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

**(21) PI 0915484-1 A2**

**(22) Data do Depósito:** 08/06/2009

**(43) Data da Publicação Nacional:** 17/12/2009

**(54) Título:** FOSFATOS CÍCLICOS NUCLEOSÍDEOS

**(51) Int. Cl.:** C07H 19/10; C07H 19/20; C07D 473/18.

**(30) Prioridade Unionista:** 05/06/2009 US 12/479,075; 11/06/2008 US 61/060,683; 23/12/2008 US 61/140,369.

**(71) Depositante(es):** PHARMASSET, INC..

**(72) Inventor(es):** JINFA DU; DHANAPALAN NAGARATHNAM; GANAPATI REDDY PAMULAPATI; BRUCE ROSS; MICHAEL J. SOFIA.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2009046619 de 08/06/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2009/152095 de 17/12/2009

**(85) Data da Fase Nacional:** 13/12/2010

**(57) Resumo:** FOSFATOS CÌCLICOS NUCLEOSÌDEOS Fosfatos cíclicos de derivados de nucleosídeos utilizados no tratamento de infecções virais em mamíferos, que consistem em um composto e seus respectivos estereoisômeros, sais (formados por adição de ácido ou base), hidratas, solvatos ou formas cristalinas dos mesmos, representado pela seguinte estrutura:

# FOSFATOS CÍCLICOS NUCLEOSÍDEOS

Esta solicitação apresentada em 8 de junho de 2009, como uma patente internacional nos termos do PCT em nome de Pharmasset, Inc., uma corporação constituída sob as leis dos EUA, requerente da designação de todos os países, exceto os EUA, e Du Jinfa e Nagarathnam Dhanapalan, ambos cidadãos estadunidenses, Reddy Ganapati Pamulapati, cidadão indiano, e S. Bruce Ross e Michael Joseph Sofia, ambos cidadãos estadunidenses, os candidatos para a designação dos EUA apenas.

**Reivindicação de prioridade**

A presente solicitação vem requerer prioridade à solicitação provisória de patente nos EUA n° 61/060, 683, protocolada no dia 11 de junho de 2008, à solicitação provisória de patente nos EUA n° 61/140,369, protocolada no dia 23 de dezembro de 2008, e à solicitação não provisória de patente nos EUA n° 12/479,075, protocolada no dia 05 junho de 2009. Para fins de referência, o conteúdo das solicitações supramencionadas é aqui incluído em sua totalidade.

**Campo da Invenção**

A presente invenção refere-se a nucleosídeos de fosfatos cíclicos e seu uso como agentes para o tratamento de doenças virais. Estes compostos inibem a replicação RNA-dependente do RNA viral e são úteis como inibidores de VHC polimerase NS5B, como inibidores da replicação do VHC e para tratamento da hepatite C em mamíferos. A invenção fornece novos compostos químicos e sua utilização, isolados ou em combinação com outros agentes antivirais, no tratamento da infecção pelo VHC.

**Aspectos gerais**

O vírus da hepatite C (VHC) é um importante problema de saúde que leva a doenças crônicas do fígado, como cirrose e carcinoma hepatocelular, em um número significativo das pessoas infectadas, estimada em 2-15% da população do mundo. O Center for Disease Control dos Estados Unidos estima que haja 4,5 milhões de pessoas infectadas naquele país. Segundo a Organização Mundial de Saúde, existem mais de 200 milhões de pessoas infectadas no mundo, e pelo menos 3 a 4 milhões de pessoas são contaminadas a cada ano. Após a infecção, cerca de 20% das pessoas eliminam o vírus, mas o resto pode abrigar VHC o resto de suas vidas. Dez a vinte por cento dos indivíduos cronicamente infectados eventualmente desenvolvem cirrose ou câncer, doenças que destroem o fígado. A doença também é transmitida pelas vias parenteral (sangue, hemoderivados ou agulhas contaminadas), sexual e vertical a partir de mães infectadas ou portadoras para seus descendentes. O tratamento atual para a infecção pelo VHC consiste somente em imunoterapia com interferon α recombinante, isoladamente ou em combinação com o análogo de nucleosídeo ribavirina, e seu benefício clínico é limitado, pois a resistência se desenvolve rapidamente. Além disso, não existe uma vacina criada para o VHC. Portanto, há uma urgente necessidade de agentes terapêuticos melhores e capazes de combater eficazmente a infecção crônica por VHC.

O vírion do VHC é um vírus envelopado de RNA transcrito em sentido positivo com uma sequência genômica oligorribonucleotídica única de cerca de 9.600 bases que codifica uma poliproteína de aproximadamente 3.010

aminoácidos. Os produtos proteicos do gene do VHC são as proteínas estruturais C, E1 e E2 e as proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Acredita-se que estas proteínas não estruturais formem o sistema catalisador da replicação viral. A protease NS3 libera NS5B, uma RNA polimerase RNA-dependente, de cadeia poliproteica. A VHC polimerase NS5B é necessária para sintetizar um RNA de dupla fita a partir de um RNA viral de fita única, que serve como modelo no ciclo de replicação do VHC. Portanto, a polimerase NS5B é considerada um componente essencial do complexo de replicação do VHC (K. Ishi, et al, Heptology , 1999, 29: 1227-1235; V. Lohmann, et al., *Virology*, 1998, 249: 108-118). A inibição da polimerase VHC NS5B impede a formação do RNA de dupla fita do VHC e, portanto, constitui uma abordagem interessante ao desenvolvimento de terapias antivirais específicas contra o VHC.

O VHC pertence a uma família que inclui vários outros vírus, que compartilham diversas características comuns.

*Vírus flaviviridae*

A família flaviviridae inclui pelo menos três gêneros distintos: pestivírus, que causam doenças em bovinos e suínos; flavivírus, que são a principal causa de doenças como dengue e febre amarela; ehepacivírus, cujo único membro é o VHC. O gênero flavivírus inclui mais de 68 membros, divididos em grupos com base em semelhanças sorológicas (al Calisher al. *J. Gen. Virol*, 1993,70,37-43). Os sintomas clínicos variam e incluem febre, encefalite e febre hemorrágica (Fields Virology, Editores: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven

Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Chapter 31, 931-959). Os flavivírus de interesse global que são capazes de causar doenças em seres humanos, incluem o vírus da dengue hemorrágica (DHF), o vírus da febre amarela, a síndrome de choque e vírus da encefalite japonesa (Halstead, SB, *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251-264; Halstead SB, Science, 239:476-481, 1988; Monath TP, Eng *Novo. J. Med*, 1988, 319, 64 1-643).

O gênero pestivírus inclui o vírus da diarreia viral bovina (BVDV), o vírus da peste suína clássica (CSFV, também chamado de vírus da cólera suína) e o vírus da doença da fronteira (BDV), que acomete ovinos (Moennig, V. et al. *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98). As infecções de animais domésticos (bovinos, suínos e ovinos) por pestivírus causam perdas econômicas significativas no mundo inteiro. O BVDV acomete as mucosas de bovinos e tem grande importância econômica para a indústria pecuária (Meyers, G. and Thiel, H.J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al, Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98). Os pestivírus humano não tem sido extensivamente caracterizado como o pestivírus animal. Entretanto, as pesquisas serológicas indicam uma exposição significativa do pestivírus em humanos.

Os pestivíruse hepacivírus pertencem à família flaviviridae e estão estreitamente relacionados. Outros vírus estreitamente relacionados da mesma família incluem os vírus A GB, os vírus semelhantes aos vírus A GB, os vírus B GB e C GB (também chamado de vírus da hepatite G, HGV). O grupo hepacivírus (vírus da hepatite C; VHC) contem diversos vírus que infectam humanos que, embora estejam

intimamente relacionados, apresentam características genotípicas distintas. Há pelo menos seis genótipos de VHC e mais de 50 subtipos. Devido às semelhanças entre pestivírus e hepacivírus e à dificuldade de se propagar hepacivírus de forma eficiente em cultura de células, o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) é frequentemente utilizado como substituto em estudos do vírus VHC.

Os pestivírus e hepacivírus apresentam organização genética bastante semelhante. Ambos estes vírus têm RNA de codificação positiva e apresentam um único quadro de leitura aberta (ORF), que codifica todas as proteínas virais necessárias para replicar o vírus. Estas proteínas são expressas na forma de uma poliproteína, que é processada durante e após a translação por proteinases celulares e virais, produzindo assim proteínas virais maduras. As proteínas virais responsáveis por replicar o RNA do genoma viral localizam encontram-se próximas da porção carboxi-terminal. Dois terços do ORF são denominados proteínas não estruturais (NS). A organização genética e o processamento de poliproteínas do segmento que codifica proteínas não estruturais do ORF dos pestivírus e dos hepacivírus é bastante semelhante. As proteínas não estruturais (NS) maduras dos pestivírus e hepacivírus são (em ordem da terminação amina da codificação da região da proteína não estrutural à terminação carboxi do ORF) p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B.

As proteínas não estruturais dos pestivírus e hepacivírus compartilham sequências semelhantes em domínios característicos de determinadas funções das proteínas. Por exemplo, as proteínas NS3 dos vírus de ambos os grupos

apresentam sequências de aminoácidos típicas de serina proteinases e helicases (Gorbalenya et al., *Nature*, 1988, 333, 22; Bazan and Fletterick *Virology* , 1989,171,637-639; Gorbalenya et al., *Nucleic Acid Res.*,1989, 17, 3889-3897). Similarmente, as proteínas NS5B dos pestivírus e hepacivírus apresentam sequências características de RNA polimerases RNA-dirigidas (Koonin, E.V. and Dolja, V.V., *Crir. Rev. Biochem. Molec. Biol.* 1993, 28, 375-430).

Os papéis e funções de proteínas NS de pestivírus e hepacivírus no ciclo vital dos vírus são diretamente análogos. Em ambos os casos, a serina protease NS3 é responsável por todo o processamento proteolítico de proteínas em posições distais no ORF (Wiskerchen and Collett, *Virology*, 1991, 184, 341-350; Bartenschlager et al., *J. Virol.* 1993, 67, 3835-3844; Eckart et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993,192, 399-406; Grakoui et al., *J. Virol.* 1993, 67, 2832-2843; Grakoui et al., *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 1993, 90, 10583-10587; Hijikata et al., *J. Virol.* 1993, 67, 4665-4675; Tome et al., *J. Virol.*, 1993, 67, 4017-4026). Em ambos os casos, a proteína NS4A atua como cofator da serina protease NS3 (Bartenschlager et al., *J. Virol.* 1994, 68, 5045-5055; Failla et al., *J. Virol.* 1994, 68, 3753-3760; Xu et al., *J. Virol.*, 1997, 71:53 12-5322). Em ambos os vírus, as proteínas NS3 também funcionam como helicases (Kim et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1995, 215, 160-166; Jin and Peterson, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, 323, 47-53; Warrener and Collett, *J. Virol.* 1995, 69,1720-1726). Finalmente, as proteínas NS5B dos pestivírus e hepacivírus apresentam atividade de RNA-polimerase RNA-dirigida conforme previsto (Behrens et al.,

EMBO, 1996, 15, 12-22; Lechmann et al., *J. Virol.*, 1997, 71, 8416-8428; Yuan et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1997, 232, 231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033; Zhong et al, *J. Virol.*, 1998, 72, 9365-9369).

Os tratamentos disponíveis atualmente para indivíduos infectados por VHC são poucos. O esquema medicamentoso aprovado atualmente consiste em imunoterapia com interferon-α recombinante, associada ou não com o análogo de nucleosídeo ribavirina. Esta terapia é limitada quanto à eficácia e apenas 50% dos pacientes tratados responderam à terapia. Entretanto, existe uma necessidade significativa para terapias mais efetivas e modernas na abordagem das necessidades médicas não atendidas impostas pela infecção VHC.

Diversos possíveis alvos moleculares para novos medicamentos antivirais de ação direta foram identificados, incluindo, entre outros, a autoprotease NS2-NS3, a protease N3, a helicase N3 e a NS5B polimerase. A RNA polimerase RNA-dependente é imprescindível para a replicação de genomas de RNA de fita única e sentido positivo, e esta enzima gerou bastante interesse entre farmacêuticos que desenvolvem medicamentos.

O potencial dos inibidores de VHC NS5B no tratamento de infecção por VHC foi revisto por Tan, S.-L., etal., *Nature Rev. Drug Discov.*, 2002, 1, 867-881; Walker, M.P. etal., *Exp. Opin. Investigational Drugs*, 2003, 12, 1269-1280; Ni, Z-J., etal., *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 2004, 7, 446-459; Beaulieu, P. L., etal., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2004, 5, 838-850; Wu, J., etal., *Current Drug Targets-Infectious Disorders*,

2003, 3, 207-219; Griffith, R.C., etal, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2004, 39, 223-237; Carrol, S., etal., *Infectious Disorders-Drug Targets*, 2006, 6, 17-29. A possibilidade de surgimento de cepas de VHC resistentes e a necessidade de identificar agentes eficazes contra um amplo espectro de genomas indicam a necessidade de esforços contínuos para identificar nucleosídeos novos e mais eficazes em inibir a VHC NS5B.

Os inibidores nucleosídeos da NS5B polimerase podem atuar diretamente sobre substratos não naturais, levando à interrupção da cadeia, ou como inibidor competitivo com os nucleotídeos que se ligam à polimerase. Para atuar como interruptor da formação da cadeia, o análogo de nucleosídeo precisa ser captado pela célula e convertido *in vivo* para trifosfato, de modo a competir com o sítio de ligação de nucleotídeo da polimerase. Esta conversão para o trifosfato é comumente mediada por quinases celulares, cuja presença requer que os possíveis inibidores nucleosídeos de polimerase tenham outras características estruturais e, infelizmente, dificulta a mensuração direta dos efeitos inibitórios de nucleosídeos sobre a replicação do VHC, que precisam ser realizados em ensaios celulares capazes de realizar fosforilação *in situ*.

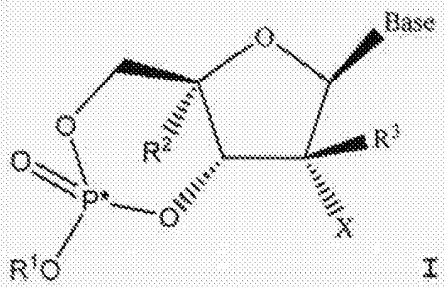
Em alguns casos, a atividade biológico do nucleosídeo é dificultada porque a molécula não é um bom substrato para uma ou mais das quínases necessárias para convertê-la na forma trifosfato ativa. A formação de monofosfato por uma nucleotídeo quinase geralmente é considerada a etapa limitante dos três eventos de fosforilação. Para evitar a necessidade de uma etapa de fosforilação inicial no

metabolismo de um nucleosídeo para formação de um análogo trifosfato ativo, a preparação de pró-drogas contendo fosfato estável foi descrita. As pró-drogas formadas por nucleosídeos com fosfato cíclico mostraram-se ser precursoras do nucleosídeo trifosfato ativo e capazes de inibir a replicação viral quando administradas a células íntegras infectadas por vírus. App. WO 2007/027248 A2; Bi-Organic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol 17, Page 2452-2455; Journal of American Chemical Society, 1990, Vol 112, Page 7475-7482.)

Outro fator que limita a utilidade de nucleosídeos como agentes terapêuticos viáveis são propriedades farmacocinéticas ou físico-químicas desfavoráveis, que podem limitar a absorção intestinal do agente ou limitar sua captação pelo tecido ou célula-alvo. Para melhorar as propriedades de tais moléculas, pró-drogas de nucleosídeos foram empregadas

**RESUMO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a novas pró-drogas formadas por derivados de nucleosídeos com fosfato cíclico para tratamento de infecções virais em mamíferos. Tais drogas são compostos, incluindo os respectivos estereoisômeros, sais (formados por adição de base ou ácido), hidratos, solvatos, análogos deuterados ou formas cristalinas da droga, representada pela seguinte estrutura:




I

onde

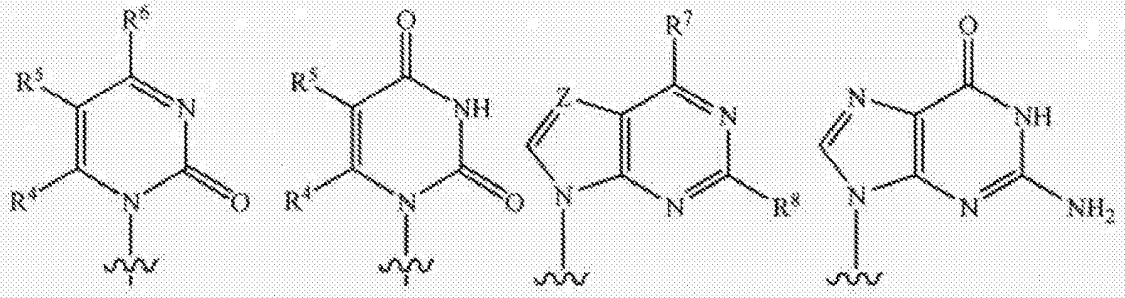
$R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p.ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$, ir $CH=CHCO_2R'$;

$R^2$ é H, uma alquila, com ou sem substituição (incluindo alquilas inferiores), ciano (CN), $CH_3$, vinil, O-alquila, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, $OCH_2CH_3$, hidroxil alquila, i.e., $-(CH_2)_oOH$, onde o é 1 - 10, hidroxil alquila inferior, i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, etinil alcino (com ou sem substituição) ou halogênio, incluindo F, Cl, Br ou I;

$R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, F ou CN;

X é H, OH, F, OMe, um halogênio, $NH_2$ ou $N_3$

A base é uma base purina ou pirimidina natural, cuja estrutura é a seguinte:



**a** **b** **c** **d**

onde

Z é N ou $CR^9$;

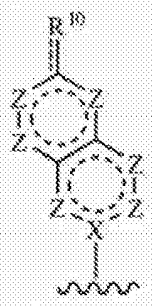
$R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como, por exemplo alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, como, por exemplo, C=CH alcinila halogenada (F, Cl, Br, I) inferior de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

$R^9$ é H, halogênio (incluindo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, $NO_2$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$ , alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma

cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

A base pode ser selecionada dentre um grupo com fórmula c',



c'

onde a estrutura de c' é

se Z participa de uma ligação pi (ligação dupla), Z é selecionado independentemente dentre N ou C-G; ou, se Z não participa de uma ligação pi (ligação dupla), Z é selecionado independentemente dentre O, S, Se, $NR^{11}$, $NOR^{11}$, $NNR^{11}_2$, CO, CS, $CNR^{11}$, SO, $S(O)_2$, SeO, $Se(O)_2$ ou $C(G)_2$;

cada G é selecionado independentemente do grupo formado por H, halogênio, $OR^{11}$, $SR^{11}$, $NR^{11}_2$, $NR^{11}OR^{11}$, $N_3$, $COOR^{11}$, CN, $CONR^{11}_2$, $C(S)NR^{11}_2$, $C(=NR^{11})NR^{11}_2$ e $R^{11}$, sendo que quaisquer dois grupos Z adjacentes não são ambos O, S e Se nem são ambos CO, CS, $CNNR^{11}$, SO, $S(O)_2$, SeO ou $Se(O)_2$;

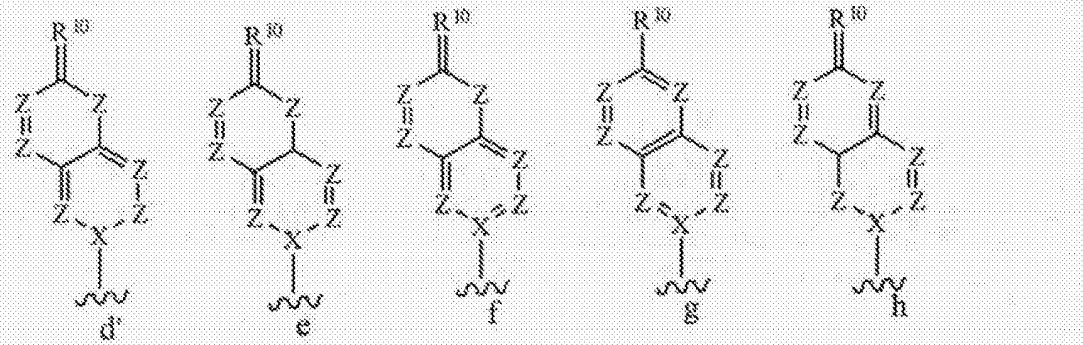
onde, se X participa de uma ligação pi (ligação dupla), X é C; ou, se X não participa de uma ligação pi (ligação dupla), X é $CR^{11}$ ou N;

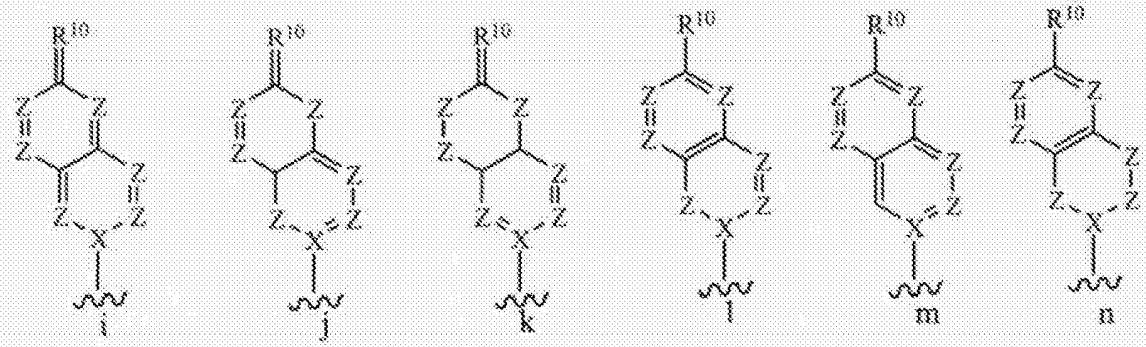
onde, se $R^{10}$ participa de uma ligação pi (ligação dupla), $R^{10}$ é O, S, Se, $NR^{11}$, $NOR^{11}$ ou $NNR^{11}{}_2$; ou, se $R^{10}$ participa de uma ligação pi (ligação dupla), $R^{10}$ é $OR^{11}$, $SR^{11}$, F, Cl, $R^{10}$ ou $SeR^{10}$;

linhas pontilhadas (---) indicam uma possível ligação pi ou ligação dupla;

cada R é selecionado independentemente H, $CF_3$, alquila, substituída ou não, alcenila, , substituída ou não, alcinila, substituída ou não, arila, substituída ou não, acila, substituída ou não, cicloalquila, substituída ou não, cicloalcenila, substituída ou não, heteroarila, substituída ou não, heterociclila, substituída ou não, e alquilarila, substituída ou não; ou

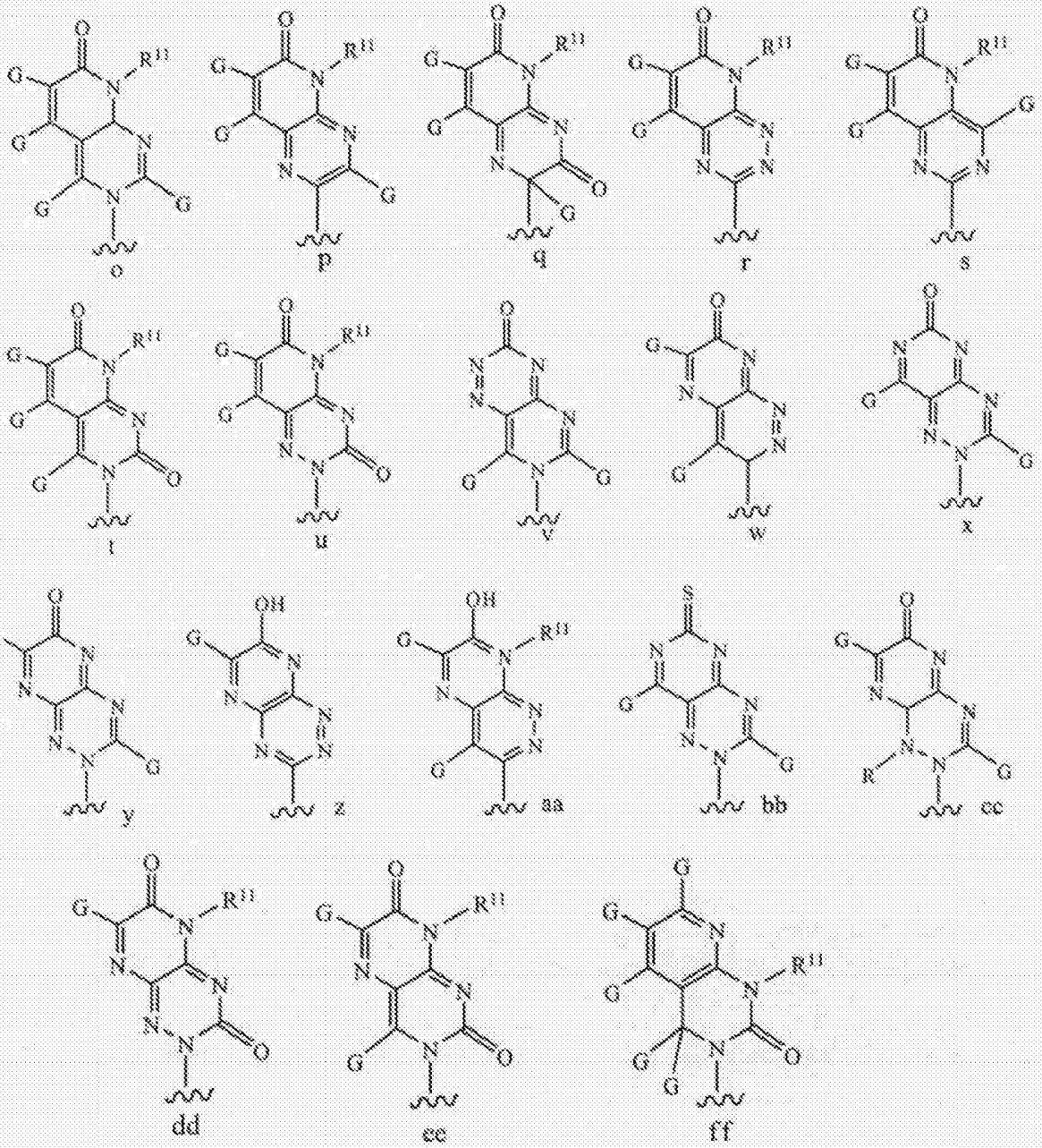
A base pode ser uma estrutura selecionada de um grupo de estruturas d'-n,



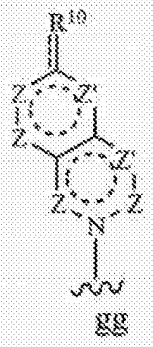
onde Z, X e $R^{10}$ são definidos como na estrutura c';

A base pode ser uma estrutura selecionada de um grupo de estruturas o - ff




onde G e R são definidos como na estrutura c';

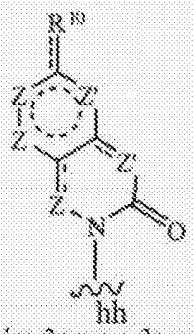
A base pode ser uma estrutura gg,



gg

onde cada Z' é, independentemente, N (se participa de uma ligação pi) ou NR (se não participa de uma ligação pi), e $R^{10}$, $R^{11}$ e Z são definidos como na estrutura c';

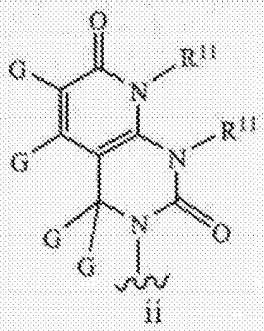
A base pode ser uma estrutura hh,



hh

onde cada Z' é, independentemente N (se participa de uma ligação pi) ou $NR^{11}$ (se não participa de uma ligação pi), e cada Z é, independentemente, CG (se participa de uma ligação pi) ou $>C(G)_2$ (se não participa de uma ligação pi), onde $R^{10}$ e G são definidos como na estrutura c';

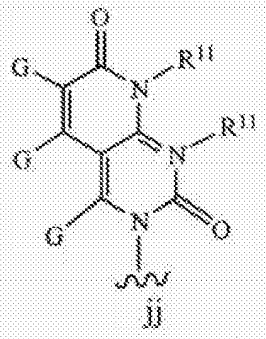
A base pode ser uma estrutura ii,



ii

onde $R^{11}$ e G são definidos como na estrutura c';

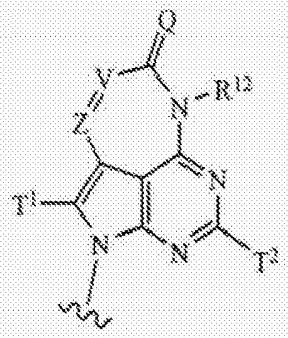
A base pode ser uma estrutura jj,



jj

onde $R^{11}$ e G são definidos como na estrutura c'; ou

A base pode ser uma estrutura kk,



kk

sendo que na estrutura kk:

$R^{12}$ é selecionado do grupo formado por hidrogênio e $C_1$-$C_3$ alquila;

Q está ausente ou é selecionado do grupo formado por O, S e NH, com a condição de que, na ausência de Q, V e NH estejam ambos conectados a um grupamento $CH_2$;

V é selecionado do grupo formado por N e C-G;

Z é selecionado do grupo formado por N e C-G;

G e G' são selecionados independentemente do grupo formado por hidrogênio, amino, aminocarbonila, metilamino, dimetilamino, acilamino, alcoxiamino, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, aminocarbonilamino, oxicarbonilamino, $HR^{13}NCHR^{14}C(O)NH-$, azido, ciano, halo, hidroxiamino e hidrazino, onde $R^{13}$ é hidrogênio e $R^{14}$ é uma cadeia lateral de um aminoácido ou onde $R^{13}$ e $R^{14}$ formam, juntos, com um átomo de nitrogênio ligado a um dos grupos e um átomo de

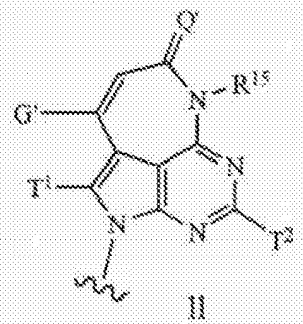
carbono ligado ao outro grupo, um grupamento pirrolidinila;

com a condição de que V e Z não sejam idênticos e que Z seja N quando V for C-H;

$T^1$ e $T^2$ são selecionados independentemente do grupo formado por hidrogênio, hidroxila, $C_1$-$C_4$-alcoxi, $C_1$-$C_4$-tioalcoxi, amina, amina substituída e halo; e

W, $W^1$ e $W^2$ são selecionados independentemente do grupo formado por hidrogênio, $C_1$-$C_4$ alquila e uma pró-droga; ou

A base pode ser uma estrutura ll,



II

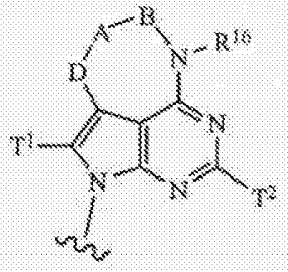
sendo que na estrutura ll:

$R^{15}$ é hidrogênio ou $C_1$-$C_3$ alquila;

Q' é selecionado do grupo formado por NH, O e S;

G é selecionado do grupo formado por amino, aminocarbonila, metilamino, dimetilamino, acilamino, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, alcoxiamino, aminocarbonilamino, oxicarbonilamino, $HR_{13}NCHR_{14}C(O)NH-$, azido, ciano, halo, hidroxiamino e hidrazino, onde $R_{13}$ é hidrogênio e $R_{14}$ é uma cadeia lateral de um aminoácido ou onde $R_{13}$ e $R_{14}$ formam, juntos, com um átomo de nitrogênio ligado a um dos grupos e um átomo de carbono ligado ao outro grupo, um grupamento pirrolidinila;

A base pode ser uma estrutura mm,



mm

sendo que na estrutura mm:

A e B são selecionados independentemente do grupo formado por C=Q, NH e metileno, com substituição opcional por um ou dois grupamentos halogênios, com a condição de que A e B não sejam ambos NH;

D é NH, ou -D-A-B- formem, juntos, um grupamento -N=CH-NH-, -(C=Q)-$CH_2$-(C=Q)-, -(C=Q)-NH-(C=Q)-, -(CX')=(CX')-(C=Q)- ou -CH=CH-NH-, onde X' é um halogênio;

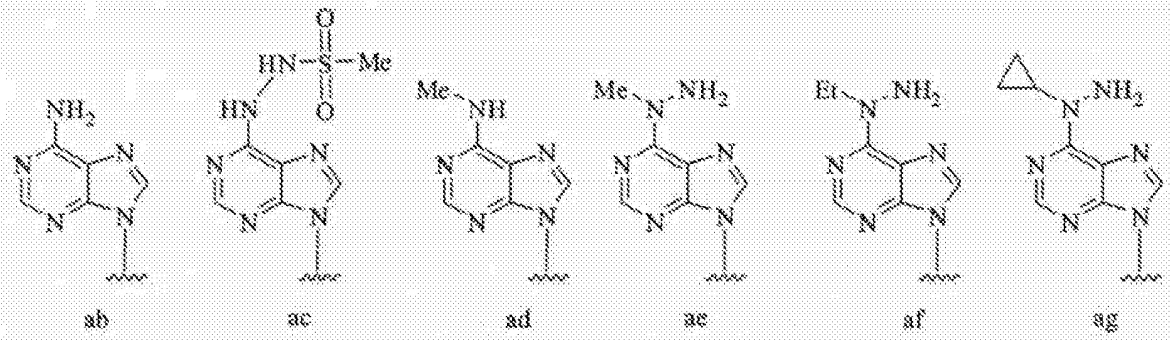
cada Q' é selecionado independentemente do grupo formado por O, S e NH;

$R^{16}$ é selecionado do grupo formado por hidrogênio e $C_1$-$C_3$ alquila;

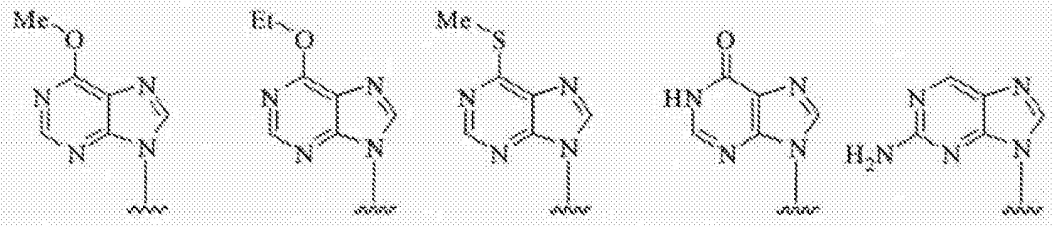
$T^1$ e $T^2$ são selecionados independentemente do grupo formado por hidrogênio, hidroxila, $C_1$-$C_4$-alcoxi, $C_1$-$C_4$-tioalcoxi, amina, amina substituída e halo; e

Y é selecionado do grupo formado por uma ligação, O e $CH_2$; e W, $W^1$.

