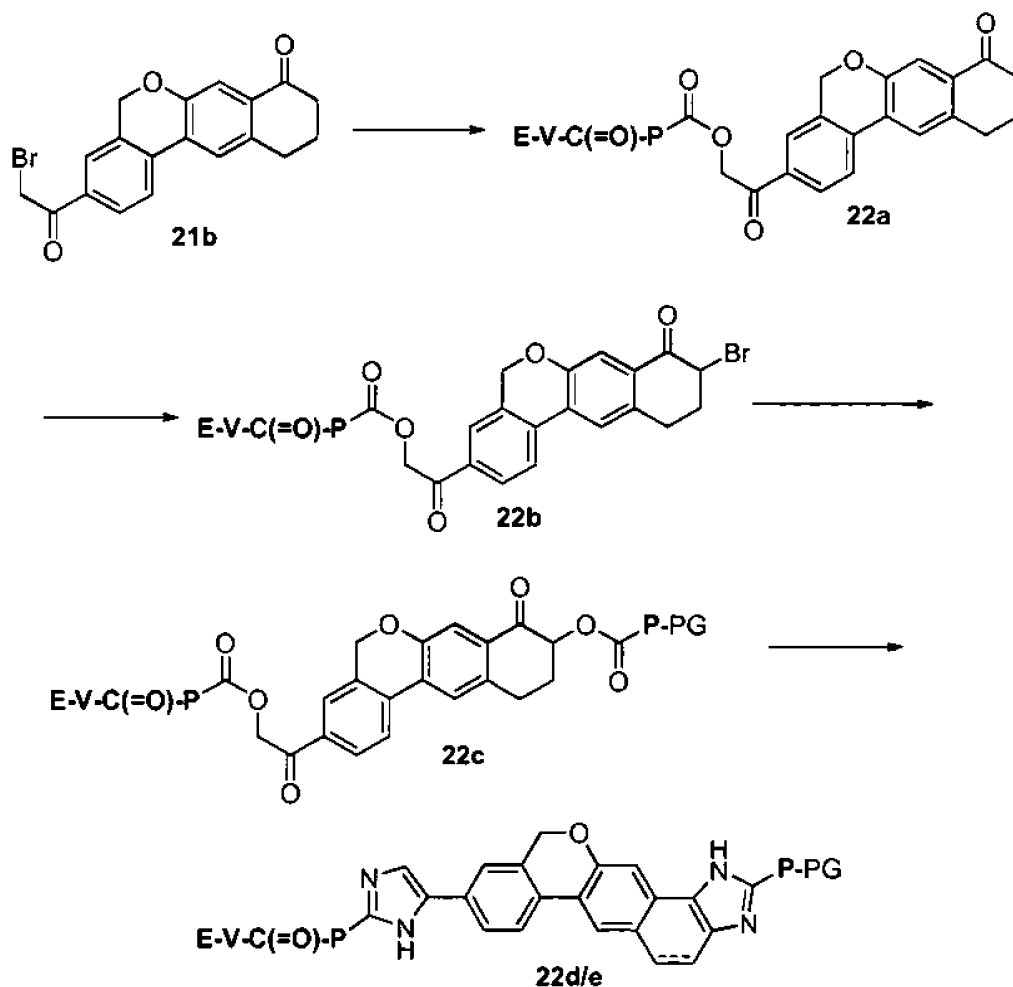
Esquema 21. Síntese representativa de  $R^1-P-W-P-R^2$ 

O Esquema 21 mostra uma síntese geral de um intermediário de  $R^1-P-W-P-R^2$  da revelação em que, para propósitos ilustrativos,  $R^1$  e  $R^2$  são grupos de proteção independentes e **W** é uma unidade de dois anéis aromáticos construída via uma ciclização mediada por metal de transição. O tratamento de **20d** com um reagente de vinilo ativado (por exemplo, viniltrifluoroborato de potássio) na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, acetato de paládio e S-Phos) proporciona o composto de vinilo **21a**.



A conversão à  $\alpha$ -halo cetona correspondente pode ser conseguida por meio da bromação com N-bromosuccinimida, seguido de oxidação com  $\text{MnO}_2$ . O deslocamento da  $\alpha$ -halo cetona procede por meio da adição de um ácido sob condições básicas (por exemplo,  $\text{Et}_3\text{N}$ ). A bromação de **21d** procede após tratamento com tribrometo de piridínio, e é seguido da adição de um segundo ácido sob condições básicas para proporcionar o diéster **21e**. A reação de **21e** com uma amina ou sal de amina (por exemplo, acetato de amónio) propicia a molécula contendo imidazol **21f**. A oxidação de **21f** pode ser conseguida na presença de  $\text{MnO}_2$  para proporcionar **21 g**.

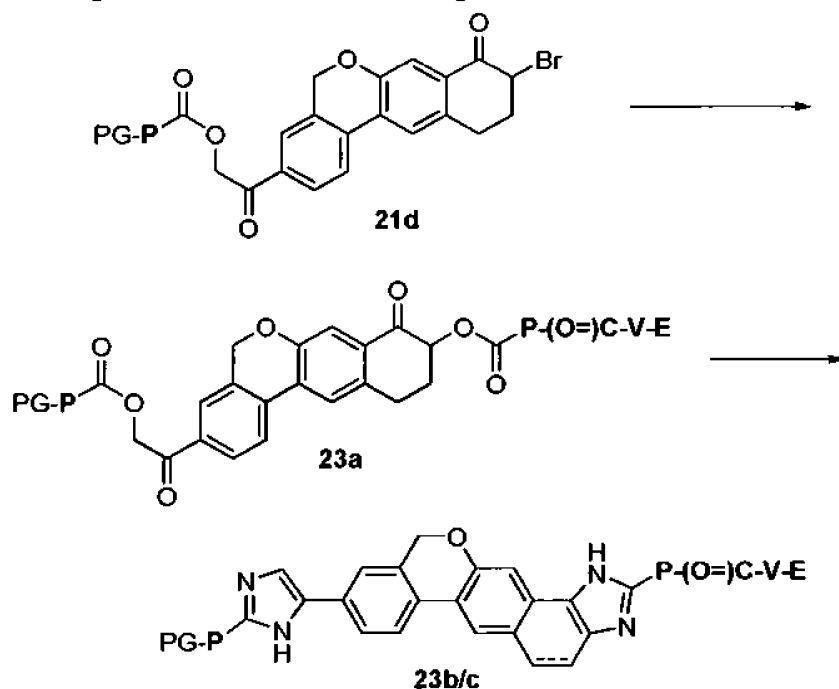
**Esquema 22. Síntese representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-R**



O Esquema 22 mostra uma síntese geral de um intermediário de E-V-C(=O)-P-W-P-R da revelação em que,

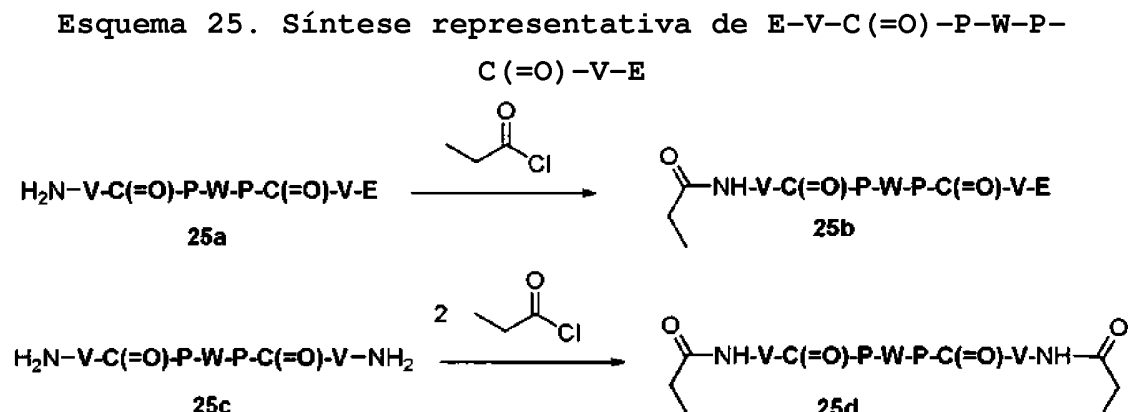
para propósitos ilustrativos, R é um grupo de proteção e W é uma unidade de dois anéis aromáticos. Deslocamento da  $\alpha$ -halo cetona **21b** procede por meio da adição de um ácido sob condições básicas (por exemplo,  $\text{Et}_3\text{N}$ ). A bromação de **22b** procede após tratamento com tribrometo de piridínio, e é seguido da adição de um segundo ácido sob condições básicas para proporcionar o diéster **22c**. A reação de **22c** com uma amina ou sal de amina (por exemplo, acetato de amônio) propicia a molécula contendo imidazol **22d**. A oxidação de **22d** pode ser conseguida na presença de  $\text{MnO}_2$  para proporcionar **22e**.

