



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

(21) **PI0612124-1 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2006
(43) Data da Publicação: 19/10/2010
(RPI 2076)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/14
C07D 401/04

(54) Título: **DERIVADOS DE HETEROARILA PARA O TRATAMENTO DE VIROSES**

(57) Resumo: DERIVADOS DE HETEROARILA PARA O TRATAMENTO DE VIROSES. São revelados compostos, composições, e métodos para o tratamento de infecções pelo vírus da família Flaviviridae.

(30) Prioridade Unionista: 24/06/2005 US 60/693.700

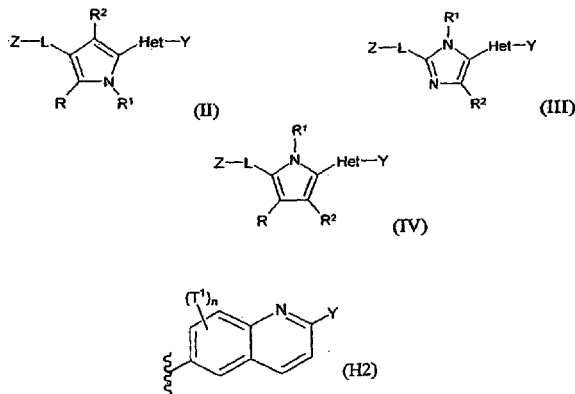
(73) Titular(es): Genelabs Technologies, INC.

(72) Inventor(es): Christopher Don Roberts, Franz Ulrich Schmitz, Janos Botyanszki

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT US2006024554 de 22/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/138744 de 28/12/2006



DERIVADOS DE HETEROARILA PARA O TRATAMENTO DE VIROSES

Referência cruzada com pedido relacionado

Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. 119(e) para pedido provisório co-pendente U.S. nº de série 5 60/693.700 depositado em 24 de junho de 2005 que é aqui incorporado em sua totalidade por referência.

Fundamento da invenção

Campo da invenção

A invenção relaciona-se ao campo de química 10 farmacêutica, em particular a compostos, composições e métodos para o tratamento de infecções virais em mamíferos mediados, pelo menos em parte, por um vírus na família *Flaviviridae* de vírus.

Referências

15 As seguintes publicações são citadas nesse pedido como números super-escritos:

1. Szabo, E. e cols., *Pathol.Oncol. Res.* 2003, 9:215-221.
2. Hoofnagle J.H., *Hepatology* 1997, 26:15S-20S.
- 20 3. Thomson B.J. e Finch R.G., *Clin Microbial Infect.* 2005, 11:86-94.
4. Moriishi K. e Matsuura Y., *Antivir. Chem. Chemother.* 2003, 14:285-297.
5. Fried, M.W., e cols. *N. Engl. J Med* 2002, 25 347:975-982.
6. Ni, Z. J. e Wagman, A. S. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2004, 7, 446-459.
7. Beaulieu, P. L. e Tsantrizos, Y. S. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2004, 5, 838-850.
- 30 8. Griffith, R. C. e cols., *Ann. Rep. Med. Chem* 39,

223-237, 2004.

9. Watashi, K. e cols., *Molecular Cell*, 19, 111-122, 2005.

10. Horsmans, Y. e cols., *Hepatology*, 42, 724-731, 5 2005.

Todas as publicações acima são aqui incorporadas em sua totalidade por referência na mesma extensão como se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada em sua 10 totalidade por referência.

Estado da técnica

A infecção crônica por HCV é um grande problema de saúde associado com cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e insuficiência hepática. Há uma estimativa 15 de 170 milhões de portadores crônicos por todo o mundo em risco de desenvolver doença hepática.^{1,2} Nos Estados unidos isoladamente, 2,7 milhões são cronicamente infectados com HCV, e o número de mortes relacionadas ao HCV em 2.000 foi estimado entre 8.000 e 10.000, um número que deve aumentar 20 significativamente nos próximos anos. A infecção por HCV é insidiosa em uma alta proporção de portadores cronicamente infectados (e infecciosos) que podem não ter sintomas clínicos por vários anos. A cirrose hepática pode finalmente levar à insuficiência hepática. A insuficiência 25 hepática que resulta da infecção crônica pelo HCV é agora reconhecida como a causa principal de transplante de fígado.

HCV é um membro da família *Flaviviridae* de RNA vírus que afetam animais e humanos. O genoma é um filamento único 30 de ~9,6 kilobases de RNA, e consiste em uma estrutura

aberta de leitura que codifica para a poliproteína de ~3.000 aminoácidos flanqueados por regiões não traduzidas em ambas extremidades, 5' e 3' (5'- e 3'-UTR). A poliproteína serve como o precursor para pelo menos 10 proteínas virais separadas críticas para replicação e montagem de partículas virais da progênie. A organização de proteínas estruturais e não estruturais na poliproteína do HCV é como se segue: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. Pelo fato de o ciclo de replicação do HCV não envolver qualquer intermediário de DNA e o vírus não ser integrado no genoma do hospedeiro, a infecção por HCV pode ser teoricamente curada. Embora a patologia da infecção por HCV afetar principalmente o fígado, o vírus é encontrado em outros tipos de células no corpo incluindo linfócitos sanguíneos periféricos.^{3,4}

No momento, o tratamento padrão para HCV crônico é interferon alfa (IFN-alfa) em combinação com ribavirina e isso requer pelo menos seis (6) meses de tratamento. IFN-alfa pertence à família de proteínas pequenas de ocorrência natural com característicos efeitos biológicos como atividade antiviral, imunorreguladora e antitumoral que são produzidas e secretadas pela maioria das células nucleadas dos animais em resposta a várias doenças, em particular infecções virais. IFN-alfa é um importante regulador do crescimento e diferenciação que afeta a comunicação celular e controle imunológico. O tratamento de HCV com interferon tem sido freqüentemente associado com efeitos colaterais adversos como fadiga, febre, calafrios, dores de cabeça, mialgias, artralgias, alopecia leve, efeitos psiquiátricos e distúrbios associados, fenômenos autoimunes e distúrbios

associados e disfunção tireoidiana. Ribavirina, um inibidor de inosina 5'-monofosfato desidrogenase (IMPDH), aumenta a eficácia de IFN-alfa no tratamento de HCV. Apesar da introdução de ribavirina, mais de 50% dos pacientes map
5 eliminam o vírus com a atual terapia padrão de interferon-alfa (IFN) e ribavirina. Agora, a terapia padrão de hepatite C crônica mudou para a combinação de IFN-alfa peguillado mais ribavirina. No entanto, inúmero pacientes ainda têm significativos efeitos colaterais, primariamente
10 relacionados à ribavirina. Ribavirina causa significativa hemólise em 10-20% dos pacientes tratados nas doses atualmente recomendadas, e o medicamento é tanto teratogênico quanto embriotóxico. Mesmo com as recentes melhorias, uma fração substancial de pacientes não responde
15 com uma redução sustentada nas cargas virais e há uma clara necessidade por terapia antiviral mais eficaz para infecção por HCV.

Várias abordagens estão sendo seguidas para combater o vírus. Elas incluem, por exemplo, a aplicação de
20 oligonucleotídeos anti-senso ou ribozimas para inibição da replicação do HCV. Além disso, compostos de baixo peso molecular que inibem diretamente as proteínas do HCV e interferem com a replicação viral são consideradas como estratégias atrativas para o controle de infecção por HCV.
25 Entre os alvos virais, a NS3/4a protease/helicase e a NS5b RNA polimerase dependente de RNA são consideradas os alvos virais mais promissores para novos medicamentos.⁶⁻⁸

Além de visar genes virais e seus produtos de transcrição e tradução, a atividade antiviral também pode
30 ser atingida por direcionamento a proteínas de célula

hospedeira que são necessárias para a replicação viral. Por exemplo, Watashi e cols.⁹ mostra como a atividade antiviral pode ser atingida por inibição das ciclofilinas da célula hospedeira. Alternativamente, um potente agonista de TLR7
 5 mostrou reduzir os níveis plasmáticos de HCV em humanos.¹⁰

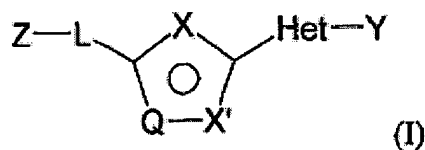
Entretanto, nenhum dos compostos acima descritos progrediu além dos experimentos clínicos.^{6,8}

Em vista do nível epidêmico disseminado pelo mundo de HCV e de outros membros da família *Flaviviridae* de vírus, e
 10 também em vista das opções limitadas de tratamento, há uma forte necessidade por novos medicamentos eficazes para o tratamento de infecções causadas por esses vírus.

Sumário da invenção

A presente invenção é direcionada a novos compostos,
 15 composições, e métodos para o tratamento de infecções virais em mamíferos mediadas, pelo menos em parte, por um membro da família *Flaviviridae* de vírus como HCV. Especificamente, os compostos dessa invenção são representados pela fórmula (1):,

20



em que:

25 L é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C₁-C₃ alquilenos, C₁-C₃ alquilenos substituídos, C₂-C₃ alquenilenos, C₂-C₃ alquenilenos substituídos, C₂-C₃ alquinilenos, C₂-C₃ alquinilenos substituídos, C₃-C₆ cicloalquilenos, C₃-C₆ cicloalquilenos substituídos, C₄-C₆
 30 cicloalquenilenos, C₄-C₆ cicloalquenilenos substituídos,

arileno, arileno substituído, heteroarileno, e heteroarileno substituído;

um de X ou X' é N-R¹ e o outro é selecionado do grupo que consiste em C-R², N, O ou S;

5 Q é selecionado do grupo que consiste em C-R, N, O ou S com a condição de que quando X ou X' é O ou S, então Q é selecionado de C-R e N;

R é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alquil substituído, C₂-C₃ alquenil, 10 C₂-C₃ alquenil substituído, ciclopropil, e ciclopropil substituído;

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, 15 cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, -COOH, -COOR^{1a}, -CH₂CONR³R⁴, e -NR³R⁴; em que cada um de R^{1a}, R³ e R⁴ é 20 independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, aril, aril substituído, heteroaril, e 25 heteroaril substituído; ou, alternativamente, R³ e R⁴ podem ser unidos com o átomo de nitrogênio ligado a ele para formar um heterocíclico, heterocíclico substituído, heteroaril ou heteroaril substituído;

Z é selecionado do grupo que consiste em:

30 (a) hidrogênio, halo, alquil, alquil substituído,

alquenil, alquenil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, ciano, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, amino e amino substituído;

(b) COOH e COOR^Z , em que R^Z é selecionado do grupo
 5 que consiste em alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, aril, aril substituído, heteroaril e heteroaril substituído;

10 (c) $-\text{C}(\text{X}^1)\text{NR}^5\text{R}^6$, em que X^1 é $=\text{O}$, $=\text{NH}$, ou $=\text{N}$ -alquil, R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril
 15 substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído ou, alternativamente, R^5 e R^6 junto com o átomo de nitrogênio pendente a esse, formam um grupo de anel heterocíclico, um heterocíclico substituído, um heteroaril ou um heteroaril substituído;

20 (d) $-\text{C}(\text{X}^2)\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, em que X^2 é selecionado de $=\text{O}$, $=\text{NR}^9$ e $=\text{S}$, em que R^9 é hidrogênio, alquil, ou alquil substituído; R^8 é selecionado de alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, e
 25 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ em que cada R^7 , R^{10} e R^{11} é independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, cicloalquil, ou cicloalquil substituído, e em que cada R^7 e R^{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um halo, hidroxil, carboxil, carboxil éster, alquil, alcoxi, amino, amino
 30 substituído; ou alternativamente, R^7 e R^{10} ou R^{10} e R^{11}

juntos com os átomos ligados a eles se unem para formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

(e) $-C(X^3)-N(R^{12})CR^{13}R^{13'}C(=O)R^{14}$, em que X^3 é selecionado de $=O$, $=S$, e $=NR^{15}$, em que R^{15} é hidrogênio ou alquil, R^{14} é selecionado de $-OR^{16}$ e $-NR^{10}R^{11}$ em que R^{16} é selecionado de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído; R^{10} e R^{11} são como acima definido;

R^{13} e $R^{13'}$ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído; ou, alternativamente, R^{13} e $R^{13'}$ como definidos são ligados com o átomo de carbono pendente a esse para formar um cicloalquil, cicloalquil substituído, grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou, ainda também alternativamente, um de R^{13} ou $R^{13'}$ é hidrogênio, alquil ou alquil substituído, e o outro é ligado junto com o átomo de carbono pendente a esse, como o R^{16} e o átomo de oxigênio pendente a esse ou R^{10} e o átomo de nitrogênio pendente a esse para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído;

R^{12} é selecionado de hidrogênio e alquil ou, quando R^{13} e $R^{13'}$ não são unidos para formar um anel e quando R^{13} ou $R^{13'}$ e R^{10} ou R^{11} não são unidos para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, então R^{12} , junto com o átomo de nitrogênio pendente a esse, podem ser

ligados com um de R^{13} e $R^{13'}$ para formar um grupo de anel heterocíclico ou heterocíclico substituído;

(f) $-C(X^2)-N(R^{12})CR^{17}R^{18}R^{19}$, em que X^2 e R^{12} são acima definidos, e R^{17} , R^{18} e R^{19} são independentemente alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heteroaril e heteroaril substituído, ou R^{17} e R^{18} junto com o átomo de carbono pendente a esse formam um cicloalquil, cicloalquil substituído, grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; e

(g) isóstero de ácido carboxílico;

com a condição de que quando L é uma ligação, Z não seja hidrogênio;

Het é selecionado do grupo que consiste em arileno, arileno substituído, heteroarileno e heteroarileno substituído; e

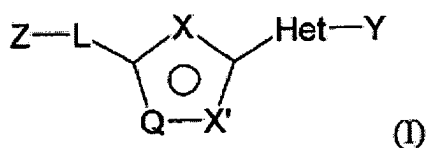
Y é selecionado do grupo que consiste em alquil, aril, heteroaril, aril substituído, e heteroaril substituído;

ou um sal, éster, estereoisômero, pró-fármaco ou tautômero desses, farmacologicamente aceitáveis.