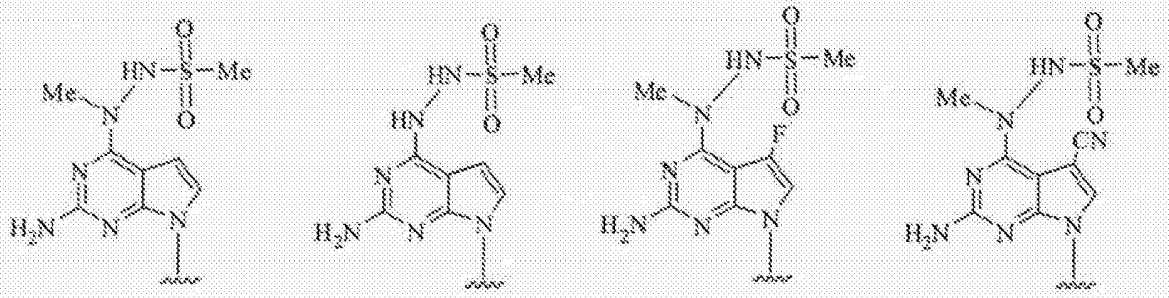
Alternativamente, a base pode ser selecionada dentre as estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk, que são mostradas abaixo.



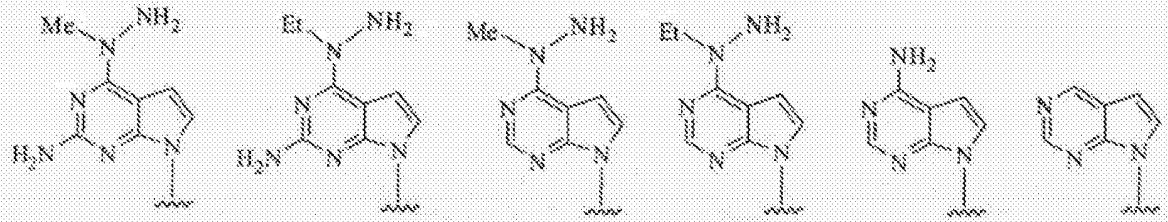
ab ac ad ae af ag



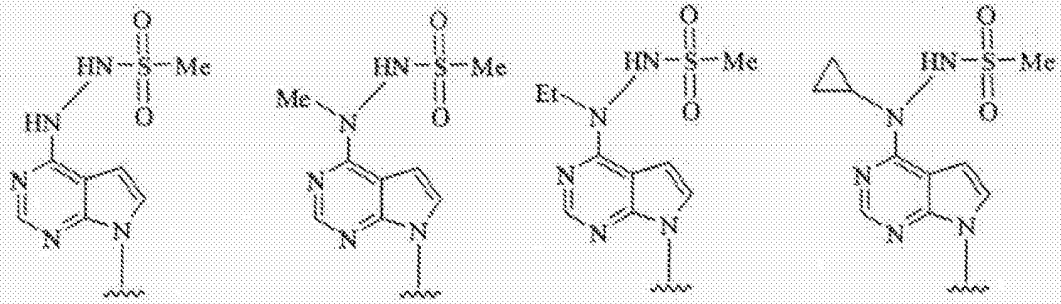
ah ai aj ak al



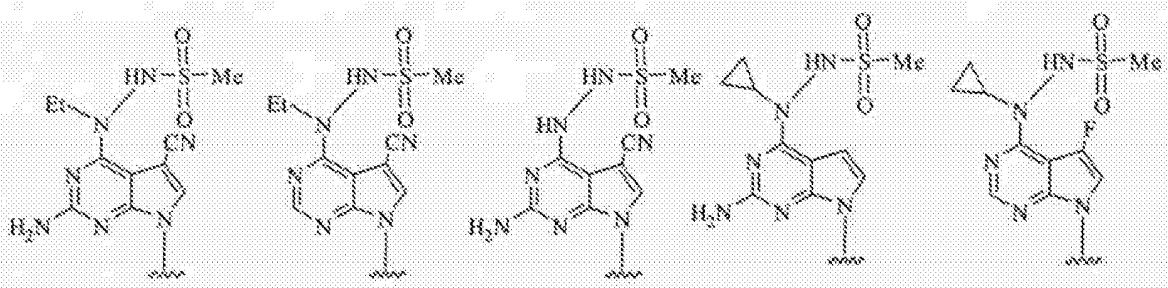
am an ao ap



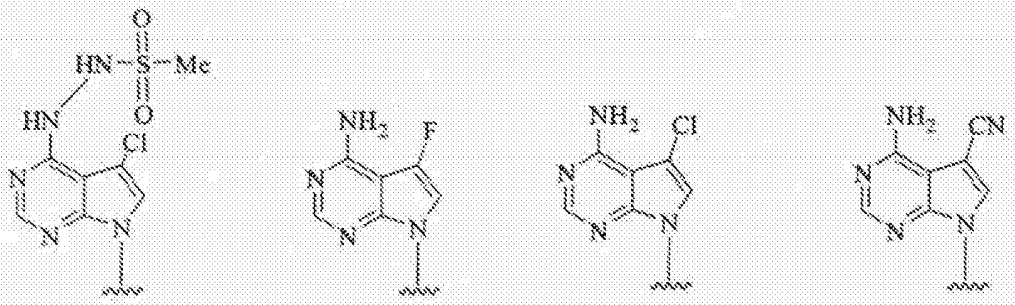
aq ar as at au av



ax ay az ba



be bd be bf bg



bh bi bj bk

**DEFINIÇÕES**

A expressão "um" ou "uma" entidade refere-se, quando utilizada no presente, a uma ou mais entidades deste tipo. Um composto, por exemplo, significa um ou mais compostos, ou pelo menos um composto. Assim, os termos "um" e "uma", "um ou mais" e "pelo menos um" poderão ser utilizados como sinônimos no presente documento.

Os termos "opcional" e "opcionalmente" significarão, quando aqui utilizados, que um evento ou circunstância descritos posteriormente podem ocorrer, mas não ocorrem necessariamente, e que a descrição inclui casos em que o evento ou circunstância ocorreu e casos em que não ocorreu. "Ligação opcional", por exemplo, significa que a ligação pode estar presente ou não, e a descrição inclui ligações simples, duplas ou triplas, e "substituição opcional" significa que a entidade substituída mencionada pode ter sido substituída ou não. Em casos em que a entidade sofreu substituição, ela passará a conter, salvo se indicado

contrário, um dos substitutos definidos abaixo. Por exemplo, uma alquila com substituição opcional pode significar que a alquila foi substituída ou não. Se a alquila tiver sido substituída (p.ex. por um ou mais substitutos, tais substitutos podem consistir em alquila, alquila halogenada, cicloalquila, alcenila,... arila e afins. Por exemplo, uma alquila pode ser substituída por uma alquila (i.é., metil, etil, propil, etc.), por uma cicloalquila (c-propil, c-butil, c-pentil, c-hexil, etc.) ou por uma arila (fenila, fenila substituída, naftila, naftila substituída, etc.).

O termo "independentemente" significará, quando utilizado no presente documento, que uma variável aplicada a um caso sem levar em conta a presença ou ausência de outra variável, com definição idêntica ou semelhante, que se refere ao mesmo composto. Assim, se R aparece duas vezes em um composto e é definido como "independentemente carbono ou nitrogênio", ambas as ocorrências de R podem se nitrogênio, ou um R pode ser carbono e o outro nitrogênio.

O termo "alquila" indica uma cadeia de hidrocarboneto, ramificada ou não, saturada e com ligações monovalentes contendo 1 a 30 átomos de carbono. O termo "$C_{1-N}$ alquila" significa uma alquila com 2 a N átomos de carbono, onde N é um número inteiro e pode ter um dos valores a seguir: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30. O termo "$C_{1-4}$ alkyl" significa uma alquila contendo um a quatro átomos de carbono. O termo "alquila inferior" significa uma cadeia reta ou ramificada de hidrogênio e carbono contendo um a seis átomos de carbono. "$C_{1-20}$ alquila"

significa, quando aqui utilizado, um grupamento alquila contendo 1 a 20 átomos de carbono. "$C_{1-10}$ alquila" significa, quando aqui utilizado, um grupamento alquila contendo 1 a 10 átomos de carbono. São exemplos de grupamentos alquila, entre outros, as alquila inferiores, metil, etil, propil *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, *t*-butil ou pentil, isopentil, neopentil, hexil, heptil e octil. Os termos (aril)alquila e (heteroaril)alquila significam que o grupamento alquila pode ser substituído por um grupamento arila ou por um grupamento heteroarila, respectivamente.

O termo "alquila halogenada" (ou "haloalquila") significa uma alquila, de cadeia ramificada ou não, contendo um ou mais dentre F, Cl, Br e I. O termo "$C_{1-3}$ haloalquila" significa uma haloalquila contendo 1 a 3 carbonos e pelo menos um dentre F, Cl, Br e I. O termo "alquila inferior halogenada" significa uma haloalquila contendo 1 a 6 átomos de carbono e pelo menos um dentre F, Cl, Br e I. São exemplos, entre outros, fluorometil, clorometil, bromometil, iodometil, difluorometil, diclorometil, dibromometil, diiodometil, trifluorometil, trichlorometil, tribromometil, triiodometil, 1-fluoroetil, 1-cloroetil, 1-bromoetil, 1-iodoetil, 2-fluoroetil, 2-cloroetil, 2-bromoetil, 2-iodoetil, 2,2-difluoroetil, 2,2-dichloroethyl, 2,2-dibromometil, 2-2-diiodometil, 3-fluoropropil, 3-cloropropil, 3-bromopropil, 2,2,2-trifluoroetil ou 1,1,2,2,2-pentafluoroetil.

O termo "cicloalquila" significa um anel carbocíclico saturado contendo 3 a 8 átomos de carbono; i.é., ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil ou ciclooctil. O termo "$C_{3-7}$ cicloalquila"

significa, quando aqui utilizado, uma cicloalquila contendo 3 a 7 carbonos no anel carbocíclico.

O termo "alcenila" significa um radical formado por uma cadeia de hidrocarboneto com 2 a 10 átomos de carbono e uma ou duas ligações duplas olefínicas, preferivelmente uma ligação dupla olefínica. O termo "$C_{2-N}$ alcenila" significa uma alcenila com 2 a N átomos de carbono, onde N é um número inteiro e pode ter um dos valores a seguir: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. O termo "$C_{2-10}$ alcenila" significa uma alcenila contendo 2 a 10 átomos de carbono. O termo "$C_2$-4 alcenila" significa uma alcenila contendo 2 a 4 átomos de carbono. São exemplos, entre outros, vinil, 1-propenil, 2-propenil (alil) ou 2-butenil (crotil).

O termo "alcenila halogenada" significa uma alcenila contendo um ou mais dentre F, Cl, Br e I.

O termo "alcinila" significa um radical hidrocarboneto de cadeia simples ou ramificada contendo 2 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 5 átomos de carbono, e contendo uma ligação tripla. O termo "$C_{2-N}$ alcinila" significa uma alcinila com 2 a N átomos de carbono, onde N é um número inteiro e pode ter um dos valores a seguir: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. O termo "C $C_{3-4}$ alcinila" significa uma alcinila contendo 2 a 4 átomos de carbono. O termo "$C_{2-10}$ alcinila" significa uma alcinila contendo 2 a 10 átomos de carbono. São exemplos, entre outros, etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butinil, 2-butinil e 3-butinil.

O termo "alcinila halogenada" significa um radical hidrocarboneto de cadeia simples ou ramificada contendo 2 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 5 átomos de carbono, e contendo uma ligação tripla e pelo menos um

dentre F, Cl, Br e I.

O termo "alcoxi" significa um grupamento -O-alquila, em que alquila segue a definição apresentada anteriormente. São exemplos, entre outros, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi. "Alcoxi inferior" significa, quando utilizado no presente documento, um grupamento alcoxi ou uma "alquila inferior", conforme definida anteriormente. "$C_{1-10}$ alcoxi" significa uma -O-alquila, onde alquila é $C_{1-10}$.

O termo"alcoxialquila" significa um grupo alquila-O-alquila, onde alquila é definido conforme acima. São exemplos, entre outros, metoximetil, etoximetil, *n*-propiloximetil, *i*-propiloximetil, *n*-butiloximetil, *i*-butiloximetil, *t*-butiloximetil, e afins; metoxietil, etoxietil, *n*-propiloxietil, *i*-propiloxietil, *n*-butiloxietil, *i*-butiloxietil, *t*-butiloxietil e afins, metoxipropil, etoxipropil, *n*-propiloxipropil, *i*-propiloxipropil, *n*-butiloxipropil, *i*-butiloxipropil, *t*-butiloxipropil e afins.

O termo "alcoxi halogenado" significa um grupamento -O-alquila em que o grupamento alquila inclui um ou mais dentre F, Cl, Br e I.

O termo "alcoxi halogenado inferior" significa um grupamento -O-(alquila inferior) em que o grupamento alquila inferior inclui um ou mais dentre F, Cl, Br e I.

Os termos "alquilamina" e "arilamina" significam u grupamento amina com um ou dois substitutos alquila ou arila, respectivamente.

O termo "protegido" significa, quando utilizado neste documento e exceto se indicado o contrário, um grupamento

adicionado a um átomo de oxigênio, nitrogênio ou fósforo para evitar que ele continue a reagir ou para outros fins. Os versados na técnica de síntese orgânica conhecem diversos grupos protetores de oxigênio e nitrogênio Os exemplos, incluem, entre outros: C(O)-alquila, C(O)Ph, C(O)arila, $CH_3$, $CH_2$-alquila, $CH_2$-alkenyl, $CH_2$Ph, $CH_2$-arila, $CH_3O$-alquila, $CH_2O$-arila, $SO_2$-alquila, $SO_2$-arila, *terc*-butildimetilsilil, *terc*-butildimetilsilil e 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

O termo "arila" significa, quando utilizado no presente documento e exceto se indicado o contrário, um grupamento fenil (Ph), bifenil ou naftil, substituído ou não, sendo que o termo arila significa, preferivelmente, fenila (substituída ou não substituída). O grupamento arila pode ser substituído por um ou mais dos seguintes grupos: hidroxila, amino, alquilamina, arilamina, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato, protegido ou não, conforme necessário e segundo os conhecimentos dos versados na técnica; como ensinado, por exemplo, em T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999.

Os termos "alcarila" e "alquilarila" significam grupamento alquila com substituição por arila. Fica entendido que a arila substituta dos grupamentos "alcarila" ou "alquiarila" pode ser substituido por um ou mais dentre os seguintes: halogênios (F, Cl, Br ou I), hidroxila, um alcoxi inferior (p.ex. $-OCH_3$, -amino ou alquilamina (p.ex. -NHR ou $-NR)_2$, onde R é uma alquila inferior (p.ex. $NHCH_3$ ou $-N(CH_3)_2$. Outrossim, o termo "alquilarila inferior"

significa uma cadeia de hidrocarboneto simples ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono com grupamento arila, substituído ou não (p.ex. benzila) Os termos "aralquila" e "arilalquila" significam qualquer grupamento arila com substituição por alquila.

O termo "halogênio" significa, quando utilizado no presente documento, cloro, bromo, iodo e flúor.

O termo "acila" designa um substituto contendo um grupamento carbonila e um grupamento não-carbonila, sendo que o grupamento carbonila contém uma ligação dupla entre o átomo de carbonila e um heteroátomo, onde o heteroátomo é um dentre O, N e S. Se o heteroátomo for N, o N será substituído por uma arila inferior. O grupamento não-carbonila pode ser uma alquila de cadeia simples, ramificada ou cíclica, podendo consistir nas seguintes, entre outras: $C_{1-20}$ alquila simples, ramificada ou cíclica; $C_{1-10}$ alquila ou alquila inferior; alcoxialquila, incluindo-se metoximetila; aralquila, incluindo-se benzila; ariloxialquila (p.ex. fenoximetila); ou arila, incluindo-se fenila, com substituição opcional por halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $C_1$ a $C_4$ alquila; ou $C_1$ a $C_4$ alcoxi; ésteres sulfonados, incluindo-se alquila ou aralquila sulfonila, incluindo-se metanessulfonila; ésteres mono, di ou trifosfato, tritila ou monometoxitritila, benzila substituída, trialquilsilil (p.ex. dimetil-t-butilsilil) ou difenilmetilsilil. Quando há pelo menos um grupo arila no grupamento não-carbonila, este grupo arila deve ser, preferivelmente, um grupo fenila.

O termo "acila inferior" significa um grupamento acila em que o grupamento não carbonila é uma alquila inferior.

Os termos bases "purina" e "pirimidina" denotam, entre outros, adenina, $N^6$-alquilpurinas, $N^6$-acilpurinas (onde acil é C(O)(alquil, arila, alcarila ou arilalquila), $N^6$-benzilpurina, $N^6$-halopurina, $N^6$-vinilpurina, $N^6$-acetilênico purina, $N^6$-acil purina, $N^6$-hidroxialquil purina, $N^6$-allilaminopurina, $N^6$-tioalil purina, $N^2$-alquilpurinas, $N^2$-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluindo 6-azacitosina, 2- e/ou 4-mercaptopirimidina, uracila, 5-halouracila, incluindo 5-fluorouracila, $C^8$-alquilpirimidinas, $C^8$-benzilpirimidinas, $C^8$-halopirimidinas, $C^8$-vinylpirimidina, $C^8$-acetilênico pirimidina, $C^8$-acil pirimidina, $C^8$-hidroxialquil purina, $C^8$-amidopirimidina, $C^8$-cianopirimidina, $C^8$-iodopirimidina, $C^6$-iodo-pyrimidina, $C^8$-Br-vinil pirimidina, $C^6$-Br-vinil pirimidina, $C^8$-nitropirimidina, $C^8$-amino-pirimidina, $N^2$-alquilpurinas, $N^2$-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinil, 5-azauracilil, triazolopiridinil, imidazolopiridinil, pirrolopirimidinil e pirazolopirimidinil. As bases purinas incluem, entre outras, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina e 6-cloropurina. Se desejado, os grupamentos funcionais da base que contenham oxigênio podem se protegidos conforme necessário. Os versados na técnica conhecem diversos agentes protetores, que incluem trimetilsilil, dimetilhexisilil, t-butildimetilsilil e t-butildifenilsilil, tritil, grupamentos alquila e grupos acila como acetil e propionil, metanessulfonil e p-toluenossulfonil.

Os termos "heterociclo" e "heterociclil" significam, quando utilizados neste documento, qualquer anel, saturado

ou não, de 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 ou 11 elementos que contenha átomos de carbono e um a três heteroâtomos, que podem ser independentemente, um, dois ou três nitrogênios, um oxigênio e um nitrogênio, e um enxofre e um nitrogênio, incluindo qualquer grupamento bicíclico em que um ou mais dos anéis heterocíclicos assim definidos apresente-se fundido a um anel benzênico, sendo que os heteroâtomos de nitrogênio e enxofre podem ser oxidados, em que os heteroâtomos de nitrogênio podem ser quaternários e um ou mais átomos de carbono ou nitrogênio podem apresentar substituição por uma alquila inferior. Em uma configuração revelada, os heterociclos incluem, entre outros, aziridinil, azetidinil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, tiomorfolinil e afins. Em uma configuração alternativa, "heterociclo" ou "heterociclil" incluem, entre outros, os seguintes: azepanil, benzimidazolil, benzodioxolil, benzofuranil, benzofurazanil, benzopiranil, benzopirazolil, benzotriazolil, benzotiazolil, benzothienil, benzotiofuranil, benzotiofenil, benzotiopiranil, benzoxazepinil, benzoxazolil, carbazolil, carbolinil, chromanil, cinnolinil, diazepanil, diazapinonil, diidrobenzofuranil, diidrobenzofuril, diidrobenzoimidazolil, diidrobenzothienil, diidrobenzotiopiranil, diydrobenzotiopiranil sulfone, diidrobenzotiofenil, diidrobenzoxazolil, diidrocyclopentapiridinil, diidrofuranil, diidroimidazolil, diidroindolil, diidroisooxazolil, diidroisoquinolinil, diidroisotiazolil, diidrooxadiazolil, diidrooxazolil, diidropirazinil, diidropirazolil, diidropiridinil,

diidropirimidinil, diidropirrolil, diidroquinolinil, diidrotetrazolil, diidrotiadiazolil, diidrotiazolil, diidrothienil, diidrotriazolil, diidroazetidinil, dioxanil, dioxidotetrahidrothienil, dioxidotiomorpholinil, furil, furanil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, imidazotiazolil, imidazopiridinil, indazolil, indolazinil, indolinil, indolil, isobenzofuranil, isochromanil, isoindolil, isoindolinil, isoquinolinone, isoquinolil, isotiazolil, isotiazolidinil, isoxazolinil, isoxazolil, methilenedioxibenzoil, morpholinil, naphthpiridinil, oxadiazolil, oxazolil, oxazolinil, oxetanil, oxoazepinil, oxadiazolil, oxidotiomorpholinil, oxodiidrophthalazinil, oxodiidroindolil, oxoimidazolidinil, oxopiperazinil, oxopiperdinil, oxopirrolidinil, oxopirimidinil, oxopirrolil, oxotriazolil, piperidil, piperidinil, piperazinil, piranil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridinonil, piridopiridinil, piridazinil, piridil, pirimidinil, pirrolil, pirrolidinil, quinazolinil, quinolinil, quinolil, quinolinonil, quinoxalinil, tetrahidrocycloheptapiridinil, tetrahidrofuranil, tetrahidrofuril, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidropiranil, tetrahidroquinolinil, tetrazolil, tetrazolopiridil, tiadiazolil, tiazolil, tiazolinil, thienofuril, thienil, tiomorpholinil, triazolil, azetidinil, 1,4-dioxanil, hexahidroazepinil e afins.

Os termos "tautomerismo" e "tautômeros" possuem o seu significado simples aceito.

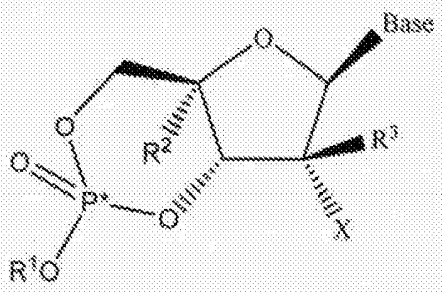
O termo "análogos deuterados" refere se aos compostos pelos quais no mínimo um átomo hidrogênio da composição da fórmula I é substituída por pelo menos um átomo de

deutério.

O termo "P*" significa que o átomo fosfórico é quiral e que possui a designação correspondente Cahn-Ingold-Prelog de "R" ou "S" que possui seus significados simples aceitos.

**DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Um aspecto da invenção é direcionada a uma composição, seus estereoisômeros, sais (formados por adição de base ou ácido), hidratos, solvatos, análogos deuterados ou formas cristalinas da droga, representada pela fórmula I:




onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p.ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6CO_2H$, $CO_2$, R', $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCOH_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

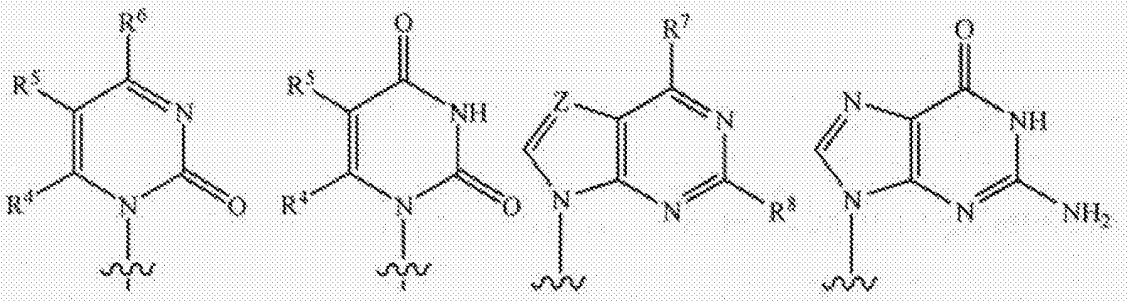
(b) $R^2$ é H, uma alquila substituída ou não (incluindo alquilas inferiores), ciano (CN), $CH_3$, vinil, O-alquila, O-

(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, $OCH_2CH_3$, alquila hidroxilada, i.e., $-(CH_2)_oOH$, onde o é 1 – 10, hidroxil alquila inferior, i.e., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, etinil alcino (substituído ou não) ou halogênio, incluindo F, Cl, Br ou I

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, F ou CN;

(d) X é H, OH, F, OMe, halogênio, $NH_2$ ou $N_3$;

A base é uma base purina ou pirimidina natural ou modificada, cuja estrutura é a seguinte:



**a** **b** **c** **d**

onde

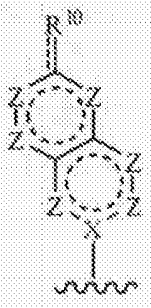
Z é N ou $CR^8$;

$R^4$, $R^5$,$R^6$, $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como, por exemplo alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C$ alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, como, por exemplo, $C_2$-$C_6$, alcinila halogenada (F, Cl, Br, I) inferior de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C1-C6, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

$R^9$ é H, halogênio (incluindo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, $NO_2$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$ , alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em NR'$_2$ ou NHR'$_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada NR'$_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

A base pode ser selecionada dentre um grupo com fórmula c',



c'

onde a estrutura de c' é

se Z participa de uma ligação pi (ligação dupla), Z é selecionado independentemente dentre N ou C-G; ou, se Z não participa de uma ligação pi (ligação dupla), Z é selecionado independentemente dentre O, S, Se, $NR^{11}$, $NOR^{11}$, $NNR^{11}_2$, CO, CS, $CNR^{11}$, SO, $S(O)_2$, SeO, $Se(O)_2$ ou $C(G)_2$;

cada G é selecionado independentemente do grupo formado por H, halogênio, $OR^{11}$, $SR^{11}$, $NR^{11}_2$, $NR^{11}OR^{11}$, $N_3$, $COOR^{11}$, CN, $CONR^{11}_2$, $C(S)NR^{11}_2$, $C(=NR^{11})NR^{11}_2$ e $R^{11}$, sendo que quaisquer dois grupos Z adjacentes não são ambos O, S e Se nem são ambos CO, CS, $CNNR^{11}$, SO, $S(O)_2$, SeO ou $Se(O)_2$;

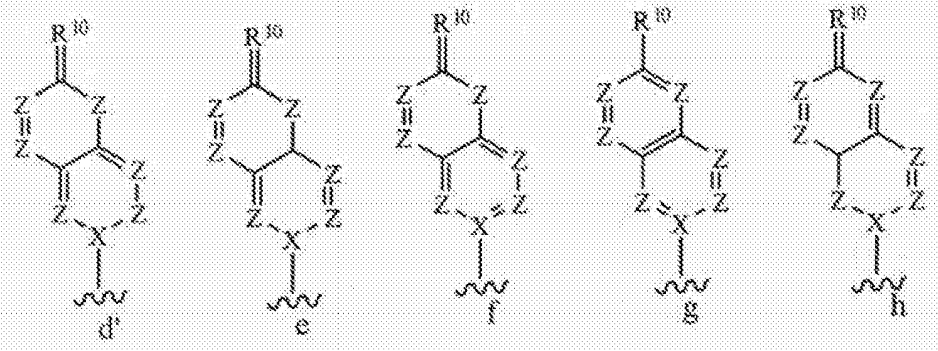
onde, se X participa de uma ligação pi (ligação dupla), X é C; ou, se X não participa de uma ligação pi (ligação dupla), X é $CR^{11}$ ou N;