**Esquema 23. Síntese representativa de R-P-W-P-C(=O)-V-E**



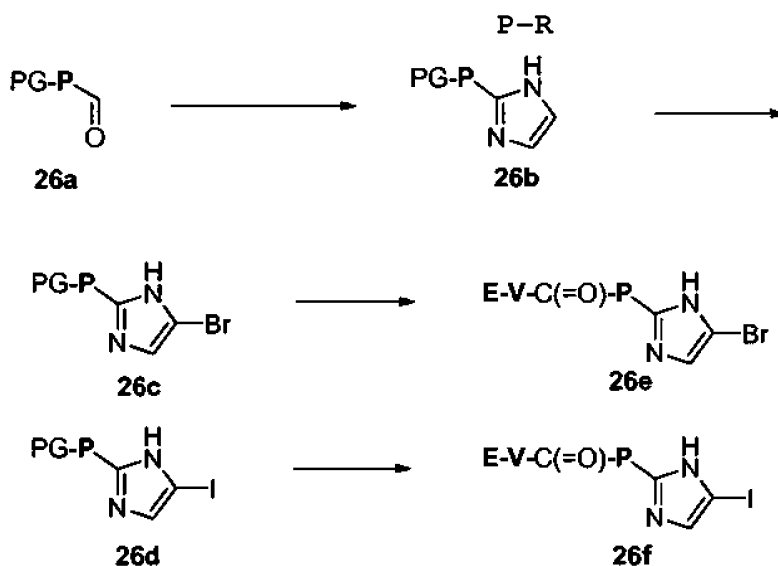
O Esquema 23 mostra uma síntese geral de um intermediário de  $\text{E-V-C(=O)-P-W-P-R}$  da revelação em que, para propósitos ilustrativos, R é um grupo de proteção e W é uma unidade de dois anéis aromáticos. Deslocamento da  $\alpha$ -halo cetona **21d** procede por meio da adição de um ácido sob condições básicas (por exemplo,  $\text{Et}_3\text{N}$ ). A reação de **23a** com uma amina ou sal de amina (por exemplo, acetato de amônio) propicia a molécula contendo imidazol **23b**. A oxidação de

**23b** pode ser conseguida na presença de  $\text{MnO}_2$  para proporcionar **23c**.



O Esquema 25 mostra uma síntese geral de uma molécula  $\text{E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E}$  da revelação em que, para propósitos ilustrativos, **E** é etilcarbonilamino. O tratamento de **25a** ou **25c** com um ou dois equivalentes respetivamente de cloreto de propionilo sob condições básicas (por exemplo, hidróxido de sódio) proporciona a molécula **25b** ou **25d**.

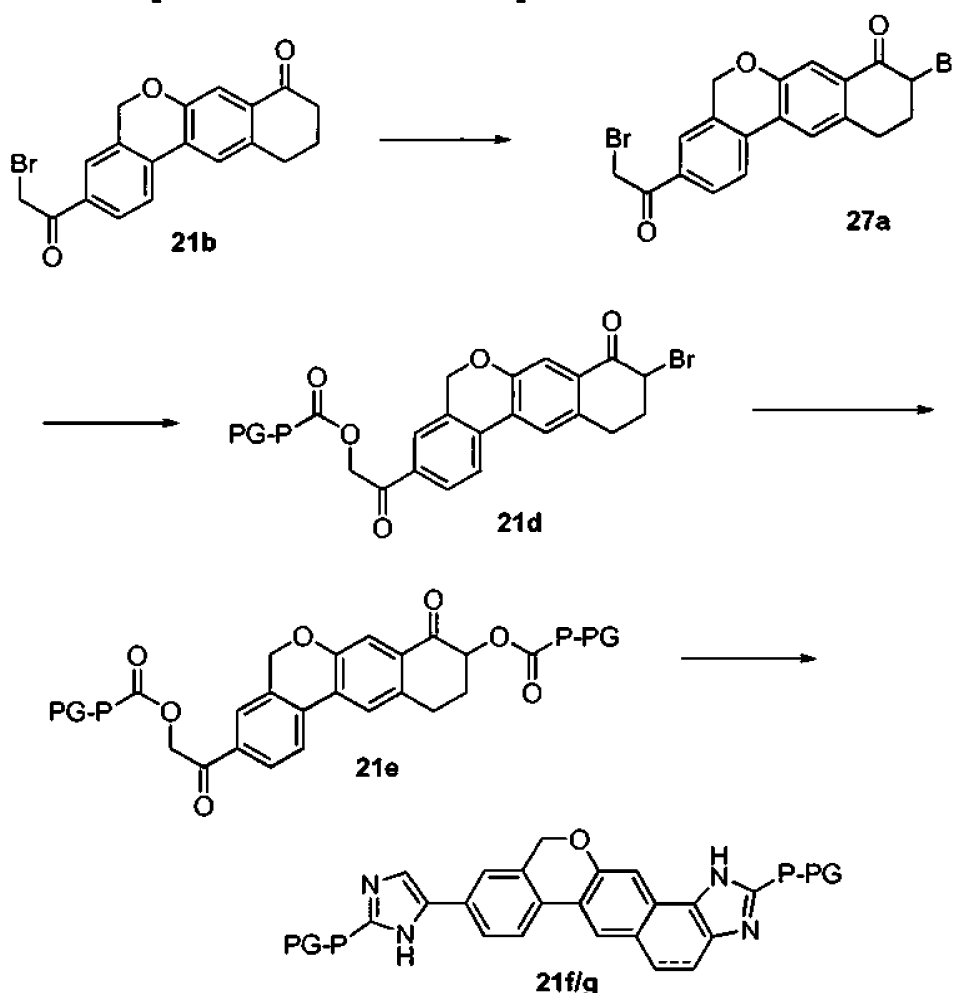
**Esquema 26. Sínteses representativas de  $\text{E-V-C(=O)-P-R}$  e  $\text{R}^1\text{-P-R}$**



O Esquema 26 mostra uma síntese geral de um  $\text{E-V-C(=O)-P-R}$  e uma molécula  $\text{R}^1\text{-P-R}$  da revelação em que, para propósitos ilustrativos **R** é um haloimidazol. O tratamento do aldeído **26a** com glioxal, na presença de hidróxido de

amônio proporciona o imidazol **26b**. O tratamento com N-bromosuccinamida ou iodo proporciona o correspondente haloimidazol **26c** e **26d** respectivamente. A separação do composto bis-halogenado correspondente pode ser conseguida por meio de cromatografia HPLC preparativa. A conversão do bis-haloimidazol ao mono-haloimidazol pode também ser conseguida após aquecimento na presença de sulfito de sódio. A funcionalização adicional do grupo **P** pode ser conseguida após remoção do grupo de proteção e acoplamento com um ácido apropriado ( $\text{E-V-C(=O)-OH}$ ).

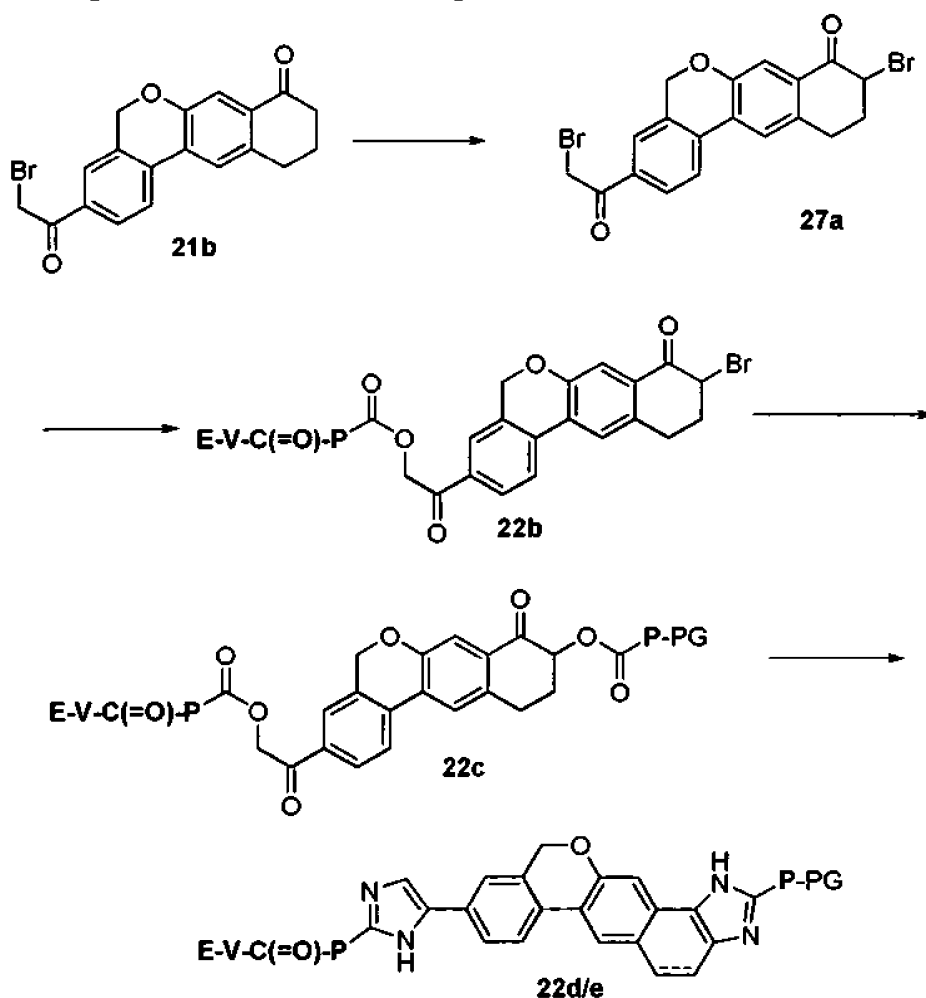
**Esquema 27. Síntese representativa de  $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$**



O Esquema 27 mostra uma síntese geral alternativa de um intermediário de  $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$  da invenção em que, para propósitos ilustrativos,  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  são grupos de proteção

independentes e **W** é uma unidade de dois anéis aromáticos construída via uma ciclização mediada por metal de transição. A bromação de **21b** com um agente de bromação (isto é, tribrometo de piridínio) proporciona o dibrometo **27a**. O deslocamento do brometo primário então procede por meio da adição de um ácido sob condições básicas (por exemplo,  $K_2CO_3$ ) para proporcionar **21d**. A conversão a **21f** ou **21 g** pode ser conseguida seguindo os métodos descritos no Esquema 21.

**Esquema 28. Síntese representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-R**

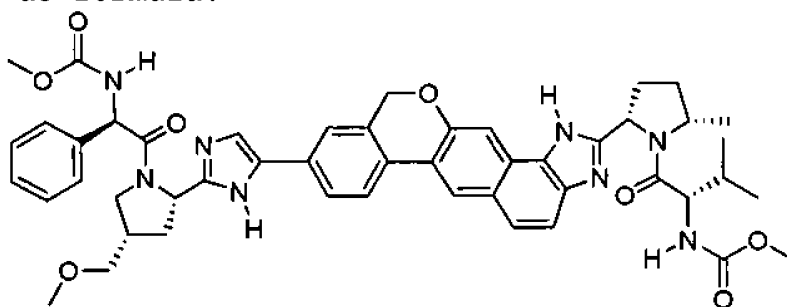


O Esquema 28 mostra uma síntese geral alternativa de um intermediário de **E-V-C(=O)-P-W-P-R** em que, para propósitos ilustrativos, R é um grupo de proteção e **W** é uma unidade de dois anéis aromáticos. A bromação de **21b** com um

agente de bromação (isto é, tribrometo de piridínio) proporciona o dibrometo **27a**. O deslocamento do brometo primário então procede por meio da adição de um ácido sob condições básicas (por exemplo,  $K_2CO_3$ ) para proporcionar **22d**. A conversão a **22d** ou **22e** pode ser conseguida seguindo os métodos descritos no Esquema 22.