Descrição detalhada da invenção

A invenção é direcionada a compostos, composições e métodos para o tratamento de infecções virais da família *Flaviviridae*.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos representados pela fórmula (I):



em que

L é selecionado do grupo que consiste em uma ligação,
 C_1-C_3 alquileno, C_1-C_3 alquileno substituído, C_2-C_3
 alquenileno, C_2-C_3 alquenileno substituído, C_2-C_3
 alquinileno, C_2-C_3 alquinileno substituído, C_3-C_6
 5 cicloalquileno, C_3-C_6 cicloalquileno substituído, C_4-C_6
 cicloalquenileno, C_4-C_6 cicloalquenileno substituído,
 arileno, arileno substituído, heteroarileno, e
 heteroarileno substituído;

um de X ou X' é $N-R^1$ e o outro é selecionado do grupo
 10 que consiste em $C-R^2$, N, O ou S;

Q é selecionado do grupo que consiste em C-R, N, O ou
 S com a condição de que quando X ou X' é O ou S, então Q é
 selecionado de C-R e N;

R é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 15 halo, C_1-C_2 alquil, C_1-C_2 alquil substituído, C_2-C_3 alquenil,
 C_2-C_3 alquenil substituído, ciclopropil, e ciclopropil
 substituído;

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo
 que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído,
 20 cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquenil substituído,
 cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído,
 alquinil, alquinil substituído, heterocíclico,
 heterocíclico substituído, aril, aril substituído,
 heteroaril, heteroaril substituído, $-COOH$, $-COOR^{1a}$, -
 25 $CH_2CONR^3R^4$, e $-NR^3R^4$; em que cada um de R^{1a} , R^3 e R^4 é
 independentemente selecionado do grupo que consiste em
 alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil
 substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil,
 alquinil substituído, heterocíclico, heterocíclico
 30 substituído, aril, aril substituído, heteroaril, e

heteroaril substituído; ou, alternativamente, R^3 e R^4 podem ser unidos com o átomo de nitrogênio ligado a ele para formar um heterocíclico, heterocíclico substituído, heteroaril ou heteroaril substituído;

5 Z é selecionado do grupo que consiste em:

(a) hidrogênio, halo, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, ciano, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, amino, e amino substituído;

10 (b) COOH e COOR^Z , em que R^Z é selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, aril, aril substituído, heteroaril e heteroaril substituído;

15 (c) $-\text{C}(\text{X}^1)\text{NR}^5\text{R}^6$, em que X^1 é $=\text{O}$, $=\text{NH}$, ou $=\text{N}$ -alquil, R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído ou, alternativamente, R^5 e R^6 junto com o átomo de nitrogênio pendente a esse, formam um grupo de anel heterocíclico, um heterocíclico substituído, um heteroaril ou um heteroaril substituído;

25 (d) $-\text{C}(\text{X}^2)\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, em que X^2 é selecionado de $=\text{O}$, $=\text{NR}^9$ e $=\text{S}$, em que R^9 é hidrogênio, alquil, ou alquil substituído; R^8 é selecionado de alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, e

30

NR¹⁰R¹¹ em que cada R⁷, R¹⁰ e R¹¹ é independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, cicloalquil, ou cicloalquil substituído, e em que cada R⁷ e R¹⁰ é opcionalmente substituído com pelo menos um halo, hidroxí,
 5 carboxi, carboxi éster, alquil, alcoxi, amino, amino substituído; ou alternativamente, R⁷ e R¹⁰ ou R¹⁰ e R¹¹ juntos com os átomos ligados a eles se unem para formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

(e) $-C(X^3)-N(R^{12})CR^{13}R^{13'}C(=O)R^{14}$, em que X³ é
 10 selecionado de =O, =S, e =NR¹⁵, em que R¹⁵ é hidrogênio ou alquil, R¹⁴ é selecionado de -OR¹⁶ e -NR¹⁰R¹¹ em que R¹⁶ é selecionado de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril
 15 substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído; R¹⁰ e R¹¹ são como acima definido;

R¹³ e R^{13'} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril
 20 substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído; ou, alternativamente, R¹³ e R^{13'} como definidos são ligados com o átomo de carbono pendente a esse para formar um cicloalquil, cicloalquil substituído,
 25 grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou, ainda também alternativamente, um de R¹³ ou R^{13'} é hidrogênio, alquil ou alquil substituído, e o outro é ligado junto com o átomo de carbono pendente a esse, como o R¹⁶ e o átomo de oxigênio pendente a esse ou R¹⁰ e o átomo de nitrogênio
 30 pendente a esse para formar um grupo heterocíclico ou

heterocíclico substituído;

R^{12} é selecionado de hidrogênio e alquil ou, quando R^{13} e $R^{13'}$ não são unidos para formar um anel e quando R^{13} ou $R^{13'}$ e R^{10} ou R^{11} não são unidos para formar um grupo
 5 heterocíclico ou heterocíclico substituído, então R^{12} , junto com o átomo de nitrogênio pendente a esse, podem ser ligados com um de R^{13} e $R^{13'}$ para formar um grupo de anel heterocíclico ou heterocíclico substituído;

(f) $-C(X^2)-N(R^{12})CR^{17}R^{18}R^{19}$, em que X^2 e R^{12} são acima
 10 definidos, e R^{17} , R^{18} e R^{19} são independentemente alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heteroaril e heteroaril substituído, ou R^{17} e R^{18} junto com o átomo de carbono pendente a esse formam um cicloalquil, cicloalquil
 15 substituído, grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; e

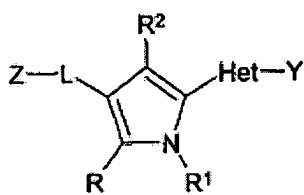
(g) isómero de ácido carboxílico;

com a condição de que quando L é uma ligação, Z não seja hidrogênio;

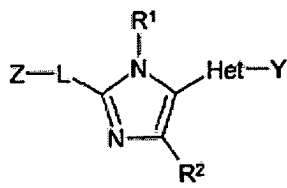
20 Het é selecionado do grupo que consiste em arileno, arileno substituído, heteroarileno e heteroarileno substituído; e Y é selecionado do grupo que consiste em alquil, aril, heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído;

25 ou um sal, éster, estereoisômero, pró-fármaco ou tautômero desses, farmacologicamente aceitáveis.

Em outras modalidades, a presente invenção é direcionada a compostos de fórmula (I) que têm as fórmulas (II), (III), e (IV) ou o sal, éster, estereoisômero, pró-
 30 fármaco ou tautômero desses, farmacologicamente aceitáveis:

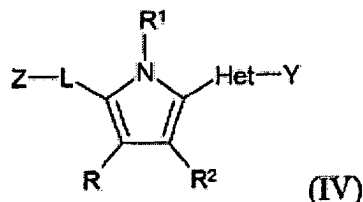


(II)



(III)

5



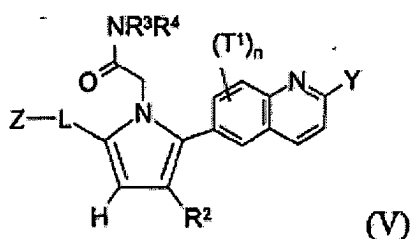
(IV)

em que Z, L, R, R¹, R², Het, e Y são previamente definidos para fórmula (I).

10

Em uma outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula (V) ou um sal, éster, estereoisômero, pró-fármaco ou tautômero desses, farmaceuticamente aceitáveis:

15



(V)

20

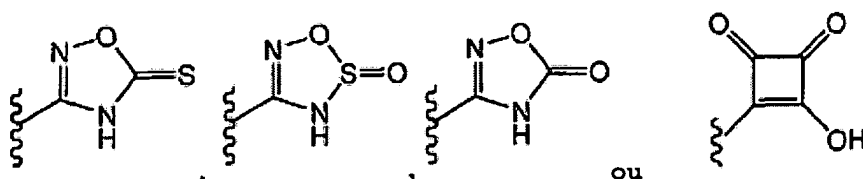
em que Z, L, R², R³, R⁴, e Y são previamente definidos; T¹ é selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, amino, amino substituído, ciano, carboxil, éster carboxílico, halo, hidroxil, heterocíclico, heterocíclico substituído, e nitro; e n é um número inteiro igual a 0, 1, ou 2.

25

Em algumas modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I)-(IV) em que R é hidrogênio, halo, ou metil.

30

Em algumas modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I)-(V) em que Z é -COOH, -COOR^z (em que R^z é como acima definido), 1H-tetrazol-5-il, -C(O)NHSO₂CF₃,



5 Em outras modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I)-(V) em que L é uma ligação.

Ainda em outras modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I)- (V) em que L é -CH-CH- ou -(CH₃)C=CH-, cada um tendo uma orientação cis ou trans.

10 Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos de fórmula (I)-(V) em que L é um heteroarileno ou um heteroarileno substituído. Em algumas dessas modalidades, Z-L- forma um grupo que tem a fórmula:



em que V¹, V² e V³ são independentemente selecionados do grupo que consiste em O, S, N, NH, ou CH. Em alguns aspectos Z é COOH. Em outros aspectos, V¹, V² e V³ têm uma

20 das seguintes combinações:

V¹ é CH, V² é NH e V³ é CH;

V¹ é NH, V² é CH e V³ é CH;

V¹ é CH, V² é CH e V³ é N;

V¹ é CH, V² é NH e V³ é N;

25 V¹ é NH, V² é CH e V³ é N;

V¹ é NH, V² é N e V³ é CH;

V¹ é NH, V² é N e V³ é N;

V¹ é CH, V² é O e V³ é CH;

V¹ é CH, V² é CH e V³ é O;

30 V¹ é CH, V² é S e V³ é CH;

V^1 é CH, V^2 é CH e V^3 é S;

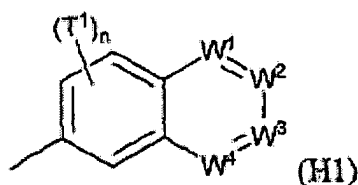
V^1 é CH, V^2 é O e V^3 é N;

V^1 é CH, V^2 é N e V^3 é O;

V^1 é CH, V^2 é S e V^3 é N; ou

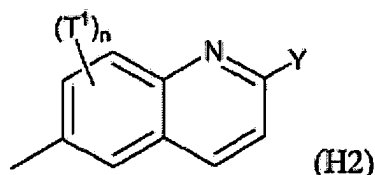
5 V^1 é CH, V^2 é N, V^3 é S.

Ainda em outras modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I) - (V) em que Het é heteroarileno ou heteroarileno substituído, Y é aril, heteroaril, aril substituído, ou heteroaril substituído, e
10 Het e Y juntos formam um grupo -Het-Y. Em algumas modalidades da invenção, o grupo -Het-Y tem a fórmula (H1)



15

em que cada um de W^1 , W^2 , W^3 e W^4 é independentemente selecionado de N, CH, CT^2 , e C-Y, desde que não mais que 2 de W^1 , W^2 , W^3 e W^4 sejam N; desde que um de W^1 , W^2 , W^3 e W^4 seja C-Y; e também desde que não mais que um N no sistema
20 de anel seja opcionalmente oxidado para formar o N-óxido. T^1 e T^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, amino, amino substituído, ciano, carboxil, éster carboxílico, halo, hidroxil, heterocíclico,
25 heterocíclico substituído, e nitro; e n é um número inteiro igual a 0, 1, ou 2. Em outras modalidades preferidas, o referido grupo -Het-Y tem a fórmula (H2)



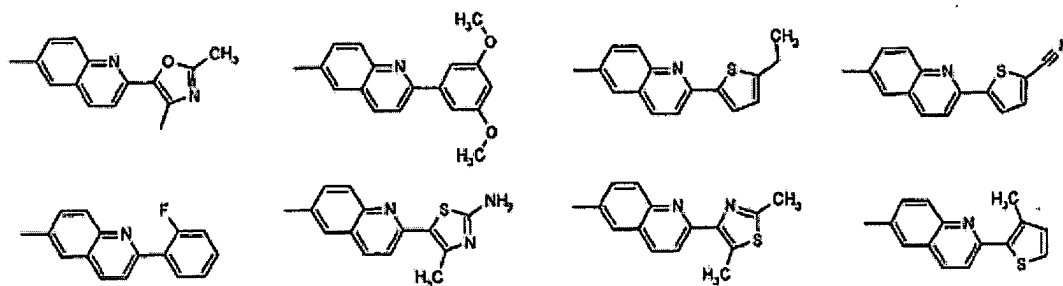
30

em que T1, n, e Y são definidos como para a fórmula (H1).

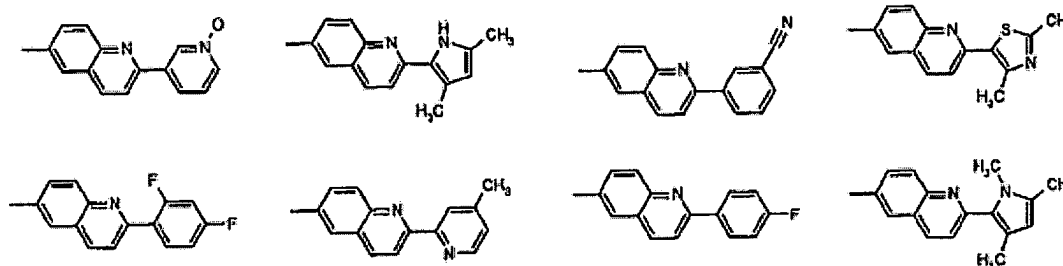
Em algumas modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I) - (V) em que Y é heteroaril ou heteroaril substituído. Em outras modalidades preferidas, Y é tiazol-5-il ou 2,4-dimetiltiazol-5-il.