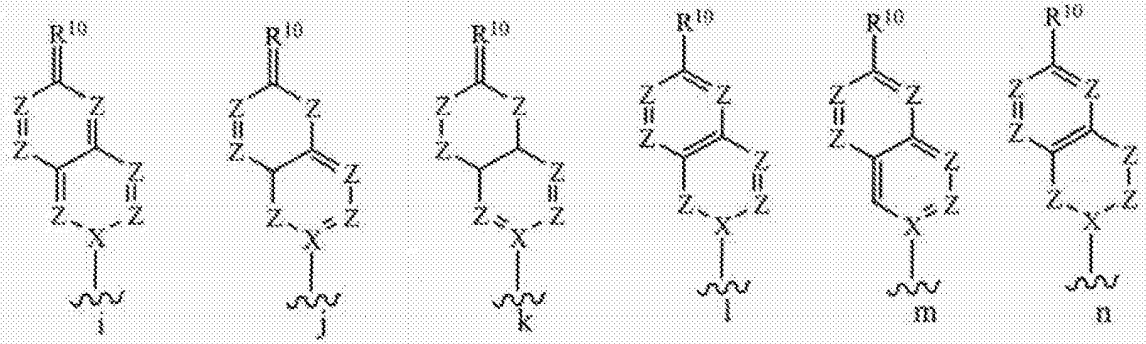
onde, se $R^{10}$ participa de uma ligação pi (ligação dupla), $R^{10}$ é O, S, Se, $NR^{11}$, $NOR^{11}$ ou $NNR^{11}_2$; ou, se $R^{10}$ participa de uma ligação pi (ligação dupla), $R^{10}$ é $OR^{11}$, $SR^{11}$, F, Cl, $R^{10}$ ou $SeR^{10}$; e

linhas pontilhadas (---) indicam uma possível ligação pi ou ligação dupla;

cada R é selecionado independentemente H, $CF_3$, alquila, substituída ou não, alcenila, , substituída ou não, alcinila, substituída ou não, arila, substituída ou não, acila, substituída ou não, cicloalquila, substituída ou não, cicloalcenila, substituída ou não, heteroarila, substituída ou não, heterociclila, substituída ou não, e alquilarila, substituída ou não; ou

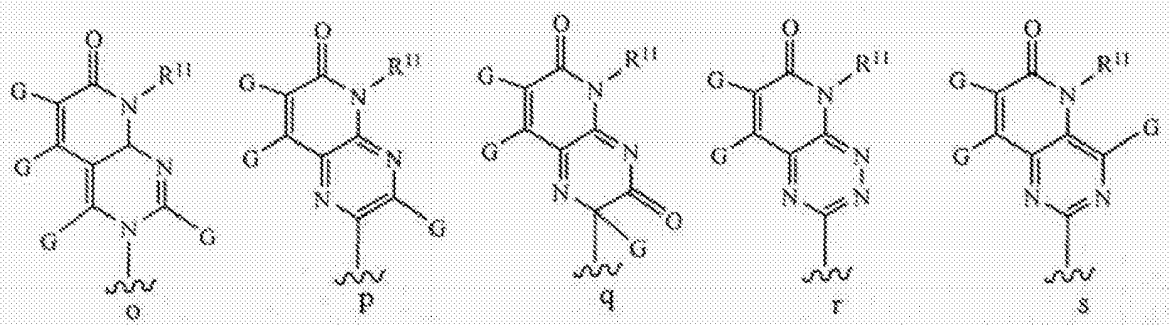
A base pode ser uma estrutura selecionada de um grupo de estruturas d'-n,

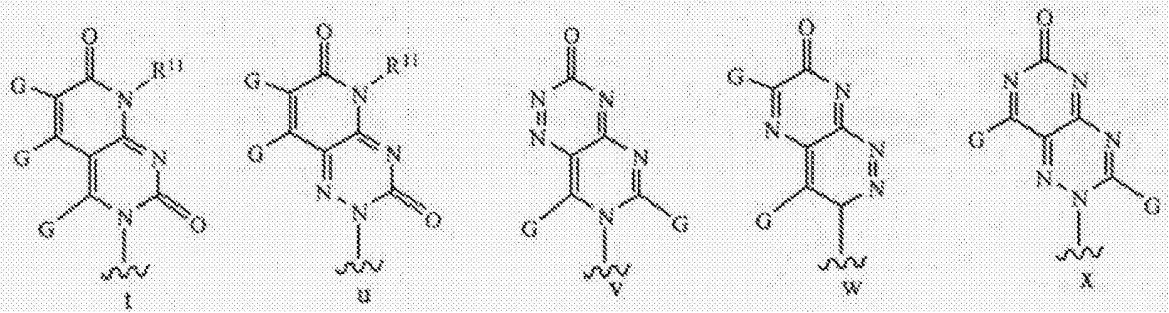


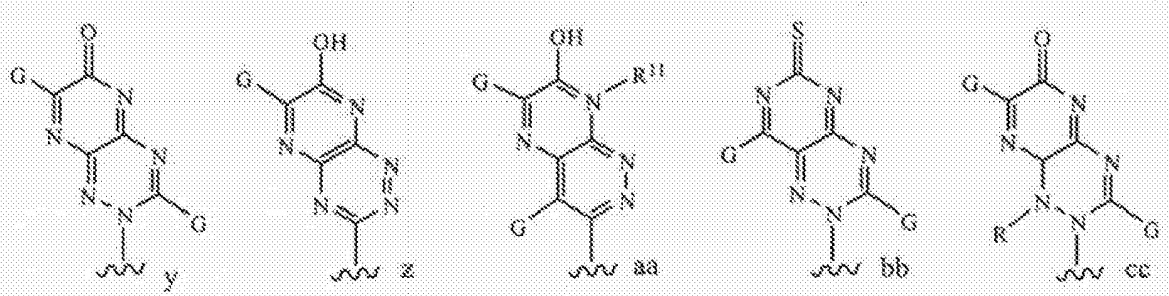



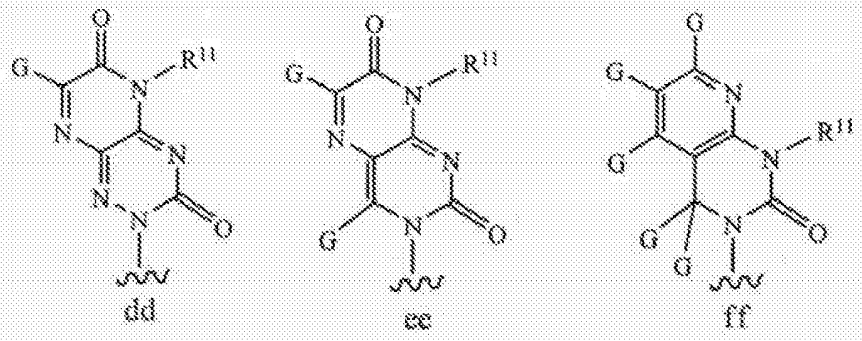

onde Z, X e $R^{10}$ são definidos como na estrutura c';

A base pode ser uma estrutura selecionada de um grupo de estruturas o - ff



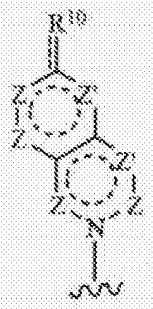





dd ee ff

onde G e R são definidos como na estrutura c';

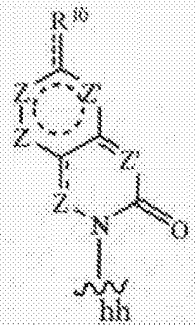
A base pode ser uma estrutura gg,



gg

onde cada Z' é, independentemente, N (se participa de uma ligação pi) ou NR (se não participa de uma ligação pi), e $R^{10}$, $R^{11}$ e Z são definidos como na estrutura c';

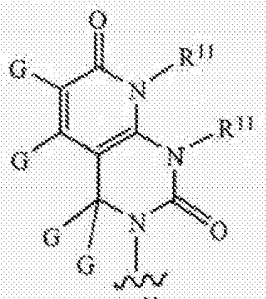
A base pode ser uma estrutura hh,



hh

onde cada Z' é, independentemente N (se participa de uma ligação pi) ou $NR^{11}$ (se não participa de uma ligação pi), e cada Z é, independentemente, CG (se participa de uma ligação pi) ou $>C(G)_2$ (se não participa de uma ligação pi), onde $R^{10}$ e G são definidos como na estrutura c';

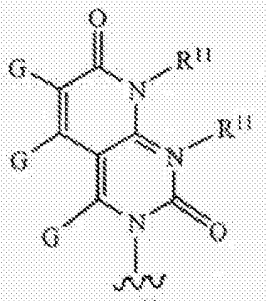
A base pode ser uma estrutura ii,



ii

onde $R^{11}$ e G são definidos como na estrutura c';

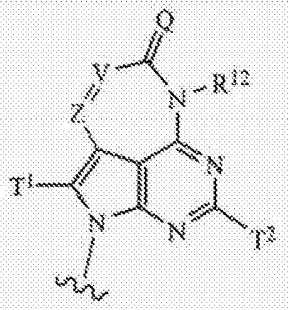
A base pode ser uma estrutura jj,



jj

onde $R^{11}$ e G são definidos como na estrutura c'; ou

A base pode ser uma estrutura kk,



kk

sendo que na estrutura kk:

$R^{12}$ é selecionado do grupo formado por hidrogênio e $C_1$-$C_3$ alquila;

Q está ausente ou é selecionado do grupo formado por O, S e NH, com a condição de que, na ausência de Q, V e NH estejam ambos conectados a um grupamento $CH_2$;

V é selecionado do grupo formado por N e C-G;

Z é selecionado do grupo formado por N e C-G;

G e G' são selecionados independentemente do grupo

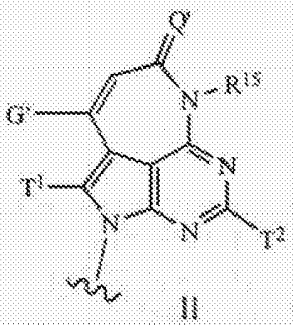
formado por hidrogênio, amino, aminocarbonila, metilamino, dimetilamino, acilamino, alcoxiamino, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, aminocarbonilamino, oxicarbonilamino, $HR^{13}NCHR^{14}C(O)NH-$, azido, ciano, halo, hidroxiamino e hidrazino, onde $R^{13}$ é hidrogênio e $R^{14}$ é uma cadeia lateral de um aminoácido ou onde $R^{13}$ e $R^{14}$ formam, juntos, com um átomo de nitrogênio ligado a um dos grupos e um átomo de carbono ligado ao outro grupo, um grupamento pirrolidinila;

com a condição de que V e Z não sejam idênticos e que Z seja N quando V for C-H;

$T^1$ e $T^2$ são selecionados independentemente do grupo formado por hidrogênio, hidroxila, $C_1$-$C_4$-alcoxi, $C_1$-$C_4$-tioalcoxi, amina, amina substituída e halo; e

W, $W^1$ e $W^2$ são selecionados independentemente do grupo formado por hidrogênio, $C_1$-$C_4$ alquila e uma pró-droga; ou

A base pode ser uma estrutura II,



II

sendo que na estrutura II:

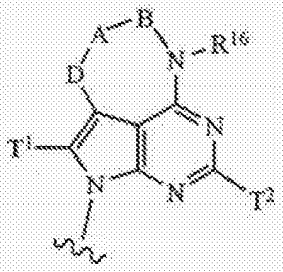
$R^{15}$ é hidrogênio ou $C_1$-$C_3$ alquila;

Q' é selecionado do grupo formado por NH, O e S;

G é selecionado do grupo formado por amino, aminocarbonila, metilamino, dimetilamino, acilamino, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, alcoxiamino, aminocarbonilamino, oxicarbonilamino, $HR_{13}NCHR_{14}C(O)NH-$, azido, ciano, halo, hidroxiamino e hidrazino, onde $R_{13}$ é hidrogênio e $R_{14}$ é uma cadeia lateral

de um aminoácido ou onde $R_{13}$ e $R_{14}$ formam, juntos, com um átomo de nitrogênio ligado a um dos grupos e um átomo de carbono ligado ao outro grupo, um grupamento pirrolidinila; ou

A base pode ser uma estrutura mm,



mm

sendo que na estrutura mm:

A e B são selecionados independentemente do grupo formado por C=Q, NH e metileno, com substituição opcional por um ou dois grupamentos halogênios, com a condição de que A e B não sejam ambos NH;

D é NH, ou -D-A-B- formem, juntos, um grupamento -N=CH-NH-, -(C=Q)-$CH_2$-(C=Q)-, -(C=Q)-NH-(C=Q)-, -(CX')=(CX')-(C=Q)- ou -CH=CH-NH-, onde X' é um halogênio;

cada Q' é selecionado independentemente do grupo formado por O, S e NH;

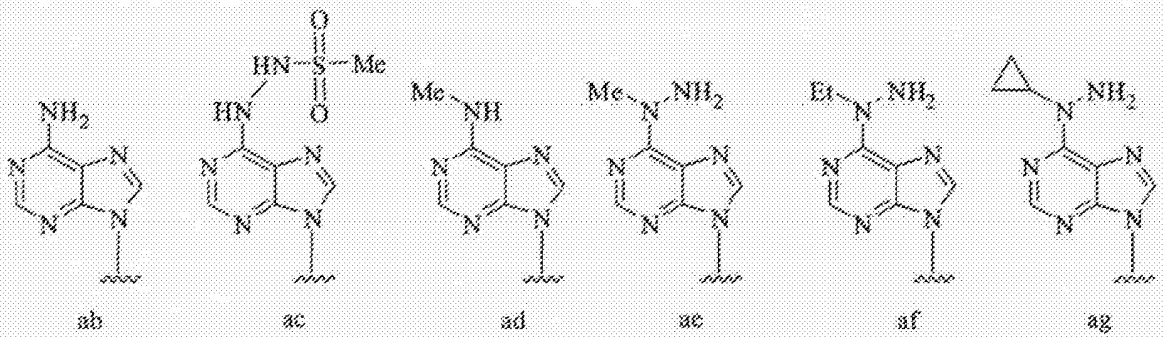
$R^{16}$ é selecionado do grupo formado por hidrogênio e $C_1$-$C_3$ alquila;

$T^1$ e $T^2$ são selecionados independentemente do grupo formado por hidrogênio, hidroxila, $C_1$-$C_4$-alcoxi, $C_1$-$C_4$-ticalcoxi, amina, amina substituída e halo; e

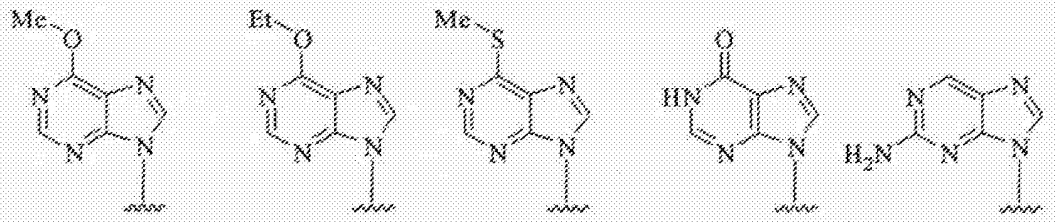
Y é selecionado do grupo formado por uma ligação, O e $CH_2$; e W, $W^1$.

Alternativamente, a base pode ser selecionada dentre as estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al,

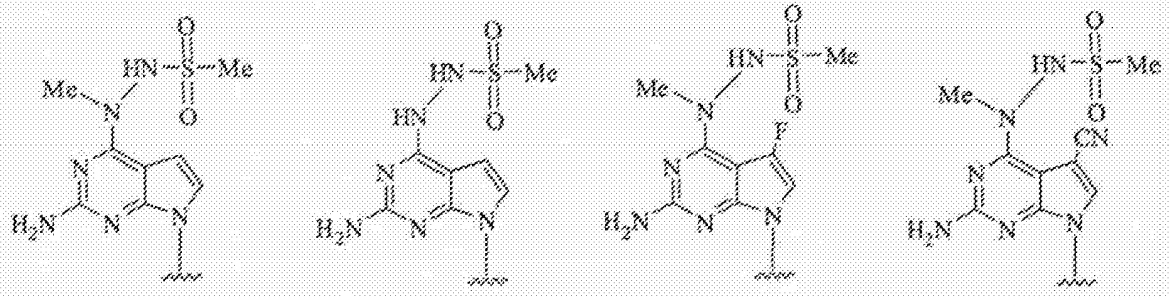
am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk, que são mostradas abaixo.



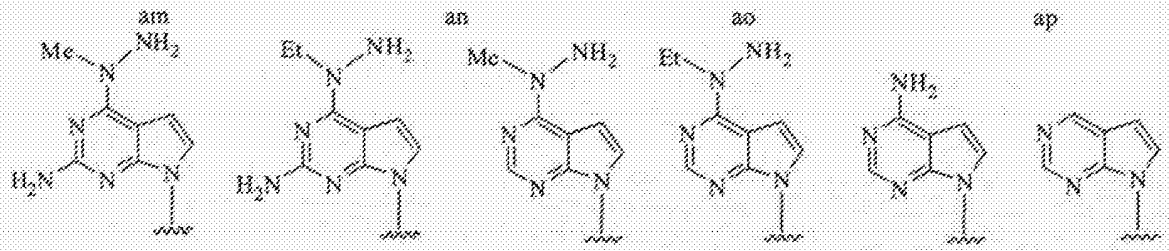
ab ac ad ae af ag



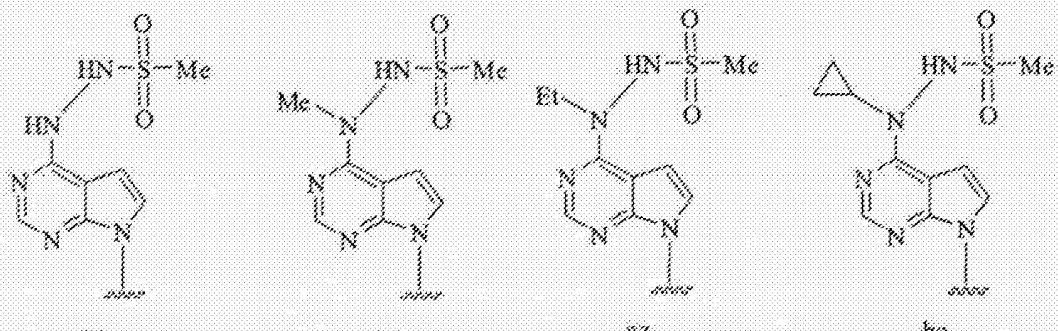
ah ai aj ak al



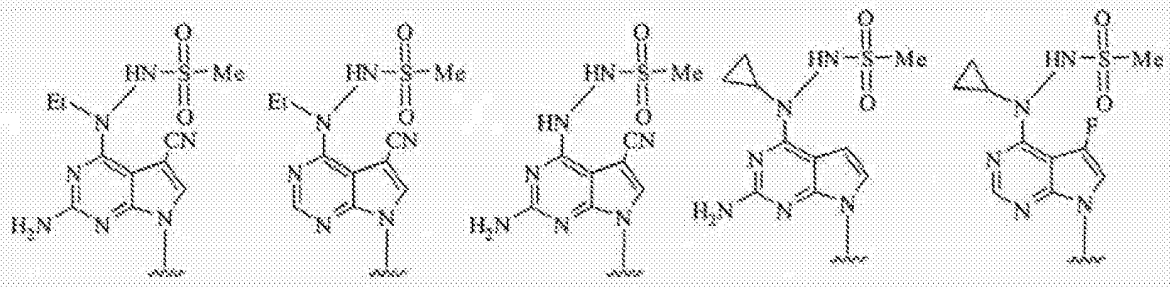
am an ao ap



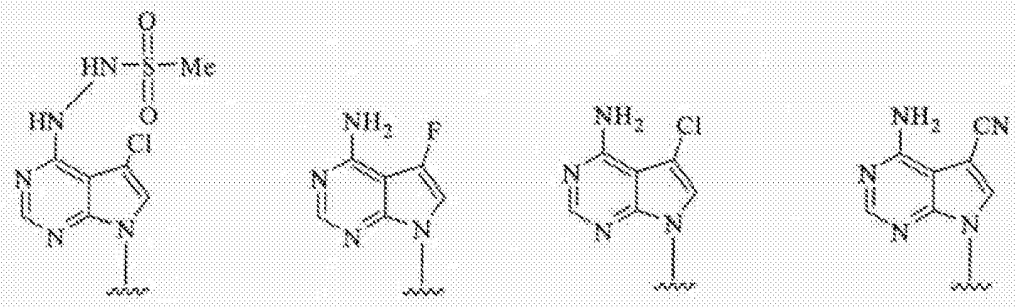
aq ar as at au av



ax ay az ba



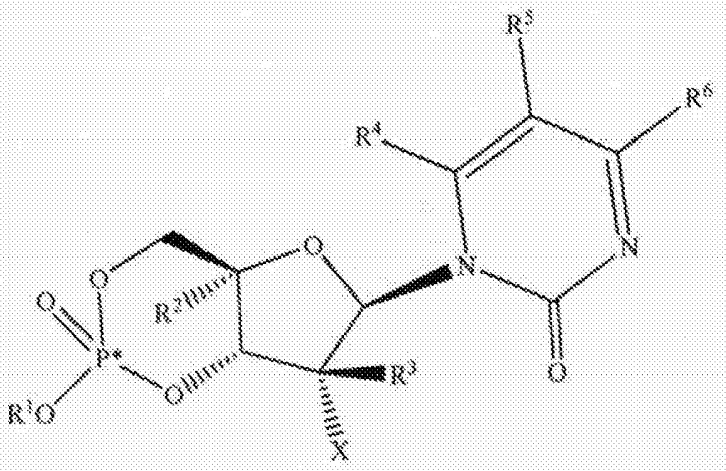
bc bd be bf bg



bh bi bj bk

Como se pode ver na estrutura representada acima pela fórmula I, existem inúmeras maneiras de expressar as diversas configurações e aspectos das configurações da presente invenção. Como se verá adiante, os inventores revelaram diversas configurações, cada uma das quais com diversos aspectos, baseados na identidade da base purina ou pirimidina modificada. Tais revelações não pretendem declarar, implícita ou explicitamente, que as diversas conformações são independentes ou distintas, nem devem ser interpretadas como tal. Em vez disso, o objetivo é transmitir informações de modo que se possa compreender plenamente todo o escopo da presente invenção. Outrossim, as seguintes configurações e aspectos das mesmas não deverão ser consideradas limitantes do escopo da invenção, conforme apresentado na fórmula I.

Uma primeira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-1:



I-1

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_3^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2$, R', $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), $CH_3$, vinil, alcoxi inferior, incluindo $OCH_3$, $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada (i.é, $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, etinil alcino (com substituição opcional) ou halogênio, (incluindo F, Cl, Br ou I);

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, F ou CN;

(d) X é H, OH, F, OMe, halogênio, $NH_2$ ou $N_3$; e

(e) $R^4$, $R^5$, $R^6$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_3$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma primeira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula **I-1**:

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_3$-$C_6$, alcinila inferior de $C_3$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila

inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$; e

(e) $R^4$, $R^5$, $R^6$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma segunda configuração da invenção refere-se a um

composto representado pela fórmula I-1,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, Cl, OH, $OCH_3$, $CH_3$, $CH_{3-q}X_q$, onde X é F, Cl, Br ou I e q é 1 a 3, vinil, $CO_2H$, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$; e

(f) $R^6$ é um dentre OH, $OCH_3$, $NH_2$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, OC(O)($C_{1-20}$ alquila), incluindo, entre outros, $OC(O)(CH_2)_sCH_3$, NHC(O)($C_{1-20}$ alkyl), incluindo, entre outros, $NHC(O)(CH_2)_sCH_3$, $N(C(O)(CH_2)_sCH_3)_2$, que inclui, entre outros, $N(C(O)(CH_2)_sCH_3)_2$, onde s é um número inteiro dentre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18

e 19;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-1,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior

hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, Cl, OH, $OCH_3$, $CH_3$, $CH_{3-q}X_q$, onde X é F, Cl, Br ou I e q é 1 a 3, vinil, $CO_2H$, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$; e

(f) $R^6$ é selecionado dentre OH, $OCH_3$, $NH_2$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, OC(O)(C1-20 alquila), incluindo, entre outros, $OC(O)(CH_2)_sCH_2(CH_3))_sCH_3N(C(O)(CH_2)_sCH_3)_2$, que inclui, entre outros, $N(C(O)(CH_2)_sCH_3)_2$, onde s é um número inteiro dentre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma quarta configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-1,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada,

cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_3NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$;

(d) X é F;

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, Cl, OH, $OCH_3$, $CH_3$, $CH_{3-q}X_q$, onde X é F, Cl, Br ou I e q é 1 a 3, vinil, $CO_2H$, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$; e

(f) $R^6$ é selecionado dentre OH, $OCH_3$, $NH_2$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_3$, NR'$_2$, OC(O)(C1-20 alquila), incluindo, entre outros, $OC(O)(CH_2)_sCH_3$, NHC(O)(C1-20 alquila$_2$)$_s$$CH_3N(C(O)(CH_2)_sCH_3)_2$, que inclui, entre outros, $N(C(O)(CH_2)_sCH_3)_2$, onde s é um número inteiro dentre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída

ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um quinto aspecto da primeira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-1:

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, $CH_3$, $CH_{3-q}F_q$, onde q é um número de 1 a 3, vinil, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$; e

(f) $R^6$ é selecionado dentre -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(C(O)CH_3)_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um sexto aspecto da primeira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-1:

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, arilalquila inferior ou arila, que inclui, entre outros, fenila ou naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com no mínimo um dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, alquila inferior, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$ ou alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N)CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, $CH_3$, $CH_{3-q}F_q$, onde q é um número de 1 a 3, vinil, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$; e

(f) $R^6$ é selecionado dentre -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(C(O)CH_3)_2$,

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um sétimo aspecto da primeira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-1,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, arilalquila inferior ou arila, que inclui, entre outros, fenila ou naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com pelo menos um dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$ ou alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$;

(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

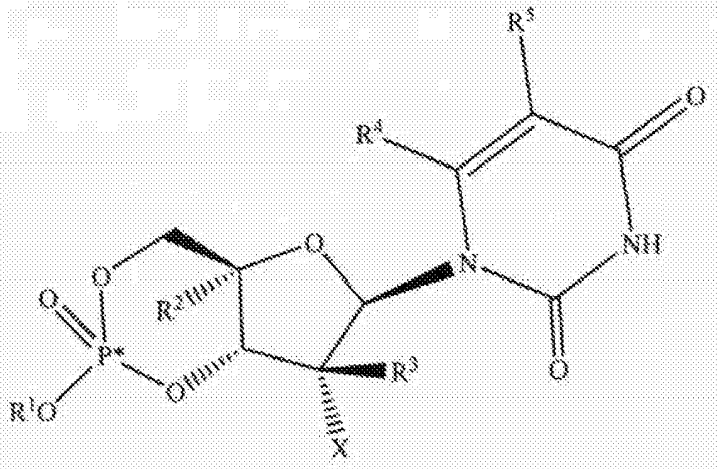
(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, $CH_3$, $CH_{3-q}F_q$, onde q é um número de 1 a 3, vinil, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$; e

(f) $R^6$ é selecionado dentre -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(C(O)CH_3)_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma segunda configuração da presente invenção refere-se a um composto com a fórmula I, em que a base é uma estrutura representada pela fórmula **b** mostrada acima e onde $R^1$, $R^2$, $R^3$, X, Y, $R^4$ e $R^5$ são definidos acima na seção Resumo da invenção.

Um primeiro aspecto da segunda configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-2,



I-2

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_3$-$C_6$, alcinila inferior de $C_3$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_3$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$; e

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I,

OH, OR', SH, SR', $NH_6$, NHR', $NR'_2$, NHR', $NR'_2^*$, $NR'_3^*$, heterociclo alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alquila inferior, alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2CONHR'$, $CONHR'_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^*$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^*$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O segundo aspecto da segunda configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-2,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^*$, $NR'_3^*$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_3$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou

$CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$; e

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, Cl, OH, $OCH_3$, $CH_3$, $CH_{3-q}X_q$, onde X é F, Cl, Br ou I e q é 1 a 3, vinil, $CO_2H$, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O terceiro aspecto da segunda configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-2,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH,

OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$; e

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, Cl, OH, $OCH_3$, $CH_3$, $CH_{3-q}X_q$, onde X é F, Cl, Br ou I e q é 1 a 3, vinil, $CO_2H$, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um quarto aspecto da segunda configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-2,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$;

(d) X é F; e

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, Cl, OH, $OCH_3$, $CH_3$, $CH_{3-q}X_q$, onde X é F, Cl, Br ou I e q é 1 a 3, vinil, $CO_2H$, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em NR'$_2$ ou NHR'$_2^+$ são formados por um ou mais

átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um quinto aspecto da segunda configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula **I-2**,

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2$, R', $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N)CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F; e

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, $CH_3$, $CH_{3-q}F_q$, onde q é um número de 1 a 3, vinil, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um sexto aspecto da segunda configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula **I-2**,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, arilalquila inferior ou arila, que inclui, entre outros, fenila ou naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com pelo menos um dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$ ou alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N)CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F; e

(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, $CH_3$, $CH_{3-q}F_q$, onde q é um número de 1 a 3, vinil, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um sétimo aspecto da segunda configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-2,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, arilalquila inferior ou arila, que inclui, entre outros, fenila ou naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$ ou alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$;

(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F; e

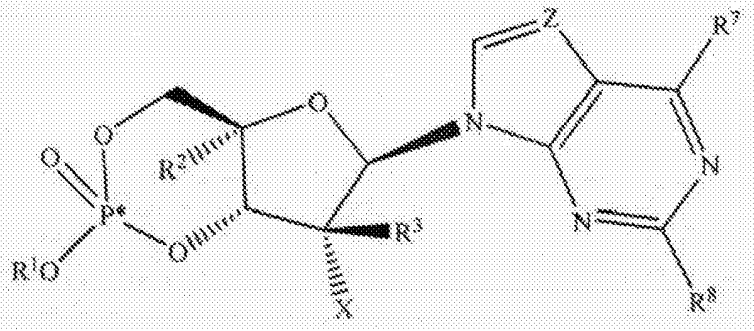
(e) $R^4$ e $R^5$ são, independentemente, H, F, $CH_3$, $CH_{3-q}F_q$, onde q é um número de 1 a 3, vinil, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ ou $CON(CH_3)_2$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída

ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma estrutura representada pela fórmula c acima.