### Formas de Realização Específicas

Numa forma de realização a revelação proporciona um composto de fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A revelação será agora ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos. As seguintes abreviaturas são usadas ao longo de toda a memória descritiva, incluindo os Exemplos.

(aq)	Aquoso
(g)	Gás
(s)	Sólido
°C	Graus Celsius
Ac	Acetato
ACN	Acetonitrilo
aprox	Aproximado
Bis-	
pinB/ (Bpin) <sub>2</sub> / (pinB) <sub>2</sub>	Bis (pinacolato) diboro
BOC/Boc	terc-Butoxicarbonil
calc'd	Calculado
CC <sub>50</sub>	Concentração de Citotoxicidade de 50 %

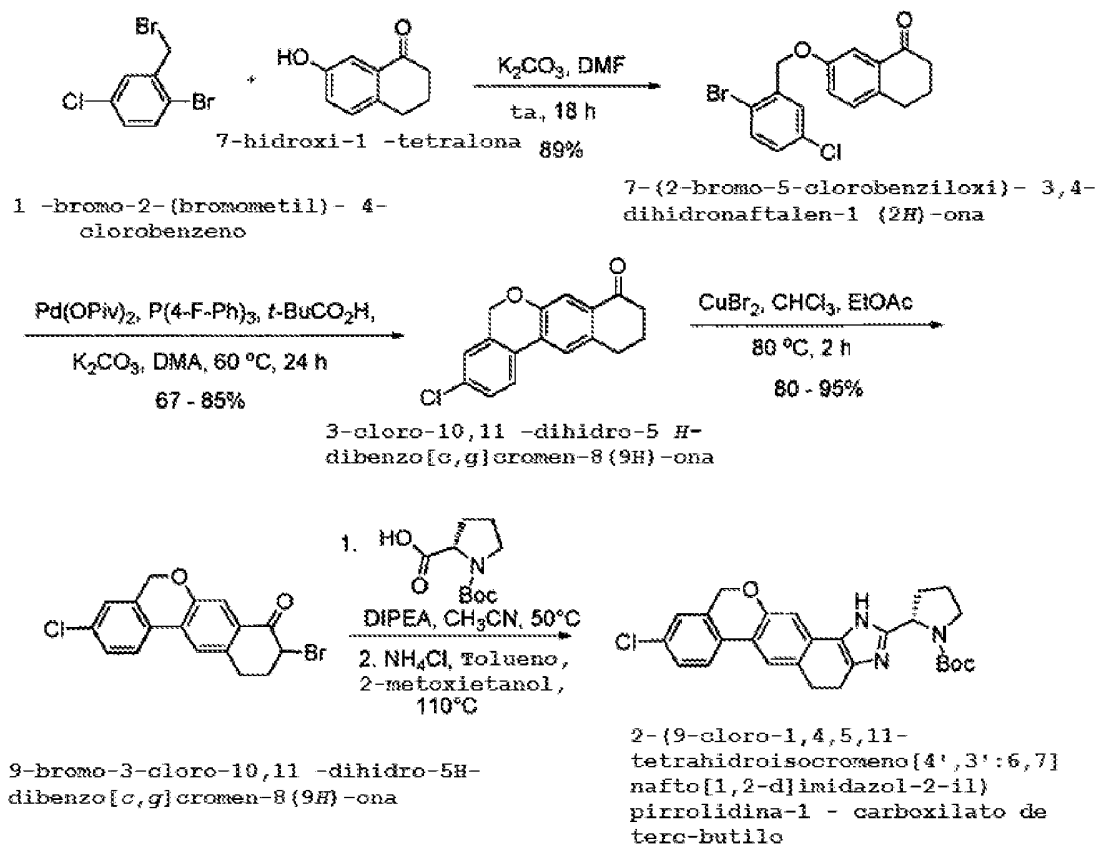
COMU	Hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminoxido)dimetilaminomorfolino)] urônio
d	Dobleto
dba	dibenzalacetona
DCM	Diclorometano
dd	Dobleto de dobletos
ddd	Dobleto de dobleto de dobletos
DIPEA/DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMEM	Meio essencial mínimo de Eagle
DMF	Dimetilformamida
DMSO/dmsO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil) ferroceno
dt	Dobleto de tripletos
EC <sub>50</sub>	Concentração eficaz semimáxima
ESI	Ionização por eletropulverização
Et	Etil
ext.	Externo
FBS	Soro bovino fetal
g	Grama
HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil urônio hexafluorofosfato Metanamínio
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
h	Hora
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
LCMS	Cromatografia líquida espectrometria de massa
M	Molar
m	Multiplete
m/z	Massa em relação à carga
M+	Pico de massa

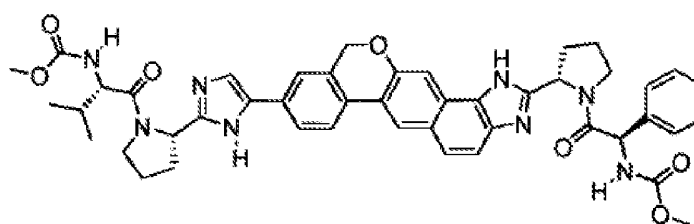
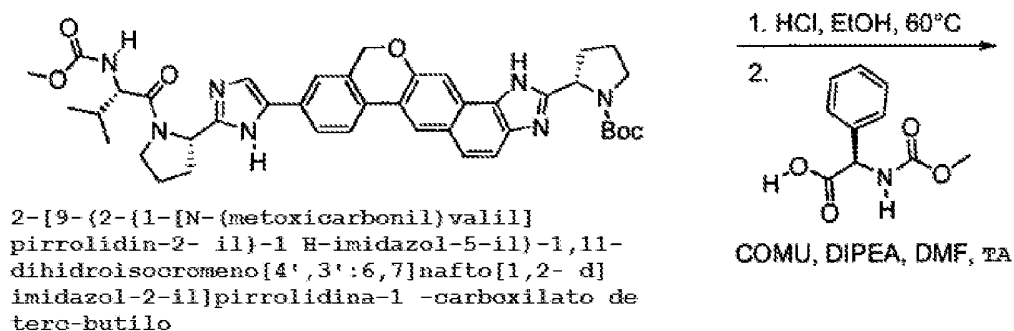
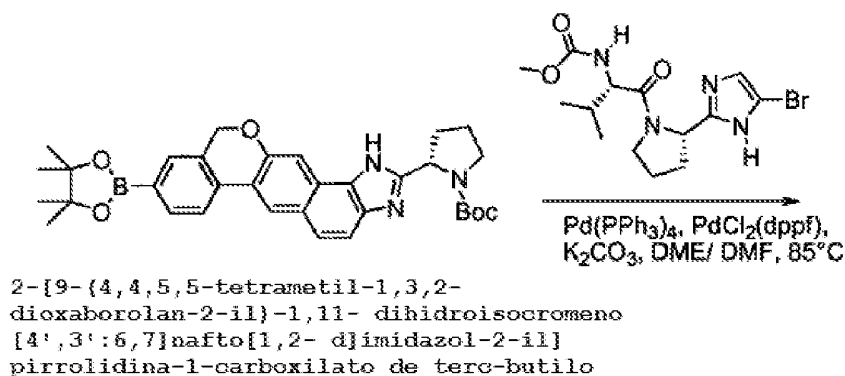
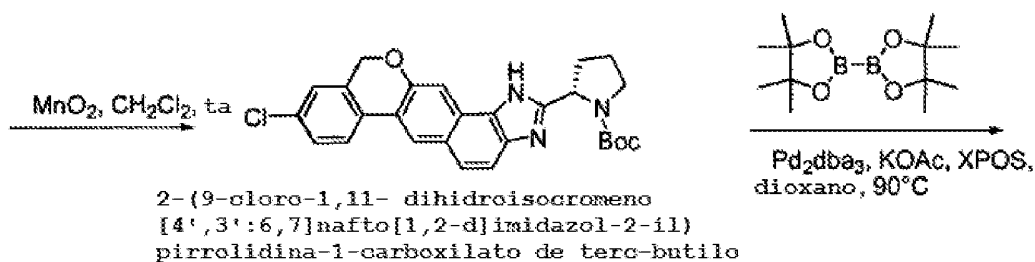
Me	Metil
mg	Miligrama
MHz	Megahertz
min	Minuto
ml	Mililitro
mmol	Milimol
Moc	Metoxicarbonil
MS	Espetrometria de massa
MTBE	Metil terc-butil éter
N	Normal
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NBS	N-Bromosuccinimida
NMM	N-Metilmorfolina
RMN	Ressonância magnética nuclear
o/n	Durante a noite
Pap	Permeabilidade aparente
PBS	Sistema de tampão fosfato
Pd/C	Paládio em carbono
Ph	Fenil
Phg/PhGly	Fenil glicina
Piv	Pivalato
Pro	Prolina
pir	Piridina
q	Quarteto
qd	Quarteto de doubletos
quant	Quantitativo
quint	Quinteto
ta/TA	Temperatura ambiente
s	Singleto
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
t	Tripleto
t-Bu	terc-Butil
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-il)oxil
Tf	Trifluorometanossulfonato



TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Thr	Treonina
TLC	Cromatografia de camada fina
tol.	Tolueno
UV	Ultravioleta
Val	Valina
p/v	Peso em relação ao volume
p/p	Peso em relação ao peso
X-Phos/XPOS/Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'- triisopropilbifenil
$\delta$	Deslocamento químico
$\mu\text{g}$	Micrograma
$\mu\text{l}$	Microlitro