Em algumas modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I) - (V) em que o grupo -Het-Y é

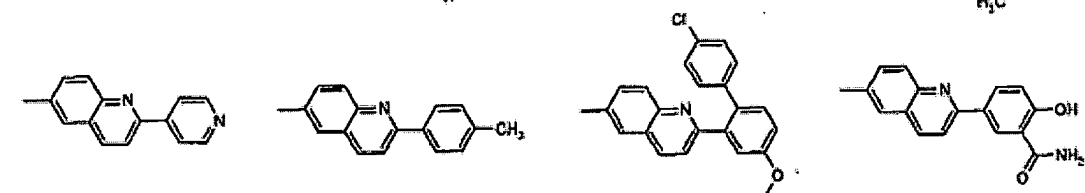
10



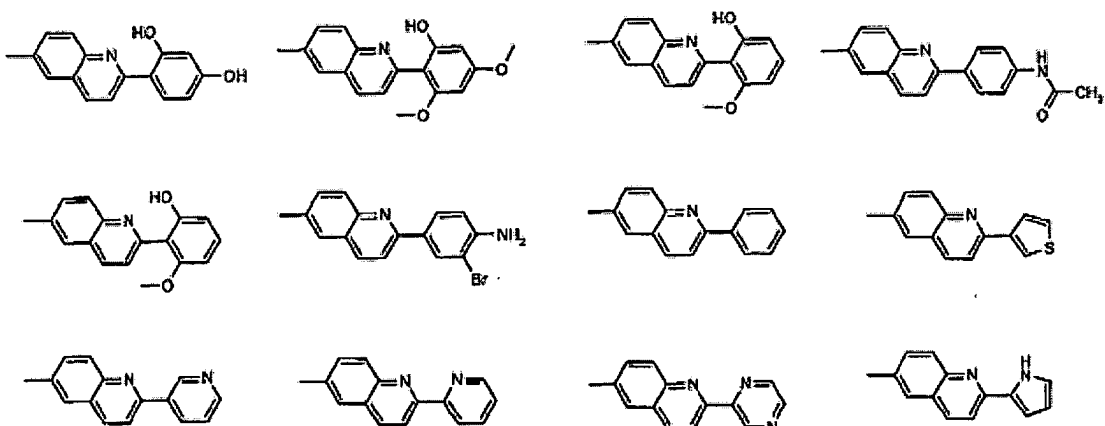
15



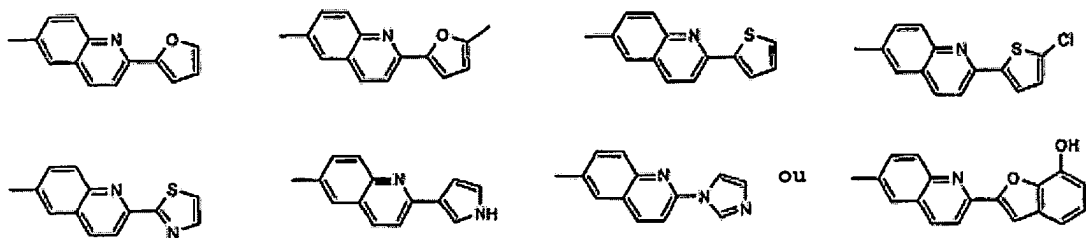
20



25



30



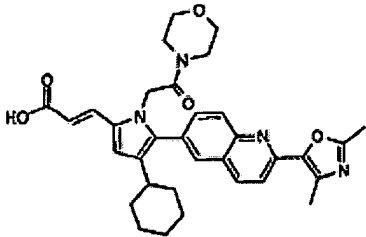
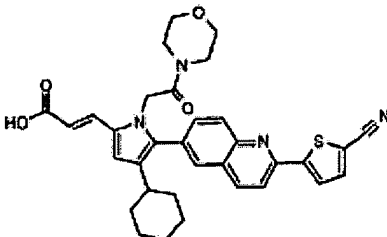
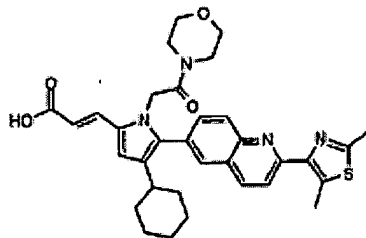
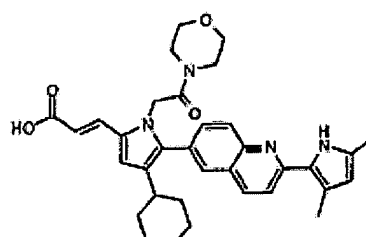
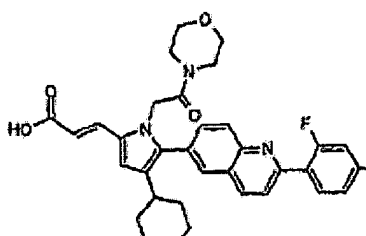
5 Em algumas modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I) - (V) em que R^1 ou R^2 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{COON}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^{1a}$, e $-\text{CH}_2\text{CONR}^3\text{R}^4$ quando o referido R^1 ou R^2 é ligado a um átomo de
10 anel adjacente a um átomo de anel que sustenta L. Em outras modalidades, R^3 e R^4 , juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel morfolino.

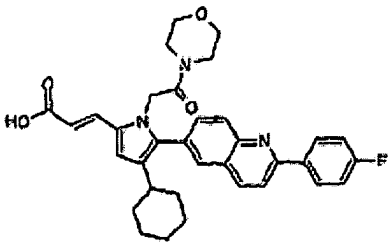
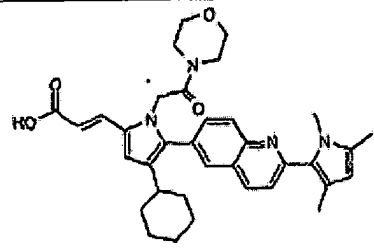
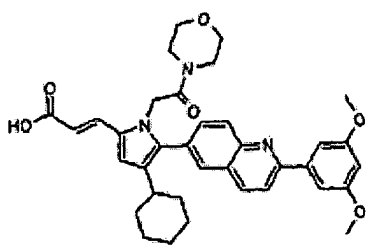
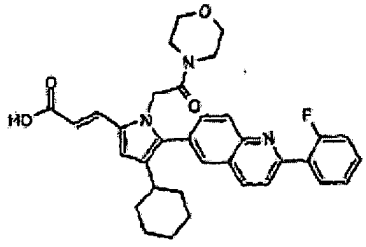
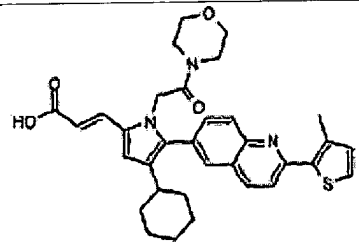
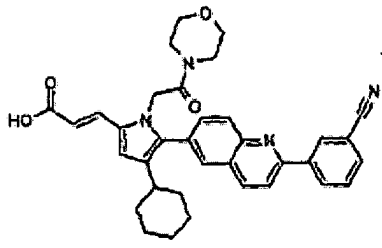
Em algumas modalidades preferidas, a invenção fornece compostos de fórmula (I) - (V) em que R^1 ou R^2 é ciclohexil em que o referido R^1 ou R^2 é ligado a um átomo de anel
15 adjacente a um átomo de anel que sustenta R.

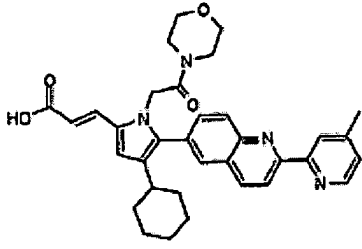
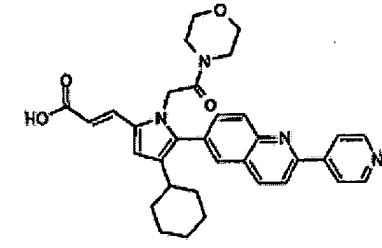
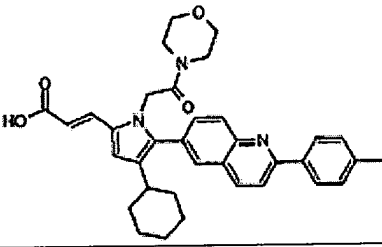
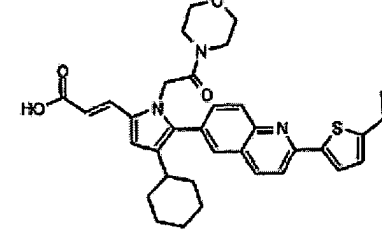
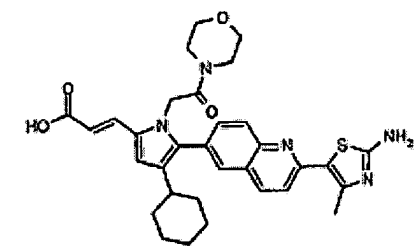
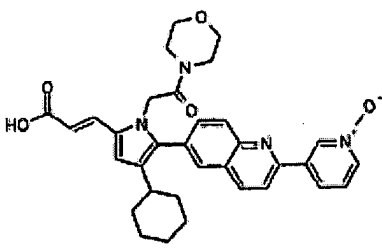
A presente invenção também fornece compostos que resultam de uma combinação de qualquer uma das variáveis em relação aos átomos e substituintes de fórmula (I) - (V), particularmente aquelas variáveis nas modalidades
20 preferidas acima. Compostos preferidos dessa invenção que resultam dessas combinações incluem, por via de exemplo, aqueles apresentados na Tabela I abaixo e seu sal, éster, estereoisômero, pró-fármaco ou tautômero desses, farmaceuticamente aceitáveis.

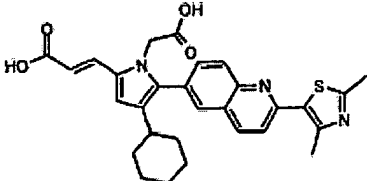
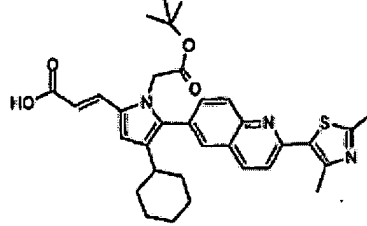
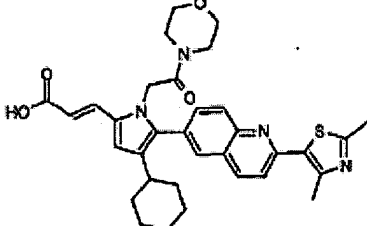
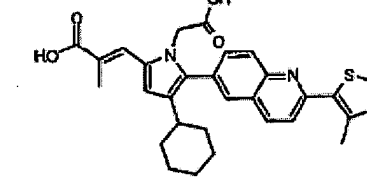
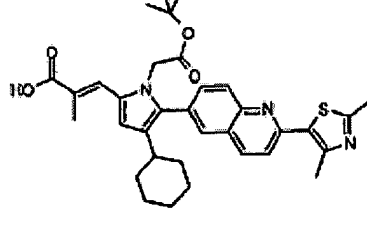
25 **Tabela I**

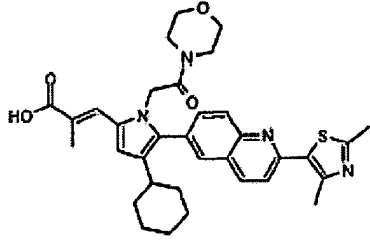
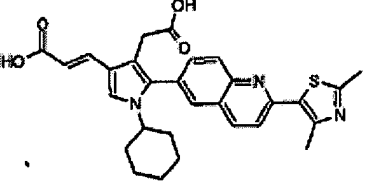
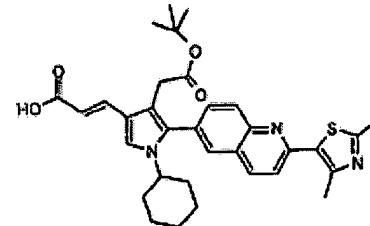
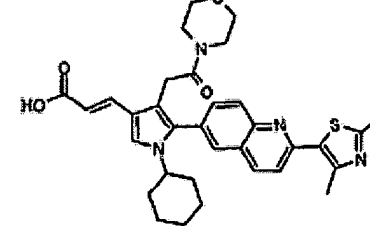
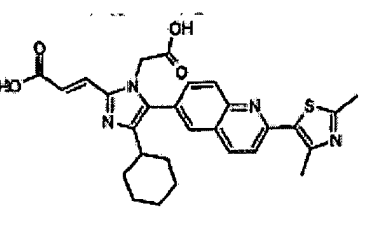
Composto	Estrutura	Nome
----------	-----------	------

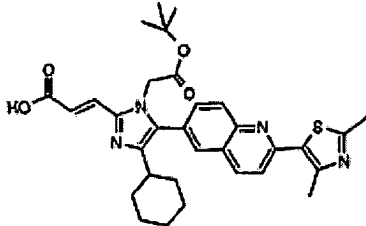
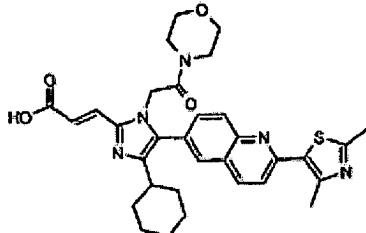
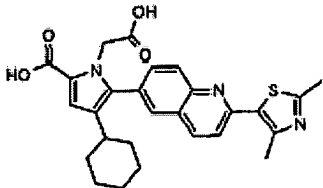
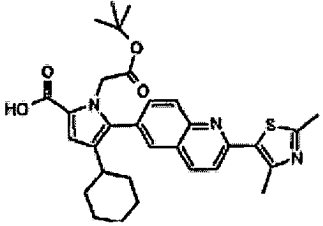
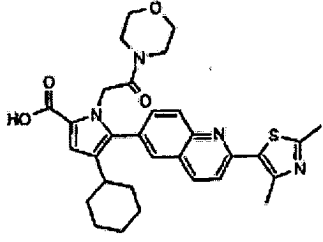
1		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiloxazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
2		Ácido (E)-3-(5-(2-(5-cianotiofen-2-il)quinolin-6-il)-4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
3		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
4		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
5		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-difluorfenil)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico

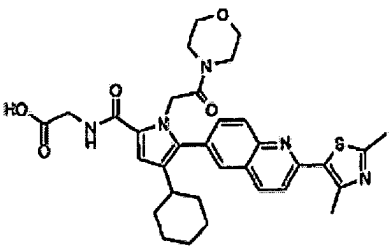
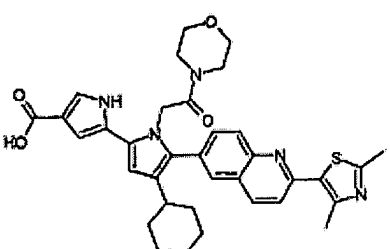
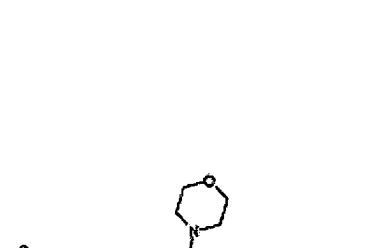
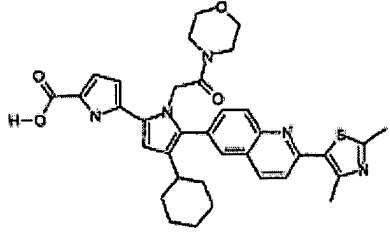
6		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(4-fluorfenil)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
7		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
8		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(3,5-dimetoxifenil)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
9		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2-fluorfenil)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
10		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(3-metiltiofen-2-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
11		Ácido (E)-3-(5-(2-(3-cianofenil)quinolin-6-il)-4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico

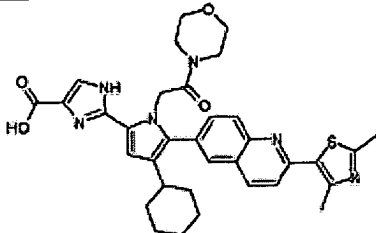
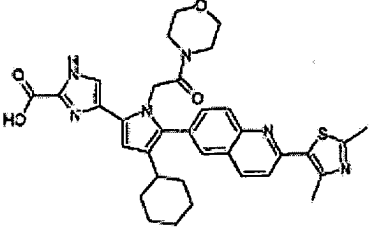
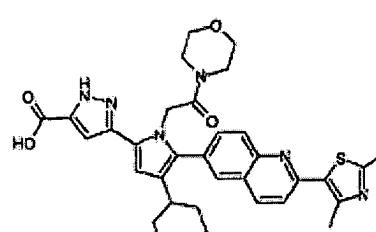
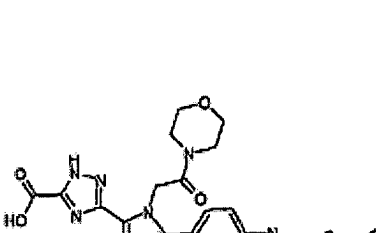
12		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
13		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-5-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico
14		ácido (E)-3-(4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-5-(2-p-tolilquinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico
15		ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(5-etiltiofen-2-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
16		Ácido (E)-3-(5-(2-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
17		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-5-(2-(N-oxo-piridin-3-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico

18		Ácido (E)-3-(1-(carboximetil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico
19		Ácido (E)-3-(1-((terc-butoxicarbonil)metil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico
20		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico
21		Ácido (E)-3-(1-(carboximetil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)-2-metilacrílico
22		Ácido (E)-3-(1-((terc-butoxicarbonil)metil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)-2-metilacrílico

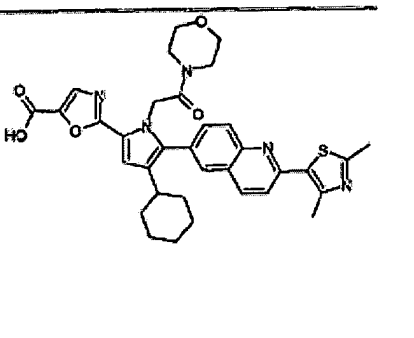
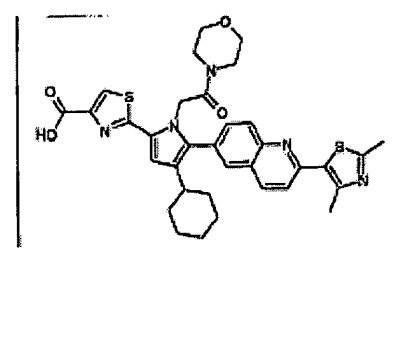
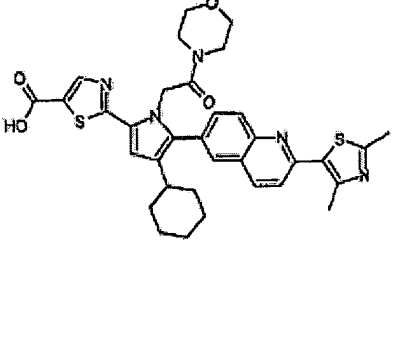
23		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)-2-metilacrílico
24		Ácido (E)-3-(4-(carboximetil)-1-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)acrílico
25		Ácido (E)-3-(4-((terc-butoxicarbonil)metil)-1-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)acrílico
26		Ácido (E)-3-(1-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-3-il)acrílico
27		Ácido (E)-3-(1-(carboximetil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)acrílico

28		Ácido (E)-3-(1-((terc-butoxicarbonil)metil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)acrílico
29		Ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)acrílico
30		Ácido 1-(carboximetil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxílico
31		Ácido 1-((terc-butoxicarbonil)metil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxílico
32		Ácido 4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-carboxílico

33		Ácido 2-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-carboxamido) acético
34		Ácido 4'-ciclohexil-5'-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1'-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H,1'H-[2,2']bipirrolil-4-carboxílico
35		Ácido 4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H,1'H-[2,3]bipirrolil-5'-carboxílico
36		Ácido 4'-ciclohexil-5'42-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1'-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H,1'H-[2,2']bipirrolil-5-carboxílico

37		Ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxílico
38		Ácido 4[4-ciclohexil-542-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-1H-imidazol-2-carboxílico
39		5[4-ciclohexil-542-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-2H-pirazol-3-carboxílico
41		Ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

42		ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-furan-3-carboxílico
43		Ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-furan-2-carboxílico
44		Ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-tiofeno-3-carboxílico
45		Ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-tiofeno-2-carboxílico
46		Ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-oxazol-4-carboxílico

47		Ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-[2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-oxazol-5-carboxílico
48		Ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-tiazol-4-carboxílico
49		Ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-tiazol-5-carboxílico

Também são fornecidos compostos alquinil que correspondem a compostos 1-20 e 24-29 em que o grupo alquenileno L é substituído por um grupo alquinileno.

Essa invenção é também direcionada a composições farmacêuticas que compreendem um diluente farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um dos compostos aqui descritos ou misturas de um ou mais de tais compostos.

Essa invenção é também direcionada a usos dos compostos como aqui descritos ou misturas de um ou mais de tais compostos na preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral mediada, pelo menos em

parte, por um vírus na família *Flaviviridae* de vírus, como HCV.

Essa invenção é ainda também direcionada a métodos para o tratamento de uma infecção viral mediada pelo menos em parte por um vírus na família *Flaviviridae* de vírus, como o HCV, em mamíferos, cujos métodos compreendem a administração a um mamífero que foi diagnosticado com a referida infecção viral ou está em risco de desenvolver a referida infecção viral, de uma composição farmacêutica que compreende um diluente farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um dos compostos aqui descritos ou misturas de um ou mais de tais compostos.

Ainda em uma outra modalidade da invenção, são fornecidos métodos de tratamento ou prevenção de infecções virais em mamíferos em que os compostos dessa invenção são administrados em combinação com a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes ativos contra o HCV. Agentes ativos contra o HCV incluem ribavirina, levovirina, viremida, timosina alfa-1, um inibidor de NS3 serina protease, e inibidor de inosina monofosfato desidrogenase, interferon-alfa, interferon-alfa peguila, isoladamente ou em combinação com ribavirina ou viremida. Preferivelmente, o additional agente ativo contra HCV é interferon-alfa ou interferon-alfa peguila isoladamente ou em combinação com ribavirina ou viremida.

Definições

A menos que indicado de outra forma, essa invenção não é limitada a qualquer composição em particular ou veículo farmacêutico, uma vez que esses podem variar. Também deve-se entender que a terminologia aqui usada é para o objetivo

de descrição de modalidades particulares apenas e não pretende limitar o escopo da presente invenção.

Deve ser observado que como aqui usado e nas reivindicações, as formas singulares "um/uma" "e" e "o/a"
5 incluem referentes no plural a menos que o contexto dite claramente em contrário.

Portanto, por exemplo, referência a "diluyente farmacêuticamente aceitável" na composição inclui dois ou mais diluentes farmacêuticamente aceitáveis e assim por
10 diante.

Nessa especificação e nas reivindicações que se segue, será feita referência a inúmeros termos que devem ser definidos como tendo os seguintes significados:

Como aqui usado, "alquil" refere-se a grupos
15 hidrocarbíl monovalentes que têm de 1 a 10 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 5 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 3 átomos de carbono, e também mais preferivelmente de 1 a 2 átomos de carbono. Esse termo é exemplificado por grupos como metil, etil, n-propil, iso-
20 propil, n-butil, t-butil, n-pentil e outros.

"Alquil substituído" refere-se a um grupo alquil que tem de 1 a 3, e preferivelmente 1 a 2, substituintes selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino
25 substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro, carboxil, carboxil éster, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído.

30 "Alcoxi" refere-se ao grupo "alquil-O-" que inclui,

por via de exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi e outros.

"Alcoxi substituído" refere-se ao grupo "alquil-O-substituído".

5 "Acil" refere-se aos grupos H-C(O)- , alquil-C(O)- , $\text{alquil substituído-C(O)-}$, alquenil-C(O)- , alquenil-C(O)- substituído, alquinil-C(O)- , alquinil-C(O)- substituído, cicloalquil-C(O)- , cicloalquil-C(O)- substituído, aril-C(O)- , aril-C(O)- substituído, heteroaril-C(O)- ,
10 heteroaril-C(O)- substituído, $\text{heterocíclico-C(O)-}$, e $\text{heterocíclico-C(O)}$ substituído,

"Acilamino" refere-se ao grupo $-\text{C(O)NR}^{\text{f}'}\text{R}^{\text{g}'}$ em que $\text{R}^{\text{f}'}$ e $\text{R}^{\text{g}'}$ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído e em que $\text{R}^{\text{f}'}$ e $\text{R}^{\text{g}'}$ são unidos para formar junto com o átomo de nitrogênio um anel
15 heterocíclico ou $\text{heterocíclico substituído}$.
20

"Aciloxi" refere-se aos grupos alquil-C(O)O- , alquil-C(O)O- substituído, alquenil-C(O)O- , alquenil-C(O)O- substituído, alquinil-C(O)O- , alquinil-C(O)O- substituído, aril-C(O)O- , aril-C(O)O- substituído, $\text{cicloalquil-C(O)O-}$,
25 $\text{cicloalquil-C(O)O-}$ substituído, heteroaril-C(O)O- , heteroaril-C(O)O- substituído, $\text{heterocíclico-C(O)O-}$, e $\text{heterocíclico-C(O)O-}$ substituído.

"Alquenil" refere-se a grupos hidrocarbíl que têm de 2 a 10 átomos de carbono, preferivelmente que tem de 2 a 6
30 átomos de carbono, e mais preferivelmente 2 a 4 átomos de

carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1-2 sítios de insaturação de alquenil em que cada sítio de insaturação tem independentemente orientação cis ou trans ou uma mistura dessas.

5 "Alquenil substituído" refere-se a grupos alquenil que têm de 1 a 3 substituintes, e preferivelmente 1 a 2 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcoxi, alcoxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril
10 substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro, carboxi, carboxi éster, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído desde que qualquer substituição de hidroxil não
15 seja pendente a um átomo de carbono de vinil.

"Alquenileno" e "alquenileno substituído" referem-se a grupos divalentes alquenil e alquenil substituído como acima definido. Grupos alquenileno e alquenileno substituído preferidos têm dois a três átomos de carbono.

20 "Alqueniloxi" refere-se ao grupo alquenil-O-.

"Alquilariloxi" refere-se ao grupo alquil-arileno-O-.

"Alquiltio" refere-se ao grupo alquil-S-.

"Arilalquilo" refere-se ao grupo aril-alquileneno-O-.

"Alquinil" refere-se a grupos hidrocarbíl que têm de 2
25 a 10 átomos de carbono, preferivelmente que têm de 2 a 6 átomos de carbono, e mais preferivelmente 2 a 3 átomos de carbono e tendo pelo menos 1 e preferivelmente de 1-2 sítios de insaturação de alquinil.

"Alquinil substituído" refere-se a grupos alquinil que
30 têm de 1 a 3 substituintes, e preferivelmente 1 a 2

substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcoxí, alcoxí substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxí, nitro, carboxí, carboxí éster, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído desde que qualquer substituição de hidroxil não seja pendente a um átomo de carbono acetilênico.

10 "Alquinileno" e "alquinileno substituído" refere-se a grupos divalentes alquinil e alquinil substituído como acima definido. Grupos alquinileno e alquinileno substituído preferidos têm dois a três átomos de carbono.