O primeiro aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,



I-3

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo,

alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

(e) $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, or $CH=CHCO_2R'$;

(f) Z é N ou $CR^9$; e

(g) $R^9$é H, halogênio (incluindo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NO_2$ alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$,

alcinila inferior $C_2$-$C_6$, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) o $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um segundo aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou naftila pode ser substituídas por um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, heterociclo, alquila inferior. halogenado (F, Cl, Br, I), alcenila inferior halogenada de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

(e) $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(f) Z é N ou $CR^9$; e

(g) $R^9$ é H, F, OH, OR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I);

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos

formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um terceiro aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,

onde

(1) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou naftila pode ser substituídas por um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, heterociclo, alquila inferior. halogenado (F, Cl, Br, I), alcenila inferior halogenada de $C_3$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_3$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$;

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

(e) $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_3$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior

halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_3$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(f) Z é N ou $CR^9$; e

(g) $R^9$ é H, F, OH, OR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I);

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um quarto aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que fenila ou naftila podem ser substituídas por um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, heterociclo, alquila inferior, halogenado (F, Cl, Br, I), halogenado (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi

inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$, onde R' é uma alquila, cicloalquila, alcenila, alcinila ou alcoxialquila, substituídas ou não, incluindo, entre outras, $C_{1-10}$ alquila, $C_{3-7}$ cicloalquila, $C_{2-10}$ alcenila, $C_{2-10}$ alcinila ou $C_{1-10}$ alcoxialquila;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$;

(d) X é F;

(e) $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(f) Z é N ou $CR^9$; e

(g) $R^9$ é H, F, OH, OR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I);

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não,

em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' incluí um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um quinto aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que fenila ou naftila podem ser substituídas por um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, heterociclo, alquila inferior, halogenado (F, Cl, Br, I), halogenado (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_3$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$, onde R' é uma alquila, cicloalquila, alcenila, alcinila ou alcoxialquila, substituídas ou não, incluindo, entre outras, $C_{1-10}$ alquila, $C_{3-7}$ cicloalquila, $C_{2-10}$ alcenila, $C_{2-10}$ alcinila ou $C_{1-10}$ alcoxialquila;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

(e) $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(f) Z é N ou $CR^9$; e

(g) $R^9$ é H, F, OH, OR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I);

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um sexto aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,

onde

(a) $R^1$ é H, heterociclo, alquila inferior, arilalquia

inferior ou arila, incluindo, entre outros, fenila e naftila, sendo que a fenila ou naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, onde R' é uma alquila, cicloalquila, alcenila, alcinila ou alcoxialquila, incluindo, entre outros, $C_{1-10}$ alquila, $C_{3-7}$ cicloalquila, $C_{2-10}$ alcenila, $C_{2-10}$ alcinila ou $C_{1-10}$ alcoxialquila;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N)CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

(e) $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(f) Z é N ou $CR^9$; e

(g) $R^9$ é H, F, OH, OR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I);

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila,

substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um sétimo aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula **I-3**,

onde

(a) $R^1$ é H, heterociclo, alquila inferior, arilaquila inferior ou arila, incluindo, entre outros, fenila e naftila, sendo que a fenila ou naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, onde R' é uma alquila, cicloalquila, alcenila, alcinila ou alcoxialquila, substituída ou não, incluindo, entre outros, $C_{1-10}$ alquila, $C_{3-7}$ cicloalquila, $C_{2-10}$ alcenila, $C_{2-10}$ alcinila ou $C_{1-10}$ alcoxialquila;

(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

(e) $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de

$C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(f) Z é N ou $CR^9$; e

(g) $R^9$ é H, F, OH, OR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I);

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2$* são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3$*, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um oitavo aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,

onde

(a) $R^1$ é H, heterociclo, alquila inferior, arilaquila inferior ou arila, incluindo, entre outros, fenila e naftila, sendo que a fenila ou naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, onde R' é uma alquila, cicloalquila, alcenila, alcinila ou

alcoxialquila, substituída ou não, incluindo, entre outros, $C_{1-10}$ alquila, $C_{3-7}$ cicloalquila, $C_{2-10}$ alcenila, $C_{2-10}$ alcinila ou $C_{1-10}$ alcoxialquila;

(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

(e) $R^7$ é OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, e $R^8$ é $NH_2$;

(f) Z é N; e

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um nono aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,

onde

(a) $R^1$ é H ou uma aquila inferior;

(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

(e) $R^7$ é OR', como alcoxi, ariloxi, benziloxi, ariloxi substituído e benziloxi substituído, e $R^8$ é $NH_2$;

(f) Z é N; e

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_3$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um décimo aspecto da terceira configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-3,

onde

(a) $R^1$ é H, heterociclo, alquila inferior, arilaquila inferior ou arila, incluindo, entre outros, fenila e naftila, sendo que a fenila ou naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, onde R' é uma alquila, cicloalquila, alcenila, alcinila ou alcoxialquila, substituída ou não, incluindo, entre outros, $C_{1-10}$ alquila, $C_{3-7}$ cicloalquila, $C_{2-10}$ alcenila, $C_{2-10}$ alcinila ou $C_{1-10}$ alcoxialquila;

(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$;

(d) X é F;

(e) $R^7$ é NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$ ou $NR'_3^+$ e $R^8$ é $NH_2$;

(f) Z é N; e

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um décimo primeiro aspecto da terceira configuração refere-se a um composto representado pela fórmulaI-3, onde (a) $R^1$ é $CH_3$ ou $^iPr$; (b) $R^2$ é H; (c) $R^3$ é $CH_3$; (d) X é F; (e) $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, OH, $OCH_3$, SH, $SCH_3$, $NH_3$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NR'_2$, $CH_3$, $CH_{3-q}X_q$, onde X é F, Cl, Br ou I, e q é um número de 1 a 3, vinil, $CO_2H$, $CO_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$ ou OR', como, por exemplo, OMe, OEt, OBn, e (f) Z é N; onde R' é uma alquila com substituição opcional, uma cicloalquila com substituição opcional, uma alcinila com substituição opcional, uma alcenila com substituição opcional ou uma acila com substituição opcional, uma alcoxialcila com substituição opcional, onde, quando $NR'_2$, cada R' contém pelo menos um átomo de carbono independente dos outros ou ligado de modo a formar um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono, e quando $NR'_3^+$, cada R' contém pelo menos um átomo de carbono independente dos outros ou ligado de modo a formar um

heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Um décimo segundo aspecto da terceira configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I-3, onde (a) $R^1$ é $CH_3$ ou $^iPr$; (b) $R^2$ é H; (c) $R^3$ é $CH_3$; (d) X é F; (e) $R^7$ é $-N(-CH_2CH_2CH_2-)$ (azetidina-1-il); e $R^8$ é $NH_2$; e (f) Z é N.

Um décimo terceiro aspecto da terceira configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I, onde (a) $R^1$ é $CH_3$ ou $^iPr$; (b) $R^2$ é H; (c) $R^3$ é $CH_3$; (d) X é F; (e) $R^7$ é OEt e $R^8$ é $NH_2$; e (f) Z é N.

Um décimo quarto aspecto da terceira configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I-3, onde (a) $R^1$ é $CH_3$ ou $^iPr$; (b) $R^2$ é H; (c) $R^3$ é $CH_3$; (d) X é F; (e) $R^7$ é OEt e $R^8$ é $NH_2$; e (f) Z é N.

Um décimo quinto aspecto da terceira configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I-3, onde (a) $R^1$ é $CH_3$; (b) $R^2$ é H; (c) $R^3$ é $CH_3$; (d) X é F; (e) $R^7$ é $-N(-CH_2CH_2CH_2-)$ (azetidina-1-il); e $R^8$ é $NH_2$; e (f) Z é N.

Um décimo sexto aspecto da terceira configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I-3, onde (a) $R^1$ é $CH_3$; (b) $R^2$ é H; (c) $R^3$ é $CH_3$; (d) X é F; (e) $R^7$ é OEt e $R^8$ é $NH_2$; e (f) Z é N.

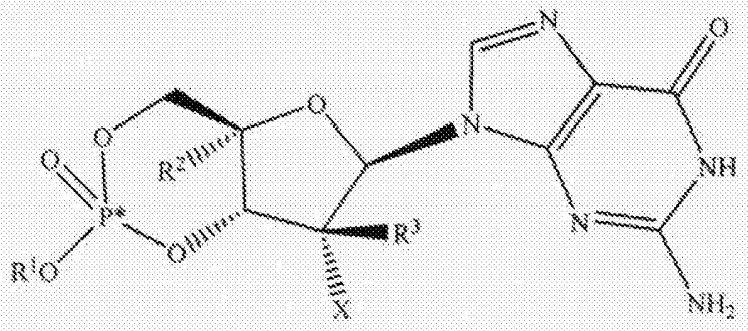
Um décimo sétimo aspecto da terceira configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I-3, onde (a) $R^1$ é $^iPr$; (b) $R^2$ é H; (c) $R^3$ é $CH_3$; (d) X é F; (e) $R^7$ é OEt e $R^8$ é $NH_2$; e (f) Z é N.

Um enésimo aspecto da terceira configuração refere-se ao composto conforme exemplificado abaixo.

Uma quarta configuração da presente invenção refere-se a um composto com a fórmula I, em que a base é uma

estrutura representada pela fórmula d mostrada acima e onde $R^1$, $R^2$, $R^3$, X e Y são definidos acima na seção Resumo da invenção.

Um primeiro aspecto da quarta configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula **I-4**,



**I-4**

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de C2-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O segundo aspecto da quarta configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-4,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-

(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O terceiro aspecto da quarta configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-4,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi

inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O quarto aspecto da quarta configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-4,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo,

alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O quinto aspecto da quarta configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-4,

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada,

cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_3$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2$, R', $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N)CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em NR'$_2$ ou NHR'$_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada NR'$_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O sexto aspecto da quarta configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-4,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, alquilarila inferior ou arila, incluindo, entre outros, fenila e naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, onde R' é uma alquila, cicloalquila, alcenila, alcinila ou alcoxialquila, podendo incluir, entre outros, $C_{1-10}$ alquila, $C_{3-7}$cicloalquila, $C_{2-10}$ alcenila, $C_{2-10}$alcinila ou $C_{1-10}$ alcoxialquila;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N)CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em NR'$_2$ ou NHR'$_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada NR'$_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O sétimo aspecto da quarta configuração da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I-4,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, alquilarila inferior ou arila, incluindo, entre outros, fenila e naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, onde R' é uma alquila, cicloalquila, alcenila, alcinila ou alcoxialquila, podendo incluir, entre outros, $C_{1-10}$ alquila, $C_{3-7}$ cicloalquila, $C_{3-10}$ alcenila, $C_{2-10}$alcinila ou $C_{1-10}$ alcoxialquila;

(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em NR'$_2$ ou NHR'$_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada NR'$_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma quinta configuração da presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff,

gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm mostradas acima e onde $R^1$, $R^2$, $R^3$, X e Y são definidas acima na seção Resumo da invenção.

O primeiro aspecto da quinta configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila,

substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O segundo aspecto da quinta configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_3^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, $OCH_2CH_3$, hidroxila alquila inferior, i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo

hidroxila metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O terceiro aspecto da quinta configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila

inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_3$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada, i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxila metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O quarto aspecto da quinta configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que fenila ou naftila podem ser substituídas por um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_3$-$C_6$, alcinila inferior de $C_3$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_3$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_3$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2$, R', $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$ $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em NR'$_2$ ou NHR'$_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada NR'$_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de

carbono.

O quinto aspecto da quinta configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em NR'$_2$ ou NHR'$_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos

para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O sexto aspecto da quinta configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, arilalquila inferior ou arila, que inclui, entre outros, fenila ou naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$ ou alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N)CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de

carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O sétimo aspecto da quinta configuração refere-se a um composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, arilalquila inferior ou arila, que inclui, entre outros, fenila ou naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$ ou alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$;

(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos

formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma sexta configuração da presente invenção refere-se ao composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk mostradas acima, onde $R^1$, $R^2$, $R^3$, X e Y são definidos acima na seção Resumo da invenção.

O primeiro aspecto da sexta configuração da presente invenção refere-se ao composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_3$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2$, R', $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, $OCH_2$, alquila inferior

hidroxilada; i.é., $(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterocíclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterocíclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O segundo aspecto da sexta configuração da presente invenção refere-se ao composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br,

I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada; i.é., $(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$ ou F; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O terceiro aspecto da sexta configuração da presente invenção refere-se ao composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au,

ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk mostradas acima.

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, vinil, alcoxi inferior, incluindo $OCH_3$, $OCH_2$, alquila inferior hidroxilada; i.é., $(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2$2, $_{CH}$2$_{NHCH}$3, $_{CH}$2$_{N(CH}$3$_)$2, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$; e

(d) X é H, OH, F, OMe, $NH_2$ ou $N_3$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em NR'$_2$ ou NHR'$_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de

carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O quarto aspecto da sexta configuração da presente invenção refere-se ao composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2$, R', $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, alquila inferior, ciano (CN), vinil, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, $OCH_2CH_3$, alquila inferior hidroxilada; i.é., $(CH_2)_pOH$, onde p é 1 -6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_3$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O quinto aspecto da sexta configuração refere-se ao composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outras, fenila ou naftila, em que a fenila ou a naftila podem ser substituídas com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila halogenada (F, Cl, Br, I) alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$ (p. ex. C≡CH), alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br,

I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I;

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_3$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O sexto aspecto da sexta configuração da presente invenção refere-se ao composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, arilalquila inferior ou arila, que inclui, entre outros, fenila ou naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', $NR'_2$,

$NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$ ou alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$;

(b) $R^2$ é H, $-CH_3$, ciano (CN), vinil, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$, $CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br ou I

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

O sétimo aspecto da sexta configuração refere-se ao composto representado pela fórmula I, em que a base é uma das estruturas ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk mostradas acima,

onde

(a) $R^1$ é H, alquila inferior, arilalquila inferior ou arila, que inclui, entre outros, fenila ou naftila, sendo que a fenila ou naftila pode ser substituída com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, $NHR'_2^+$, $NR'_3^+$, heterociclo, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$ ou

alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$;

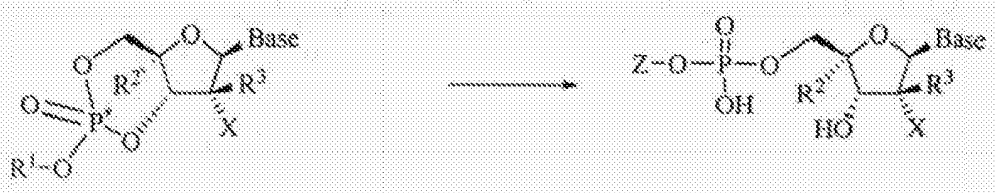
(b) $R^2$ é H;

(c) $R^3$ é $CH_3$; e

(d) X é F;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

Uma sétima configuração da presente invenção refere-se ao composto representado pela fórmula I' e seus estereoisômeros, sais, sais utilizáveis para aplicações farmacêuticas, hidratos, solvatos, formas cristalinas ou metabólitos do mesmo, obtidos por hidrólise do composto representado pela fórmula I seguido de fosforilação do produto da hidrólise do composto de fórmula I':




I I'

onde

Z é R', HO-P(=O)(HO)-O-P(=O)(OH)- ou HO-P(=O)(HO)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-

$R^7$ é definido anteriormente.

**POSOLOGIA, ADMINISTRAÇÃO E USO**

Uma oitava configuração da presente invenção refere-se à composição para tratamento de quaisquer dos agentes antivirais aqui revelados, sendo que tal composição inclui um meio farmaceuticamente aceitável, selecionado dentre um excipiente, um veículo, um diluente ou meio equivalente e um composto, que pode incluir os respectivos sais (formados por adição de ácido ou base), hidratos, solvatos e formas cristalinas que possam ser obtidas, representadas pela fórmula I.

Contempla-se a possibilidade de que a formulação da oitava configuração contenha qualquer um dos compostos contemplados em qualquer aspecto da primeira, segunda, terceira, quarta, quinta, sexta ou sétima configuração, quer isoladamente, quer em associação com outros compostos da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em diversos tipos de formas e veículos para administração oral, que pode ser feita na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura ou mole, soluções, emulsões, xaropes ou suspensões. Os compostos da presente invenção são eficazes quando administrados na forma de supositório, assim como por outras vias de administração. A forma de administração mais conveniente geralmente é a oral, por meio de um esquema posológico diário conveniente, que pode ser ajustado de acordo com a gravidade da doença e a resposta do paciente aos medicamentos antivirais.

Um ou mais compostos da presente invenção e os

respectivos sais com aplicação farmacêutica poderão ser incluídos em formulações farmacêuticas com doses unitárias, junto com um ou mais excipientes, veículos ou diluentes convencionais. As composições farmacêuticas e formas de administração de dose unitária podem consistir em ingredientes convencionais, utilizados em proporções convencionais, com ou sem adição de outros compostos ativos, e as formas de dose unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo, de acordo com o intervalo de dose que se pretenda administrar. As composições farmacêuticas podem ser administradas em formas sólidas, como comprimidos, cápsulas preenchidas, semissólidos, pós, formulações de liberação prolongada ou líquidos como, por exemplo, suspensões, emulsões ou cápsulas preenchidas para uso oral, ou ainda na forma de supositórios para administração vaginal ou retal. Uma preparação típica contém de cerca de 5% a cerca de 95% do composto ou compostos ativos (p/p). Os termos "preparação" e "forma farmacêutica" pretendem incluir tanto formulações sólidas como líquidas do composto ativo, e os versados na técnica apreciarão que um ingrediente ativo pode estar presente em diversas preparações, dependendo da dose desejada e dos parâmetros farmacocinéticos.

O termo "excipiente" significa, quando utilizado no presente documento, um composto empregado para preparar uma composição farmacêutica e que é geralmente seguro, não tóxico e que não produza efeitos indesejados, quer biológicos, quer de outra natureza, e inclui excipientes aceitáveis para uso veterinário e para uso farmacêutico em humanos. Os compostos da presente invenção podem ser

administrados isoladamente, mas geralmente são administrados em misturas contendo um ou mais excipientes, diluentes ou veículos farmacêuticos adequados para a rota de administração pretendida e as práticas farmacêuticas padrão.

Um "sal adequado para uso farmacêutico" que contém o ingrediente ativo pode também conferir propriedades farmacocinéticas desejáveis ao ingrediente ativo, que não estariam presentes em outras formas que não sais e que podem até influenciar positivamente a farmacodinâmica do composto em relação a seus efeitos terapêuticos sobre o corpo. A frase "sal adequado para uso farmacêutico" de um composto significa, quando aqui utilizada, um sal é farmaceuticamente aceitável e possui a atividade farmacológica desejada do composto original. São exemplos de tais sais: (1) sais de adição ácidos, com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e afins; ou com ácidos orgânicos como o ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido lático, ácido malônico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanessulfônico, ácido etanessulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanessulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenessulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido laurilsulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido salicílico, ácido mucônico e afins; ou (2) sais de adição básicos, formados com as bases conjugadas de qualquer um dos ácidos inorgânicos descritos

acima, onde as bases conjugadas incluem um componente catiônico selecionado dentre $Na^+$, $K^+$, $Mg^{2+}$, $Ca^{2+}$, $NH_gR'''_{4-g}^+$, onde $R'''$ é uma $C_{1-3}$ alquila e g é um número dentre 0, 1, 2, 3 ou 4. Cabe salientar que todas as referências a sais adequados para uso farmacêutico, incluem formas de adição a solventes (solvatos) e cristalinas (polimórficos) do sal de adição em questão, conforme aqui definido.

As preparações sólidas incluem, por exemplo, pós, comprimidos, cápsulas, supositórios e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode conter uma ou mais substâncias que agem como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes suspensores, ligantes, conservantes, agentes de desintegração do comprimido ou material de encapsulamento. Em pós, o veículo geralmente consiste em um sólido dividido finamente, misturado ao componente ativo, também dividido em pequenas partículas sólidas. Em comprimidos, o componente ativo geralmente é misturado em proporções adequadas a veículo de capacidade de ligação adequada e compactado até atingir o tamanho e a forma desejados. Os veículos adequados incluem, entre outros, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e afins. Além do componente ativo, as preparações sólidas podem conter colorantes, flavorizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes naturais ou artificiais, dispersantes, espessantes, solubilizantes e afins. São apresentados exemplos de formulações sólidas a título exemplificativo em

EP 0524579; US 6,635,278; US 2007/0099902; US 7,060,294; US 2006/0188570; US 2007/0077295; US 2004/0224917; US 7,462,608; US 2006/0057196; US 6,267,985; US 6,294,192; US 6,569,463; US 6,923,988; US 2006/0034937; US 6,383,471; US 6,395,300; US 6,645,528; US 6,932,983; US 2002/0142050; US 2005/0048116; US 2005/0058710; US 2007/0026073; US 2007/0059360; e US 2008/0014228,que estão todas incorporadas para referência.

As formulações líquidas adequadas para administração por via oral incluem emulsões, xaropes, elixires e suspensões aquosas, que também incluem preparações sólidas preparadas para conversão em líquido logo antes do uso. Exemplos de formulação líquida estão exemplificadas nas patentes americanas de n°s. 3,994,974; 5,695,784; e 6,977,257. As emulsões podem ser preparadas em soluções como, por exemplo, propileno aquoso ou soluções de glicol, ou podem conter agentes emulsificadores como lecitina, monooleato de sorbitan ou acácia. As suspensões aquosas podem ser preparadas dispersando-se o componente ativo dividido em pequenos fragmentos em água contendo materiais viscosos, tais como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e outros agentes suspensores bem conhecidos.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração na forma de supositórios. Inicialmente, Uma cera de baixo ponto de fusão (p. ex. uma mistura de glicerídios de ácidos graxos ou manteiga de cacau) é derretida; em seguida, o componente ativo e disperso de forma homogênea (p.ex. por mistura). Em seguida, a mistura derretida é entornada em moldes de tamanho conveniente,

deixada esfriar e solidificar.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração por via vaginal. A técnica descreve pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas e sprays contendo tais veículos, que a técnica descreve como adequados, além do ingrediente ativo

As formulações adequados e os veículos, diluentes e excipientes farmacêuticos são descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* **1995**, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19º edição, Easton, Pennsylvania, que é aqui incluído para referência. Um cientista hábil em formular pode modificar as formulações dentro dos limites da especificação pra criar diversas formulações para rotas específicas de administração, sem comprometer a estabilidade ou a atividade terapêutica das composições da presente invenção.

A modificação dos compostos atuais para, por exemplo, torná-los mais solúveis em água ou outros veículos pode ser realizada facilmente por meio de pequenas modificações (p. ex. formulação de sal), que são bem conhecidas por indivíduos medianamente versados na técnica. Também está no nível mediano da técnica a modificação da via de administração e do esquema posológico de um determinando composto para modificar a farmacocinética do composto em questão de forma a maximizar o benefício ao paciente.

Além disso, o composto de fórmula I pode ser formulado de maneira independente e conjunto com lipossomos ou micelas. Quanto aos lipossomos, contempla-se a possibilidade de que os compostos purificados podem ser formulados da maneira descrita nas patentes. 5,013,556;

5,213,804; 5,225,212; 5,891,468;6,224,903; 6,180,134; 5,192,549; 5,316,771; 4,797,285; 5,376,380; 6,060,080; 6,132,763; 6,653,455; 6,680,068; 7,060,689; 7,070,801; 5,077,057; 5,277,914; 5,549,910; 5,567,434; 5,077,056; 5,154,930; 5,736,155; 5,827,533; 5,882,679; 6,143,321; 6,200,598; 6,296,870; 6,726,925; e 6,214,375 dos EUA, que são aqui incluídas para referência. Quanto às micelas, contempla-se a possibilidade de que os compostos purificados podem ser formulados da maneira descrita nas patentes n°s. 5,145,684 e 5,091,188, dos EUA, que são aqui incluídas para referência.

Uma nona configuração da presente invenção refere-se à utilização do composto representado pela fórmula I na fabricação de medicamentos para tratamento que qualquer afecção decorrente de infecção por um dos seguintes agentes virais: vírus da hepatite C, vírus do oeste do Nilo, vírus da febre amarela, vírus da dengue, rinovírus, poliovírus, vírus da hepatite A, vírus da diarreia viral bovina e vírus da encefalite japonesa.

O termo "medicamento" significa uma substância utilizada em um método de tratamento e/ou profilaxia em um sujeito que necessite das mesmas, em que a substância inclui, entre outras, uma composição, formulação, forma posológica e afins, incluindo o composto de fórmula I. Contempla-se que o composto de fórmula I ou a utilização do referido composto na fabricação de medicamentos para tratamento de qualquer uma das doenças virais aqui descritas poderá incluir qualquer um dos compostos contemplados em qualquer um dos aspectos da primeira, segunda, terceira, quarta, quinta, sexta ou sétima

configuração ou os compostos explicitamente citados como exemplo, quer isoladamente, quer em associações com outros compostos da presente invenção. Um medicamento inclui, entre outros, qualquer uma das composições contempladas pela oitava configuração da presente invenção

Uma décima configuração da presente invenção refere-se a um método de tratamento e/ou profilaxia em sujeitos nos quais haja tais necessidades, e o método em questão consiste em administrar ao sujeito doses terapeuticamente eficazes do composto representado pela fórmula I.

Um primeiro aspecto da décima configuração da presente invenção refere-se a um método de tratamento e/ou profilaxia em sujeitos nos quais haja tais necessidades, e o método em questão consiste em administrar ao indivíduo doses terapeuticamente eficazes de pelo menos dois compostos representados pela fórmula I.

Um segundo aspecto da décima configuração da presente invenção refere-se a um método de tratamento e/ou profilaxia em sujeitos nos quais haja tais necessidades, e o método em questão consiste em administrar ao indivíduo, de forma alternativa ou simultânea, doses terapeuticamente eficazes de pelo menos dois compostos abrangidos pelo composto representado pela fórmula I.

Espera-se que os sujeitos com necessidade de profilaxia e/ou tratamento tenham sido infectados por um dos agentes virais aqui descritos, que incluem, entre outros, o vírus da hepatite C, o vírus do oeste do Nilo, o vírus da febre amarela, o vírus da dengue, o rinovírus, o poliovírus, o vírus da hepatite A, o vírus da diarreia viral bovina ou o vírus da encefalite japonesa, vírus das

famílias flavivírus, pestivírus ou hepaticivírus ou agentes virais que causem sintomas equivalentes ou comparáveis aos produzidos pelos vírus supramencionados.

O termo "sujeito" significa qualquer mamífero, podendo incluir, entre outros, gado, porcos, ovelhas, galinhas, perus, búfalos, lhamas, avestruzes, cães, gatos e seres humanos; preferivelmente, o indivíduo é humano. Contempla-se a possibilidade de que o método de tratamento descrito na décima configuração contenha qualquer um dos compostos contemplados em qualquer aspecto da primeira, segunda, terceira, quarta, quinta, sexta ou sétima configuração ou os compostos especificamente citados nas tabelas acima, quer isoladamente, quer em associação com outros compostos da presente invenção.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa, quando aqui utilizado, a quantidade necessária para reduzir os sintomas da doença em um indivíduo. A dose será ajustada de acordo com as necessidades do indivíduo em cada caso, podendo variar dentro de um grande intervalo e depender de diversos fatores, tais como a gravidade da doença a ser tratada, a idade e a saúde geral do paciente, outros medicamentos que o paciente venha recebendo para tratamento, a via e forma de administração e as preferências e experiência do profissional de saúde envolvido. Para administração por via oral, podem-se usar doses entre cerca de 0,001 e cerca de 10 g, incluindo todos os valores entre estes limites, tais como 0,001, 0,0025, 0,005, 0,0075, 0,01, 0,025, 0,050, 0,075, 0,1, 0,125, 0,150, 0,175, 0,2, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9 e 9,5 ao dia, que

devem ser apropriados em monoterapia e/ou em terapias combinadas. Uma dose diária específica entre cerca de 0,01 e cerca de 1 g por dia, incluindo todos os incrementos de 0,01 g (10 mg) entre estes limites, uma dose diária preferida de 0,01 e cerca de 0,8 g por dia, mais preferivelmente cerca de 0,01 e cerca de 0,6 g ao dia, e mais preferivelmente cerca de 0,01 e cerca de 0,25 g ao dia, incluindo-se, em cada caso, todos os incrementos de 0,01 g entre os dois limites. De modo geral, o tratamento é iniciado com uma "dose de ataque" inicial maior para reduzir rapidamente ou eliminar o vírus, seguido de redução da dose até um nível suficiente para prevenir a recorrência da infecção. Um indivíduo medianamente versado na técnica de tratar as doenças aqui descritas poderá, sem experimentação indevida e a partir de conhecimentos e experiência pessoais e nas revelações contidas na presente solicitação, determinar uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção para uma determinada doença em um paciente específico.

A eficácia terapêutica pode ser aferida a partir de provas de função hepática, incluindo, entre outros, dosagens de proteínas como proteínas séricas (p. ex. albumina, fatores de coagulação, fosfatase alcalina, aminotransferases (p.ex. alanina transaminase, aspartato transaminase), 5'-nucleosidase, γ-glutaminiltranspeptidase, etc.), síntese de bilirrubina, síntese de colesterol e síntese de ácidos biliares; a função metabólica do fio, incluindo, entre outros, o metabolismo de carboidratos e o metabolismo de aminoácidos e amônia. A eficácia terapêutica também pode ser determinada monitorando-se o

VHC-RNA. Os resultados destes exames permitem otimizar a dose.

Um terceiro aspecto da décima configuração para um método de tratamento e/ou profilaxia em sujeitos que necessitem das mesmas, refere-se ao método de administrar uma dose terapeuticamente eficaz de um composto com a fórmula I e uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente antiviral, sendo que os agentes podem ser administrados simultânea ou alternadamente. Fica entendido que o tempo entre as administrações alternadas pode variar de 1-24 horas, podendo incluir qualquer subintervalo neste período, incluindo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23 horas. São exemplos de "outros agentes antivirais", entre outros: inibidores de protease VHC NS3 (ver WO 2008010921, WO 2008010921, EP 1881001, WO 2007015824, WO 2007014925, WO 2007014926, WO 2007014921, WO 2007014920, WO 2007014922, US 2005267018, WO 2005095403, WO 2005037214, WO 2004094452, US 2003187018, WO 200364456, WO 2005028502 e WO 2003006490); inibidores de HCV NS5B (ver US 2007275947, US20072759300, WO2007095269, WO 2007092000, WO 2007076034, WO 200702602, US 2005-98125, WO 2006093801, US 2006166964, WO 2006065590, WO 2006065335, US 2006040927, US 2006040890, WO 2006020082, WO 2006012078, WO 2005123087, US 2005154056, US 2004229840, WO 2004065367, WO 2004003138, WO 2004002977, WO 2004002944, WO 2004002940, WO 2004000858, WO 2003105770, WO 2003010141, WO 2002057425, WO 2002057287, WO 2005021568, WO 2004041201, US 20060293306, US 20060194749, US 20060241064, US 6784166, WO 2007088148, WO 2007039142, WO 2005103045, WO 2007039145, WO 2004096210 e WO 2003037895); inibidores de HCV NS4 (ver

WO 2007070556 e WO 2005067900); inibidores de HCV NS5a (ver US 2006276511, WO 2006120252, WO 2006120251, WO 2006100310, WO 2006035061); agonistas de receptores do tipo Toll (ver WO 2007093901); e outros inibidores (ver WO 2004035571, WO 2004014852, WO 2004014313, WO 2004009020, WO 2003101993, WO 2000006529).

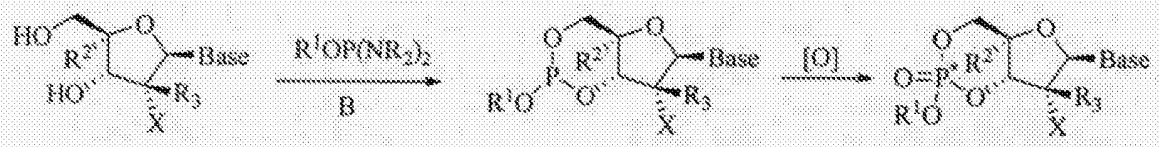
Um quarto aspecto da décima configuração para um método de tratamento e/ou profilaxia em sujeitos que necessitem das mesmas, refere-se ao método de administrar ao indivíduo uma dose terapeuticamente eficaz de um composto com a fórmula I e uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente antiviral, sendo que os agentes podem ser administrados simultânea ou alternadamente. Fica entendido que o tempo entre as administrações alternadas pode variar de 1-24 horas, podendo incluir qualquer subintervalo neste período, incluindo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23 horas.

Contempla-se a possibilidade de que outros agentes antivirais como interferon-α, interferon-β, interferon-α peguilado, ribavirina, levovirina, viramidina, outro nucleosídeo inibidor da polimerase do VHC, um inibidor não nucleosídeo da polimerase do VHC, um inibidor de protease do VHC, um inibidor de helicase do VHC ou um inibidor de fusão do VHC. Quando o composto ativo ou um derivado ou sal do composto ativo são administrados em associação com outro agente antiviral, a atividade do composto original pode aumentar. Quando o tratamento emprega uma associação de medicamentos, sua administração pode ser concomitante ou sequencial em relação à administração dos derivados de

nucleosídeos. Portanto, "administração simultânea" significa, quando aqui utilizado, a administração dos agentes ao mesmo tempo ou em horas diferentes. A administração de dois ou mais agentes ao mesmo tempo pode ser realizada mediante uma única formulação contendo dois ou mais ingredientes ativos ou administrando, de forma essencialmente simultânea, duas ou mais formulações contendo um único agente ativo cada.