**EXEMPLOS****Exemplo LQ (Referência)**





ácido [1-(2-{5-[2-(1- [{(metoxycarbonil)  
amino}(fenil)acetil]pirrolidin -2-il)-1,11-  
dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2- d]  
imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il} pirrolidin  
-1-il)-3- metil-1 -oxobutan-2-il]carbámico

## 7-(2-bromo-5-clorobenziloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

A uma solução agitada de 7-hidroxi-1-tetralona (13,9 g, 85,7 mmol) e 1-promo-2-(bromometil)-4-clorobenzeno (25,6 g, 90,0 mmol) em dimetilformamida (850 ml) foi adicionado

carbonato de potássio (24 g, 172 mmol). A reação foi agitada sob argon durante 18 horas em seguida diluída com acetato de etilo (1 L). Os orgânicos foram lavados três vezes com água e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi então seca com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. Ao óleo resultante foi adicionado metanol (500 ml) e a suspensão foi agitada durante trinta minutos. 7-(2-bromo-5-clorobenziloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (27,8 g, 89 % de rendimento) foi isolado por meio de filtração. 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

A um balão de 1 L contendo pivalato de paládio(II) (1,18 g, 3,8 mmol), tri(4-fluorofenil)fosfino (1,20 g, 3,8 mmol), ácido pivalico (2,33 g, 22,8 mmol) e carbonato de potássio (31,8 g, 228 mmol) foi adicionada uma solução de 7-(2-bromo-5-clorobenziloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (27,8 g, 76,2 mmol) em dimetilacetamida (380 ml). O balão foi evacuado e preenchido de novo com argon 5 vezes e então agitado sob argon a 60 °C durante 24 horas. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiente e diluída com MTBE e água. A mistura bifásica resultante foi agitada durante 3 horas e filtrada através de Celite, enxaguando com MTBE. A camada orgânica do filtrado foi separada e então lavada duas vezes com água e uma vez com salmoura. Os orgânicos foram então secos com sulfato de magnésio, filtrados, concentrados e purificados por meio de cromatografia em coluna flash (Hexanos/DCM) para produzir 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (14,4 g, 67 % de rendimento) como um sólido branco pérola.

**9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

A uma mistura de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (14,8 g, 52 mmol) em clorofórmio (50 ml) e acetato de etilo (50 ml) foi adicionado brometo de cobre(II) (24,3 g, 104 mmol). A reação foi aquecida até 80 °C durante 2 horas e então

arrefecida até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com diclorometano e lavada duas vezes com uma solução 5:1 de cloreto de amônio aquoso saturado e hidróxido de amônio aquoso (~38 %), e lavada uma vez com água. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para produzir 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (18,5 g, >95 % de rendimento) com >95 % de pureza.

Nota: Esta reação não está sempre assim limpa. Algumas vezes existe sobrebromação e algumas vezes existe significativo material de partida. Estas impurezas podem ser removidas por meio de cromatografia em coluna flash.

**2-(9-Cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

A uma solução de ácido (1R)-2-(terc-butoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (10,17 g, 47,25 mmol) e 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-ona (5,7 mg, 15,7 mmol) em acetonitrilo (50 ml) foi adicionada diisopropiletilamina (11,11 ml, 64 mmol). A reação foi agitada a 50 °C durante 4 horas e foi então diluída com acetato de etilo. Os orgânicos foram lavados com água e salmoura, secos (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados. O resíduo bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia flash para produzir 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-nafto[c,g]cromen-9-il) pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butilo (4,52 g, 58 %). A uma solução de 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-9-il) pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butilo (3,27 mg, 6,56 mmol) numa mistura de tolueno (11 ml) e 2-metoxietanol (0,7 ml) foi adicionado acetato de amônio (5,06 g, 65,6 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 110 °C durante 3 horas, arrefecida até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etilo. Os orgânicos foram lavados com água e salmoura, secos

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash para produzir 2-(9-Cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,95 g, 61 %). LCMS-ESI+: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 477,98; observado [M+1]<sup>+</sup>: 478,47

**2-(9-Cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

A uma solução de 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 3,96 mmol) em diclorometano (35 ml) foi adicionado óxido de manganês(IV) (17 g, 198 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, diluída com acetato de etilo. Os orgânicos foram lavados com água e salmoura, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash para produzir 2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 81 %). LCMS-ESI+: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 475,9; observado [M+1]<sup>+</sup>: 476,45.

**2-[9-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

Uma mistura desgaseificada de 2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 3,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,21 g, 4,75 mmol), acetato de potássio (934 mg, 9,52 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)paládio (116 mg, 0,13 mmol) e 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (121 mg, 0,08 mmol) em 1,4-dioxano (16 ml) foi aquecida até 90 °C durante 1,5 horas, arrefecida até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etilo. Os orgânicos foram

lavados com água e salmoura, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash para produzir 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-

dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 94 %)

**2-[9-(2-{1-[N-(metoxicarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

A uma solução de (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (1,48 g, 3,97 mmol), 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,88 g, 1,48 mmol), tetrakis(trifenil fosfina)paládio(0) (191 mg, 0,16 mmol) e dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paládio(II) (242 mg, 0,33 mmol) numa mistura de 1,2-dimetoxietano (37,0 ml) e dimetilformamida (6 ml) foi adicionada uma solução de carbonato de potássio (2M em água, 5 ml, 9,93 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada e então aquecida até 85 °C sob argon durante 18 horas. Após arrefecimento até a temperatura ambiente, a reação foi diluída com acetato de etilo. Os orgânicos foram lavados com água e salmoura, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash para produzir 2-[9-(2-{1-[N-(metoxicarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,45 mg, 59 %). LCMS-ESI+: calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_6$  73 733,86; observado  $[\text{M}+1]^+$ : 734,87.

**Ácido**

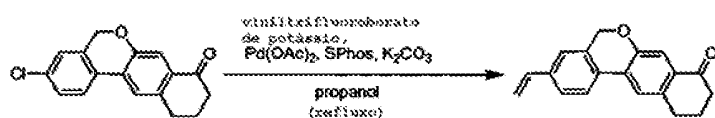
**[1-(2-{5-[2-(1-[(metoxicarbonil)amino](fenil)acetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-**

**il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbâmico**

Uma solução de 2-[9-(2-{1-[N-(metoxicarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroiso- cromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (462 mg, 0,63 mmol), etanol (6 ml) e HCl concentrado (2 ml) foi aquecida até 60 °C durante 1 hora. A reação foi concentrada e o material bruto dissolvido em DCM (6 ml). Esta solução foi concentrada e a este material foi adicionada uma solução de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (172 mg, 0,82 mmol) e COMU (311 mg, 0,73 mmol) em DMF (6 ml). À solução resultante foi adicionada diisopropiletilamina (330 µl, 1,89 mmol). Após agitação durante 18 horas a temperatura ambiente, a reação foi diluída com acetato de etilo, lavada com água e salmoura, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrada e purificada por meio de HPLC de fase reversa preparativa (Gemini, 15 a 45 % de ACN/H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA). As frações de produto foram liofilizadas para dar ácido [1-(2-{5-[2-(1-{[(metoxicarbonil)amino](fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbâmico (231 mg, 45 %). LCMS-ESI+: calculado para C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>: 824,92; observado [M+1]<sup>+</sup>: 826,00



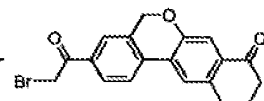
## Exemplo OF (Referência)



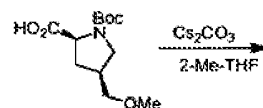
3-cloro-10,11-dihidro-5H- dibenzo[c,g]cromen-8  
(9H)-ona

3-vinil-10,11-dihidro-5H- dibenzo[c,g]  
cromen-8 (9H)-ona

1. NBS  
H<sub>2</sub>O/THF/DMSO  
2. MnO<sub>2</sub> DCM

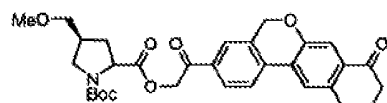


3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H- dibenzo  
[c,g]cromen-8 (9H)-ona



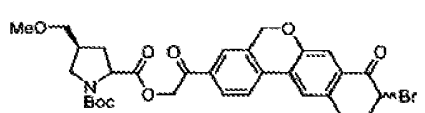
ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-  
(metoxi metil)pirrolidina-2- carboxílico

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
2-Me-THF

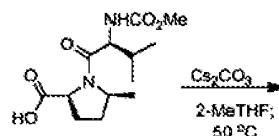


2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11- tetrahidro-5H-  
dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 4- (metoximetil)  
pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-  
terc-butilo

tribrometo de piridínio,  
DCM/MeOH

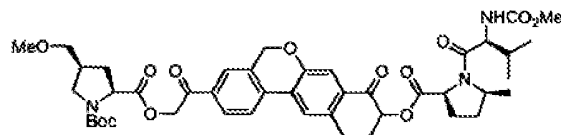


4- (metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato  
de (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-  
tetrahidro-5H- dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-  
oxoetil) 1-terc-butilo