"Alquileno" e "alquileno substituído" referem-se a 15 grupos divalentes alquil e alquil substituído como acima definido. Grupos alquileno e alquileno preferidos têm uma a três ou dois a três átomos de carbono.

"Amino" refere-se ao grupo -NH_2 .

"Amino substituído" refere-se ao grupo $\text{-NR}^{\text{h}'}\text{R}^{\text{i}'}$ em que 20 $\text{R}^{\text{h}'}$ e $\text{R}^{\text{i}'}$ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído e em 25 que $\text{R}^{\text{h}'}$ e $\text{R}^{\text{i}'}$ são unidos, junto com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído desde que $\text{R}^{\text{h}'}$ e $\text{R}^{\text{i}'}$ não são hidrogênio. Quando $\text{R}^{\text{h}'}$ é hidrogênio e $\text{R}^{\text{i}'}$ é alquil, o grupo amino substituído é 30 algumas vezes referido como alquilamino. Quando $\text{R}^{\text{h}'}$ e $\text{R}^{\text{i}'}$ são

alquil, o grupo amino substituído é algumas vezes referido como dialquilamino.

"Aminoacil" refere-se aos grupos $-NR^jC(O)alquil$, $-NR^jC(O)alquil$ substituído, $-NR^jC(O)-cicloalquil$, $-NR^jC(O)cicloalquil$ substituído, $-NR^jC(O)alquenil$, $-NR^jC(O)alquenil$ substituído, $-NR^jC(O)alquinil$, $-NR^jC(O)alquinil$ substituído, $-NR^jC(O)aril$, $-NR^jC(O)aril$ substituído, $-NR^jC(O)heteroaril$, $-NR^jC(O)heteroaril$ substituído, $-NR^jC(O)heterocíclico$ e $-NR^jC(O)heterocíclico$ substituído em que R^j é hidrogênio ou alquil.

"Aminoalquil" refere-se ao grupo amino-alquil-.

"Aril" ou "Ar" refere-se a i, grupo carbocíclico monovalente aromático de 6 a 14 átomos de carbono tendo um anel único (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftil ou antril) cujos anéis condensados podem ser ou não aromáticos (por exemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-il, e outros) desde que o ponto de anexação seja a um átomo de anel aromático. Grupos aril preferidos incluem fenil e naftil.

"Aril substituído" refere-se a aril grupos que são substituídos com de 1 a 3 substituintes, e preferivelmente 1 a 2 substituintes, selecionados do grupo que consiste em hidroxil, acil, acilamino, aciloxi, alquil, alquil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, cicloalcoxi, substituído cicloalcoxi, carboxi, ésteres de carboxi, ciano, tiol, cicloalquil, cicloalquil substituído, halo, nitro, heteroaril,

heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heterocicliloxi, e substituído heterocicliloxi.

5 "Aralquil" ou "arilalquil" refere-se ao grupo aril-
alquil-.

"Arileno" e "arileno substituído" referem-se a grupos divalentes aril e aril substituído como acima definido.

"Arioxi" refere-se ao grupo aril-O- que inclui, por via de exemplo, fenoxi, naftoxi e outros.

10 "Arioxi substituído" refere-se a grupos aril-O-substituídos.

"Carboxi" ou "carboxil" refere-se a -COOH ou sais desses.

15 "Ésteres de carboxi" ou "ésteres carboxílicos" refere-se aos grupos -C(O)O-alquil, -C(O)O-alquil substituído, -C(O)O-alquenil, -C(O)O-alquenil substituído, -C(O)O-alquinil, -C(O)O-alquinil substituído, -C(O)O-aril, -C(O)O-aril substituído, -C(O)O-heteroaril, -C(O)O-heteroaril substituído, -C(O)O-heterocíclico, e -C(O)O-heterocíclico substituído. Ésteres de carboxi preferidos são -C(O)O-

20 alquil, -C(O)O-alquil substituído, -C(O)O-aril, e -C(O)O-aril substituído.

"Cicloalquil" refere-se a grupos alquil cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono tendo anéis cíclico únicos ou

25 múltiplos opcionalmente que compreendem 1 a 3 grupos exo carbonil ou grupos tiocarbonil. Grupos cicloalquil adequados incluem, por via de exemplo, adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclooctil, 3-oxociclohexil e outros. Em anéis condensados

30 múltiplos, um ou mais dos anéis pode ser outro que não

cicloalquil (por exemplo, aril, heteroaril ou heterocíclico) desde que o ponto de anexação não seja um átomo de anel de carbono do grupo cicloalquil.

"Cicloalquil substituído" refere-se a um grupo
5 cicloalquil, que tem de 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro,
10 carboxil, ésteres de carboxil, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído. Em uma modalidade, o grupo cicloalquil não compreende 1 a 3 grupos exo carbonil ou tiocarbonil. Em uma outra modalidade, o
15 grupo cicloalquil compreende 1 a 3 grupos exo carbonil ou tiocarbonil. Deve-se entender que o termo "exo" refere-se à ligação de um carbonil ou tiocarbonil a um átomo de anel de carbono do grupo cicloalquil. Ciclopropil substituído é uma espécie de cicloalquil substituído e refere-se a um C₃
20 cicloalquil substituído como acima.

"Cicloalquenil" refere-se a alquenil cíclico mas não grupos aromáticos de 4 a 10 átomos de carbono tendo anéis cíclicos únicos ou múltiplos. Grupos cicloalquenil adequados incluem, por via de exemplo, ciclopentil,
25 ciclohexenil, e ciclooctenil. Em anéis condensados múltiplos, um ou mais dos anéis podem ser outro que não cicloalquenil (por exemplo, aril, heteroaril ou heterocíclico) desde que o ponto de anexação não seja um átomo de anel de carbono do cicloalquil grupo.

30 "Cicloalquenil substituído" refere-se a cicloalquenil

grupos, que têm de 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro, carboxi, ésteres de carboxi, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído desde que para substituintes de hidroxil o ponto de anexação não seja a um átomo de carbono de vinil. Cicloalquenil substituído também refere-se a grupos cicloalquenil que compreendem opcionalmente 1 a 3 grupo exo carbonil ou tiocarbonil. Entende-se que o termo "exo" refere-se à ligação de um carbonil ou tiocarbonil a um átomo de anel de carbono do grupo cicloalquenil. 3-oxociclohexenil adequados, e outros. Em uma modalidade, o grupo cicloalquenil não compreende 1 a 3 grupos exo carbonil ou tiocarbonil. Em uma outra modalidade, o grupo cicloalquenil compreende 1 a 3 grupos exo carbonil ou tiocarbonil.

20 "Cicloalquileno" e "cicloalquileno substituído" referem-se a grupos divalentes cicloalquil e cicloalquil substituído como acima definido. Grupos cicloalquileno e cicloalquileno substituído preferidos têm três a seis átomos de carbono.

25 "Cicloalquenileno" e "cicloalquenileno substituído" referem-se a grupos divalentes cicloalquenil e cicloalquenil substituído como acima definido. Grupos cicloalquenileno e cicloalquenileno substituído preferidos têm quatro a seis átomos de carbono.

30 "Cicloalcoxi" refere-se a grupos -O-cicloalquil.

"Cicloalcoxi substituído" refere-se a grupos -O-cicloalquil substituído.

O termo "guanidino" refere-se ao grupo -NHC(=NH)NH_2 e o termo "guanidino substituído" refere-se a $\text{-NR}^{\text{P}'}\text{C(=NR}^{\text{P}'}\text{)N(R}^{\text{P}'}\text{)}_2$ e que cada $\text{R}^{\text{P}'}$ é independentemente hidrogênio ou alquil.

"Halo" ou "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo e preferivelmente é flúor ou cloro.

"Haloalquil" refere-se a um grupo alquil substituído com 1 a 10 átomos de halogênio.

"Heteroaril" refere-se a um grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 10 átomos de carbono, e 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre, no anel. Preferivelmente, tais grupos heteroaril são grupos aromáticos de 1 a 15 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 10 átomos de carbono, e 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio, e enxofre no anel. Tais grupos heteroaril podem ter um anel único (por exemplo, piridil ou furil) ou anéis múltiplos condensados (por exemplo, indolizininil ou benzotienil). O átomo de enxofre no grupo heteroaril pode ser opcionalmente oxidado a porções sulfóxido e sulfona.

"Heteroaril substituído" refere-se a grupos heteroaril que são substituídos com de 1 a 3 substituintes selecionados do mesmo grupo de substituintes definidos para aril substituído.

Quando um heteroaril específico é definido como "substituído", por exemplo, quinolina substituída, entende-se que tal heteroaril contém 1 a 3 substituintes como acima

citado.

"Heteroarileno" e "heteroarileno substituído" referem-se a grupos divalentes heteroaril e heteroaril substituído como acima definido.

5 "Heteroariloxi" refere-se ao grupo -O-heteroaril e "heteroariloxi substituído" refere-se ao grupo -O-heteroaril substituído.

10 "Heterociclo" ou "heterocíclico" refere-se a um grupo não aromático saturado ou insaturado que tem um anel único ou múltiplos anéis condensados, de 1 a 10 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre ou oxigênio no anel cujo anel pode compreender opcionalmente 1 a 3 grupos exo carbonil ou tiocarbonil. Preferivelmente, tais grupos heterocíclicos
15 são grupos saturados ou insaturados que têm um anel único ou múltiplos anéis condensados, de 1 a 10 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre, ou oxigênio no anel. O átomo de enxofre no grupo heteroaril pode ser opcionalmente oxidado
20 a porções sulfóxido e sulfona.

Em múltiplos anéis condensados, um ou mais dos anéis podem ser outro que não heterocíclico (por exemplo, aril, heteroaril ou cicloalquil) desde que o ponto de anexação seja a um átomo de anel heterocíclico. Em uma modalidade, o
25 grupo heterocíclico não compreende 1 a 3 grupos exo carbonil ou tiocarbonil. Em uma modalidade preferida, o grupo heterocíclico compreende 1 a 3 grupos exo carbonil ou tiocarbonil. Deve-se entender que o termo "exo" refere-se à ligação de um carbonil ou tiocarbonil a um átomo de anel de
30 carbono do grupo heterocíclico.

"Heterocíclico substituído" refere-se a grupos de heterociclo que são substituídos com de 1 a 5 dos mesmos substituintes como definidos para cicloalquil substituído. Substituintes preferidos para grupos heterocíclico substituído incluem grupos heterocíclico que têm de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxí, nitro, carboxi, ésteres de carboxi, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído.

Quando um heterocíclico específico é definido como "substituído", por exemplo, morfolino substituído, entende-se que tal heterociclo contém de 1 a 3 substituintes como acima citado.

Exemplos de grupos heterociclos e heteroaril incluem, mas não são limitados a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, fttalimida, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinil, tiomorfolinil (também referido como tiamorfolinil), piperidinil, pirrolidina,

tetrahidrofuranil e outros.

"Heterocicliloxi" refere-se ao grupo -O-heterocíclico e "heterocicliloxi substituído" refere-se ao grupo -O-heterocíclico substituído.

5 "Hidroxi" ou "hidroxil" refere-se a -OH.

"Imino" refere-se ao grupo =NR, em que R é hidrogênio, amino, alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, ou hidroxil.

"Sulfonil" refere-se ao grupo -SO₂-. "Tiocarbonil" 10 refere-se ao grupo -C(=S)-.

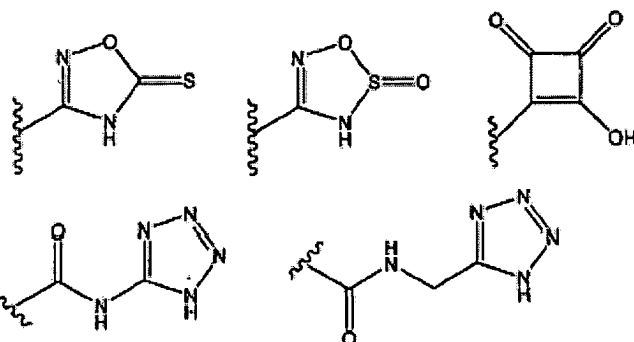
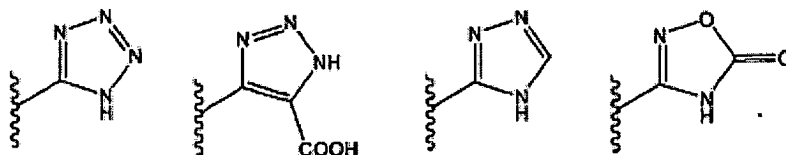
"Tiol" refere-se ao grupo -SH.

"Tioalquil" refere-se ao grupo HS-alquil-.

O termo "aminoácido" refere-se a β-aminoácidos ou a α-aminoácidos de fórmula HR^{b'}N[CH(R^{a'})]_c.COOH em que R^{a'} é uma 15 cadeia lateral de aminoácido, R^{b'} é hidrogênio, alquil, alquil substituído ou aril e c' é um ou dois. Preferivelmente, c' é um, um α-aminoácido, e o α-aminoácido é um dos vinte L aminoácidos de ocorrência natural.