Fica entendido que as referências a tratamento aqui realizadas valem também para profilaxia e para o tratamento de doenças em atividade. Além disso, o termo "tratamento" de infecção por VHC também inclui, quando aqui utilizado, tratamento ou profilaxia de doenças ou um condição associada com ou mediada por infecção por VHC ou suspeita clínica da presença de tais entidades.

Uma décima primeira configuração da presente invenção refere-se ao processo de preparar o composto de fórmula I, que inclui uma reação de **III** com $R^1OP(NR_2)_2$, seguida de oxidação de **II** para formar **I**, conforme mostrado no esquema



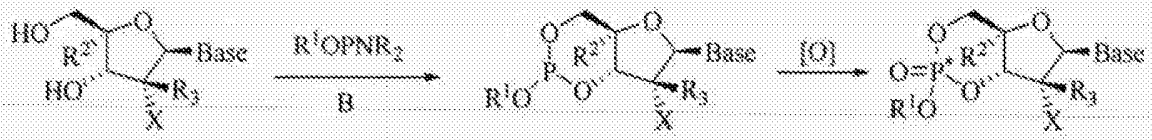

**III** **II** **I**

onde $R^1$, $R^2$, $R^3$, X e base são definidos acima;

onde $R^1OP(NR_2)_2$ é um dialquilamina-$R^1$fosfito, B é uma base de Brônsted e [O] é um oxidante como, por exemplo, ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrogênio, $NO_2/N_2O_4$, etc.

Uma décima segunda configuração da presente invenção

refere-se ao produto I, preparado por meio de um processo que inclui uma reação de **III** com $R^1OP(NR_2)_2$, seguida de oxidação de **II** para formar I, conforme mostrado no esquema




**III** **II** **I**

onde $R^1$, $R^2$, $R^3$, X e base são definidos acima;

onde $R^1OP(NR_2)_2$ é um dialquilamina-alquilfosfito, B é uma base de Brönsted e [O] é um oxidante como, por exemplo, ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrogênio, $NO_2/N_2O4$, etc.

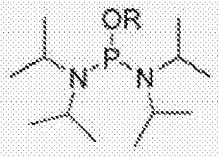
***Compostos e preparação***

O análogo de nucleosídeo é produzido de acordo com os procedimentos convencionais revelados nas solicitações de patente publicadas n°s 2005/0009737, 2006/0199783, 2006/0122146, e 2007/0197463, que são aqui integralmente incorporada para referência. As bases representadas pelas estruturas c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll e mm são preparadas e acopladas a um determinado açúcar utilizando-se métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, os revelados em WO 2006/094347, WO 2005/021568, US 2006/0252715 e US 2006/0194749, que são aqui integralmente incluídos para referência. As bases representadas pelas estruturas de fórmula I, em que a base é uma estrutura dentre ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj e bk, conforme mostrado acima, são preparadas e acopladas a um determinado açúcar utilizando-se métodos conhecidos na

técnica, como, por exemplo, o revelado em WO 2007/027248, que é aqui integralmente incorporado para referência.

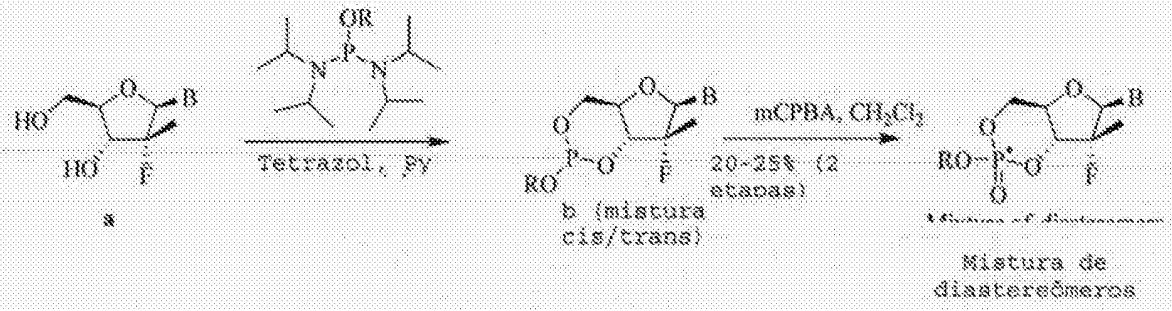
Os valores revelados de RNM de $^1H$ foram obtidos por um instrumento Varian AS-400. Os dados de espectrometria de massa foram obtidos por um equipamento Micromass-Quattromicro API ou por um equipamento Waters Acquity.

**Procedimento experimental geral para preparação de bis(*N,N'*-diisopropilamino) alquilfosfito:**




O álcool (1,0 equiv.) foi adicionado em gotas ao tricloreto fosforoso (1,0 equiv) muito lentamente, com mistura durante a adição. A temperatura interna do frasco de reação foi mantida entre 20 e 30°C, e o ácido clorídrico produzido foi absorvido em um retentor de gás contendo bicarbonato de sódio aquoso. Em seguida, o resíduo foi destilado sob baixa pressão para produzir alcoxidiclorofosfina, que foi adicionada gota a gota, muito lentamente, com agitação constante, à solução de *N,N*-diisopropilamina (6,0 equiv) em éter seco (5mL/mmol) a 0°C. Após o término da adição, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada à temperatura ambiente da noite para o dia. O sal de amônia foi retirado por filtração, e o filtrado foi concentrado. Em seguida, o resíduo foi destilado sob baixa pressão, produzindo bis(*N,N*-diisopropilamino)alquilfosfito na forma de líquido incolor (10-40 %). (Ver, p. ex., N. L. H. L. Breeders *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112, 1415-1482)*

**Método geral para preparação de fosfatos 3',5'-cíclicos**

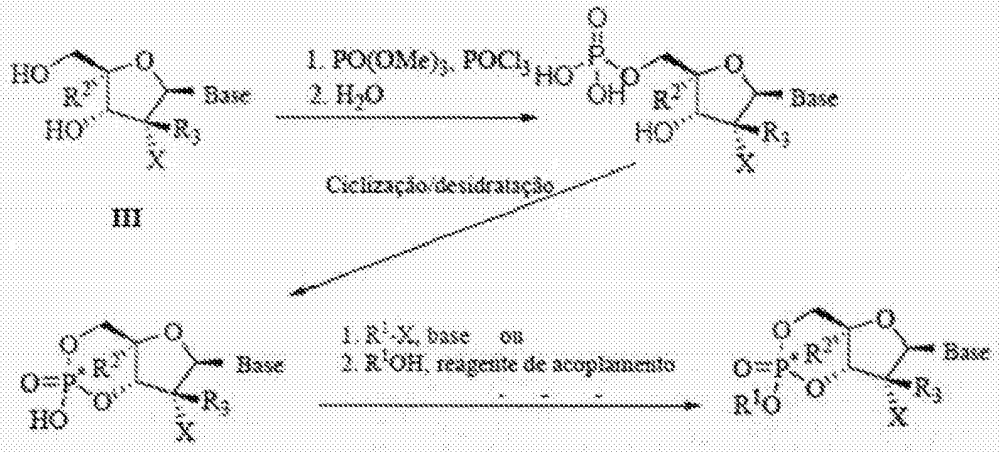



**Procedimento experimental geral:** Adicionar a uma solução de 3',5'-dihidroxi nucleosídeo **a** (1,0 equiv) em piridina seca (5 mL/mmol) 0,45M de solução de tetrazol em acetonitrilo (2,5 equiv) e depois bis(*N*,*N*-diisopropilamino)alquilfosfito (1,0 equiv) à temperatura ambiente. Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 2h, a cromatografia em camada fina indica o desaparecimento do material inicial A e a formação de dois produtos não polares. Após a mistura de reação se concentrar sob baixa pressão em temperatura ambiente, o resíduo é triturado com EtOAc (10 mL/mmol). Em seguida, os sais de tetrazol precipitados são retirados por filtração e o filtrado é concentrado sob baixa pressão. O resíduo é submetido à cromatografia, produzindo fosfitos cíclicos cis e trans **b** em proporção de aproximadamente 1:1.

Acrescentar, com agitação e em temperatura ambiente, à solução de fosfato **b** (1 equiv.) em diclorometano (10 mL/mmol) m-CPBA a 77% (1,2 equiv.). Após 5 minutos, a cromatografia de camada fina mostrará que a reação se completou. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em uma coluna de sílica gel curta, produzindo o produto puro na forma de um sólido branco (rendimento global de 20-25 % em duas etapas). A RNM de $^1H$ indica que o

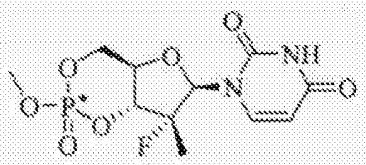
produto c é uma mistura de dois diastereômeros.

Os fosfatos cíclicos cíclicos em questão também podem ser preparados por uma via alternativa, descrita abaixo. O nucleosídeo III pode ser submetido a reação com $POCl_3$, produzindo nucleosídeo monofosfato, que por sua vez gera fosfato cíclico após ciclização e desidratação. Logo, a alquilação com haletos de alquila apropriados na presença de bases como TEA ou DIEA em solventes como DMF, acetonitrilo, etc. ou acoplamento com alcoóis na presença de reagentes como DCC, EDC ou MSNT geraria os produtos desejados, utilizando-se os procedimentos descritos em, por exemplo, Beres et al. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1243-1249 e em WO 2007/027248, que são ambas incluídas para referência, conforme mostrado no esquema abaixo.




III

**Preparação de 1-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-1H-pirimidina-2,4-diona (1);**



1

Adicionar a uma solução de 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-

4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofurano-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (730 mg, 2,8 mmol) em piridina seca (15 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, uma solução de 0,45M de tetrazol em acetonitrilo (15 mL), seguido de bis(N,N-diisopropilamino)metilfosfito (0,971 mL, 3,3 mmol). Após 2h, a cromatografia em camada fina indicou o desaparecimento do material inicial e o surgimento de dois produtos não polares. A mistura de reação foi concentrada sob baixa pressão em temperatura ambiente e o resíduo foi triturado com EtOAc (30 mL/). Os sais de tetrazol precipitados foram filtrados, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão. O resíduo foi submetido à cromatografia em gradiente de EtOAc/hexanos 0-40%, produzindo o produto puro 2 (92 mg) e uma mistura dos produtos 1 e 2 (102 mg). A RNM de $^{1}H$ confirmou que o produto 2 era um isômero único do composto desejado, e a estereoquímica não foi determinada.

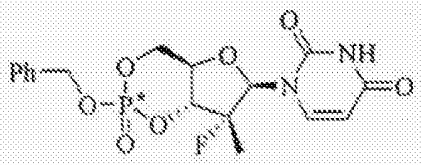
Adicionar a uma solução de fosfito (30 g, 0,09 mmol) em diclorometano (1 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, m-CPBA 77% (26 mg, 0,113 mmol). Após 5 minutos, a cromatografia de camada fina mostrou que a reação foi concluída. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em uma coluna de sílica gel curta (2 g) com gradiente 70 - 100 % de EtOAc/hexanos, com produção do produto puro na forma de um sólido branco (21 mg). A RNM de $^{1}H$ indicou que o produto (1) era uma mistura de isômeros, designados **1a** e **1b**.

Os dados para **1a** foram os seguintes: RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CD_3OD$): δ -1,54 (diastereômero menor), -2.30 (diastereômero maior).; RNM de $^{1}H$ (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7,60-

7,58 (m, 1H), 6,36 (d, J=20,8Hz, 1H), 5,76 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,787-4,484 (m, 4H), 3,85 (d, J=12Hz, 3H), 1,44 (d, J=22,0Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 337 $(M+H)^+$.

Os dados para **1b** foram os seguintes: RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$+DMSO): δ -3,82 (menor), -4,54 (maior); RNM de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$+DMSO): δ 11,41 e 11,25 (2 s, 1H), 7,32 (bs, 1H), 6,38 (d, J=21,2Hz, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,45-5,20 (, 1H), 4,64-4,01 (m, 4H), 1,59 e 1,45 (2 d, J= 22,4Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 337 $(M+H)^+$.

**Preparação de 1-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-1H-pirimidina-2,4-diona (2)**



2

Adicionar a uma solução de 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofurano-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,04 g, 4 mmol, 1,0 equiv.) em piridina seca (22 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, uma solução de 0,45M de tetrazol em acetonitrilo (22,2 mL, 10 mmol, 2,5 equiv.), seguido de bis(N,N-diisopropilamino)benzilfosfito (1,35 mL, 4,6 mmol, 1.0 equiv.). Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 2h, a cromatografia em camada fina indicou o desaparecimento do material inicial A e a formação de um produto não polar. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão em temperatura ambiente e o resíduo foi cromatografado (Analogix, SF25-40g, 35-100 % EOAc/Hexanes gradient, 1h), produzindo produto puro na forma de pó

branco (640 mg, rendimento de 40,4 %).

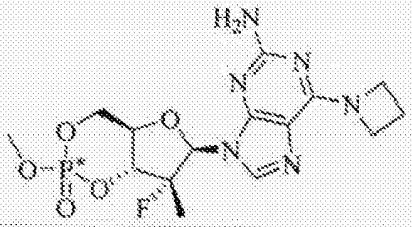
Adicionar a uma solução de fosfito (640 g, 1,6 mmol) em diclorometano (5 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, m-CPBA 77% (430 mg, 1,92 mmol, 1.2 equiv.). Após 5 minutos, a cromatografia de camada fina mostrou que a reação foi concluída e revelou dois produtos polares bem distintos. O solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia (Analogix, gradiente EtOAc/hexanos a 30-85%, por 60 minutos), gerando produto 1 (340 mg, rendimento de 51,1%) e produto 2 (194 mg, rendimento de 29,1 %) puros na forma de sólidos brancos. A RNM de $^{1}H$ indicou que o produto 2 é um diastereômero único do composto desejado (**2a**), que foi classificado com isômero trans com base na literatura. O produto cis (**2a**) é uma mistura de diastereômeros.

Os dados para **2a** foram os seguintes: **RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$)** δ -2,79; RNM de $^{1}H$ **(400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 9,34 (bs, 1H), 7,39 (s, 5H), 7,33 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,38 (d, J=19,2Hz, 1H), 5,79 (d, J=8,4Hz, 1H), 5,24-5,15 (m, 2H), 4,60 (bs, 2H), 4,38-4,35 (m, 2H), 1,46 (d, J=22Hz, 3H); **MS (ESI)** *m/z* 413 $(M+H)^+$.

Os dados para **2b** foram os seguintes: **RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$)**: δ 4,76 (menor), -5,64 (maior); RNM de $^{1}H$ **(400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 9,64 (bs, 1H), 7,45-7,39 (m, 5H), 7.17 e 6,90 (2 bs, 1H), 6,29 (d, J=18,8 Hz, 1H), 5,78 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,20-5,14 (m, 3H), 4,54-4,48 (m, 1H)4,27 (bs, 2H), 3,53 (bd, J=12,0Hz, 1H), 1,37 e 1,16 (2 d, J=20,8Hz, 3H); **MS (ESI)** *m/z* 413 $(M+H)^+$.

**Preparação de 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-**

**d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina (3)**



3

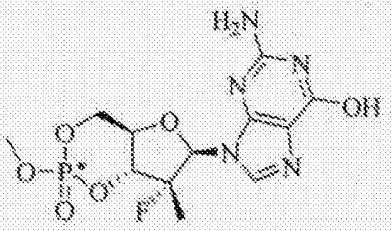
Adicionar, com agitação e em temperatura ambiente, (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(azetidina-1-il)-9H-purina-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofurano-3-ol (100 mg, 0,3 mmol) em piridina seca (1,5 mL) uma solução de 0,45M de tetrazol em acetonitrilo (1,64 mL, 0,74 mmol) seguida de bis(*N*,*N*-diisopropilamino)metilfosforamidita (101 µL, 0,35 mmol). Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 2h, a cromatografia em camada fina indicou o desaparecimento do material inicial. A mistura de reação foi concentrada sob baixa pressão em temperatura ambiente e o resíduo foi triturado com EtOAc (30 mL/mmol). Os sais de tetrazol precipitados foram filtrados, e o filtrado foi concentrado sob-baixa pressão. O composto bruto (120 mg) foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Adicionar a uma solução de fosfito cíclico (119 mg, produto bruto do experimento anterior, a 0,3 mmol) em diclorometano (3 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, m-CPBA 77% (78 mg, 0.35 mmol). Após 5 minutos, o solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia (coluna Analogix, SF10-8 g) com um gradiente 0-2,5% de MeOH/$CH_2Cl_2$, para gerar o produto puro na forma de um sólido branco (23 mg, 18,6%, duas etapas).

Os dados para **3** foram os seguintes: **RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$)**: δ -1,26, -3,58; RNM de **$^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ

7,45 e 7,44 (2 s, 1H), 5,45 (d, J=20Hz, 1H), 4,89-4,41 (m, 10H), 3,93 (aprox. t, J=13,0Hz, 3H), 2,49 (bs, 2H), 1,39 (sobreposição de d, J=22,4Hz, 3H); **MS (ESI)** *m/z* 415 $(M+H)^+$.

**Preparação de 2-amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol (4);**



4

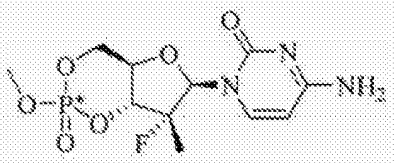
Adicionar a uma solução de 2-amino-9-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofurano-2-il)-9H-purina-6-ol (116 mg, 0,33 mmol, 1,0 equiv.) em piridina seca (1,65 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, uma solução de 0,45M de tetrazol em acetonitrilo (1,8 mL, 0,85 mmol, 2,5 equiv.), seguido de bis(*N*,*N*-diisopropilamino)metilfosfito (114 µL, 0,396 mmol, 1,2 equiv). Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 2h, a cromatografia em camada fina indicou o desaparecimento do material inicial e a formação de um produto não polar. A mistura de reação foi concentrada sob baixa pressão em temperatura ambiente e o resíduo foi triturado com EtOAc (5 mL/mmol). Os sais de tetrazol precipitados foram filtrados, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão.

O resíduo acima foi dissolvido novamente em diclorometano (3 mL), e adicionou-se m-CPBA 77% (21 mg, 0,395 mmol, 1,2 equiv) em temperatura ambiente. Após 5 minutos, a cromatografia de camada fina mostrou que a

reação havia se completado. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em uma coluna de sílica gel curta, produzindo o produto puro na forma de um sólido branco (3,4 mg, rendimento global de 9% em duas etapas).

Os dados para **4** foram os seguintes: **RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CD_3OD$):** δ -3,33; **RNM de $^{1}H$ (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 9,03 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 6,17 (d, J=20,4Hz, 1H), 4.66 (dd, J=9,3, 5,1Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,82 (d, J=11,2Hz, 3H), 3,37 (quinteto, J=6,4Hz, 2H), 1,22 (d, J=6,4Hz, 3H); **MS (ESI)** *m/z* 376 $(M+H)^+$.

**Preparação de 4-amino-1-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-1H-pirimidina-2-ona (5)**



**5**

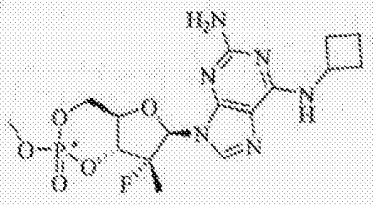
Adicionar a uma solução de 4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofurano-2-il)pirimidina-2(1H)-oma (1,0 g, 3,86 mmol, 1,0 equiv.) em piridina seca (21 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, uma solução de 0,45M de tetrazol em acetonitrilo (21 mL, 9,5 mmol, 2,5 equiv.), seguido de bis(*N*,*N*-diisopropilamino) metilfosfito (1,3 mL, 4,6 mmol, 1,2 equiv). Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 2h, a cromatografia em camada fina indicou ausência do material inicial e a formação de um produto não polar. A mistura de reação foi concentrada sob baixa pressão em temperatura ambiente e o resíduo foi triturado com EtOAc (25 mL/mmol). Os sais de tetrazol precipitados foram

filtrados, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão. A cromatografia em coluna do composto bruto (SF25-40g, Analogix, gradiente 0-20% MeOH/$CH_2Cl_2$, 1h) mostrou o produto puro na forma de um pó branco (334 mg, 27 % yield).

Adicionar a uma solução de fosfito (334 mg, 1,05 mmol) em diclorometano (3 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, m-CPBA 77% (309 mg, 1,26 mmol, 1.2 equiv.). Após 5 minutos, a cromatografia de camada fina mostrou que a reação havia se completado. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em uma coluna de sílica gel curta, produzindo o produto puro na forma de um sólido branco (80 mg, rendimento de 23%). A RNM de $^1H$ indicou que o produto consistia em uma mistura de isômeros cis e trans e seus respectivos diastereômeros.

Os dados para **5** foram os seguintes: **RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CD_3OD$):** $\delta$ -0,70, -2,22, -2,77 (menor), -3,46 (maior); **RNM de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$):** $\delta$ 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J=21,2Hz, 1H), 5,97 (d, J=7,2Hz, 1H), 4,77-4,57 (m, 2H), 4,48-4,18 (m, 4H), 3,88 (d, J=11,2Hz) e 3,87 (d, J=12,0Hz, total 3H), 1,55 e 1,39 (2 d, J=22,4Hz, 3H); **MS (ESI)** *m/z* 336 $(M+H)^+$.

**$N^6$-ciclopentil-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2,6-diamina (6);**



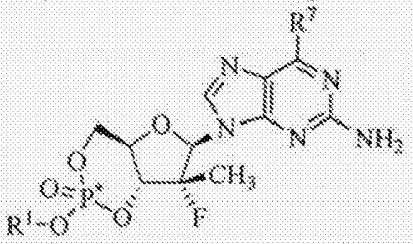
**6**

O composto **6** foi preparado utilizando-se um procedimento semelhante ao empregado para preparar o

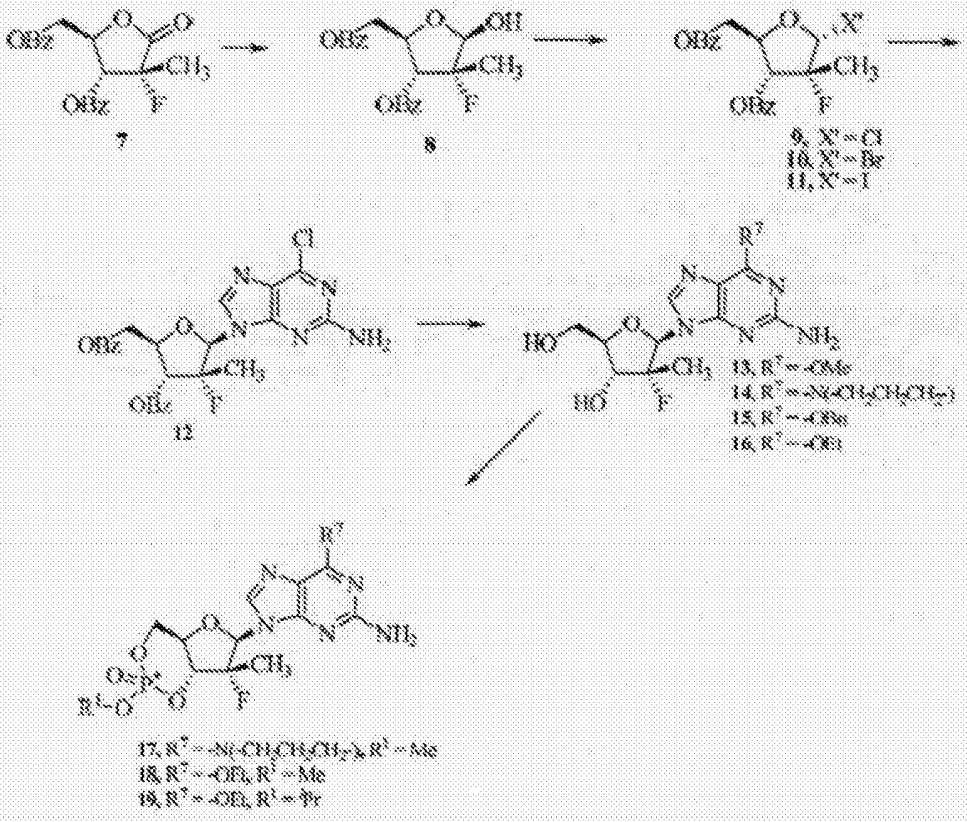
composto **4**, exceto que o derivado $N^6$-ciclobutil-amino-purina foi utilizado em vez do derivado 6-hidroxi-purina.

Os dados para **6** foram os seguintes: **RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$):** δ -1,26, -3,64; RNM de $^1H$ **(400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,49 e 7,48 (2 s, 1H), 6,02 (bs, 2H), 5,97 (d, J=19,2Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,65-4,58 (m, 2H), 4,53-4,37 (m, 2H) 3,95 e 3,91 (2 d, J=11,6Hz, 3H-, 2,42 (bs, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,38 (sobreposição de d, J=22,4Hz, 3H); **MS (ESI)** *m/z* 429 $(M+H)^+$.

Método de preparação do composto com estrutura:



são descritos abaixo. A análise do diagrama abaixo revela que os compostos **17** e **3** são idênticos.



O composto (7) pode ser obtido por um processo revelado na página 5 da Solicitação de Patente Publicada N°. 2008/0139802 dos EUA, que corresponde à WO 2008/045419, nas páginas 11-13 do WO 2006/012440 e nas páginas 20-22 e 30-31 do WO 2006/031725, que são aqui incorporadas para referência.

A utilização de uma via de glicosilação convergente para preparar nucleosídeos de 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil purina e os fosforamidatos de nucleosídeo correspondentes surgiram com o desenvolvimento da síntese de 3,5-di-O-benzoil-2-deoxi-2-fluoro-2-C-metilribonolactona (Chun, K.; Wang, P. Intl. Pat. Solic. WO 2006/031725).

Após várias tentativas de emprego do acoplamento tipo Vorbrueggen com ácido de Lewis e ribonolactol 1-O-acetato de 3,5-di-O-benzoil-2-deoxi-2-fluoro-2-C-metilribonolactona, os rendimentos de acoplamento observados foram muito baixos, e o principal produto foi um anômero α indesejado. O acoplamento de Mitsunobu com ribonolactol (8) gerou o produto desejado, mas não houve estereosseletividade e a separação cromatográfica foi muito difícil, com rendimentos de isolamento de 6-10% somente nesta etapa, e o método não pode ser realizado em escala maior.

A abordagem preferida passou a ser uma reação do tipo $S_N2$ com um açúcar halogenado e um sal da base purina. Mais uma vez, o desafio desta abordagem foi obter um açúcar halogenado α com estereospecificidade suficiente com bom rendimento para utilizar a inversão de configuração esperada com reações do tipo $S_N2$. Um método típico consiste em tratar uma mistura anomérica de 1-O-acetato de um açúcar

com HCl ou HBr em ácido acético. Entretanto, este método levou à produção de misturas anoméricas desfavoráveis. A redução da lactona (p. ex. com $LiAlH(t\text{-}BuO)_3$ ou Red-Al) geral inicialmente, em razão 2:1, anômeros β/α, mas, após purificação inicial por uma coluna de filtração de sílica gel, o óleo produzido anomeriza-se lentamente, formando β-anômero cristalino puro do lactol (**8**). Este processo pode ser acelerado de vários dias (em temperatura ambiente) para 5-17 h a 50°C com semeadura de cristais β. Observou-se também, que, quando o lactol entra em solução, ele se reanomeriza lentamente, voltando ao equilíbrio 2:1 observado em solventes com diclorometano ou clorofórmio em temperatura ambiente. O processo pode ser bastante alentecido reduzindo-se a temperatura da solução (p. ex.-20°C).

A cloração por um mecanismo $S_N2$ com N-clorosuccinimida (NCS) produziu um α-cloroaçúcar (**9**) de forma estereoespecífica, com rendimento quase quantitativo.

Para se obter um α-bromoaçúcar (**10**), diversas condições de bromação foram tentadas, incluindo N-bromosuccinimida (NBS) e HBr em ácido acético. Entre as condições testadas, seguiu-se uma reação geral de bromação que emprega uma combinação de trifenilfosfina ($PPh_3$) e tetrabrometo de carbono ($CBr_4$) (p. ex. Hooz et al, *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 86-87). Os melhores resultados foram obtidos com utilização de cloreto de metileno como solvente e sob baixas temperaturas (-10 a -20°C), com a relação entre isômeros α/β superior a 10:1 e rendimento superior a 80%. Na opinião dos solicitantes, a literatura não contém precedentes com este nível de estereosseletividade para

este tipo de reação. Outra observação prática foi que a anomerização do bromoaçúcar é minimizada quando a bromação é realizada em temperaturas inferiores à ambiente, tais como, e preferivelmente, -20°C, e a solução de reação fria é exposta ao sílica gel assim que possível após o término da reação. O bromoaçúcar pode ser purificado por uma coluna de filtração em sílica gel. Após tratamento com sílica gel, o bromoaçúcar permanece praticamente estável, mesmo em temperaturas elevadas.

O iodoaçúcar (**11**), que foi preparado de maneira semelhante, pode ser acoplado à purina, produzindo o principal intermediário (**12**).

Acompanhando o método de acoplamento de purine geral de Bauta et al (Pat. Int. Solic. WO 2003/011877), acoplamos o α-bromoaçúcar (**10**) com o sal potássico de 6-cloro-2-amino-purina in t-butanol em acetonitrilo. A reação levou mais de uma semana em temperatura ambiente. A reação foi otimizada até se completar em 24 h a 50°C. Após purificação parcial em uma coluna de filtração de sílica gel, a mistura anomérica foi isolada com rendimento de 63% e relação de 14:1 β/α. O β-anômero (**12**) pode ser separado especificamente por cristalização em solução metanólica, gerando o β-anômero puro desejado (**6**) com rendimento de 55% a partir do bromoaçúcar (**10**).

Com o principal intermediário separado **12**, a conversão para purinas 2-amino-6-substituídas não protegidas (p. ex. **13-16**) foi realizada. Os derivados de fosfato cíclico (p. ex. **17-19**) foram preparados conforme descrito em *Can J. Chem.*, **1993**, 71, 855 ou conforme revelado na Solicitação Provisória de Patente dos EUA N°. 61/060,683, protocolada

em 11 de junho de 2008, pp. 79-89.

**Síntese de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxi-4-methiltetrahidrofurano-2-il)metil benzoato (8)**

Em um frasco de 5 L com três gargalos e fundo redondo e dotado de um agitador mecânico, funil de adição e termômetro, o funil de adição e o termômetro foram carregados com lactona ((2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il)metil benzoato) (7, 379 g, 1,018 mol). O sólido foi dissolvido em THF anidro (1,75 L) e refrigerado a -30°C em uma atmosfera de nitrogênio. Uma solução de lítio tri-terc-butoxialuminiohidreto (1,0 M em THF, 1,527 L) foi adicionada à solução de lactona durante 1 h, com mistura, e à temperatura de -30°C. Após terminar a adição, a temperatura foi lentamente aumentada e a reação foi seguida de cromatografia em camada fina (lactol $R_f$ 0,4, 30% EtOAc em hexanos). A reação foi concluída após 1h 15 min (a temperatura chegou a -10°C). A reação foi interrompida pela adição de acetato de etila (900 mL) pelo funil de adição. Sat. $NH_4Cl$ (40 mL) saturado foi adicionado a 0°C, e a mistura turva foi decantada em um frasco de 10 L de fundo redondo. O resíduo sólido remanescente foi filtrado e lavado com acetato de etila (2x200 mL). Em seguida, o filtrado foi combinado com a solução decantada e a solução combinada foi filtrada sob baixa pressão. O resíduo oleoso foi dissolvido em acetato de etila (2 L) e lavado a 3 *N* HCl (600 mL). A camada aquosa foi re-extraída com acetato de etila (3x400 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (3x800 mL), $NaHCO_3$ saturada (400 mL) e salmoura (400 mL). A solução orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob

baixa pressão, produzindo um resíduo oleoso marrom-claro. O resíduo foi purificado em uma coluna com tampão (2,2 kg de sílica gel 40-63 micron, em um funil de vidro sinterizado de 6 L com 22 cm de comprimento de sílica gel e 15 cm de diâmetro), com sucção e gradiente em etapas de 5%, 10%, 20% e 30% de acetato de etila em hexanos (cerca de 5 L de cada). O produto contendo as frações foi então combinado e concentrado sob baixa pressão, produzindo um líquido incolor e muito espesso (310,4 g).