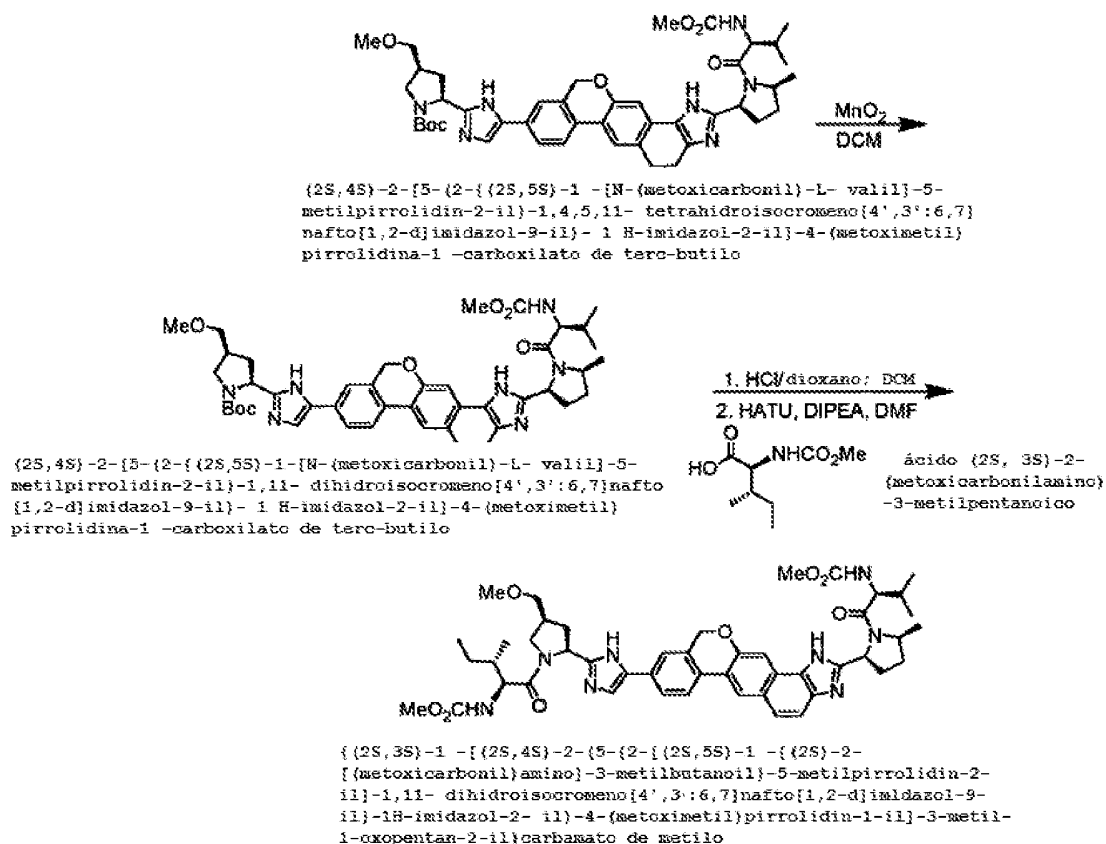
ácido (2S,5S)-1-((S)-2- (metoxicarbonilamino)-  
3- metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-  
carboxílico

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
2-MeTHF;  
50 °C



2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-  
(metoxicarbonilamino)-3- metilbutanoil)-5-  
metilpirrolidina-2-carboxilato))-8-oxo-  
8,9,10,11-tetrahidro-5H- dibenzo[c,g]cromen-3-  
il)-2-oxoetil)4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-  
dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo

NH<sub>4</sub>OAc,  
2-metoxietanol  
PhMe;  
110 °C



### 3-Vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Um balão de fundo redondo de 3 tubuladuras seco em forno de 500 ml foi arrefecido sob Ar, então carregado com 3-Cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (12,0 g, 42,1 mmol), viniltrifluoroborato de potássio (8,47 g, 6,32 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (473 mg, 2,11 mmol), SPhos (1,74 g, 4,25 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,5 g, 126 mmol) e propanol anidro (120 ml). A mistura de reação foi salpicada com Ar durante 16 min, então aquecida até refluxo durante 5,5 h. Após se completar, a mistura de reação foi arrefecida até a TA e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi suspenso em DCM, então lavado com H<sub>2</sub>O e salmoura. A solução orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado ainda via plugue de sílica, eluindo com DCM para propiciar 3-

vinil-10,11-dihidro-5H- dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,2 g, 87 %).

**3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

3-Vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (9,98 g, 36,1 mmol) foi dissolvida numa solução agitada de THF (70 ml), DMSO (70 ml) e H<sub>2</sub>O (35 ml). NBS (6,75 g, 37,9 mmol) foi adicionado numa única porção e a mistura de reação foi agitada à TA durante 33 min. Após se completar, o meio de reação foi diluído com EtOAc e lavado duas vezes com H<sub>2</sub>O e uma vez com salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A bromohidrina bruta resultante foi suspensa em DCM (200 ml) e tratada com MnO<sub>2</sub> ativado (62,7 g, 722 mmol). Após agitação durante 15 h à TA, a mistura de reação foi filtrada em celite e o bolo de filtro foi enxaguado diversas vezes com DCM. O filtrado combinado (~400 ml) foi tratado com MeOH (~100 ml) e a mistura foi gradualmente concentrada sob pressão reduzida, causando material sólido para precipitar da solução. Quando o volume de líquido alcançou ~200 ml, o sólido foi retirado por filtração e enxaguado com MeOH. A sequência concentração/precipitação/filtração/enxague foi realizada 2x mais, resultando na coleção de 3 colheitas de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona em pó (7,49 g, 56 % ao longo de 2 etapas).

**2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-terc-butilo**

3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (7,47 g, 20,1 mmol) e ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2- carboxílico (5,22 g, 20,1 mmol) foram suspensos em 2-Me-THF (75 ml) e tratados com Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,27 g, 10,1 mmol). Após agitação durante 4 h à TA, a mistura de reação foi diluída com DCM

diluído. A camada orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O. A camada aquosa foi então extraída de volta 2x com DCM. Os orgânicos combinados foram secos em MgSO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica (10 % a 50 % de EtOAc/DCM) para propiciar 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-terc-butilo (7,73 g, 70 %).

**4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-(2-(9-Bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butilo**

2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-terc-butilo (7,66 g, 13,9 mmol) foi dissolvido numa solução de DCM (100 ml) e MeOH (40 ml), então tratado com tribrometo de piridínio (4,90 g, 15,3 mmol). Após agitação à TA durante 1,75 h, a mistura de reação foi diluída com DCM e lavada sucessivamente com HCl a 10 %, NaHCO<sub>3</sub> saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi levado adiante sem purificação adicional.

**2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo**

4-(Metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butilo (8,76 g, 13,94 mmol) foi tratado com uma solução de ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (6,85 g, 23,92 mmol) em 2-Me-THF (70 ml) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,63 g, 11,15 mmol). A mistura de

reação agitada foi aquecida até 50 °C durante 20 h, então arrefecida até TA e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O e salmoura, então seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica (0 % a 30 % de MeOH/EtOAc) para propiciar 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo (10,47 g, 90 %).

**(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 4-(metoximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo (10,47 g, 12,56 mmol) e NH<sub>4</sub>OAc (50,9 g, 660 mmol) foram suspensos numa solução de 10:1 PhMe/2-metoxietanol (132 ml). A mistura de reação agitada foi aquecida até 110 °C durante 4,5 h, então arrefecida até TA e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada 3x com NaHCO<sub>3</sub> saturado aquoso, então seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica (0 % a 30 % de MeOH/EtOAc) para propiciar (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (8,33 g, 84 %).

**(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1,11-dihidroiso-cromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

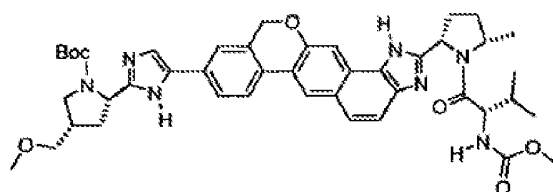
(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (8,33 g, 1,049 mmol) foi suspenso em DCM e MnO<sub>2</sub> ativado (55,0 g, 630 mmol) foi adicionado numa única porção. Após 13 h, MeOH (200 ml) foi adicionado e a suspensão foi filtrada em celite. O bolo de filtro foi lavado com MeOH (600 ml) e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica (0 % a 45 % de MeOH/EtOAc) para propiciar (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,85 g, 58 %).

**{(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo**

(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (179 mg, 0,226 mmol) foi dissolvido em DCM (4 ml) e HCl (4,0 M em dioxano, 1 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 1 h à TA então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tratado com ácido (2S,3S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilpentanoico (51

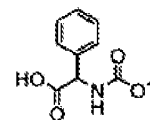
mg, 0,27 mmol), HATU (95 mg, 0,25 mmol), DMF (2 ml) e DIPEA (0,39 ml, 2,3 mmol). Após agitação durante 6 min, a reação foi extinta com H<sub>2</sub>O, filtrada e purificada por meio de HPLC de fase reversa para propiciar {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo (116 mg, 59 %). MS (ESI) *m/z* 864 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,57 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 8,15 - 7,98 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 21,8, 14,1 Hz, 2H), 7,85 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,48 (m, 2H), 5,42 - 5,12 (m, 5H), 4,34 (dd, *J* = 22,3, 13,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 7H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, *J* = 42,0 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 24,6 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,23 - 1,01 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (dd, *J* = 13,1, 5,9 Hz, 10H).

## Exemplo PY

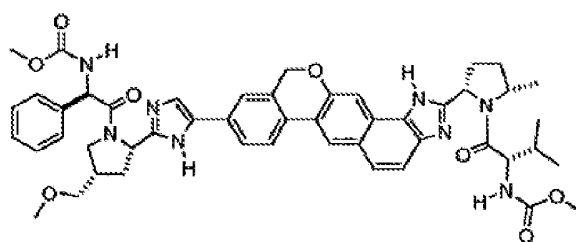


(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl  
2. COMU, DIPEA, DMF



ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenil acético



{{(2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

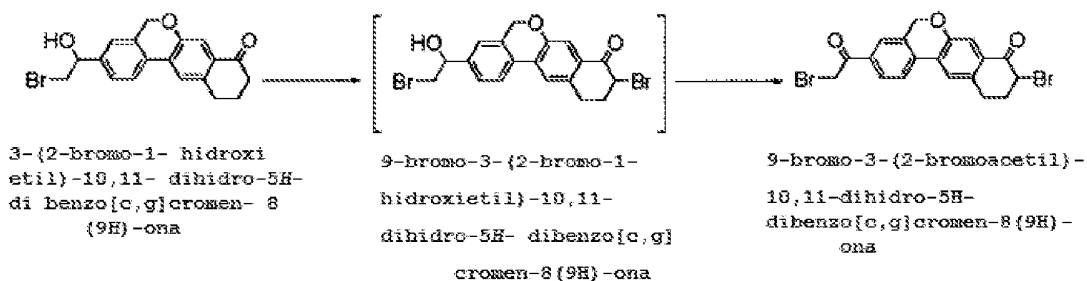
**{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo**