20 "Isésteros" são diferentes compostos que têm diferentes fórmulas moleculares mas exibem mesmas propriedades ou similares. Por exemplo, tetrazol é um isóstero de ácido carboxílico porque ele imita as propriedades de ácido carboxílico embora eles tenham 25 fórmulas moleculares muito diferentes. Tetrazol é uma das várias possíveis substituições isostéricas para ácido carboxílico. Outros isósteros de ácido carboxílico contemplados pela presente invenção incluem -COOH, -SO₃H, -SO₂HNR^{k'}, -PO₂(NR^{k'})₂, -CN, -PO₃(R^{k'})₂, -OR^{k'}, -SR^{k'}, -NHCOR^{k'}, 30 -N(R^{k'})₂, -CON(R^{k'})₂, -CONH(O)R^{k'}, -CONHNHSO₂R^{k'}, -COHNSO₂R^{k'},

e $-\text{CONR}^{\text{k}'}\text{CN}$, em que $\text{R}^{\text{k}'}$ é selecionado de hidrogênio, hidroxí, halo, haloalquil, tiocarbonil, alcoxi, alquenoxi, alquilariloxi, ariloxi, arilalquiloxi, ciano, nitro, imino, alquilamino, aminoalquil, tiol, tioalquil, alquiltio, sulfonil, alquil, alquenil ou alquinil, aril, aralquil, cicloalquil, heteroaril, heterociclo, e $\text{CO}_2\text{R}^{\text{m}'}$ em que $\text{R}^{\text{m}'}$ é hidrogênio alquil ou alquenil. Em adição, isósteros de ácido carboxílicos podem incluir carbociclos ou heterociclos de 5-7 membros contendo qualquer combinação de CH_2 , O, S, ou N em qualquer estado de oxidação quimicamente estável, em que qualquer um dos átomos da referida estrutura de anel são opcionalmente substituídos em uma ou mais posições. As seguintes estruturas são exemplos não limitantes de isósteros preferidos de ácido carboxílico contemplados por essa invenção.



"Bioisósteros de ácido carboxílico" são compostos que se comportam como isósteros de ácidos carboxílicos sob condições biológicas.

Outros isósteros de ácido carboxílico não

especificamente exemplificados ou descritos nessa especificação são também contemplados pela presente invenção.

"Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais
5 farmaceuticamente aceitáveis de um composto, cujos sais são derivados de vários contra-íons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica e incluem, por via de exemplo apenas, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio e outros; e quando a molécula contém uma
10 funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos, como cloridrato, hidrobrometo, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e outros.

"Pró-fármaco" refere-se a um sal, éster, sal de um éster, ou outro derivado farmaceuticamente aceitável de um
15 composto dessa invenção que é capaz de fornecer diretamente ou indiretamente um composto dessa invenção ou um metabólito ativo ou resíduo desse quando administrado a um indivíduo. Derivados particularmente favorecidos e pró-fármacos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos
20 compostos dessa invenção quando tais compostos são administrados a um indivíduo (por exemplo, permitindo que um composto administrado por via oral seja mais facilmente absorvido no sangue) ou que aumentam a liberação do composto parente a um compartimento biológico (por exemplo,
25 o cérebro ou sistema linfático) em relação à espécie parente. Pró-fármacos incluem formas de éster dos compostos da invenção. Exemplos de pró-fármacos de éster incluem derivados de formato, acetato, propionato, butirato, acrilato, e etilsuccinato. Uma revisão geral de pró-
30 fármacos é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs*

as *Novel Delivery Systems*, Vol. 14 do "A.C.S. Symposium Series", e em Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, ambos aqui incorporados por
5 referência.

Compreende-se que em todos os grupos substituídos acima definidos, polímeros que chegam por definição de substituintes com substituintes adicionais para eles (por exemplo, aril substituído tendo um grupo aril substituído
10 como um substituinte que é em si substituído com um grupo aril substituído etc.) não são para inclusão nessa. Em tais casos, o número máximo de tais substituintes é três. Ou seja, cada uma das definições acima é restrita por uma limitação que, por exemplo, grupos aril substituído são
15 limitados a -aryl substituído-(aryl substituído)-aryl substituído.

De modo similar, entende-se que as definições acima não pretendem incluir padrões inaceitáveis de substituições (por exemplo, metil substituído com 5 grupos flúor ou um
20 grupo hidroxí alfa para insaturação etenólica ou acetilênica). Tais padrões inaceitáveis de substituições são bem conhecidos pelo profissional habilitado.

Métodos sintéticos gerais

Os compostos dessa invenção podem ser preparados a
25 partir de materiais de iniciação facilmente disponíveis que usam os seguintes métodos e procedimentos gerais. Deve-se perceber que quando condições de processo típicas ou preferidas (ou seja, temperaturas da reação, tempos, proporção molar dos reagentes, solventes, pressões etc.)
30 são dadas, outras condições de processo também podem ser

usadas a menos que determinado de outra forma. Condições ótimas de reação podem variar com os reagentes particulares ou solventes usados, mas tais condições podem ser determinadas por pessoa habilitada na técnica por
5 procedimentos de otimização rotineira.

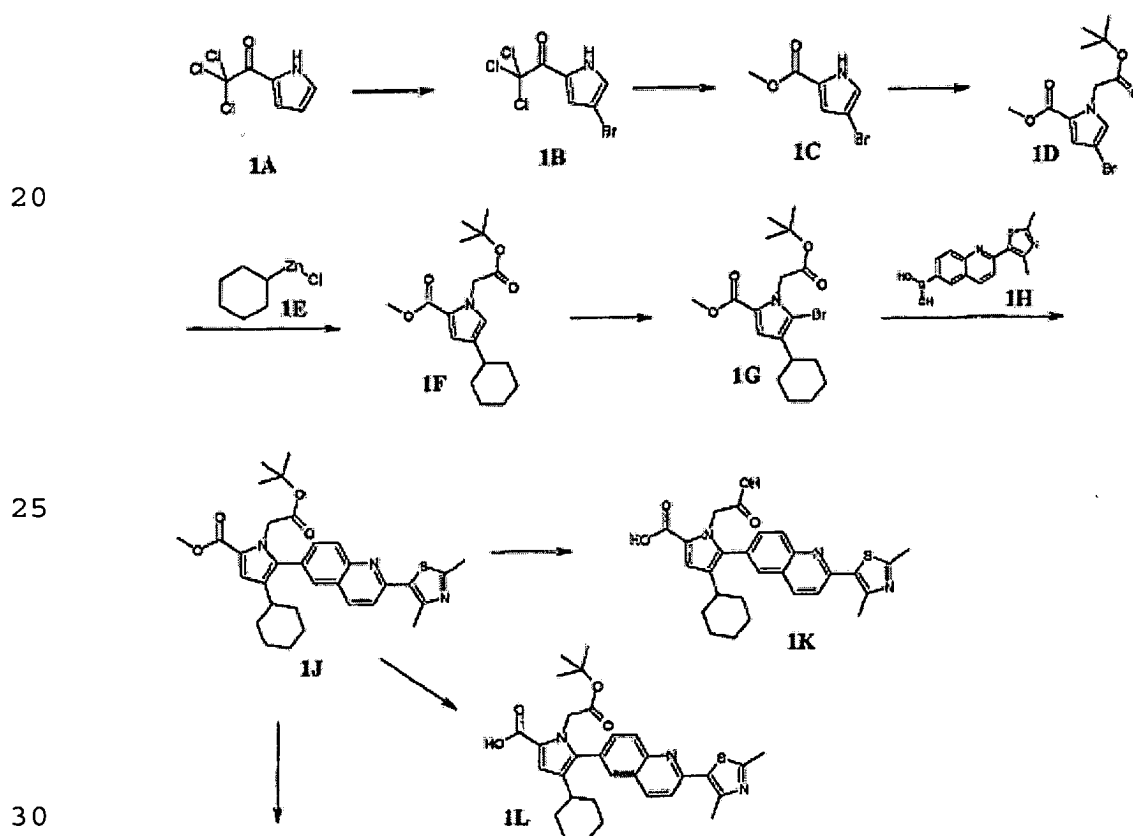
Adicionalmente, como será aparente para aqueles habilitados na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários para evitar certos grupos funcionais de passar por reações indesejadas. Grupos de proteção
10 adequados para vários grupos funcionais bem como condições adequadas para proteção e desproteção de grupos funcionais particulares são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, numerosos grupos de proteção são descritos em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*,
15 terceira edição, Wiley, New York, 1999, e referências aqui citadas.

Se os compostos dessa invenção contêm um ou mais centros quirais, tais compostos podem ser preparados ou isolados como estereoisômeros puros, ou seja, como
20 enantiômeros ou diastereômeros individuais, ou como misturas enriquecidas de estereoisômeros. Todos esses estereoisômeros (e misturas enriquecidas) são incluídos dentro do escopo dessa invenção, a menos que indicado de outra forma. Estereoisômeros puros (ou misturas
25 enriquecidas) podem ser preparados, com o uso de, por exemplo, materiais de iniciação opticamente ativos ou reagentes estéreo-seletivos bem conhecidos na técnica. Alternativamente, misturas racêmicas de tais compostos podem ser separadas com o uso de, por exemplo,
30 cromatografia de coluna quiral, agentes de resolução quiral

e outros.

Os compostos da invenção podem ser preparados de maneira geral em uma forma análoga àquela mostrada no Esquema 1 abaixo. Deve ser entendido que para objetivos
 5 ilustrativos, o Esquema 1 emprega os seguintes padrões de substituição: X é NR^1 em que R^1 é metilenocarboxil, metileno carboxilato ou um 2-(2-morfolin-4-il-2-oxoet-1-il); Q é CH; X' é C-R^2 em que R^2 é ciclohexil; L é uma ligação; Z é carboxil, carboxilato ou uma amida derivada de
 10 reação com o grupo amino de um aminoácido (por exemplo, glicina); Het é quinolin-2,6-ileno e Y é 2,4-dimetiltiazol-5-il. Outros compostos e padrões de substituição podem ser facilmente feitos pelos seguintes procedimentos abaixo com substituição adequada de reagentes. Tais fatores estão
 15 dentro da prática do profissional.

Esquema 1



neutralização, evaporação, extração, precipitação, cromatografia, filtração, e outros, ou, alternativamente, é empregado na próxima etapa sem purificação e/ou isolamento.

A alquilação do pirrol amina do composto 1C prossegue via reação com t-butil éster de ácido bromoacético. Especificamente, o composto 1C faz contato com um excesso de uma base adequada como hidreto de sódio em um solvente adequado como DMF para facilitar a subsequente reação de deslocamento nucleofílico. Subseqüentemente, um leve excesso de éster de ácido α -bromoacético, por exemplo t-butil bromoacetato, é adicionado à mistura de reação e a reação é mantida sob condições ambientes até estar completa o que tipicamente ocorre em cerca de 1 a 30 minutos. Após a reação estar completa, o composto 1D pode ser recuperado por métodos convencionais que incluem neutralização, evaporação, extração, precipitação, cromatografia, filtração e outros ou, alternativamente, é empregado na próxima etapa sem purificação e/ou isolamento.

A introdução do grupo R^2 ciclohexil prossegue do composto 1D com zincato 1E gerado *in situ* na presença de $Pd(P(tBu)_3)_2$. a formação *in situ* do zincato preferivelmente prossegue por contato de quantidades aproximadamente equivalentes de cloreto de ciclohexilmagnésio e cloreto de zinco em um solvente inerte como THF. A reação é em temperatura ambiente por cerca de 0,1 a 1 hora seguida pela adição de um solvente de alta ebulição como NMP. A essa mistura é adicionado composto 1D e um leve excesso de $Pd(P(tBu)_3)_2$. A mistura de reação é mantida sob condições de temperatura elevada, tipicamente de cerca de 80° a 120°C, até estar substancialmente completa o que ocorre

tipicamente em cerca de 0,2 a 2 horas. Após a reação estar completa, composto 1F pode ser recuperado por métodos convencionais que incluem neutralização, evaporação, extração, precipitação, cromatografia, filtração, e outros
5 ou, alternativamente, é empregado na próxima etapa sem purificação e/ou isolamento.

A brominação do composto 1F prossegue sob condições convencionais na presença de tribrometo de pirídio para fornecer o composto 1G. A ligação de Suzuki do composto 1G
10 com um excesso de ácido borônico 1H fornece o composto 1J que pode ser recuperado por métodos convencionais que incluem neutralização, evaporação, extração, precipitação, cromatografia, filtração, e outros ou, alternativamente, é empregado na próxima etapa sem purificação e/ou isolamento.

15 A funcionalização adicional do composto 1J com o uso de transformações sintéticas padrão fornece os compostos 1K, 1L, e 1O. Especificamente, desesterificação convencional fornece o composto 1K. A desproteção seletiva do t-butil éster seguida por reação com morfolino fornece o
20 composto 1M. A desesterificação adicional do composto 1M fornece o composto 1N. Ligação convencional de aminoácido ao grupo carboxil do composto 1N com o uso, por exemplo, de glicina, fornece o composto 1O.