O líquido solidificou-se lentamente após adição da forma beta do produto cristalino para semeadura (cerca de 100 mg, espelhados) sob vácuo (0,2 mmHg) a 50°C. O processo de solidificação completou-se em 20 horas a 50°C, com ou sem vácuo. O sólido branco assim coletado (293,8 g, 77%) apresentou ponto de fusão de 79-80°C e relação β/α de 20:1 à RNM.

RNM de $^1H$ (DMSO-$d_6$) β-isômero, δ = 5,20 (dd, 1 H, OH); α-isômero, δ = 5,40 (dd, 1 H, OH). (β-lactol) .(DMSO-$d_6$): δ 7,99 (m, 2 H, arom.), 7,93 (m, 2 H, arom.), 7,70 (m, 1 H, arom.), 7,61 (m, 1 H, arom.), 7,55 (m, 2 H, arom.), 7,42 (m, 2 H, arom.), 7,32 (dd, 1 H, C1-H), 5,54 (dd, 1 H, C3-H), 5.20 (dd, 1 H, OH), 4,55-4,50 (m, 1 H, C5-Ha), 4,46-4,40 (m, 2 H, C5-Hb e C4-H), 1,42 (d, 3 H, $CH_3$).

**Síntese de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-5-cloro-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metil benzoato (9)**

A uma solução contendo uma mistura do composto **8** (1,0 g, 2,67 mmol) e $PPh_3$ (1,4 g, 5,34 mmol) em $CH_2Cl_2$ (15 mL), adicionou-se NCS (1,07 g, 8,01 mmol) em porções a 0°C. Em seguida, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1h, entornada em uma coluna de sílica gel e

eluída em EtOAc-hexanos (1:4) sob pressão. As frações colhidas à direita foram combinadas, concentradas e coevaporadas com $CH_2Cl_2$ várias vezes e utilizadas na próxima etapa (1,0 g, 95%).

RNM de $^1H$ ($CDCl_3$) δ = 8,13-8,02 (m, 4H, aromático), 7,78-7,50 (m, aromático, 2H), 7,53-7,43 (m, 4H, aromático), 6,01 (s, 1H, H-1), 5,28 (dd, 1H, *J* = 3,2, 5,6 Hz, H-3), 4,88 (m, 1H, H-H-4), 4,77 (dd, 1H, *J* = 3,2, 12,4 Hz, H-5), 4,61 (dd, 1H, *J* = 4,0, 12,4 Hz, H-5'), 1,73 (d, 3H, *J* = 21,6 Hz, $CH_3$).

**Síntese de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metil benzoato (10)**

O diclorometano anidro (5,6 L) foi colocado em um reator e refrigerado a -22°C ou menos. A trifenilfosfina (205,4 g, 0,783 mol) foi adicionada ao solvente frio, e a suspensão foi agitada para formar uma solução. O lactol (8, 209,4 g, 0.559 mol) em forma sólida foi adicionado a solução fria e agitado por 15 minutos. O tetrabrometo de carbono (278,2 g, 0,839 mol) foi adicionado em porções com a temperatura da solução entre -22°C e -20 °C sob um fluxo de gás nitrogênio (aprox. 30 min). Após o término da adição de $CBr_4$, a temperatura subiu lentamente até -17°C em 20 minutos. A reação foi considerada >95% completa pela TLC ($R_f$s 0,61 (α), 0,72 (β), 0,36 lactol; 20% EtOAc em hexanos). A solução de reação foi transferida imediatamente a um recipiente com 230 g de sílica gel de qualidade própria para cromatografia flash (40-63 microns). A mistura agitada foi passada imediatamente por um coxim de sílica gel (680 g) em um funil de vidro sinterizado de Buchner de 2,5 L. Em seguida, o filtrado foi concentrado

sob pressão até 800 mL. A relação entre os isômeros α/β do produto bruto foi 10:1, conforme determinado por RNM de $^1$H. ($CDCl_3$) δ = 6,35, (s, α C1-H), 6,43, (d, β C1-H). O resíduo foi purificado por uma coluna de cromatografia com plugue utilizando-se 2,1 kg de sílica gel em um funil e Buchner de vidro sinterizado de 6 L e eluído, (por sucção) em um gradiente de eluição em etapas de 1%, 5%, 8% e 12% de EtOAc em hexano (cerca de 4 L cada) para remover impurezas não polares, seguido de EtOAc 12% e 25% em hexano (6 L total) para eluição do produto. As frações que continham o produto foram combinadas em duas frações, concentradas sob pressão reduzida, secas a vácuo (0,1 mmHg em temperatura ambiente por 20 h), com formação de óleos incolores. Fração principal (197 g, 89% α/β = 20:1). O isômero alfa cristalizou-se a partir de uma pequena porção do óleo ao decantar a 0°C por várias semanas, formando placas grandes e finas com ponto de fusão entre 59 e 61°C. O isômero beta puro cristalizou-se em uma mistura contendo as formas alfa e beta do produto oleoso, realizada a partir de uma passagem anterior, menos seletiva, com produção de agulhas com ponto de fusão entre 77 e 79°C.

RNM de $^1$H (β-brometo) ($CDCl_3$): δ = 8,08 (m, 2 H, arom.), 8,04 (m, 2 H, arom.), 7,62 (m, 1 H, arom.), 7,54-7,45 (m, 3 H, arom.), 7,35 (m, 2 H, arom.), 6,43 (d, 1 H, C1-H), 6,04 (dd, 1 H, C3-H), 4,78-4,73 (m, 2 H, C4-H e C5-Ha), 4,63-4,58 (m, 1 H, C5-Hb), 1,76 (d, 3 H, $CH_3$). α-brometo, α/β = 20:1) ($CDCl_3$): δ 8,13 (m, 2 H, arom.), 8,02 (m, 2 H, arom.), 7,63-7,56 (m, 2 H, arom.), 7,50-7,42 (m, 4 H, arom.), 6,34 (s, 1 H, C1-H), 5,29 (dd, 1 H, C3-H), 4,88 (m, 1 H, C4-H), 4,78 (dd, 1 H, C5-Ha), 4,63 (dd, 1 H, C5-

Hb), 1,72 (d, 3 H, $CH_3$).

**Síntese de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-iodo -4-metiltetrahidrofurano-2-il)metil benzoato (11)**

Adicionou-se a uma solução do composto **8** (1 g, 2,67 mmol) trifenilfosfina (700 mg, 2,67 mmol) e imidazol (180 mg, 2,67 mmol) em $CH_2Cl_2$ (10 mL) iodo anidro (680 mg, 2,68 mmol). A mistura resultante foi agitada por 30 minutos, entornada em uma coluna de sílica gel e eluída e EtOAc-hexanos (1:4), produzindo um produto com aspecto de xarope (1,3 g, quantitativo), que foi utilizado na reação seguinte sem mais caracterização.

**Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purina-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-il benzoato (12)**

Em um frasco de 12 L com três gargalos e fundo redondo, colocou-se 6-cloro-2-aminopurina (225,4 g, 1.329 mol). Em seguida, adicionou-se terc-BuOH anidro (4,5 L) à solução, que foi agitada por um agitador mecânico em temperatura ambiente. Acrescentou-se então terc-butóxido de potássio (sólido, 151,6 g, 1,35 mol) em porções, sob um fluxo de gás nitrogênio e misturando sempre. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por mais 30 minutos. Colocou-se o-brometo (**10**, 197 g, 0,451 mol) em um frasco de 5 L com fundo redondo e 3 L de acetonitrilo anidro em temperatura ambiente. Em seguida, a solução de brometo foi adicionada à suspensão de base purina durante um minuto, também em temperatura ambiente. O frasco de 5L foi enxaguado com acetonitrilo (2x1L) para transferir o brometo completamente para a mistura de reação. A mistura foi aquecida gradualmente até atingir 50°C em 2 h com uma manta

aquecedora e controlador e agitada por 20 h. A cromatografia em camada fina beta mostrou que a reação foi quase completa ($R_f$ 0,28, EtOAc 30% em hexanos). A reação foi interrompida pela adição de $NH_4Cl$ saturada (200 mL) para formar uma suspensão. O sólido suspenso[1] por filtração através de um coxim de Celite de 3 cm em um funil de Buchner de porcelana de 2,5 L. Em seguida, o sólido foi lavado com tolueno (3x100 mL). O filtrado combinado foi então neutralizado por adição de uma solução 6 N de HCl até atingir o pH 7 (cerca de 220 mL). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Quando o volume da mistura havia diminuído até um terço do volume original, o sólido precipitado adicional foi retirado por filtração da mesma forma. Depois, o filtrado foi concentrado novamente até atingir o volume de 800 mL. O resíduo foi colocado em uma coluna de plugue (1,6 kg de sílica gel próprio para cromatografia flash em um funil de Buchner de vidro sinterizado de 6 L) e eluído por sucção com um gradiente de acetato de etila a 10% em hexanos (6 L) para remover impurezas não polares, acetato de etila a 30% em hexanos para produzir uma pequena quantidade de lactol (6 L) e depois acetato de etila a 40%-45% em hexanos (4 L) para eluir a principal quantidade do produto. As frações que continham o produto foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secas a vácuo (0,2 mmHg por 24 h em temperatura ambiente) até formar uma espuma branca sólida (150,7 g, β/α = 14:1 à RNM.

RNM de $^1H$. ($CDCl_3$) beta: δ = 1,33 (d, 22,4 Hz, 2'-C-$CH_3$), alfa: 1,55 (d, 22 Hz, 2'-C-$CH_3$).

A espuma contendo a mistura com o produto foi

dissolvida em metanol (700 mL) em temperatura ambiente. Durante a decantação, um sólido formou-se lentamente ao longo de 2 h. A suspensão foi então refrigerada a -5°C por 17 h em um freezer. O sólido branco assim produzido foi coletado por filtração, lavado em MeOH frio (-5°C, 3x60 mL) e em éter etílico (3x100 mL) e seco a vácuo (0,2 mmHg por 24 h em temperatura ambiente), produzindo 110,5 g do produto β, com de excelente (β/α 99.8:1 por HPLC). O filtrado foi parcialmente concentrado (cerca de 400 mL) e depois diluído em mais MeOH (400 mL) sob aquecimento a 60°C. A solução foi refrigerada até atingir temperatura ambiente, semeada e refrigerada até -5°C. O segundo lote foi colhido, lavado e seco da mesma forma, gerando mais produto na forma de um sólido branco (12,26 g) com pureza diastereomérica semelhante. O licor-mãe foi concentrado sob pressão reduzida até secar (cerca de 25 g). e o resíduo, que continha uma mistura de isômeros β e α, foi submetido a cromatografia automatizada em coluna de sílica gel (Analogix, cartucho de 240 g, acetato de etila a 40% e 50% em hexanos), produzindo 14,52 g do produto em forma de espuma, que foi recristalizado em MeOH, lavado e seco da mesma forma, produzindo mais 8,46 g de produto de alta pureza.

Os três sólidos, que foram considerados de pureza semelhante, foram combinados, com produção de 131,2 g de produto **12** branco cristalino (55% de bromoaçúcar, 49% de lactol), com ponto de fusão entre 160,5 e 162,0°C, pureza HPLC de 99,5%, incluindo 0,20 % alfa.

RNM de $H^1$ (β-anômero puro, $CDCl_3$): δ = 8,03 (m, 2 H, arom.), 7,93 (m, 2 H, arom.), 7,88 (s, 1 H, C8-H), 7,60 (m,

1 H, arom.), 7,50 (m, 1 H, arom.), 7,44 (m, 2 H, arom.), 7,33 (m, 2 H, arom.), 6,44 (dd, 1 H, C1'-H), 6,12 (d, 1 H, C3'-H), 5,35 (s, 2 H, $NH_2$), 5,00 (dd, 1 H, C5'-Ha), 4,76 (m, 1 H, C4'-H), 4,59 (dd, 1 H, C5'-Hb), 1,33 (d, 3 H, $CH_3$).

RNM de $^1H$ (α-isômero, $CDCl_3$): δ = 8,11-8,09 (m, 3 H, arom. e C8-H), 8,01 (m, 2 H, arom.), 7,63 (m, 1 H, arom.), 7,55 (m, 1 H, arom.), 7,48 (m, 2 H, arom.), 7,39 (m, 2 H, arom.), 6,35 (d, 1 H, C1'-H), 5,76 (dd, 1 H, C3'-H), 5,18 (s, 2 H, $NH_2$), 4,93-4,89 (m, 1 H, C4'-H), 4,75-4,71 (m, 1 H, C5'-Ha), 4,58-4,54 (m, 1 H, C5'-Hb), 1,55 (d, 3 H, $CH_3$).

**Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purina-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-il benzoato (12) a partir do composto 9**

Adicionou-se a uma solução de composto **9** (450 mg, 2,68 mmol) em clorobenzeno (1,5 mL) o sal potássico da base (1,37 g, 8,05 mmol) em t-butanol (5 mL) e depois acetonitrilo anidro (5 mL) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 80-140°C em um tubo selado por sete dias e concentrada *in vácuo* após neutralização com HCl. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos:EtOAc = 2:1), produzindo o composto **12** (90 mg, 15%) na forma de espuma branca.

**Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purina-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-il benzoato (12) a partir do composto 11**

Adicionou-se a uma solução do composto **11** (1,3 g, 2,68 mmol) em t-butanol (10 mL) o sal sódico da base (1,37 g, 8,05 mmol) em DMF (10 mL) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada por 15h e depois concentrada

em vácuo. Em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos:EtOAc = 2:1), gerando o composto **12** (220 mg, 16%) na forma de espuma branca.

**Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purina-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofurano-3-ol (13)**

Adicionou-se a um frasco de 250 mL de fundo redondo (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purina-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-il benzoato (**12**, 7,50 g, 14,26 mmol). Em seguida, acrescentou-se metanol anidro (30 mL), e houve formação de uma suspensão branca. Uma solução de metóxido de sódio em metanol (25%, 19,7 mL, 64,17 mmol) foi adicionada, a 50°C, por uma seringa seca em uma atmosfera de nitrogênio, com formação de uma mistura de reação turva branca. Após 3,5 h a 50°C, a reação se completou, e a cromatografia em camada fina mostrou ausência do material inicial. A mistura foi refrigerada até a temperatura ambiente e neutralizada por adição de ácido acético glacial (3 mL). Em seguida, um sólido branco foi filtrado e lavado com metanol (3x5 mL). O filtrado foi então misturado com 20 g de sílica gel e concentrado até secar. A mistura foi carregada em linha com um cartucho de sílica gel e separada por cromatografia em coluna com um gradiente de metanol em diclorometano com 0 a 15% MeOH. O produto foi eluído quando a concentração de metanol em diclorometano era de 12%. As frações que continham o produto foram combinadas, concentradas sob baixa pressão e secas a vácuo (0,2 mmHg a 50°C por 24 h) com formação de um pó branco sólido (4,45 g, rendimento de

98%), ponto de fusão de 199 a 202°C.

RNM de $^1H$ (DMSO-$d_6$): δ = 8,18 (1 H, s, C8-H), 6,61 (2 H, s, $NH_2$), 6,05 (1 H, d, C1'-H), 5,68 (1 H, d, 3'-OH), 5,26 (1 H, m, 5'-OH), 4,23-4,13 (1 H, m, C3'-H), 3,96 (3 H, s, $OCH_3$), 3,92-3,83 (2 H, m, C4'-H e C5'-$H_a$), 3,70-3,67 (1 H, m, C5'-$H_b$), 1,06 (3 H, d, C2'-$CH_3$).

**Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(azetidina-1-il)-9H-purina-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofurano-3-ol (14)**

Adicionou-se, em um frasco de pressão com selo seco de 350 mL (Chemglass), (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purina-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-il benzoato (**12**, 3,6 g, 6,85 mmol) e 150 mL de etanol absoluto. Em seguida, foram acrescentados cloridrato de azetidina (2,56 g, 27,4 mmol) e trietilamina (4,16 g, 41,1 mmol). A suspensão foi agitada e aquecida até 70°C enquanto permaneceu selada por 5 horas. Todo o material inicial foi consumido, mais a cromatografia em cada fina mostrou que os grupamentos benzoíla permaneceram. Adicionou-se metóxido de sódio (7,8 mL, 34,3 mmol, solução a 25% em metanol) à mistura, que foi aquecida a 50°C. A reação se completou após 3,5 h. Em seguida, a mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e neutralizada por adição de ácido acético glacial (0,41 g, 6,85 mmol). A mistura se concentrou sob baixa pressão e, em seguida, o resíduo foi triturado com acetato de etila. O sólido resultante foi removido por filtração e lavado com EtOAc (2x 15 mL). O filtrado foi concentrado sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Analogix, cartucho de 120 g, gradiente de 0 a

15% de MeOH em DCM). As frações que continham o produto puro foram então combinadas, concentradas sob baixa pressão e secas (50°C, 0,2 mmHg, 17 h) até adquirirem a forma de uma espuma sólida rosa-clara (2,15 g, 6,35 mmol, 93%).

RNM de $^1H$ (DMSO-$d_6$) $\delta$ = 8,00 (, s, 1 H, C8-H), 6,03 (s, 2 H, $NH_2$), 6,00 (d, 1 H, C1'-H), 5,64 (d, 1 H, 3'-OH), 5,24 (t, 1 H, 5'-OH), 4,24-4,10 (m, 5 H, N-$CH_2$ de azetidina, C3'-H), 3,90-3,81 (m, 2 H, C4'-H e C5'-$H_a$), 3,69-3,64 (m, 1 H, C5'-$H_b$), 2,37 (penta, 2 H, CH central de azetidina), 1,05 (d, 3 H, C2'-$CH_3$).

**Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(benziloxi)-9H-purina-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofurano-3-ol (15)**

Adicionou-se a um balão seco de fundo redondo de 500 mL (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purina-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-il benzoato (**12**, 8,0 g, 15,2 mmol) e álcool benzílico anidro (128 mL). Em outro balão seco de fundo redondo de 250 mL, foram misturados NaH (60% em óleo mineral, 2,44 g, 60,8 mmol) e DMF anidro (40 mL). A suspensão foi agitada a 0°C em um banho de água gelada. O álcool benzílico (27 mL) foi adicionado em gotas por uma seringa. Uma solução formou-se lentamente e foi transferida rapidamente para a suspensão de nucleosídeos, sob uma atmosfera de nitrogênio e em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida até 50°C e agitada. A reação se completou após 3 h, foi deixada esfriar até atingir temperatura ambiente e foi neutralizada por adição de HCl 4 *N* até o pH se aproximar de 7 (12 mL). A solução foi concentrada sob baixa pressão (4 mbar, banho de 90°C). O resíduo turvo foi diluído em diclorometano

(100 mL), lavado com água (3x 30 mL) e salmoura (30 mL) e seco em $Na_2SO_4$. Em seguida, a suspensão foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão até formar um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia em coluna (Analogix, gradiente de MeOH 0 a 8% em DCM). O produto foi eluído em MeOH a 4% em DCM. As frações que continham o produto foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida e secas (50°C a 0,2 mmHg por 17 h), com formação de uma espuma sólida branca (4,57 g, 11,7 mmol, 77,2%).

RNM de $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ = 8,18 (s, 1 H, 8-H), 7,53-7,51 (m, 2 H, arom-H), 7,43-7,34 (m, 3 H, arom-H), 6,66 (s, 2 H, $NH_2$), 6,05 (d, 1 H, C1'-H), 5,67 (d, 1 H, 3'-OH), 5,48 (dd, 2 H, $CH_2$ de benzila), 5,25 (t, 1 H, 5'-OH), 4,18 (dt, 1 H, C3'-H), 3,92-3,82 (m, 2 H, C4'-H e C5'-$H_a$), 3,71-3,66 (m, 1 H, C5'- $H_b$), 1,07 (d, 3 H, C2'-$CH_3$).

**Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purina-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofurano-3-ol (16)**

Adicionou-se a um balão de 500 mL seco e de fundo redondo (**12**, 11 g, 20.92 mmol). Em seguida, acrescentou-se etanol absoluto anidro (210 mL) e depois $K_2CO_3$ anidro (28,91 g, 209,2 mmol). A suspensão foi agitada e aquecida a 75°C sob nitrogênio por 5,5 h. Após este período, a cromatografia de camada fina revelou que todo o material inicial havia sido consumido. A mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, e o sólido foi filtrado, que foi neutralizado por adição de ácido acético glacial (2,52 g) até atingir pH~7 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol e misturado

com sílica gel (15 g). A mistura seca de produto bruto e sílica gel foi então transferida para um cartucho vazio e separada por cromatografia em coluna (Analogix 220 g, gradiente de 0 a 15% de MeOH em DCM), gerando o produto (MeOH a 5% em DCM) na forma de espuma sólida branca (3,73 g, 54,5%). Um segundo sólido branco foi isolado da coluna (MeOH 10% em DCM, 1,44 g) e consistia em uma mistura de dois dímeros do nucleosídeo. Também foi coletado da coluna um terceiro sólido branco, de natureza mais polar (MeOH 15% em DCM, 0,47 g), que consistia em uma mistura de trímeros do nucleosídeo. O produto apresentou pureza de 99.94% em ensaio HPLC.

RNM de $^1H$ (DMSO-$d_6$): δ 8,16 (s, 1 H, 8-H), 6,55 (s, 2 H, $NH_2$), 6,04 (d, 1 H, C1'-H), 5,66 (d, 1 H, 3'-OH), 5,24 (m, 1 H, 5'-OH), 4,44 (q, 2 H, 6-$OCH_2$), 4,23-4,08 (m, 1 H, C3'-H), 3,91-3,82 (m, 2 H, C4'-H e C5'-$H_a$), 3,71-3,66 (m, 1 H, C5'- $H_b$), 1,36 (t, 3 H, $CH_3$ de etil), 1,06 (d, 3 H, C2'-$CH_3$).

**Síntese de 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-tetrahidro-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina fosfito, precursor de 17**

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-azetidina-1-il-purina-9-il)-4-fluoro-2-hidroximetil-4-metil-tetrahidro-furano-3-ol (**14**, 340 mg, 1,0 mmol), foi dissolvido em piridina anidra (6 ml) em temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de 1H-tetrazol 0,45 M em acetonitrilo (5,5 mL, 2,5 mmol) e depois bis (N,N-diisopropilamino)metilfosforamidita (317 µL, 1,1 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 17 h. O solvente foi concentrado sob pressão

reduzida, e o resíduo foi triturado com acetato de etila (20 mL). Houve precipitação de sais, que foram retirados por filtração. Em seguida, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos (40-80%). Em seguida, as frações que continham o produto foram combinadas e concentradas, produzindo 47 mg de um sólido branco (rendimento de 12%).

**Síntese de 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidrofuro[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina (17, cf. 3)**

Adicionou-se a uma solução de fosfito cíclico (47 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (2 mL), sob agitação e em temperatura ambiente, mCPBA 77% (32mg, 0,14 mmol). Após cinco minutos, a solução foi concentrada sob baixa pressão e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (4 g) com um gradiente de acetato de etila em hexanos (80-100%). As frações que continham o produto puro foram combinadas e concentradas sob baixa pressão, formando 21 mg de um sólido branco (43%).

RNM de $^{1}H$ (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ = 7,45 e 7,44 (2 s, 1H), 5,45 (d, J=20Hz, 1H), 4,89-4,41 (m, 10H), 3,93 (app. t, J=13,0Hz, 3H), 2,49 (bs, 2H), 1,39 (d sobreposto, J=22,4Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 415 $(M+H)^+$.

RNM de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ = -1,26, -3,58;

**Síntese de 6-etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2,5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina (18)**

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-purina-9-il)-4-fluoro-2-hidroximetil-4-metil-tetrahidro-furano-3-ol (16, 150 mg, 0,46 mmol) foi dissolvido em piridina anidra (2 ml) a 0°C. Uma solução de 1H-tetrazol 0,45 M em acetonitrilo (2,55 mL) foi adicionada, seguida de bis (N,N-diisopropilamino)metilfosforamidita (0,16 mL, 0,55 mmol). A mistura foi deixada aquecer durante 5 h, até atingir a temperatura ambiente. A cromatografia em camada fina indicou que a reação foi completa. A reação foi interrompida por adição de água (0,1 mL), e a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Em seguida, o resíduo foi triturado com acetato de etila (5 mL). O precipitado branco assim produzido foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo intermediário de fosfito cíclico resultante foi então dissolvido em acetonitrilo (2 mL) e depois tratado com t-butil hidroperóxido (70% em água, 0,25 mL) por 17 em temperatura ambiente. A cromatografia em camada fina indicou que a reação foi completa. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Analogix com gradiente de IPA 0 a 10% em DCM). As frações que continham o produto foram combinadas e concentradas sob baixa pressão, formando 80 mg um sólido branco (rendimento de 34%), no qual havia uma mistura de dois diastereômeros ~2:1.

RNM de $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): $\delta$ = 8,16 (s, 1,5H), 6,65 (s, 2H), 6,55 (bs, 1H), 6,28 (d, $J$ = 20,8 Hz, 1,5H), 4,78-4,60 (m, 4,5H), 4,45 (q, $J$ = 6,8 Hz, 1H), 4,44 (q, $J$ = 6,8 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 1,5H), 3,83 (d, $J$ = 11,6 Hz,

1,5H), 3,76 (d, $J$ = 11,6 Hz, 3H), 1,36 (t, $J$ = 7,2 Hz, 1,5H), 1,36 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 2,46 (d, $J$ = 22,4 Hz, 1,5H), 2,44 (d, $J$ = 22,8 Hz, 3H).

RNM de $^{31}P$ (162 MHz, DMSO-$d_6$): δ -3,25, -4,16.

LRMS (ESI): $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{20}FN_5O_6P$ 404,3, encontrado 404,3.

**Síntese de 6-etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2,5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-il amina (19)**

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-purina-9-il)-4-fluoro-2-hidroximetil-4-metil-tetrahidro-furano-3-ol (**16**, 150 mg, 0,46 mmol) foi dissolvido em piridina anidra (2 ml) a 0°C. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,45 M de 1H-tetrazol em acetonitrilo (2,55 mL), seguida de bis (N,N-diisopropilamino)isopropilfosforamidita (0,16 mL, 0.55 mmol, 1,2 eq). A mistura foi deixada aquecer durante 3 h, até atingir a temperatura ambiente. A cromatografia em camada fina indicou que a reação foi completa. A reação foi interrompida por adição de água (0,1 mL), e a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Em seguida, o resíduo foi triturado com acetato de etila (5 mL). O precipitado branco assim produzido foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo intermediário de fosfito cíclico resultante foi então dissolvido em acetonitrilo (2 mL) e depois tratado com t-butil hidroperóxido (70% em água, 0,19 mL) por 5 h em temperatura ambiente. A cromatografia em camada fina indicou que a reação foi completa. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Analogix com

gradiente de IPA 0 a 5% em DCM). Os dois diastereômeros (**19a e 19b**) puderam ser separados. As frações que continham cada diastereômero foram combinadas separadamente e concentradas, sob pressão reduzida, com formação de sólidos brancos e produção de 20 mg de cada diastereômero (rendimento combinado de 20%).

**19a**

RNM de $^{31}$P **(162 MHz, DMSO)**: δ -6,49;

RNM de $^{1}$H **(400 MHz, DMSO)**: δ = 8,.17 (s, 1H), 6,47 (bs, 2H), 6,27 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,73-4,62 (m, 4H), 4,45 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 9H), 1,20 (d, J = 22,8 Hz, 3H).

**MS (ESI)**: m/z 432,4 $[M + H]^+$.

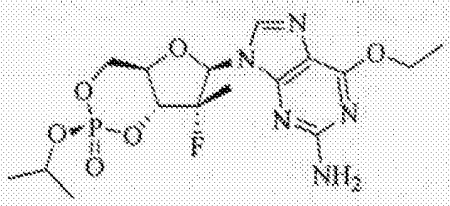
**19b**

**RNM de $^{31}$P (162 MHz, DMSO)**: δ = -4,68;

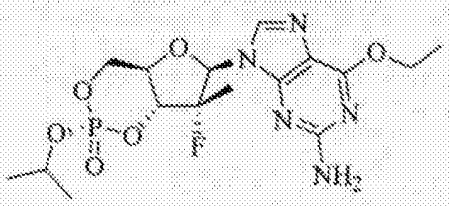
**RNM de $^{1}$H (400 MHz, DMSO)**: δ 8,15 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,27 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,74-4,58 (m, 4H), 4,45 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 22,8 Hz, 3H).

**MS (ESI)**: *m/z* 432.4 $[M + H]^+$.

As estruturas de **19a** e **19b** são mostradas abaixo.



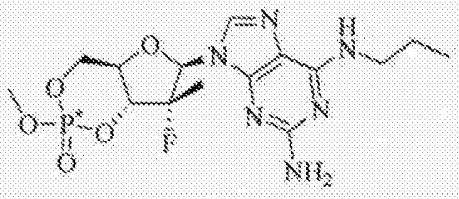
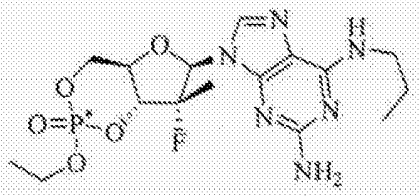
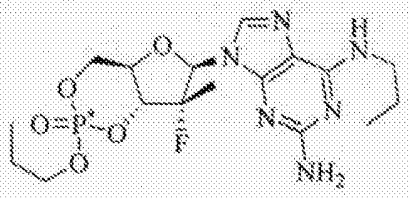
**19a**

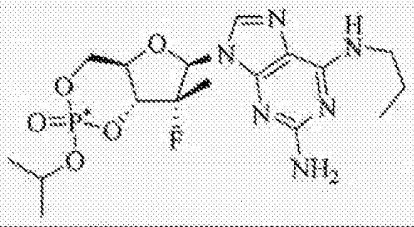
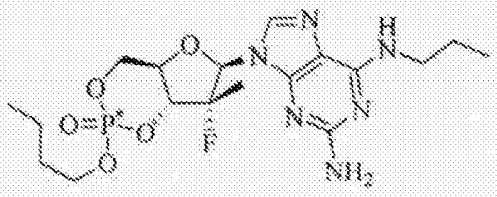
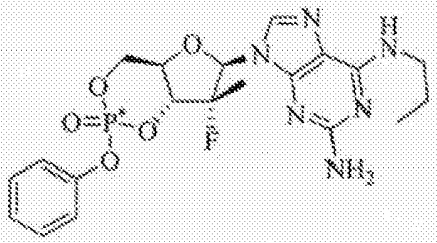
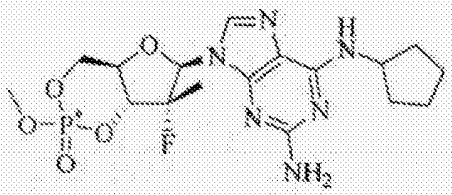
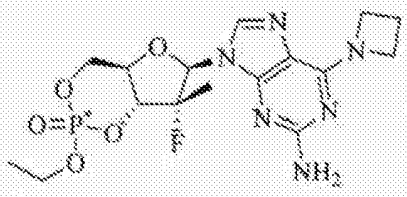


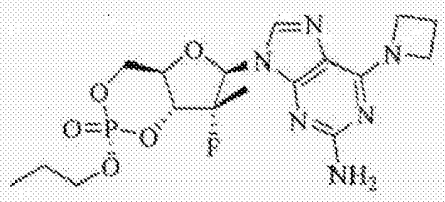
**19b**

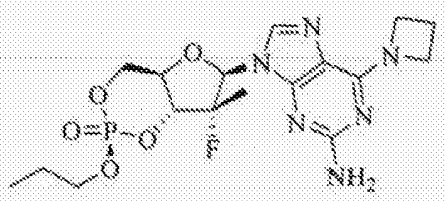
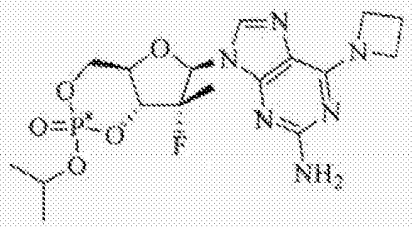
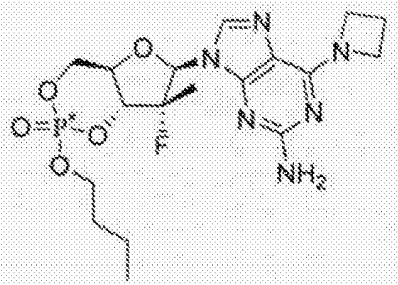
Os seguintes compostos foram preparados por meio dos procedimentos aqui descritos. O exemplo 41 foi preparado por hidrogenação catalítica do exemplo 44 e, da mesma

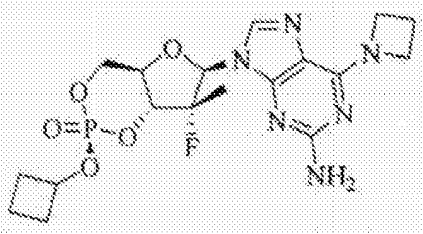
forma, o exemplo 45 foi preparado a partir do exemplo 48. Os diastereômeros de alguns dos compostos foram identificados, mas as mesmas estruturas são mostradas em casos nos quais a estereoquímica absoluta é desconhecida.