Uma solução de (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,19 mmol) em HCl a 1,25 N em EtOH (3 ml) foi agitada durante a noite em seguida aquecida até 50 °C durante 3 h. A reação foi concentrada e o material bruto dissolvido em DMF (2 ml). A esta solução foi adicionada uma solução de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenil acético (52 mg, 0,25 mmol) e COMU (90 mg, 0,21 mmol). À



solução resultante foi adicionada diisopropiletilamina (0,099 ml, 0,57 mmol). Após agitação durante 2 h a temperatura ambiente, a reação foi extinta com HCl a 1 N (0,200 ml) e purificada por meio de HPLC. Após liofilização, o sal de TFA foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO<sub>3</sub> saturado. A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. A base livre foi então dissolvida em MeCN/H<sub>2</sub>O e liofilizada para propiciar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (65 mg, 39 %). LCMS-ESI+: calculado para C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>: 882,4; observado [M+1]<sup>+</sup>: 884,1. Picos de diagnóstico em RMN <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,01 (m, 10H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

#### Exemplo PY-1

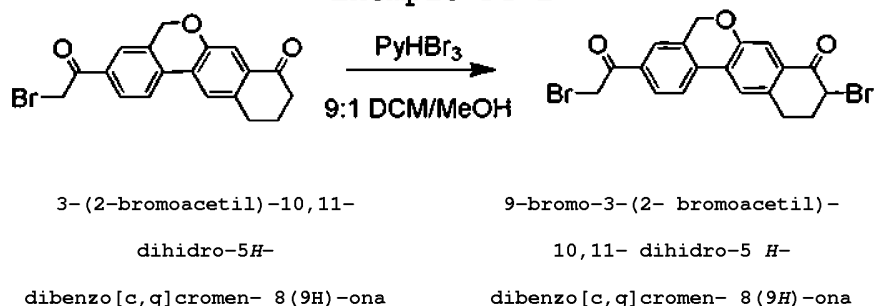


#### 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H- dibenzo[c,g]cromen-8 (9H)-ona

A 3-(2-bromo-1-hidroxi etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (20,3 g, 54,4 mmol) em DCM (365 ml) foi adicionado MeOH (22 ml) e tribrometo de piridínio (18,24 g, 57,0 mmol). Após 2 h, água foi adicionada (100 ml) e após agitar brevemente as camadas foram divididas e a camada orgânica do fundo foi colhida. A camada orgânica foi então lavada com HCl a 1 M (100 ml) e a camada orgânica do fundo contendo 9-bromo-3-(2-bromo-1-

hidroxietil)-10,11-dihidro-5H- dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona foi colhida. 400 MHz  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,73 (dd,  $J$  = 4,1,4,1 Hz, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), C-OH não observado.

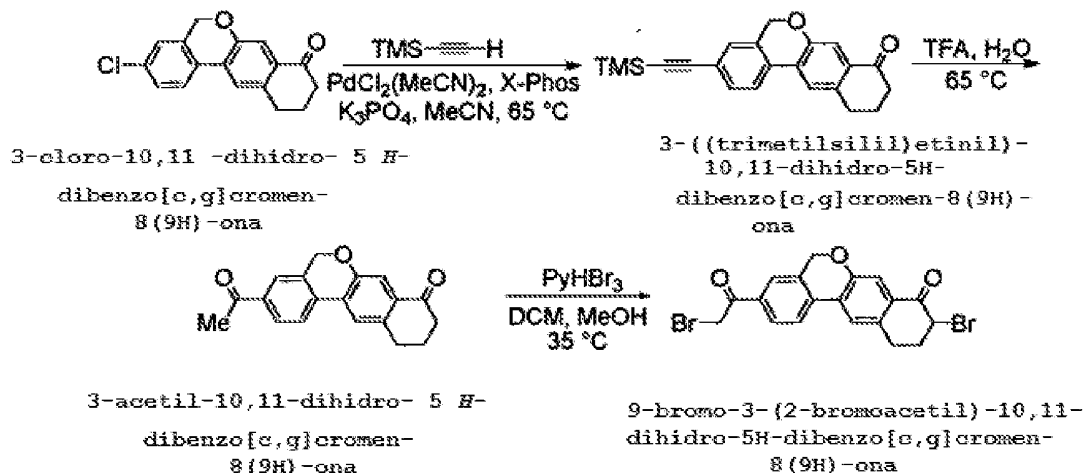
A 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxietil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (aproximadamente 54,4 mmol) em DCM (365 ml) foi adicionado bicarbonato de sódio (5,45 g), brometo de sódio (6,14 g), TEMPO (16,55 mg) e água (60 ml). A solução foi arrefecida entre 0-5 °C e 6 % de alvejante (91,5 ml) foram adicionados. Após 1 h álcool isopropílico (20 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A agitação foi interrompida, as camadas separadas e a camada orgânica inferior foi colhida e concentrada removendo-se aproximadamente 345 g de solvente. A suspensão foi filtrada e o bolo lavado com 50 ml de água e então 50 ml de DCM (pré-arrefecido até 5 °C). Os sólidos foram colhidos e secos sob vácuo para obter 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen- 8(9H)-ona (18,6 g, 76 % de rendimento). 400 MHz  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd,  $J$  = 4,1,4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H); 100 MHz  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,4, 189,6, 154,2, 136,6, 134,1, 133,9, 132,9, 131,8, 129,3, 127,2, 125,6, 124,2, 123,3, 117,0, 68,1, 49,9, 31,8, 30,4, 25,5.

**Exemplo PY-2**

**9-bromo-3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H-  
 dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

Uma mistura de 3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,58 g, 6,95 mmol), tribrometo de piridínio (2,56 g, 8,0 mmol), diclorometano (22 ml) e metanol (2,5 ml) foi agitado em cerca de 20 °C durante 3 horas para obter uma suspensão. O produto precipitado foi filtrado, lavado com diclorometano (10 ml) e seco num forno a vácuo a 40 °C para dar 9-bromo-3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,62 g, 84 % de rendimento). 400 MHz <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1,4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H).

## Exemplo PY-3



**3-((trimetilsilil)etnil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

Um balão de 300 ml equipado com um agitador aéreo e um condensador de refluxo sob uma atmosfera de azoto foi carregado com 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,0 g, 35,12 mmol), em fosfato de tripotássio em pó anidro (22,4 g, 105,4 mmol), XPhos (1,34 g, 2,81 mmol), e PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (364 mg, 1,40 mmol). Acetonitrilo (140 ml) foi adicionado seguido de TMSacetileno (18 ml, 141 mmol). A mistura foi aquecida até 65 °C. Após 6 h, a reação foi julgada completada, e a mistura foi arrefecida até 20 °C. A mistura foi filtrada através de um funil fritado, e o bolo do filtro foi lavado com acetonitrilo. O filtrado foi concentrado a cerca de 150 ml sob pressão reduzida e extraído com heptano (50 ml, 3x100 ml). N-Acetil cisteína (15 g) foi adicionada à fase de acetonitrilo, e a mistura foi agitada durante 5 h a 45 °C. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente, filtrada através de um funil fritado, e o bolo do filtro foi lavado com acetonitrilo. O filtrado foi concentrado a cerca de 120 ml sob pressão reduzida. Água (120 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 40 minutos a 45 °C e então arrefecida até a temperatura ambiente. Após 30 minutos, a mistura foi

filtrada através de um funil fritado para proporcionar 3-((trimetilsilil)etinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (4,07 g, 33,4 % de rendimento) como um sólido amarelo: 400 MHz  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 0,26 (s, 9H).

### **3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

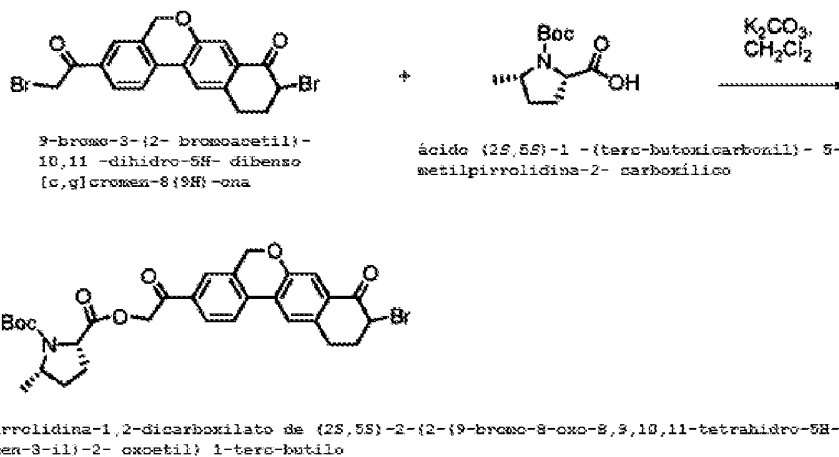
Um frasco de 20 ml com barra agitadora foi carregado com 3-((trimetilsilil)etinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (850 mg, 2,44 mmol) e ácido fórmico (9,8 ml). A solução foi aquecida até 65 °C. Após 3 h, a reação foi julgada completada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida; o resíduo resultante foi absorvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e carregado num cartucho de sílica gel pré-empacotado de 25 g. O produto foi purificado por meio de cromatografia numa coluna de sílica gel pré-empacotada de 80 g eluindo com um gradiente de solvente de 5 % a 85 % de EtOAc/hexanos. As frações contendo produto foram combinadas e concentradas para proporcionar 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (616 mg, 86 %): 400 MHz  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H).

### **9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo(c,g)cromen-8(9H)-ona**

Um frasco de 20 ml com uma barra agitadora foi carregado com 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (100 mg, 0,366 mmol), 9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (3,4 ml) e tribrometo de piridínio (246 mg, 0,769 mmol). A solução foi aquecida até 35 °C. Após 30 minutos, a reação foi julgada completada. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 ml) e sequencialmente

lavada com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturado aquoso (20 ml), 2 % de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso (20 ml), água (20 ml), e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida resultando em 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (68 mg, 41 %): 400 MHz  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd,  $J$  = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37–3,29 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H).

#### Exemplo PY-4



#### 5- metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S, 5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butilo

9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (1,43 g, 3,17 mmol) foi tratada com uma solução de ácido (2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (800 mg, 3,49 mmol) em diclorometano (14 ml) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (658 mg, 1,18 mmol). A mistura de reação agitada foi agitada à TA e diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e extraída 3X. A fase orgânica foi lavada com salmoura, então seca em  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para propiciar 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de ((2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butilo (1,61 g, 84 %).