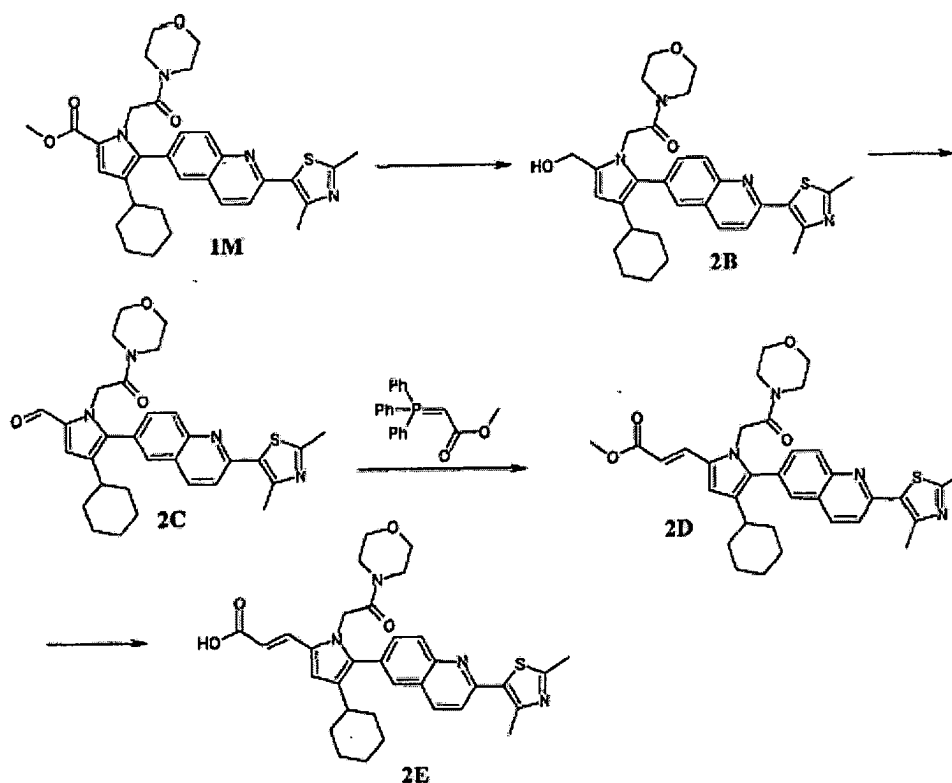
Um método sintético para introdução de um ligante de
25 alquenileno é ilustrado no Esquema 2. Deve-se compreender para objetivos ilustrativos, que o Esquema 2 emprega os seguintes padrões de substituição: X é NR^1 em que R^1 é 2-(2-morfolin-4-il-2-oxoet-1-il); Q é CH; X' é $C-R^2$ em que R^2 é ciclohexil; L é vinil (isômero E); Z é carboxil; Het é
30 quinolin 2,6-ileno e Y é 2,4-dimetiltiazol-5-il. Outros

compostos e padrões de substituição podem ser feitos facilmente pelos procedimentos abaixo com substituição adequadas de reagentes. Tais fatores estão dentro da prática do profissional.

5

Esquema 2

10



15

Especificamente, no Esquema 2, o composto 1M é reduzido ao álcool correspondente por um agente de redução seletivo (um que não reduza a ligação de amida) como lítio tri-t-butoxi alumínio hidreto para fornecer o composto 2B. Subseqüente oxidação ao aldeído, composto 2C, prossegue por meio de contato com um agente de oxidação adequado como um dióxido de manganês. A ligação de Wittig com o uso de metil (trifenilfosforanil-iden)acetato gera acetato de vinila 2D que também pode ser saponificado para gerar 2E.

Métodos sintéticos para modificação dos ligantes de alquenileno são ilustrados no Esquema 3. Deve-se compreender que para objetivos ilustrativos, o Esquema 3

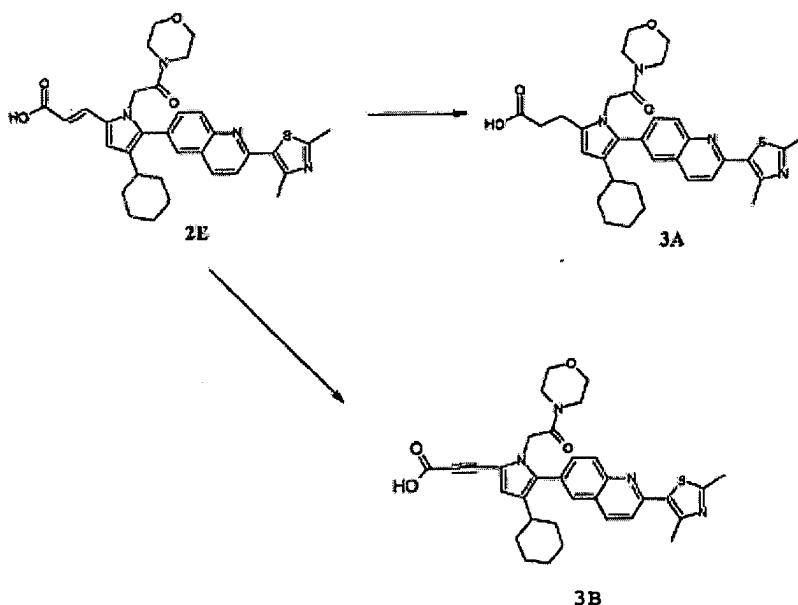
30

emprega os seguintes padrões de substituição: X é NR¹ em que R¹ é 2-(2-morfolin-4-il-2-oxoet-1-il); Q é CH; X' é C-R² em que R² é ciclohexil; Z é carboxil; Het é quinolin-2,6-ileno e Y é 2,4-dimetiltiazol-5-il. Outros compostos e

5 padrões de substituição podem ser feitos facilmente pelos procedimentos abaixo com substituição adequadas de reagentes. Tais fatores estão dentro da prática do profissional.

Esquema 3

10



15

20 Especificamente, no Esquema 3, o grupo vinil do composto 2E (acima descrito) é hidrogenado por métodos convencionais como hidrogênio sobre um paládio em catalisador de carbono para fornecer o ligante de etileno do composto 3A. Alternativamente, o grupo vinil do composto

25 2E é 1,2 brominado sob condições convencionais. Subseqüente reação com uma base adequada como t-butóxido de potássio fornece o composto 3B.

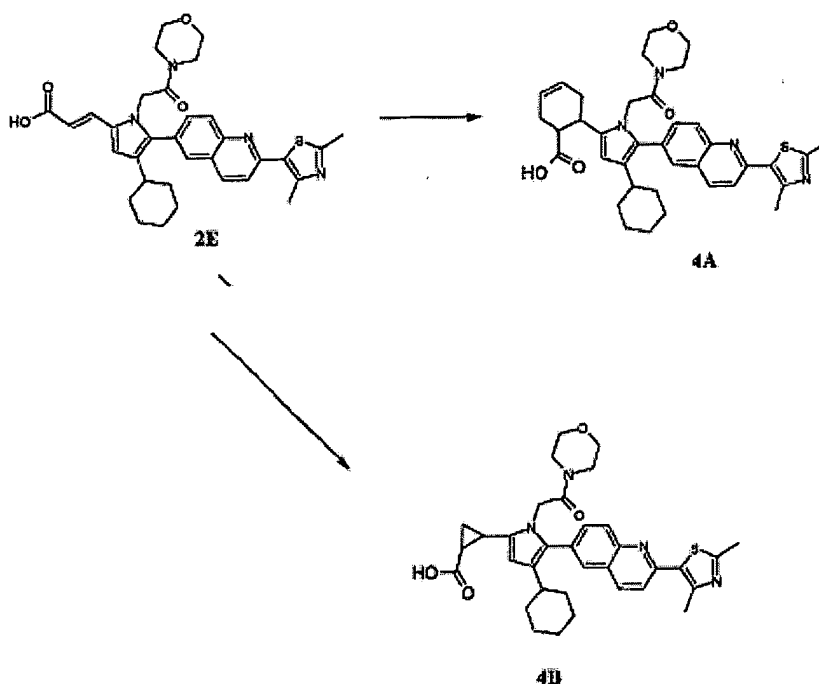
Métodos sintéticos para ciclização dos ligantes de alquênileno são ilustrados no Esquema 4. Deve-se

30 compreender que para objetivos ilustrativos, Esquema 4

emprega os seguintes padrões de substituição: X é NR¹ em que R¹ é 2-(2-morfolin-4-il-2-oxoet-1-il); Q é CH; X' é C-R² em que R² é ciclohexil; Z é carboxil; Het é quinolin-2,6-ileno e Y é 2,4-dimetiltiazol-5-il. Outros compostos e

5 padrões de substituição podem ser feitos facilmente pelos procedimentos abaixo com substituição adequadas de reagentes. Tais fatores estão dentro da prática do profissional.

Esquema 4



Especificamente, o vinil do composto 2E pode ser convertido ao grupo ciclopropil correspondente por métodos convencionais como por reação do grupo vinil com um

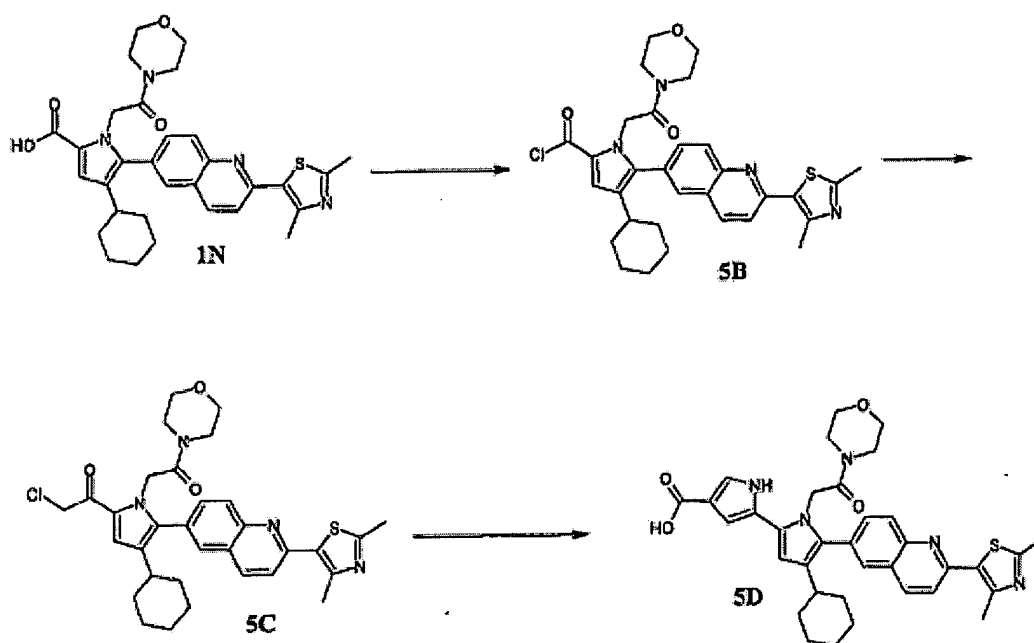
25 carbenoide para fornecer o composto 4B. Alternativamente, uma reação de Diels-Alder no composto 2E pode fornecer o derivado de ciclohexenil, composto 4A.

Um método para introdução de um ligante de heteroarileno é mostrado no Esquema 5. Deve-se compreender

30 que para objetivos ilustrativos, Esquema 5 emprega os

seguintes padrões de substituição: X é NR^1 em que R^1 é 2-(2-morfolin-4-il-2-oxoet-1-il); Q é CH; X' é C-R^2 em que R^2 é ciclohexil; Z é carboxil; Het é quinolin-2,6-ileno e Y é 2,4-dimetiltiazol-5-il. Outros compostos e padrões de substituição podem ser feitos facilmente pelos procedimentos abaixo com substituição adequadas de reagentes. Tais fatores estão dentro da prática do profissional.

Esquema 5



Especificamente, no Esquema 5, 1N de ácido é convertido ao cloreto ácido 5B sob tratamento com cloreto de tionila. A reação de 5B com menos que dois equivalentes de diazometano seguida por tratamento com HCl forma a clorometil cetona 5C. Composto 5C pode ser convertido ao ácido 5D sob condições de síntese de pirrol de Hantzsch. Portanto, 5C reage com metil éster $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHO}$ de ácido 3-oxo-propiónico na presença de amônia aquosa para formar o metil éster de 5D. A saponificação do éster com uma base como LiOH gera o ácido 5D.

Administração e Composição farmacêutica

A presente invenção fornece novos compostos que possuem atividade antiviral, incluindo vírus da família *Flaviviridae* como o vírus da hepatite C. Os compostos dessa
5 invenção inibem a replicação viral por inibição das enzimas envolvidas na replicação, incluindo RNA polimerase dependente de RNA. Eles também podem inibir outras enzimas utilizadas na atividade ou proliferação de vírus *Flaviviridae*.

10 Os compostos dessa invenção podem ser usados isoladamente ou em combinação com outros compostos para tratar vírus.

Em geral, os compostos dessa invenção serão administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz por
15 qualquer um dos modos aceitos de administração para agentes que servem a utilidades similares. A real quantidade do composto dessa invenção, ou seja, o ingrediente ativo, dependerá de numerosos fatores como a severidade da doença a ser tratada, a idade e saúde relativa do indivíduo, a
20 potência do composto usado, a via e forma de administração, e outros fatores. O medicamento pode ser administrado mais que uma vez ao dia, preferivelmente uma ou duas vezes ao dia.

Quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos a
25 presente invenção podem variar de aproximadamente 0,01 a 50 mg por quilograma de peso corporal do receptor por dia; preferivelmente cerca de 0,1-25 mg/kg/dia, mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 10 mg/kg/dia. Portanto, para administração a uma pessoa de 70 kg, a faixa de
30 dosagem deve ser mais preferivelmente cerca de 7-70 mg por

dia.

Em geral, os compostos dessa invenção serão administrados como composições farmacêuticas por qualquer uma das seguintes vias: administração oral, sistêmica (por exemplo, transdérmica, intranasal ou por supositório), ou parenteral (por exemplo, intramuscular, intravenosa ou subcutânea). A maneira preferida de administração é a oral usando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau da afecção. As composições podem ter a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, semi-sólidos, pós, formulações de liberação sustentada, soluções, suspensões, elixires, aerossóis, ou quaisquer outras composições adequadas. Uma outra maneira preferida para administração de compostos dessa invenção é por inalação.

A escolha da formulação depende de vários fatores como o modo de administração do medicamento e biodisponibilidade da substância do medicamento. Para liberação via inalação o composto pode ser formulado como solução líquida, suspensões, propelentes em aerossol ou pó seco e carregados em um recipiente adequados para administração. Há vários tipos de dispositivos farmacêuticos de inalação-inaladores de nebulizador e, inaladores de dose medida (MDI) e inaladores de pó seco (DPI). Os dispositivos de nebulizador produzem uma corrente de ar de alta velocidade que faz com que os agentes terapêuticos (que são formulados em forma líquida) seja pulverizados como uma névoa que é carregada para o interior do trato respiratório do paciente. MDI tipicamente são formulações embaladas com um gás comprimido. Com a

ativação, o dispositivo descarrega uma quantidade medida de agente terapêutico por gás comprimido, assim gerando um método confiável de administração de uma quantidade determinada de agente. DPI libera agentes terapêuticos na
5 forma de um pó de fluxo livre que pode ser disperso na corrente de ar inspiratória do paciente durante a respiração pelo dispositivo. Para atingir um pó de fluxo livre, o agente terapêutico é formulado com um excipiente como lactose. Uma quantidade medida do agente terapêutico é
10 estocada em uma forma de cápsula e é liberada com cada ativação.