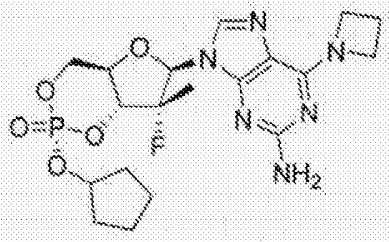
| Ex. nº. | Estrutura | Nome químico | Dados analíticos |
|---|---|---|---|
| 20 |  | 9-{(4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il}-N⁶-propil-9H-purina-2,6-diamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -1,22, -3,64; MS (ESI) m/z 417 $(M+H)^+$. |
| 21 |  | 9-{(4aR,6R,7R,7aR)-2-etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il}-N⁶-propil-9H-purina-2,6-diamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -4,78; MS (ESI) m/z 431.3 $(M+H)^+$. |
| 22 |  | 9-{(4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il}-N⁶-propil-9H-purina-2,6-diamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -4,75; MS (ESI) m/z 445.3 $(M+H)^+$. |
| 23 | | 9-{(4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro- | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ - |

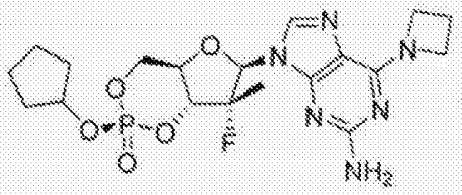
| | | | |
|---|---|---|---|
| |  | 2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N⁶-propil-9H-purina-2,6-diamina | 5.77; MS (ESI) m/z 445.3 (M+H)⁺. |
| 24 |  | 9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N⁶-propil-9H-purina-2,6-diamina | RMN de ³¹P (162 MHz, $CDCl_3$): δ -4,74; MS (ESI) m/z 453,4 (M+H)⁺. |
| 25 |  | 9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N⁶-propil-9H-purina-2,6-diamina | RMN de ³¹P (162 MHz, $CDCl_3$): δ -10,84; MS (ESI) m/z 479,3 (M+H)⁺. |
| 26 |  | N⁶-ciclopentil-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2,6-diamina | RMN de ³¹P (162 MHz, $CDCl_3$): δ -1,20, -3,64; MS (ESI) m/z 443(M+H)⁺. |
| 27 |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵- | RMN de ³¹P (162 MHz, $CDCl_3$): δ -4,78; |

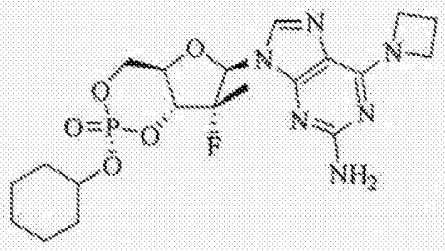
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | MS (ESI) m/z 429,3 $(M+H)^+$. |
| 28a |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2$\lambda^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 7,95 (s, 1H), 6,22 (d, J = 20,8Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,15-4,45 (m, 5H), 3,95-4,10 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,20 (d, J = 22,8Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,2Hz, 3H). MS(ESI), m/z |

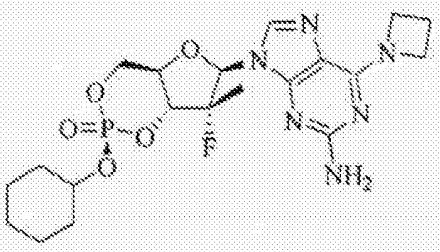
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 443,14 (M+1)⁺. |
| 28 b |  | 6-azetidina-1-il-9-{(4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -4,75; MS (ESI) m/z 443,3 $(M+H)^+$. |
| 29 |  | 6-azetidina-1-il-9-{(4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -5,77; MS (ESI) m/z 443,3 $(M+H)^+$. |
| 30 |  | 6-azetidina-1-il-9-{(4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{1}H$ (400MHz, DMSO): δ 7,91 (s, 1H), 6,21 (d, J = 20,8Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,50-4,75 (m, 3H), 3,90-4,40 (m, 7H), 2,30- |

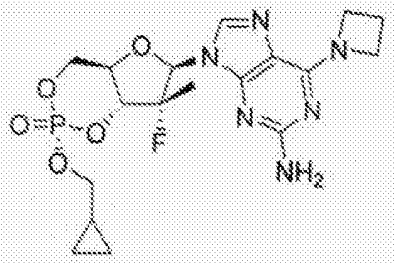
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2,40 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,15 (d, J = 22,8Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,2Hz, 3H). MS(ESI), m/z 457,17(M+1)+. |
| 31 |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclobutoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 7,95 (s, 1H), 6,26 (d, J = 22,2Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,74-4,83 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 2H), 4,19-4,31 (m, 6H), 2,30-2,39 (m, 2H), 2,22- |

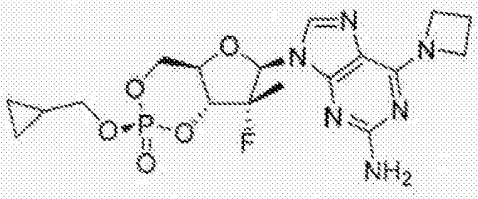
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3,27 (m, 4H), 1,67-1,75 (m, 3H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 22,4Hz, 3H), MS(ESI), m/z 455,2 $(M+1)^+$. |
| 32 a |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 7,96 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 21,2Hz, 1H), 6,07 (a, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 4,55-4,70 (m, 2H), 4,00-4,45 (m, 6H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 3H), 1,50- |

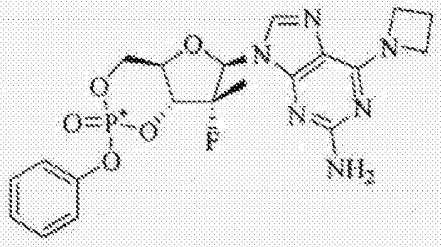
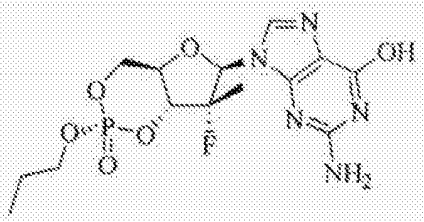
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,70 (m, 5H), 1,20 (d, J = 22,4Hz, 6H). MS(ESI), m/z 469,11 (M+1)⁺. |
| 32 b |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 7,94 (s, 1H), 6,24 (d, J = 20,8Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 2H), 4,00-4,60 (m, 6H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 3H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,14 |

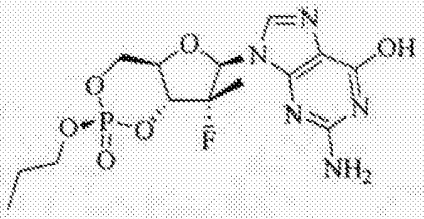
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (d, J = 22,4Hz, 6H). MS(ESI), m/z 469,10 $(M+1)^+$. |
| 33a |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2$\lambda^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 7,94 (s, 1H), 6,23 (d, J = 21,2Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,55-4,75 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 2H), 4,00-4,35 (m, 5H), 3,30-3,40 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,10- |

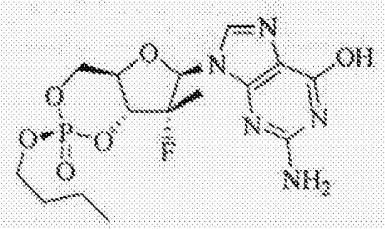
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,40 (m, 6H). MS(ESI), m/z 483,13 (M+1)+. |
| 33 b |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 7,97 (s, 1H), 6,20 (d, J = 21,6Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,30-4,48 (m, 3H), 4,10-4,30 (m, 4H), 2,30-3,40 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H),1,40-1,60 (m, 3H), 1,15- |

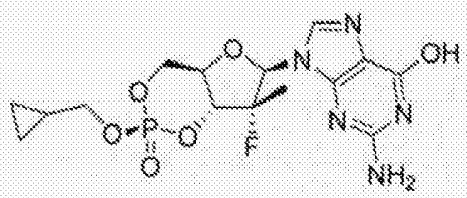
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,40 (m, 6H). MS(ESI), m/z 483,13 $(M+1)^+$. |
| 34a |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2$\lambda^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 8,03 (s, 1H), 6,29 (d, J = 21,6Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,10-5,25 (m, 1H), 4,60-4,85 (m, 2H), 4,15-4,50 (m, 5H), 2,30-2,45 (m, 4H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,28 (d, J = 22,8Hz, 3H). |

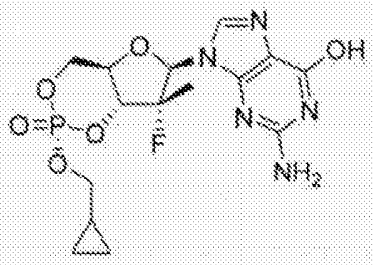
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | MS(ESI), m/z 455,13 $(M+1)^+$. |
| 34 b |  | 6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2$\lambda^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1H$ (400MHz, DMSO): $\delta$ = 7,95 (s, 1H), 6,23 (d, J = 20,8Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,60-4,80 (m, 3H), 4,10-4,40 (m, 6H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 4H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,18 (d, J = 22,0Hz, 3H). MS(ESI), m/z 455,13 $(M+1)^+$. |
| 35 | | 6-azetidina-1-il-9- | RMN de $^{31}P$ |

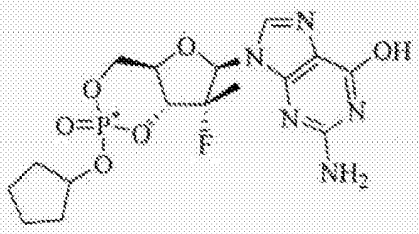
| | | | |
|---|---|---|---|
| |  | ((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-3-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | (162 MHz, $CDCl_3$): δ -10,84; MS (ESI) m/z 477,3 $(M+H)^+$. |
| 36a |  | 2-Amino-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol | RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,80 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,18 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 4,78-4,57 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,03 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 1,65 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,92 (t, J = |

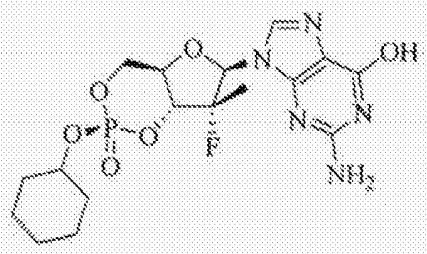
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 7,2 Hz, 3H); RMN de $^{31}P$ (162 MHz, DMSO-d6) δ -4,05; **LRMS (ESI)** calculado para $C_{14}H_{16}FN_5O_5P$ [(M + H)$^+$] 404,3, encontrado 404,3. |
| 36 b |  | 2-Amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol | **RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6)** δ 10,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,53 (bs, 2H), 6,19 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 4,74-4,61 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (q, J = 6,4 Hz, 2H), |

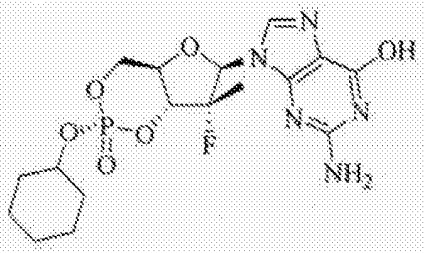
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,72 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H); **RMN de $^{31}P$** (162 MHz, DMSO-d6) δ -5,36; **LRMS (IES)** calculado para $C_{14}H_{20}FN_5O_5P$ [(M + H)$^+$] 404,3, encontrado 404,3. |
| 37 |  | 2-Amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol | **RMN de $^1H$** (400MHz, DMSO): δ 10,76 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,17 (d, J=21,6Hz, |

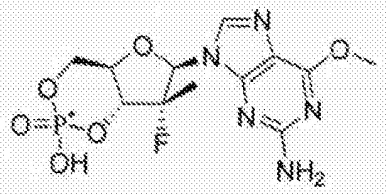
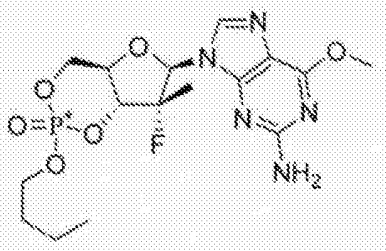
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 4,55-4,71 (m, 3H), 4,05-4,25 (m, 3H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,19 (d, J=22,8Hz, 3H), 0,88 (t, J=7,2Hz, 3H). **MS(ESI)** m/z 418,09 (M-1)⁻. |
| 38a |  | 2-Amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-3-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-3H-purina-6-ol | **RMN de $^1$H (400MHz, DMSO)**: δ 10,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,16 (d, J = 21,2Hz, 1H), 4,55-4,80 (m, 3H), 3,95-4,20 |

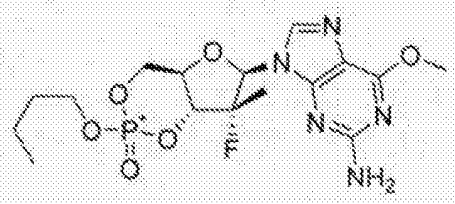
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,18 (d, J = 22,6Hz, 3H). MS(ESI), m/z 416,05 $(M+1)^+$. |
| 38 b |  | 2-Amino-9-((4aR,6S,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 10,76 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,12 (d, J = 21,6Hz, 1H), 4,50-4,75 (m, 3H), 3,90-4,40 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, |

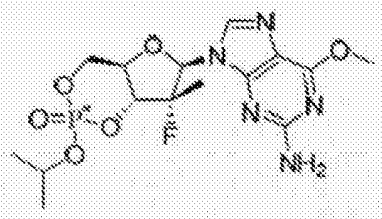
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,18 (d, J = 22,8Hz, 3H). MS(ESI), m/z 416,07 $(M+1)^+$. |
| 39 |  | 2-Amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol | RMN de $^1H$ (400MHz, DMSO): δ 10,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,19 (d, J = 20,8Hz, 1H), 4,88-4,90 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 3H), 4,20-4,30 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 2H), |

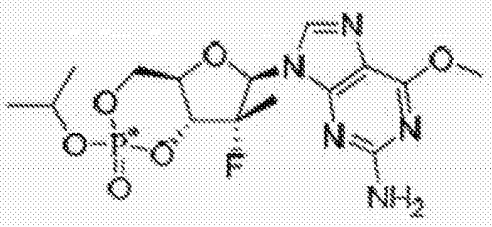
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,50-1,60 (m, 2H), 1,19 (d, J = 22,4Hz, 6H). MS(ESI), m/z 430,03 $(M+1)^+$. |
| 40 a |  | 2-Amino-9-((2S,4aR,6R,7R,7aS)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2$\lambda^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 10,75 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,17 (d, J = 21,2Hz, 1H), 4,50-4,90 (m, 3H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,15-4,25 (m,1H), 1,80-2,00 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 3H), 1,10-1,35 |

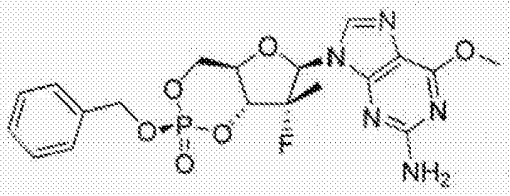
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 6H). MS(ESI), m/e 444,08 $(M+1)^+$. |
| 40 b |  | 2-Amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol | RMN de $^1$H (400MHz, DMSO): δ 10,73 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,18 (d, J = 21,2Hz, 1H), 4,50-5,30 (m, 3H), 4,20-4,45 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,38-1,55 (m, 3H),1,10-1,38 (m, 6H). MS(ESI), m/z 444,11 $(M+1)^+$. |

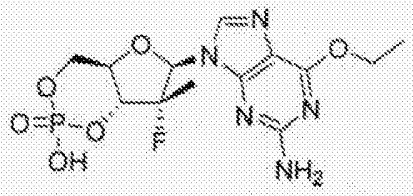
| | | | |
|---|---|---|---|
| 41 |  | (4aR,6R,7R,7aR)-6-(2-Amino-6-metoxi-purina-9-yl)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-2-ol | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, DMSO): δ -5,00; RMN de $^{1}H$ (400 MHz, DMSO) δ: 8,14 (s, 1 H), 6,55 (bs, 2H), 6,24 (d, J=21,2 Hz, 1H), 4,57-4,46 (m, 3 H), 4,19-4,16 (m, 1 H), 3,95 (s, 3H), 1,19 (d, J=22,8 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 374,4 $[M+1]^+$ |
| 42a |  | 9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{1}H$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,59 (s, 1 H), 6,03 (d, J = 19,6 Hz, 1 H), 4,87 (s, |

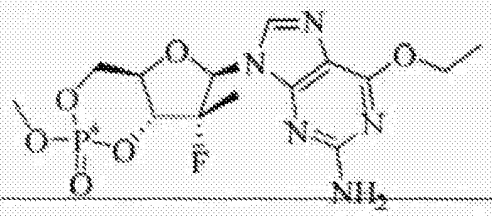
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2 H), 4,59-4,69 (m, 1 H), 4,38-4,51 (m, 2 H), 4,32-4,28 (m, 2 H), 4,08 (s, 3 H), 1,75-1,82 (m, 2 H), 1,44-1,52 (m, 2 H), 1,34 (d, J = 22 Hz, 3 H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). |
| 42 b |  | 9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina | **RMN de $^1$H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,58 (s, 1 H), 5,97 (d, J = 20 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,60-4,66 (m, 2 H), 4,37-4,43 (m, 1 H), 4,18-4,24 (m, 2 H), 4,06 (s, |

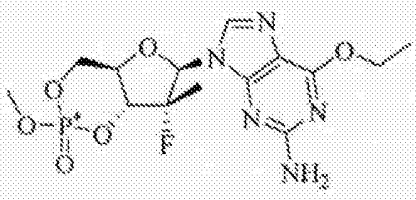
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3 H), 1,68-1,76(m, 2 H), 1,40-1,47 (m, 2 H), 1,32 (d, J = 29,2 Hz, 3 H), 0,95 (t, J = 14,8 Hz, 3 H). **MS (ESI):** m/z 432,1 $[M+1]^+$. |
| 43a |  | 9-{(4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina | **RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$):** δ -5,99; **RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, 400 MHz)** δ: 7,59 (s, 1 H), 6,02 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,86-4,91 (m, 2 H), 4,58-4,67 (m, 1 H), 4,50 (t, J = 9,8 Hz, 1 H), 4,38-4,43(m, 1 |

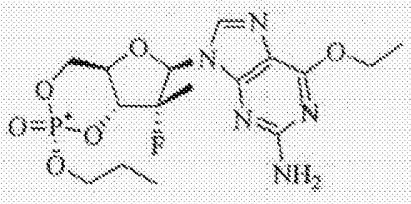
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | H), 4,08 (s, 3 H), 1,40-1,48 (m, 6 H), 1,39 (d, J = 16,4Hz, 3 H). MS (ESI): m/z 418,4 [M+1]⁺. |
| 43 b |  | 9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -2,47; RMN de $^{1}H$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,57 (s, 1 H), 5,98 (d, J = 20 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 4,79-4,85 (m, 1 H), 4,58-4,64 (m, 2 H), 4,41-4,45(m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 1,34-1,47 (m, 9 H); |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | MS (ESI): m/z 418,4 $[M+1]^+$ |
| 44 |  | 9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -4,88; RMN de $^1H$ (406 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,51-7,49 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 3H), 5,93 (d, J=19,6Hz, 1H), 5,26-5,19 (m, 2H), 4,63(dd, J=8,8, 4,0Hz, 1H), 4,57 (ddd, J=8,8, 4,4Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 1,18(d, J=22,4Hz, |

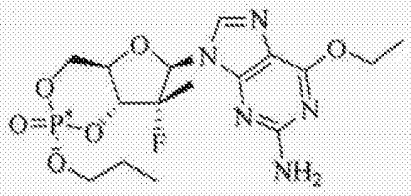
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3H); MS (ESI): m/z 466,4 $[M+1]^+$. |
| 45 |  | (4aR,6R,7R,7aR)-6-(2-Amino-6-etoxi-purina-9-il)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-2-ol | RMN de $^{31}$P (162 MHz, DMSO): δ -4,97; RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO) δ: 8,13 (s, 1H), 6,51 (bs, 2H), 6,23 (d, J=21,2 Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 3H), 4,43 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,18-4,12 (m, 1H), 1,34 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,19 (d, J=22,8 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 390,3 $[M+1]^+$ |

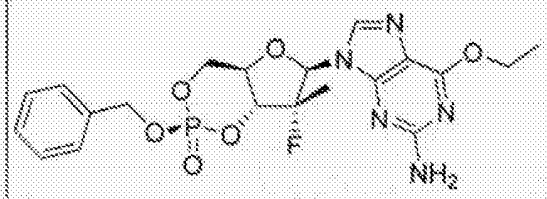


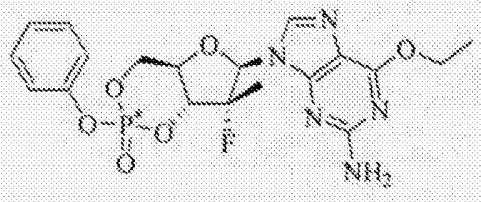
| | | | |
|---|---|---|---|
| 46 |  | 6-etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | Mistura de isômeros cis e trans (aprox. 1,5/1): **RMN de $^1$H** (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 2,5H), 6,65 (s, 3H), 6,55 (s, 2H), 6,28 (d, J = 20,8 Hz, 2,5H), 4,78-4,60 (m, 7,5H), 4,45 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 6,8 Hz, 1,5H), 4,25 (m, 2,5H), 3,83 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 3,76 (d, J = 11,6 Hz, 4,5H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 4,5H), 1,23 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 22,8 Hz, 4,5H); RMN de $^{31}P$ (162 MHz, DMSO-d6) δ -3,25, -4,16; LCMS (IEI) calculado para $C_{14}H_{20}FN_5O_6P$ [(M + H)+] 404,3, encontrado 404,3. |
| 47a |  | 6-etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 6,50 (ba, 2H), 6,29 (d, J = 20,6 Hz, 1H), 4,74- |

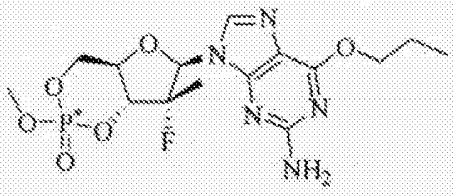
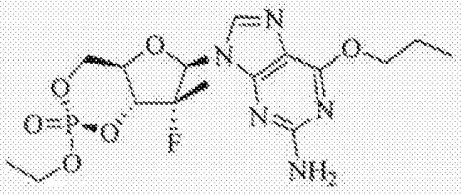
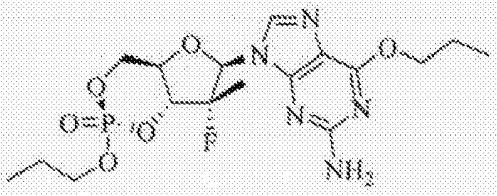
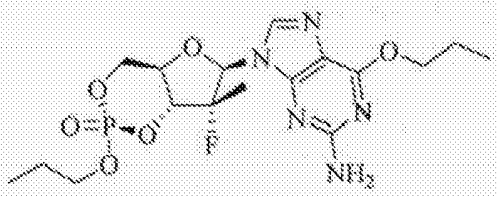
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4,63 (m, 2H), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,73 (quinteto, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN de $^{31}P$ NMR (162 MHz, DMSO-d6) δ -5,25; LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{31}N_4O_5P$ [(M + H)$^+$] 432,4, encontrado |

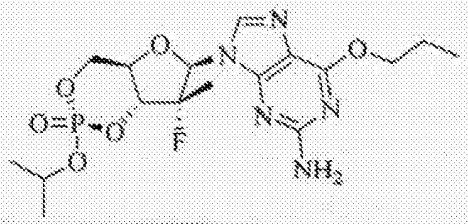
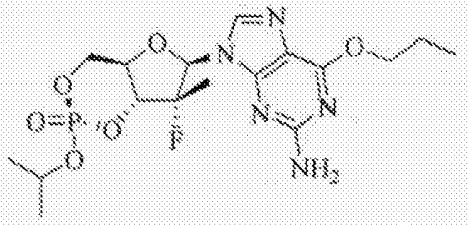
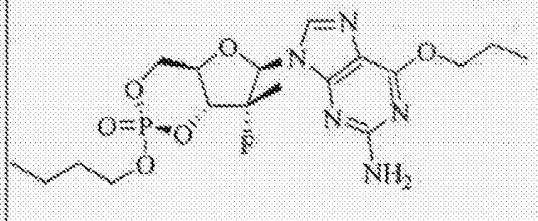
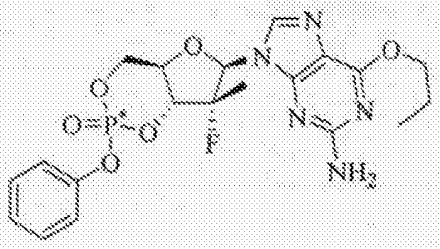
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 432,3. |
| 47<br>b |  | 6-etoxi-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,15 (s, 1H), 6,64 (ba, 2H), 6,27 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,76-4,63 (m, 2H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,04 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,66 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN de $^{31}$P |

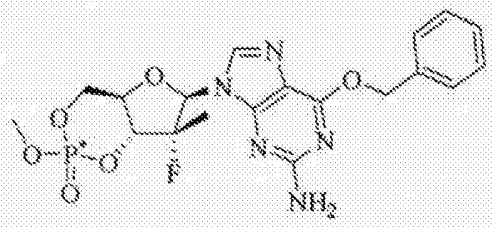
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (162 MHz, DMSO-d6) δ -3,95; LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{19}FN_5O_5P$ [(M + H)+] 432,4, encontrado 432,3. |
| 48 |  | 9-{(4aR,6R,7R,7aR)-2-benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il}-6-etoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -4,87; RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,51-7,49 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 3H), 5,93 (d, J=19,6Hz, 1H), 5,27-5,19 (m, 2H), 4,63(dd, J=8,8, 4,4Hz, 1H), |

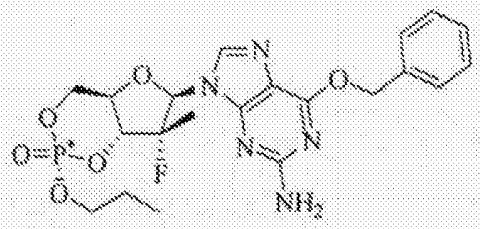
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4,58 (dd, J=8,8, 4,4Hz, 1H), 4,51 (q, J=7,0Hz, 2H), 4,46-4,33 (m, 4H), 1,45 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,20(d, J=22,Hz, 3H); **MS (ESI)**: m/z 400,3 $[M+1]^+$. |
| 49 |  | 6-etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | Mistura de isômeros cis e trans (aprox. 1/0,5): **RMN de $^1$H** (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 0,5H), 7,49-7,27 (m, 7,5H), 6,70 (bs, 0,5H), 6,56 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (bs, 1H), 6,33 (d, *J* = 20,8 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 20,8 Hz, 0,5H), 4,95-4,78 (m, 3H), 4,60-4,32 (m, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 1,5H), 1,21 (d, *J* = 22,4 Hz, 4,5H); **RMN de $^{31}$P** (162 MHz, DMSO-d6) δ -10,16, -11,11; **LRMS (IES)** calculado para $C_{19}H_{20}FN_4O_4P$ [(M + H)$^+$] 466,4, encontrado 466,3. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 50 |  | 9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -1,35, -3,90; MS (ESI) m/z 418,3 $(M+H)^+$. |
| 51 |  | 9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -2,01, -4,98; MS (ESI) m/z 432,1 $(M+H)^+$. |
| 52a |  | 9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ 4,945 ; MS (ESI) m/z 446,1 $(M+H)^+$. |
| 52b |  | 9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -1,90; MS (ESI) m/z 446,1 $(M+H)^+$. |
| 53a | | 9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi- | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| |  | 7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina | $CDCl_3$): δ -5,87; MS (ESI) m/z 446,1 $(M+H)^+$. |
| 53 b |  | 9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -2,51; MS (ESI) m/z 446,1 $(M+H)^+$. |
| 54 |  | 9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -4,92; MS (ESI) m/z 460,1 $(M+H)^+$. |
| 55 |  | 9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^{31}P$ (162 MHz, $CDCl_3$): δ -11,05; MS (ESI) m/z 480,3 $(M+H)^+$. |
| 56 | | 6-benziloxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7- | Mistura de isômeros cis |

| | | | |
|---|---|---|---|
| |  | fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | e trans (aprox. 1,5/1): RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 2,5H), 7,53-7,34 (m, 12,5H), 6,74 (s, 3H), 6,64 (s, 2H), 6,18 (d, J = 21,2 Hz, 2,5H), 5,48 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,78-4,60 (m, 6H), 4,44 (m, 2,5H), 4,25 (m, 1,5H), 3,83 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 3,75 (d, J = 11,6 Hz, 4,5H), 1,24 (d, J = 22,4 Hz, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3H), 1,23 (d, J = 22,8 Hz, 4,5H); $^{31}$P NMR (162 MHz, DMSO-d6) δ -3,25, -4,17; LRMS (RSI) calculado para $C_{19}H_{20}FN_5O_5P$ [(M + H)$^+$] 466,4, encontrado 466,3. |
| 57 |  | 6-benziloxi-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina | RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 7,52-7,34 (m, 5H), 6,73 (bs, 2H), 6,28 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 12,0 Hz, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 4,76-4,62 (m, 2H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,04 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 1,66 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN de $^{31}P$ (162 MHz, DMSO-d6) δ - 3,96; LRMS (IEI) calculado para $C_{20}H_{26}FN_4O_8P$ [(M + H)+] 494,4, encontrado 494,3. |

**Ensaio em replicon de VHC.** Células Huh7 contendo replicon de VHC (células clone A cel; Apath, LLC, St. Louis, Mo.) foram mantidas em crescimento exponencial em

meio de Dulbecco modificado segundo Eagle (glucose elevada) contendo 10% de soro fetal bovino, 4 mM de L-glutamina e 1 mM de piruvato de sódio, 1x aminoácidos não essenciais e G418 (1000 µg/ml). Os ensaios de antivirais foram realizados no mesmo meio, sem G418. As células foram semeadas em placas de 96 poços à concentração de 1.500 células por poço, e os compostos de teste foram adicionados logo após a semeadura. O tempo de incubação foi de quatro dias, após os quais o RNA celular total foi isolado (kit RNeasy 96, Qiagen). O RNA do replicon e um controle interno (reagentes de controle TaqMan rRNA; Applied Biosystems) foram amplificados por RT-PCR seguindo um protocolo multiplex em uma etapa, conforme recomendado pelo fabricante. Os primers de VHC e a sonda foram projetados com o software Primer Express (Applied Biosystems) e cobriam sequências altamente conservadas da região 5'-não traduzida (UTR) (sense, 5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T)GAGTGT-3', e antisense, 5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3'; sonda, 5'-FAM-CCTCCAGGACCCCCCCTCCC-TAMRA-3').