Esta síntese pode ser usada para preparar uma variedade de compostos descritos no presente documento, incluindo o composto exemplificado em PY.

## **ENSAIOS BIOLÓGICOS**

**Efeito de proteínas do soro sobre a potência de replicação:** Ensaios de replicação são conduzidos em meio de cultura celular normal (DMEM + 10 % de FBS) suplementado com concentrações fisiológicas de albumina de soro humano (40 mg/ml) ou glicoproteína de  $\alpha$ -ácido (1 mg/ml).  $EC_{50}$ s na presença de proteínas do soro humano são comparadas à  $EC_{50}$  em meio normal para determinar o deslocamento de dobra em potência.

**Citotoxicidade de Célula MT-4:** Células MT4 são tratadas com diluições em série de compostos durante um período de cinco dias. A viabilidade celular é medida no final do período de tratamento usando o ensaio Promega CellTiter-Glo e regressão não linear é realizado para calcular  $CC_{50}$ .

**Concentração de Composto Associado a Células em  $EC_{50}$ :** culturas de Huh-luc são incubadas com composto em concentrações iguais a  $EC_{50}$ . Em pontos de tempo múltiplos (0 - 72 horas), as células são lavadas 2X com meio frio e extraídas com 85 % de acetonitrilo; uma amostra dos meios em cada ponto de tempo também será extraída. Os extratos de célula e meios são analisados por LC/MS/MS para determinar a concentração molar de compostos em cada fração. Compostos representativos da revelação têm mostrado atividade.

**Solubilidade e Estabilidade:** A solubilidade é determinada ao tomar uma alíquota de 10 mM de solução stock de DMSO e preparar o composto numa concentração final de 100  $\mu$ M nas soluções de meios de teste (PBS, pH 7,4 e HCl a 0,1 N, pH 1,5) com uma concentração de DMSO total de 1 %. As soluções de meios de teste são incubadas a temperatura ambiente com agitação durante 1 h. As soluções serão então centrifugadas e os sobrenadantes recuperados são ensaiados

na HPLC/UV. A solubilidade será calculada por meio da comparação da quantidade de composto detectada na solução de teste definida em comparação com a quantidade detectada em DMSO na mesma concentração. A estabilidade de compostos após uma incubação de 1 hora com PBS a 37 °C também será determinada.

**Estabilidade em Hepatócitos Crioconservados Humanos, de Cão, e de Rato:** Cada composto é incubado durante até 1 hora em suspensões de hepatócitos (100 µl, 80.000 Células por poço) a 37 °C. Hepatócitos crioconservados são reconstituídos no meio de incubação livre de soro. A suspensão é transferida em placas de 96 poços (50 µl/poço). Os compostos são diluídos até 2 µM em meio de incubação e então são adicionados a suspensões de hepatócitos para iniciar a incubação. As amostras são tomadas a 0, 10, 30 e 60 minutos após o início de incubação e a reação será extinta com uma mistura que consiste em 0,3 % de ácido fórmico em 90 % de acetonitrilo/10 % de água. A concentração do composto em cada amostra é analisada usando LC/MS/MS. A semivida de desaparecimento do composto em suspensão de hepatócitos é determinada por meio do ajuste dos dados de concentração-tempo com uma equação exponencial monofásica. Os dados também serão aumentados em escala para representar depuração hepática intrínseca e/ou depuração hepática total.

**Estabilidade em Fração S9 Hepática de Seres Humanos, Cão, e Rato:** Cada composto é incubado durante até 1 hora em suspensão de S9 (500 µl, 3 mg de proteína/ml) a 37 °C (n = 3). Os compostos são adicionados à suspensão de S9 para iniciar a incubação. As amostras são tomadas a 0, 10, 30, e 60 minutos após o início de incubação. A concentração do composto em cada amostra é analisada usando LC/MS/MS. A semivida de desaparecimento do composto em S9 suspensão é determinada por meio do ajuste dos dados de concentração-tempo com uma equação exponencial monofásica.



**Permeabilidade de Caco-2:** Os compostos são ensaiados via um serviço de contrato (Absorption Systems, Exton, PA). Os compostos são proporcionados ao contraente de uma maneira blindada. Ambas a permeabilidade direta (A-a-B) e indireta (B-a-A) serão medidas. As monocamadas de Caco-2 são crescidas até a confluência em membranas de polycarbonato microporosas revestidas com colagénio, em placas de 12 poços Costar TRANSWELL®. Os compostos são dosificados no lado apical para permeabilidade direta (A-a-B), e são dosificados no lado basolateral para permeabilidade indireta (B-a-A). As células são incubadas a 37 °C com 5 % de CO<sub>2</sub> num incubador humidificado. No começo de incubação e a 1 h e 2 h após incubação, uma alíquota de 200 µl é tomada da câmara recebedora e substituída com tampão de ensaio fresco. A concentração do composto em cada amostra é determinada com LC/MS/MS. A permeabilidade aparente,  $P_{app}$ , é calculada.

**Ligação de Proteína do Plasma:** A ligação de proteína do plasma é medida pela diálise de equilíbrio. Cada composto é cultivado em plasma em branco numa concentração final de 2 mM. O plasma cultivado e tampão fosfato são colocados em lados opostos das células de diálise montadas, que serão então giradas lentamente num banho de água a 37 °C. No final da incubação, a concentração do composto em plasma e tampão fosfato é determinada. A percentagem de não ligado é calculada usando a seguinte equação:

$$\% \text{ de Não ligado} = 100 \cdot \left( \frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

Onde  $C_f$  e  $C_b$  são concentrações de livre e ligado determinado como o tampão de pós-diálise e concentrações de plasma, respetivamente.

**Perfil de CYP450:** Cada composto é incubado com cada de 5 enzimas CYP450 recombinantes humanas, incluindo CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19 na presença e ausência de

NADPH. Amostras em série serão tomadas da mistura de incubação no começo da incubação e a 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após o início da incubação. A concentração do composto na mistura de incubação é determinada por LC/MS/MS. A percentagem do composto que permanece após a incubação em cada ponto de tempo é calculada por meio da comparação com a amostragem no início da incubação.

**Estabilidade em Plasma de Rato, Cão, Macaco e Humana:**

Os compostos serão incubados durante até 2 horas em plasma (rato, cão, macaco, ou humano) a 37 °C. Os compostos são adicionados ao plasma em concentrações finais de 1 e 10 mg/ml. Aliquotas são tomadas a 0, 5, 15, 30, 60, e 120 minutos após adicionar o composto. Concentração de compostos e metabolitos principais em cada ponto de tempo são medidos por LC/MS/MS.

**Avaliação de atividade anti-HCV à base de células:** A potência antiviral ( $EC_{50}$ ) foi determinada usando um ensaio de repórter de replicação de HCV à base de luciferase de *Renilla* (RLuc). Para realizar o ensaio para o genótipo 1 e 2a JFH-1, células de replicação HCV 1a RLuc estáveis (que albergam um replicação de genótipo dicistrônico 1a H77 que codifica um repórter RLuc), células de replicação HCV 1b RLuc estáveis (que albergam um replicação de genótipo dicistrônico 1b Con1 que codifica um repórter RLuc), ou células de replicação HCV 2a JFH- 1 RLuc estáveis (que albergam um replicação de genótipo dicistrônico 2a JFH-1 que codifica um repórter RLuc; com L31 presente em NS5A) foram dispensados em placas de 384 poços para ensaios de  $EC_{50}$ . Para realizar o ensaio para o genótipo 2a (com M31 presente em NS5A) ou 2b, replicões de genótipo quimérico 2a JFH-1 de NS5A que codificam um repórter RLuc-Neo e o gene NS5A da estirpe de genótipo 2a J6 ou gene NS5A da estirpe de genótipo 2b MD2b-1 (ambos com M31 presente) respectivamente, foram transientemente transfetados (t) em células Huh-Lunet ou foram estabilizados à medida que as células de replicação que

se replicam estavelmente (s) eram proporcionadas. Quaisquer das células foram dispensadas em placas de 384 poços para ensaios de  $EC_{50}$ . Para realizar o ensaio para o genótipo 3 e 4, replicões de genótipo quimérico NS5A 1b Con1 que codificam um repórter Pi-RLuc e o gene de NS5A da estirpe do genótipo 3a S52 ou gene de NS5A da estirpe de genótipo 4a ED43 respectivamente, foram transientemente transfetados (t) em células Huh-Lunet, que foram subsequentemente dispensadas em placas de 384 poços. Os compostos foram dissolvidos em DMSO numa concentração de 10 mM e diluídos em DMSO manualmente ou usando um instrumento de pipetagem automatizado. Os compostos diluídos 3 vezes serialmente foram manualmente misturados com meios de cultura celular e adicionados às células semeadas ou diretamente adicionados às células usando um instrumento automatizado. DMSO foi usado como um controlo negativo (solvente; nenhuma inibição), e o inibidor de protease ITMN-191 foi incluído numa concentração  $> 100 \times EC_{50}$  como um controlo positivo. 72 horas depois, as células foram lisadas e a atividade de luciferase de *Renilla* quantificada como recomendado pelo fabricante (Promega-Madison, WI). A regressão não linear foi realizada para calcular valores de  $EC_{50}$ .

Para determinar a potência antiviral ( $EC_{50}$ ) contra mutantes de resistência, mutações de resistência, incluindo M28T, Q30R, Q30H, L31M, e Y93C em genótipo 1a NS5A e Y93H em genótipo 1b NS5A, foram introduzidas individualmente nos replicões 1a Pi-RLuc ou 1b Pi-RLuc por meio de mutagenese direcionada local. O ARN de replicação de cada mutante resistente foi transientemente transfetado em células 51 curadas derivadas de Huh-7 e a potência antiviral foi determinada nestas células transfetadas como foi descrito acima.

Os intervalos de  $EC_{50}$  para o genótipo 1a, 1a Q30R, e 2a JFH são como se segue:  $A \geq 44$  nM,  $B = 1$  nM a 43,99 nM,  $C < 1$  nM. Os intervalos de  $EC_{50}$  para o genótipo 2a J6, 2b,

3a, e 4a são como se segue:  $A \geq 5$  nM,  $B = 1$  nM a 4,99 nM,  $C < 1$  nM. Os intervalos de  $EC_{50}$  para o genótipo 2a J6, 2b, e 4a correspondem ao ensaio de células transientemente transfetadas (t). Se estes dados não estiverem disponíveis, o intervalo de  $EC_{50}$  para as células que se replicam estavelmente (s) é proporcionado.

**Estudos Farmacocinéticos de Dose Única IV e PO em Ratos SD:** A farmacocinética de compostos selecionados foi caracterizada em ratos Sprague-Dawley machos (SD) (250–300 g). Neste estudo, dois grupos de ratos SD de raça pura naïve (N=3 por grupo, alimentados durante a noite) receberam o composto selecionado como uma infusão intravenosa (IV) (1 mg/kg ao longo de 30 minutos) via a veia jugular ou por meio de alimentação forçada oral (2 mg/kg). O veículo de dosagem intravenosa (IV) foi 5 % de etanol, 35 % de polietileno glicol 400 (PEG 400) e 60 % de água pH 2,0. O veículo de dosagem oral foi 5 % de etanol, 55 % de PEG 400 e 40 % de tampão citrato pH 2,2.

Amostras de sangue em série (aproximadamente 0,3 ml cada) foram colhidas da veia jugular ou outra veia adequada nos pontos de tempo especificados. Para o grupo de infusão IV, as amostras de sangue foram colhidas pré-dose e a 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,5, 3, 6, 8, 12 e 24 horas após o início de infusão. Para o grupo oral, as amostras de sangue foram colhidas pré-dose e a 0,25, 0,50, 1,2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a dosagem. As amostras de sangue foram colhidas em tubos Vacutainer™ contendo EDTA- $K_3$  como o anticoagulante e foram centrifugadas em aproximadamente 4 °C para obter o plasma. As amostras de plasma foram armazenadas a -20 °C até a análise por LC/MS/MS.

Um método bioanalítico utilizando cromatografia líquida de alto desempenho acoplado a espectrometria de massa em tandem (LC/MS/MS) foi desenvolvido para análise do composto selecionado em plasma de rato. A detecção foi realizada usando monitorização de reação selecionada (SRM);

Os iões que representam as espécies precursoras  $(M+H)^+$  foram selecionados em quadrupolo 1 (Q1) e colidido com gás árgon na célula de colisão (Q2) para gerar ião de produto específico, que foi subsequentemente monitorizado pelo quadrupolo 3 (Q3). As amostras de controlo de qualidade e curva padrão foram preparadas em plasma de rato macho e processadas do mesmo modo que para as amostras de teste para gerar dados quantitativos.

Os parâmetros farmacocinéticos foram gerados usando análise farmacocinética não compartimental (Phoenix WinNonlin, versão 6.3). Aos valores abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) foram atribuídos um valor de zero se pré-dose e tratados como faltantes depois disso. A área sob a curva (AUC) foi calculada usando a regra trapezoidal linear. A disponibilidade oral (% de F) foi determinada por comparação da área sob a curva (AUC) do composto e/ou um metabolito gerado em plasma em seguida à administração oral a essa gerada em seguida à administração intravenosa.

EP263558B1

#	Exemplo Nº	1b (nM)	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a	1a (nM)	1aQ30R (nM)	2a JFH (nM)	2a J6(t) (nM)	2aJ6(s) (nM)	2b (t) (nM)	2b(s) (nM)	3a (nM)	4a (t) (nM)	4a (s) (nM)	% de F de Rato
599	PY	0,009	C	C	C	C	C	C	0,012	0,013	0,006	0,009	0,098	0,007	0,030	0,017		0,018	27,7

**DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO**

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

**Documentos de patente referidos na descrição**

- US 4816570 A [0052]
- US 4968788 A [0052]
- US 5663159 A [0052]
- US 5792756 A [0052]
- WO 9119721 A, Glazier [0053]
- WO 2006020276 A [0119]
- WO 9615111 A, Hoye, T. [0132]

**Literatura não relacionada com patentes referida na descrição**

- *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, September 2010, vol. 54, 3641-3650 [0002]
- **PAQUETTE, LEO A.** Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. W.A. Benjamin, 1968 [0038]
- The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs. John Wiley & Sons, 1950, vol. 13, 14, 16, 19, 28 [0038]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, vol. 82, 5566 [0038] • McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms. Mc-Graw-Hill Book Company, 1984 [0049]
- **ELIEL, E.; WILEN, S.** Stereochemistry of Organic Compounds. John Wiley & Sons, Inc, 1994 [0049]
- Design and Application of Prodrugs. **BUNDGAARD, HANS.** A Textbook of Drug Design and Development. Harwood Academic

Publishers, 1991, 113-191 [0051]

- **FARQUHAR et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1983, vol. 72, 324 [0052]
- **DE LOMBAERT et al.** *J. Med. Chem.*, 1994, vol. 37, 498 [0053]
- **KHAMNEI; TORRENCE.** *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 4109-4115 [0053]
- **MITCHELL et al.** *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1992, 2345 [0053]
- **PUECH et al.** *Antiviral Res.*, 1993, vol. 22, 155-174 [0053]
- **BENZARIA et al.** *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 4958 [0053]
- **THEODORA W. GREENE.** *Protective Groups in Organic Chemistry.* John Wiley & Sons, Inc, 1991 [0055]
- **THEODORA W. GREENE.** *Protective Groups in Organic Synthesis.* John Wiley & Sons, Inc, 1991 [0059]
- *Protecting Groups: An Overview.* **KOCIENSKI, PHILIP J.** *Protecting Groups.* Georg Thieme Verlag, 1994, 1-20 [0059]
- *Hydroxyl Protecting Groups.* *Hydroxyl Protecting Groups.* 21-94 [0059]
- *Diol Protecting Groups.* *PROTECTING GROUPS.* 95-117 [0059]
- *Carboxyl Protecting Groups.* *PROTECTING GROUPS.* 118-154 [0059]
- *Carbonyl Protecting Groups.* *PROTECTING GROUPS: AN OVERVIEW.* 155-184 [0059]
- *Remington's Pharmaceutical Sciences.* Mack Publishing Co, [0077]
- **IAN T. HARRISON; SHUYEN HARRISON.** *Compendium of Organic Synthetic Methods.* John Wiley & Sons, 1971, vol. 1 [0119]
- **IAN T. HARRISON; SHUYEN HARRISON.** *COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS.* 1974, vol. 2 [0119]
- **LOUIS S. HEGEDUS; LEROY WADE.** *COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS.* 1977, vol. 3 [0119]
- **LEROY G. WADE, JR.** *COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS.* 1980, vol. 4 [0119]
- **LEROY G. WADE, JR.** *COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC*



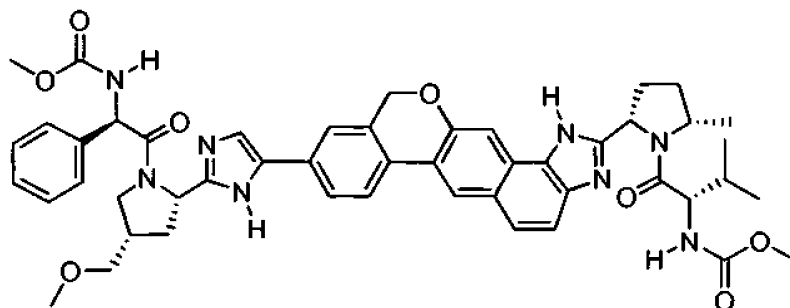
METHODS. 1984, vol. 5 [0119]

- **MARCH, J.** Advanced Organic Chemistr. John Wiley & Sons [0119]
- Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. Pergamon Press, 1993, vol. 9 [0119]
- **E. L. ELIEL.** Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw Hill, 1962 [0130]
- **LOCHMULLER, C. H.** *J. Chromatogr.*, 1975, vol. 113 (3), 283-302 [0130]
- **ELIEL, E.; WILEN, S.** Stereochemistry of Organic Compounds. John Wiley & Sons, Inc, 1994, 322 [0132]
- **JACOB III.** *J. Org. Chem.*, 1982, vol. 47, 4165 [0132]
- **CHIRAL.** Liquid Chromatography. Chapman and Hall, 1989 [0132]
- **OKAMOTO.** *J. of Chromatogr*, 1990, vol. 513, 375-378 [0132]
- **WUTS, P. G. M.; GREENE, T.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Inc, 2007 [0134]

Lisboa, 29 de Julho de 2015

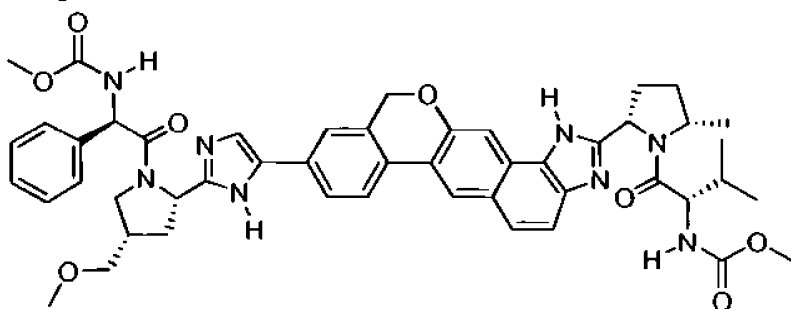
## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Um composto da fórmula:



3. Uma composição farmacêutica que compreende o composto ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1 e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

4. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, que compreende ainda um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV.

5. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1 para utilização num método de tratamento da hepatite C.

6. O composto ou sal farmacêuticamente aceitável para utilização de acordo com a reivindicação 5, em combinação com um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV.

7. Uma composição farmacêutica que compreende o composto de acordo com a reivindicação 2 e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

8. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, que compreende ainda um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV.

9. Um composto de acordo com a reivindicação 2 para utilização num método de tratamento da hepatite C.

10. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 9, em combinação com um inibidor nucleosídico ou nucleotídico de polimerase NS5B de HCV.

Lisboa, 29 de Julho de 2015