Para expressar a eficácia antiviral de um composto, o limiar dos ciclos de RT-PCR do composto de teste foi subtraído do limiar médio dos ciclos de RT-PCR no controle sem exposição a medicamento ($\Delta Ct_{HCV}$). Um $\Delta Ct$ de 3,3 significa uma redução de 1-log 10 (igual a 90% da concentração efetiva [$CE_{90}$]) nos níveis de RNA originário do replicon. A citotoxicidade dos compostos testados também pode ser expressa calculando-se os valores de $\Delta Ct_{e\ rRNA}$. Assim, pode-se introduzir o parâmetro de especificidade $\Delta\Delta Ct$ ($\Delta Ct_{VHC} - \Delta Ct_{rRNA}$), em que os níveis de RNA de VHC são normalizados de acordo com os níveis de rRNA e calibrados

em comparação ao controle sem medicamento.

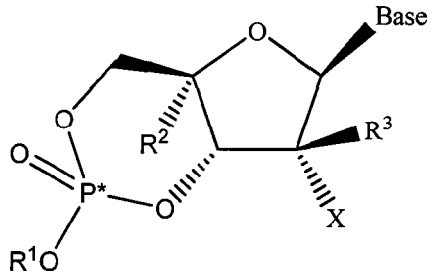
| Não | CloneA $EC_{90}$ |
|---|---|
| 1a | 5,35 |
| 1b | 17,39 |
| 2a | 25,25 |
| 2b | 17,74 |
| 3 | 0,75 |
| 4 | 11,68 |
| 5 | 8,06 |
| 6 | 1,55 |
| 17 | 0,71 |
| 18 | 0,48 |
| 19 | 0,60 |
| 32a | 8,54 |
| 32b | 4,7 |
| 38b | 26,6 |
| 41 | 0,098 |
| 43a | 0,29 |
| 43b | 0,06 |
| 44 | 0,053 |
| 45 | 0,70 |
| 48 | 0,32 |

O conteúdo da Solicitação de patente N°. 12/053,015 dos EUA, protocolada em 21 de março de 2008 (ver também WO 2008/121634), da Solicitação provisória de patente N°. 61/060,683 dos EUA, protocolada em 11 de junho de 2008, da da Solicitação provisória de patente N°. 61/140,317 dos EUA, protocolada em 23 de dezembro de 2008 e da da Solicitação não provisória de patente n°. 12/479,075, protocolada em 5 de junho de 2009, são aqui integralmente

incorporadas por meio de referência. Além disso, as referências aqui reveladas, patentárias ou não, são incorporadas para fins de referência. Se o tema da configuração incluir um termo conflitante com outro termo revelado no texto da presente solicitação, o significado de tal termo contido na presente aplicação prevalecerá, com a condição de que o significado geral do assunto incorporado não seja perdido.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto e seus respectivos estereoisômeros, sais (formados por adição de ácido ou de base), hidratos, solvatos, análogos deuterados ou formas cristalinas do mesmo, **caracterizados** pelo fato de serem representados pela fórmula I:




I

onde

$R^1$ é hidrogênio, n-alquila, alquila ramificada, cicloalquila, alcarila ou arila, incluindo, entre outros, fenil ou naftil, sendo que o fenil ou naftil podem ser substituídos com um ou mais dentre H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenado de (F, Cl, Br, I) $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$ ou $CH=CHCO_2R'$;

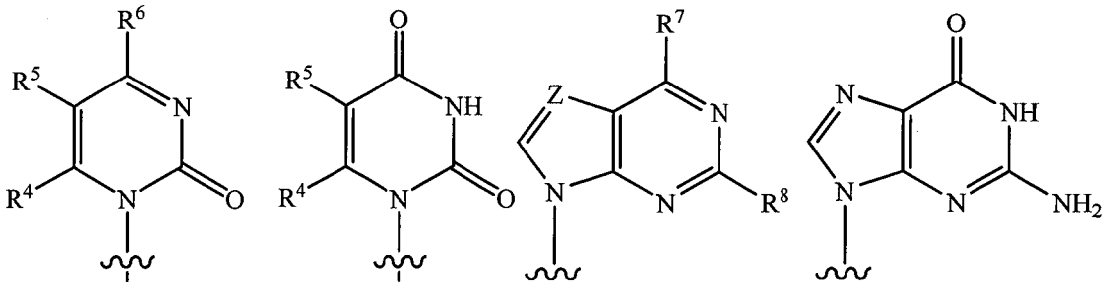
$R^2$ é H, uma alquila com ou sem substituição (incluindo alquilas inferiores), cioano (CN), $CH_3$, vinil, O-alquia, O-(alquila inferior), incluindo $OCH_3$, $OCH_2CH_3$, hidroxila alquila, i.é., $-(CH_2)_oOH$, onde o é 1 - 10, hidroxila alquila inferior, i.é., $-(CH_2)_pOH$, onde p é 1-6, incluindo hidroxil metil ($CH_2OH$), fluorometil ($CH_2F$), azido ($N_3$), $CH_2CN$, $CH_2N_3$,

$CH_2NH_2$, $CH_2NHCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, etinil alcino (com ou sem substituição) ou halogênio, incluindo F, Cl, Br ou I;

$R^3$ é H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, F ou CN;

X é H, OH, F, OMe, halogênio, $NH_2$ ou $N_3$;

A base é uma base purina ou pirimidina natural, cuja estrutura é a seguinte:



**a** **b** **c** **d**

onde

Z é N ou $CR^9$;

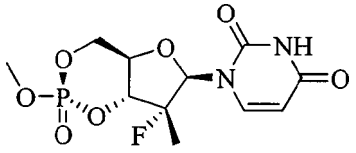
$R^4$, $R^5$,$R^6$, $R^7$ e $R^8$ são, independentemente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, NHR'$_2^+$, NR'$_3^+$, heterociclo, alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, como C≡CH, alcinila inferior halogenada de (F, Cl, Br, I) $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', CONR'$_2$, $CH=CHCO_2H$, ou $CH=CHCO_2R'$;

$R^9$ é H, halogênio (incluindo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', $NH_2$, NHR', NR'$_2$, $NO_2$ alquila inferior, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I), alcenila inferior de $C_2$-$C_6$, alcenila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$ , alcinila inferior de $C_2$-$C_6$, alcinila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de $C_2$-$C_6$, alcoxi inferior de $C_1$-$C_6$, alcoxi

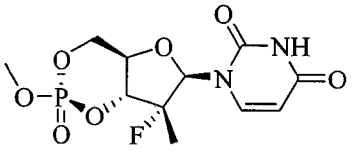
inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $C_1$-$C_6$, $CO_2H$, $CO_2R'$, $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, ou $CH=CHCO_2R'$;

onde R' é uma alquila, substituída ou não, uma cicloalquila, substituída ou não, uma alcinila, substituída ou não, uma alcenila, substituída ou não, uma acila, substituída ou não, uma alcoxialquila, substituída ou não, em que os R' em $NR'_2$ ou $NHR'_2{}^+$ são formados por um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou unidos para formar um heterociclo contendo dois ou mais átomos de carbono e, em cada $NR'_3{}^+$, cada R' inclui um ou mais átomos de carbono independentes uns dos outros ou um ou mais átomos de carbono em que pelo menos dois R' são unidos formando um heterociclo contendo pelo menos dois átomos de carbono.

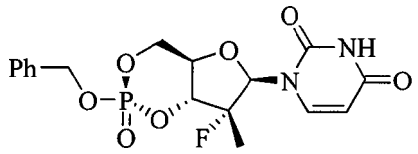
2. Composto que seja estereoisômero, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina do composto, **caracterizado** pelo fato ser selecionado dentre um dos seguintes:



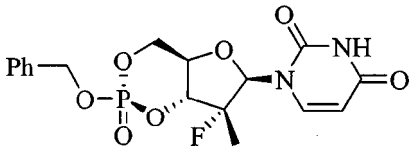
1-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2$\lambda^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-1H-pirimidina-2,4-diona;



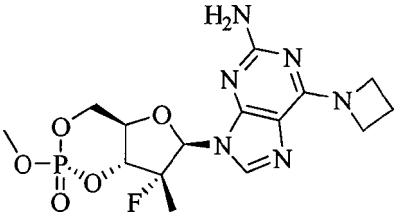
1-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2$\lambda^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-1H-pirimidina-2,4-diona;



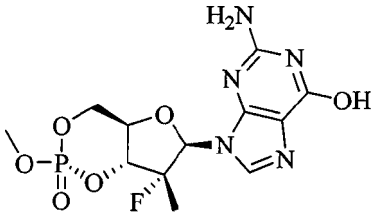
1-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-1H-pirimidina-2,4-diona;



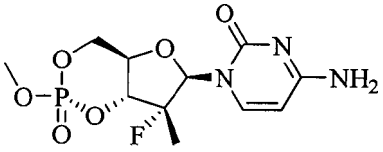
1-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-1H-pirimidina-2,4-diona;



6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;

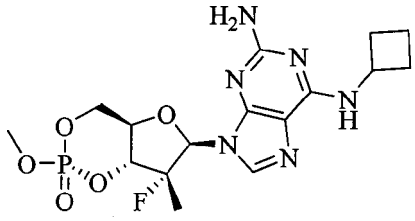


2-amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;

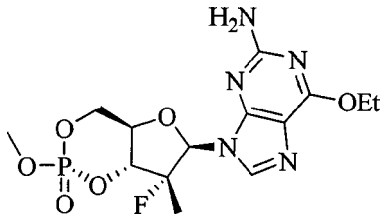


4-amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-

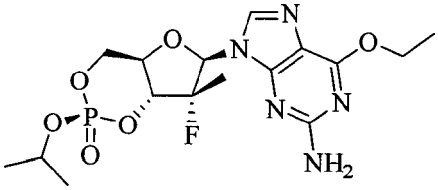
metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-1H-pirimidina-6-ona;



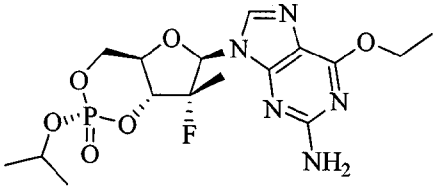
$N^6$-ciclobutil-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2,6-diamina;



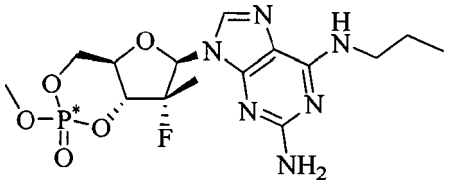
6-etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2,5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



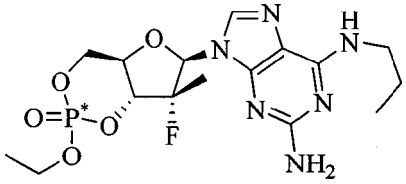
6-etoxi-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



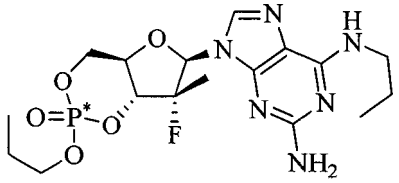
6-etoxi-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



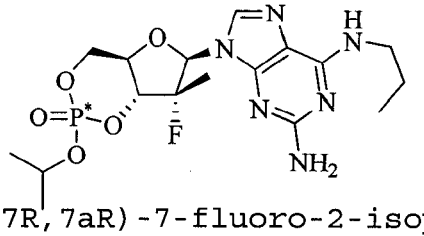
9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N6-propil-9H-purina-2,6-diamina;



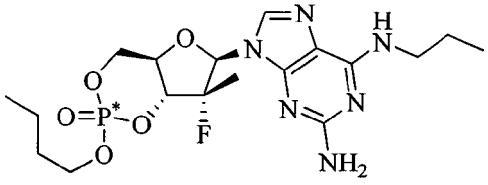
9-((4aR,6R,7R,7aR)2-etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N$^6$-6-propil-9H-purina-2,6-diamina;



9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N6-propil-9H-purina-2,6-diamina;

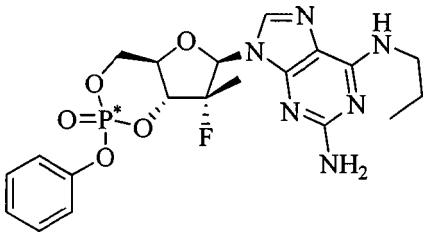


9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N6-propil-9H-purina-2,6-diamina;

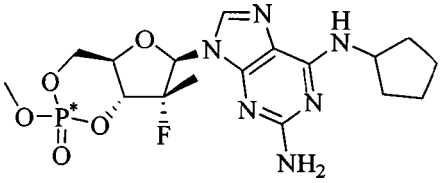


9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N6-6-

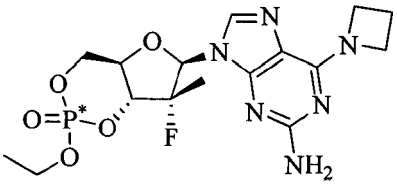
propil-9H-purina-2,6-diamina;



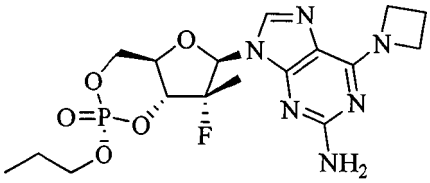
9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-N6-propil-9H-purina-2,6-diamina;



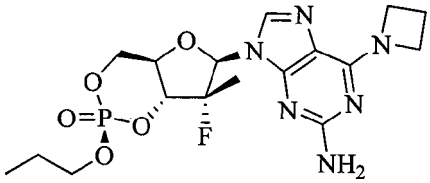
N$^6$-ciclopentil-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2,6-diamina;



6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;

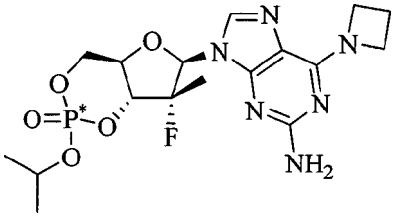


6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;

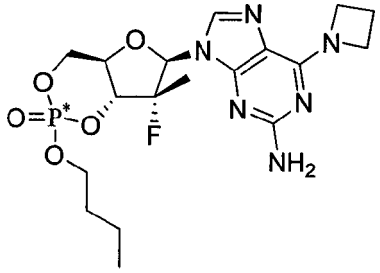


6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-

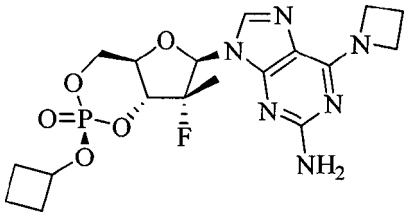
2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



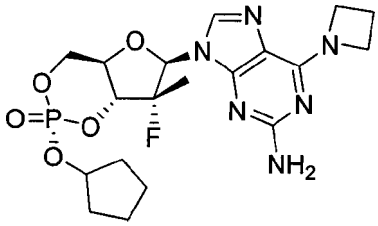
6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;

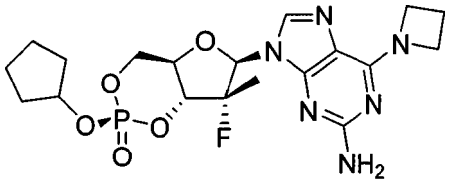


6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclobutoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;

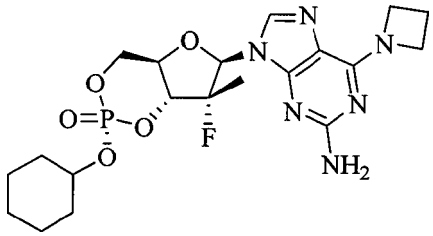


6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-

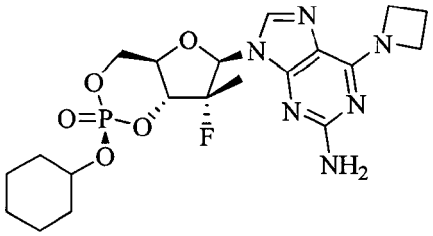
d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



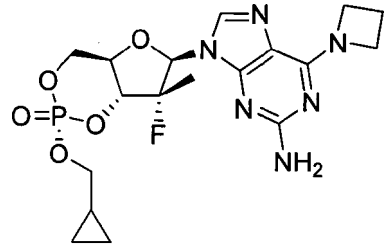
6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



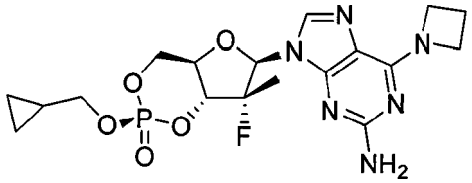
6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



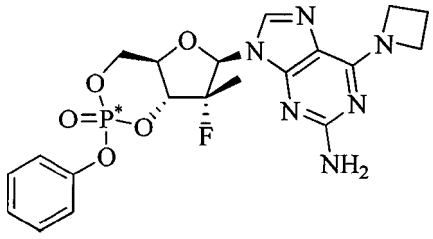
6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



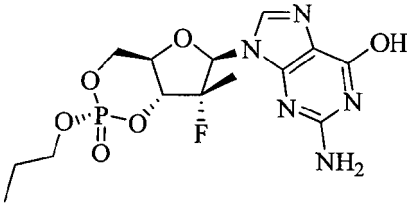
6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



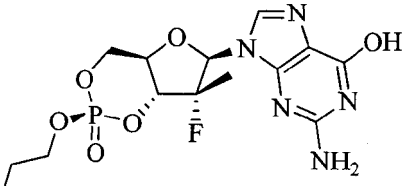
6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



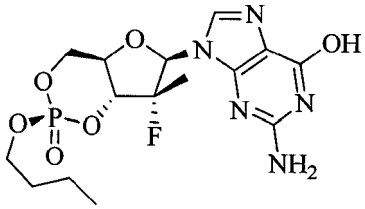
6-azetidina-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



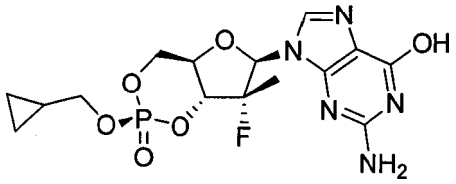
2-amino-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;



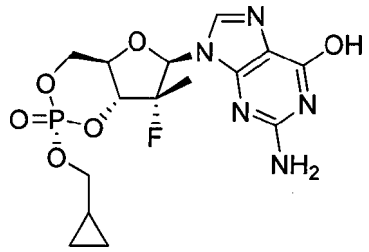
2-amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;



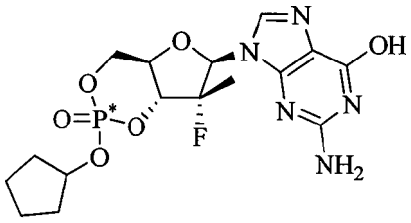
2-amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;



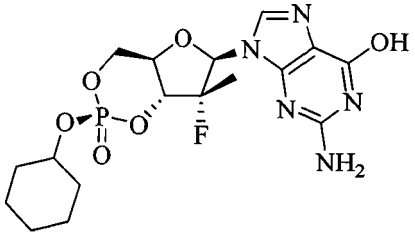
2-amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;



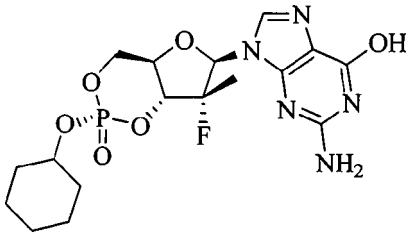
2-amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;



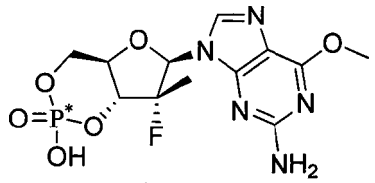
2-amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;



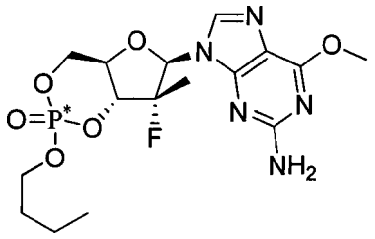
2-amino-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;



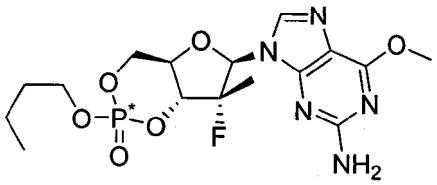
2-amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-6-ol;



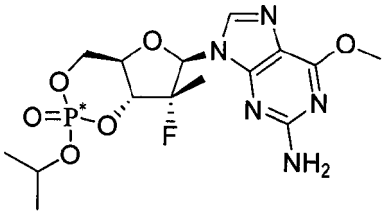
(4aR,6R,7R,7aR)-6-(2-amino-6-metoxi-purina-9-il)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-2-ol;



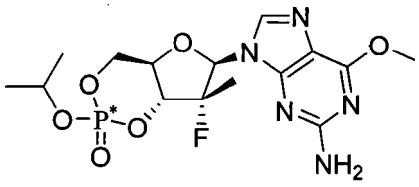
9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina;



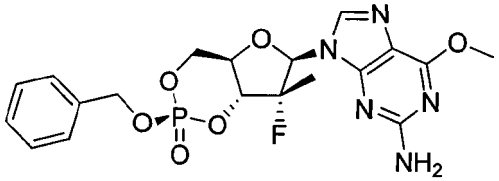
9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina;



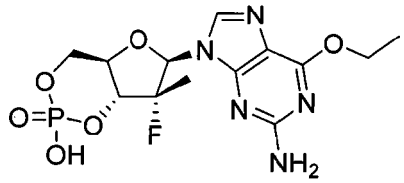
9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina;



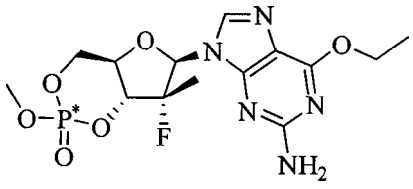
9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina;



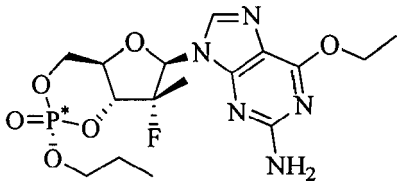
9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina;



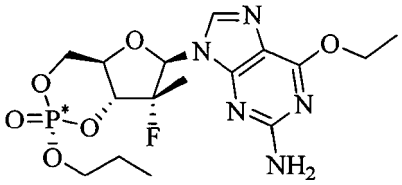
(4aR,6R,7R,7aR)-6-(2-amino-6-metoxi-purina-9-il)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-2-ol;



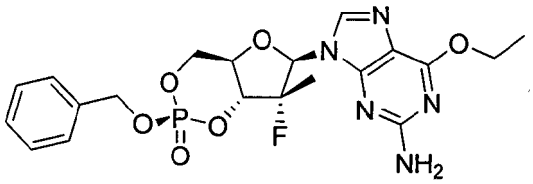
6-etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ'$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



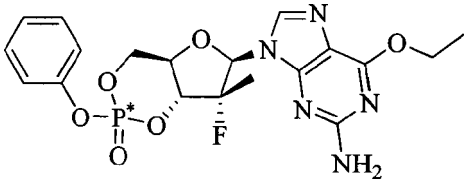
6-etoxi-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



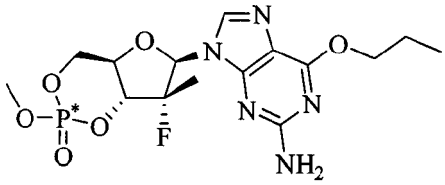
6-etoxi-1-il-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina;

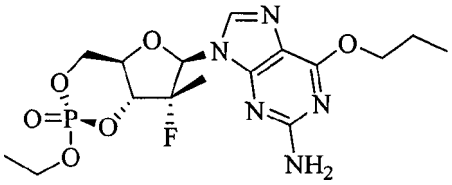


6-etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;

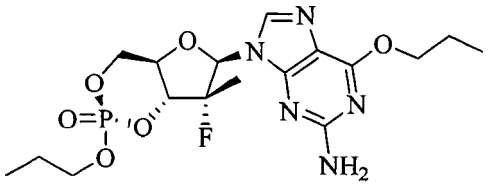


9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-

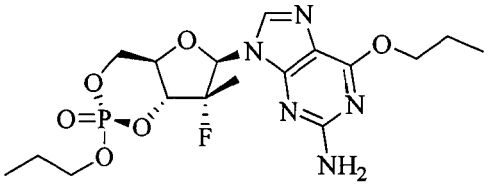
tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina;



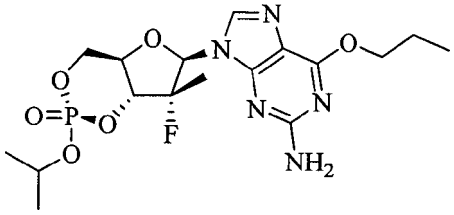
9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina;



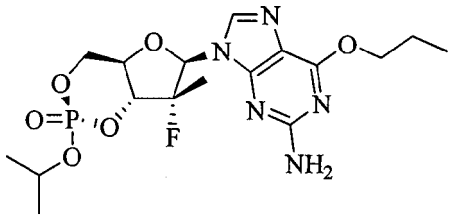
9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metoxi-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina;



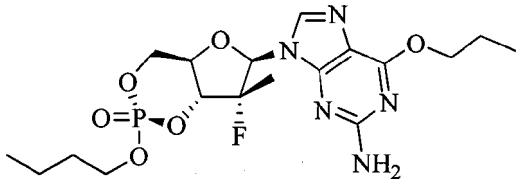
9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro--7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina;



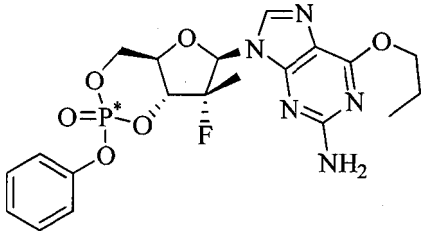
9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-metoxi-9H-purina-2-ilamina;



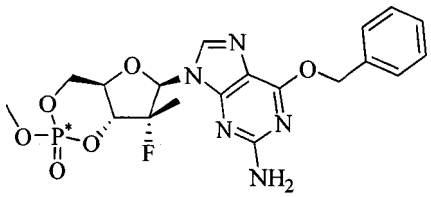
9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro--7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina;



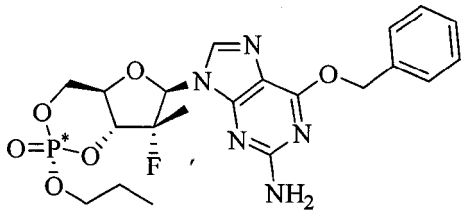
9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina;



9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-fenoxi-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-6-propoxi-9H-purina-2-ilamina;



6-benziloxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ$^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina;



6-benziloxi-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2$\lambda^5$-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinina-6-il)-9H-purina-2-ilamina.

3. Composição para tratamento e/ou profilaxia de qualquer um dois agentes virais aqui mencionados, **caracterizada** pelo fato que tal composição consiste em um meio farmaceuticamente aceitável, selecionado dentre um excipiente, um veículo, um diluente e um meio equivalente, e o composto da reivindicação um.

4. Composição para tratamento e/ou profilaxia de qualquer um dois agentes virais aqui mencionados, **caracterizada** pelo fato que tal composição consiste em um meio farmaceuticamente aceitável, selecionado dentre um excipiente, um veículo, um diluente e um meio equivalente, e o composto da reivindicação dois.

5. Utilização do composto da reivindicação 1 **caracterizada** pelo fato que é na fabricação de um medicamento para tratamento de qualquer condição decorrente de infecção pelo vírus da hepatite C, vírus do oeste do Nilo, vírus da febre amarela, vírus da dengue, rinovírus, poliovírus, vírus da hepatite A, vírus da diarreia viral bovina ou vírus da encefalite japonesa.

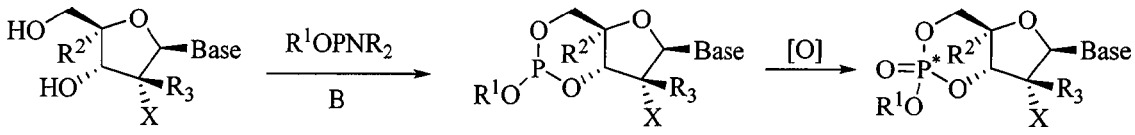
6. Utilização do composto da reivindicação 2 **caracterizada** pelo fato que é na fabricação de um medicamento para tratamento de qualquer condição decorrente de infecção pelo vírus da hepatite C, vírus do oeste do Nilo, vírus da febre amarela, vírus da dengue, rinovírus, poliovírus, vírus da hepatite A, vírus da diarreia viral bovina ou vírus da encefalite japonesa.

7. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz do

composto da reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que é no preparo de um medicamento para o tratamento de sujeitos que apresentem indicação para o mesmo.

8. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da reivindicação 2 **caracterizado** pelo fato de que é no preparo de um medicamento para o tratamento de sujeitos que apresentem indicação para o mesmo.

9. Processo para preparação do composto da reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que consiste em promover uma reação de **III** com $R^1OP(NR_2)_2$, seguida de oxidação de **II** para formar **I** de acordo com o seguinte esquema:




**III** **II** **I**

onde $R^1$, $R^2$, $R^3$, X e base são definidos acima;

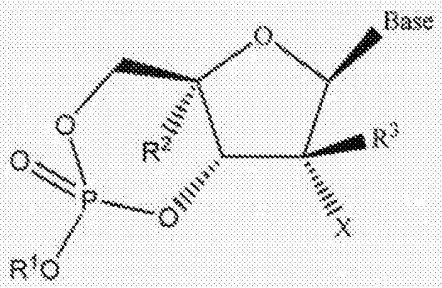
onde $R^1OP(NR_2)_2$ é a dialquilamino-$R^1$fosfito, B é uma base de Brönsted e [O] é um oxidante.

10. Composição **caracterizada** pelo fato de que é obtida mediante o processo da reivindicação 9.

RESUMO

**FOSFATOS CÍCLICOS NUCLEOSÍDEOS**

Fosfatos cíclicos de derivados de nucleosídeos utilizados no tratamento de infecções virais em mamíferos, que consistem em um composto e seus respectivos estereoisômeros, sais (formados por adição de ácido ou base), hidratos, solvatos ou formas cristalinas dos mesmos, representado pela seguinte estrutura:




I