Recentemente, formulações farmacêuticas têm sido desenvolvidas para medicamentos que mostrem pouca biodisponibilidade baseado no princípio de que a
15 biodisponibilidade pode ser aumentada por aumento da área de superfície, ou seja, diminuição do tamanho de partícula. Por exemplo, Pat. U.S. No. 4.107.288 descreve uma formulação farmacêutica que tem partícula na faixa de tamanho de 10 a 1.000 nm em que o material ativo é
20 sustentado em uma matriz entrecruzada de macromoléculas. A Patente U.S. No. 5.145.684 descreve a produção de uma formulação farmacêutica em que a substância do medicamento é pulverizada em nanopartículas (tamanho médio de partícula de 400 nm) na presença de um modificador de superfície e
25 então dispersa em um meio líquido para gerar uma formulação farmacêutica que exhibe biodisponibilidade marcadamente alta.

As composições compreendem, em geral, um composto da presente invenção em combinação com pelo menos um
30 excipiente farmacêuticamente aceitável. Excipientes

aceitáveis são não tóxicos, ajudam na administração, e não afetam adversamente o benefício terapêutico dos compostos reivindicados. Tal excipiente pode ser qualquer sólido, líquido, semi-sólido ou, no caso de uma composição em
5 aerossol, excipiente gasoso que é geralmente disponível a pessoa de habilidade na técnica.

Excipientes farmacêuticos sólidos incluem amido, celulose, talco, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de
10 magnésio, estearato de sódio, glicerol monoestearato, cloreto de sódio, leite desnatado seco e outros. Excipientes líquidos e semi-sólidos podem ser selecionados de glicerol, propileno glicol, água, etanol e vários óleos, incluindo aqueles de origem em petróleo, animal, vegetal ou
15 sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim etc. Veículos líquidos preferidos, particularmente para soluções injetáveis, incluem água, solução salina, dextrose aquosa e glicóis.

Gases comprimidos podem ser usados para dispersar um
20 composto dessa invenção em forma de aerossol. Gases inertes adequados para esse objetivo são nitrogênio, dióxido de carbono etc. Outros excipientes farmacêuticos adequados e suas formulações são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack
25 Publishing Company, 18ª ed., 1990).

A quantidade do composto na formulação pode variar na ampla faixa empregada por aqueles habilitados na técnica. Tipicamente, a formulação conterá, em uma base de percentual em peso (%p), de cerca de 0,01-99,99 %p de um
30 composto da presente invenção baseado na formulação total,

com o equilíbrio sendo um ou mais excipientes farmacêuticos adequados. Preferivelmente, o composto está presente em um nível de cerca de 1-80 %p. Formulações farmacêuticas representativas são descritas abaixo.

5 Adicionalmente, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um outro agente ativo contra RNA vírus dependente de RNA e, em particular, contra HCV. Agentes ativos contra o HCV incluem, sem limitação, ribavirina, levovirina, viramidina, timosina alfa-1, um inibidor de HCV NS3 serina protease, ou um inibidor de inosina monofosfato desidrogenase, interferon- α , interferon- α peguilado (peginterferon- α),
10 uma combinação de interferon- α e ribavirina, uma combinação de peginterferon- α e ribavirina, uma combinação de interferon- α e levovirina, e uma combinação de peginterferon- α e levovirina. Interferon- α inclui, mas não é limitado a, interferon- α 2a recombinante (como ROFERON
15 interferon disponível por Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ), interferon- α 2b (como Intron-A interferon disponível por Schering Corp., Kenilworth, New Jersey, USA), um interferon de consenso, e um produto de interferon- α purificado. Para uma discussão de ribavirina e sua atividade contra HCV, veja J.O. Saunders e S.A. Raybuck, "*Inosine Monophosphate Dehydrogenase: Consideration of Structure, Kinetics e
20 Therapeutic Potential*," Ann. Rep. Med. Chem., 35:201-210 (2000).

Os agentes ativos contra o vírus da hepatite C também
30 incluem agentes que inibem HCV proteases, HCV polimerase,

HCV helicase, proteína NS4B de HCV, entrada de HCV, montagem de HCV, saída de HCV, proteína NS5A de HCV e inosina 5'-monofosfato desidrogenase. Outros agentes incluem análogos de nucleosídeo para o tratamento de uma
 5 infecção por HCV. Ainda outros compostos incluem aqueles revelados em WO 2004/014313 e WO 2004/014852 e nas referências aqui citadas. Os pedidos de patente WO 2004/014313 e WO 2004/014852 são aqui incorporados por referências em sua totalidade.

10 Agentes antiviral específicos incluem Omega IFN (BioMedicines Inc.), BILN-2061 (Boehringer Ingelheim), Summetrel (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.), Roferon A (F. Hoffman-La Roche), Pegasys (F. Hoffman-La Roche), Pegasys/Ribaravin (F. Hoffman-La Roche), CellCept (F.
 15 Hoffman-La Roche), Wellferon (GlaxoSmithKline), Albuferon- α (Human Genome Sciences Inc.), Levovirina (ICN Pharmaceuticals), IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals), IP-501 (Indevus Pharmaceuticals), Actimmune (InterMune Inc.), Infergen A (InterMune Inc.), ISIS 14803 (ISIS
 20 Pharamceuticals Inc.), JTK-003 (Japan Tobacco Inc.), Pegasys/Ceplene (Maxim Pharmaceuticals), Ceplene (Maxim Pharmaceuticals), Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc.), Íntron A/Zadaxin (RegeneRx), Levovirina (Ribapharm Inc.), Viramidina (Ribapharm Inc.), Heptazima (Ribozyme
 25 Pharmaceuticals), Íntron A (Schering-Plough), PEG-Íntron (Schering-Plough), Rebetron (Schering-Plough), Ribavirina (Schering-Plough), PEG-Íntron/Ribavirina (Schering-Plough), Zadazim (SciClone), Rebif (Serono), IFN- β /EMZ701 (Transition Therapeutics), T67 (Tularik Inc.), VX-497
 30 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), VX-950/LY-570310 (Vertex

Pharmaceuticals Inc.), Omniferon (Viragen Inc.), XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals), SCH 503034 (Schering-Plough), isatoribina e seus pró-fármacos ANA971 e ANA975 (Anadys), R1479 (Roche Biosciences), Valopicitabina (Idenix), NIM811
 5 (Novartis), e Actilon (Coley Pharmaceuticals).

Em algumas modalidades, as composições e métodos da presente invenção contêm um composto de fórmula 1 e interferon. Em alguns aspectos, o interferon é selecionado do grupo que consiste em interferon alfa 2B, interferon
 10 alfa peguulado, interferon de consenso, interferon alfa 2A, e interferon linfoblastóide tau.

Em outras modalidades as composições e métodos da presente invenção contêm um composto de fórmula 1 e um composto que tem atividade anti-HCV e é selecionado do
 15 grupo que consiste em interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que melhora o desenvolvimento de uma resposta de célula T helper tipo 1, RNA de interferência, RNA anti-senso, Imiquimod, ribavirina, um inibidor de inosina 5' monofosfato desidrogenase,
 20 amantadina e rimantadina.

Exemplos de formulação

As seguintes são formulações farmacêuticas representativas que contêm um composto de fórmula I.

Exemplo de formulação 1

25 Formulação em comprimido

Os ingredientes a seguir são misturados intimamente e compressos em comprimidos com marca de divisão única.

Ingrediente	quantidade por comprimido, mg
-------------	----------------------------------

30 composto dessa invenção

400

amido de milho	50
croscarmelose sódica	25
lactose	120
estearato de magnésio	5

5 **Exemplo de formulação 2**

Formulação em cápsula

Os ingredientes a seguir são misturados intimamente e carregados em uma cápsula de gelatina de casca dura.

Ingrediente	quantidade por comprimido, mg
composto dessa invenção	200
lactose, seca por atomização	148
estearato de magnésio	2

Exemplo de formulação 3

15 **Formulação em suspensão**

Os ingredientes a seguir são misturados para formar uma suspensão para administração oral.

(q.s. = quantidade suficiente).

Ingrediente	Quantidade
composto dessa invenção	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloreto de sódio	2,0 g
metil parabeno	0,15 g
propil parabeno	0,05 g
açúcar granulado	25,0 g
sorbitol (solução a 70%)	13,00 g
Veegum K (Vanderbilt Co,)	1,0 g
Flavorizante	0,035 mL
Colorante	0,5 mg

água destilada

q,s, a 100 mL

Exemplo de formulação 4

Formulação injetável

Os ingredientes a seguir são misturados para formar
5 uma formulação injetável.

	Ingrediente	Quantidade
	composto dessa invenção	0.2 mg-20 mg
	solução de tampão de	
	acetato de sódio 0.4 M	2 0 mL
10	HCl (1N) ou NaOH (1N)	q.s. ao pH
		adequado
	água (destilada, estéril)	q.s. a 20 mL

Exemplo de formulação 5

Formulação de supositório

15 Um supositório de peso total 2,5 g é preparado por
mistura dos composto da invenção com Witepsol® H-15
(triglicerídeos de ácido graxo vegetal saturado; Riches-
Nelson, Inc., New York), e tem a seguinte composição:

	Ingrediente	Quantidade
20	Composto da invenção	500 mg
	Witepsol® H-15	equilíbrio

Nos exemplos abaixo e nos esquemas sintético acima, as
seguintes abreviações têm os seguintes significados. Se uma
abreviação não é definida, ela tem o seu significado
25 geralmente aceito.

μL = microlitros

μM = micromolar

μg = microgramas

NMR = ressonância magnética nuclear

- boc = t-butoxicarbonil
br = amplo
d = duplete
 δ = troca química
- 5 dd = duplete de dupletos
DIEA = diisopropiletilamina
DMAP = 4-N,N-dimetilaminopiridina
DMEM = Meio de Eagle modificado por Dulbeco
DMF = N,N-dimetilformamida
- 10 DMSO = dimetilsulfóxido
DTT = ditionitrotol
EDTA = ácido etilenodiaminatetraacético
eq = equivalente
ESI = ionização por eletrospray
- 15 g = grama
h ou hr = horas
HATU = hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-Tetrametilurônio
HBTU = hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-
- 20 Tetrametilurônio
HCV = vírus da hepatite C
HPLC = cromatografia líquida de alta performance
Hz = hertz
IPTG = isopropil-P-D-tiogalactopiranosídeo
- 25 IU = unidades internacionais
IC₅₀ = concentração inibidora em 50% de inibição
J = constante de ligação (dada em Hz a menos que indicado
de outra forma)
m = multiplete
- 30 M = molar

- $M+H^+$ = pico de espectro de massa parente mais H_+
 mg = miligrama
 mL = mililitro
 mM = milimolar
 5 mmol = milimol
 MS = espectro de massa
 nm = nanômetro
 nM = nanomolar
 NMP = 1-metil-2-pirrolidinona
 10 ng = nanograma
 NTA = ácido nitrilotriacético
 NTP = nucleosídeo trifosfato
 PCR = reação em cadeia de polimerase
 ppm = partes por milhão
 15 psi = libras por polegada quadrada
 Rp-HPLC = cromatografia líquida de alta performance de fase reversa
 s = singleto
 t = tripleto
 20 TC_{50} = concentração tóxica em 50% de toxicidade celular
 tetracis ou
 tetracis paládio = tetracis(trifenilfosfino)paládio (0)
 TFA = ácido trifluoracético
 THF = tetrahidrofurano
 25 Tris = Tris(hidroximetil)aminometano
 UTP = uridina trifosfato

Exemplos sintéticos

Exemplo 1

- Síntese de ácido 1-Carboximetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-
 30 dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-

carboxílico (30)

Etapa 1: Síntese de 1-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona

2,2,2-Tricloro-1-(1H-pirrol-2-il)-etanona (25 g, 117,7mmol) foi dissolvida em 500 mL tetracloreto de carbono. Iodo (88 mg) foi adicionado e a mistura foi resfriada a 0°C. Uma solução de 6,03 mL bromo em 50 mL tetracloreto de carbono foi adicionada em gotas por um período de 30 minutos. A agitação foi continuada por mais 30 minutos na mesma temperatura então a mistura de reação foi transferida para um funil de separação e foi lavada sucessivamente com 100 mL de 10% Na₂S₂O₃, NaHCO₃ saturado e salmoura (2x). Ela foi então seca (sulfato de sódio) e evaporada até secar para gerar 33,9g (98%) de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona como um pó branco. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ(ppm) 12,82 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,29 (m, 1H).

Etapa 2: Síntese de metil éster de ácido 4-Bromo-1H-pirrol-2-carboxílico

A uma solução de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (28,9 g, 0,1 mol) em 500 mL de metanol foi adicionado 25% NaOMe/MeOH (35mL, 0,15mol) em gotas. A reação estava completa em 10 minutos. A mistura foi evaporada até secar e solidificada com água gelada. O produto foi filtrado, lavado com água até estar neutro, então seco para gerar 16,49g (82%) de metil éster de ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico. MS: 203,96, 205,96 M+H⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,28 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

Etapa 3: Síntese de metil éster de ácido 4-Bromo-1-terc-butoxicarbonilmetil-1H-pirrol-2-carboxílico

Metil éster de ácido 4-Bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (4,9 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL), NaH (159 mg, 6,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi mantida sob vácuo por 15 minutos. Terc-butil éster de ácido bromoacético (760 µL, 5,15 mmol) foi adicionado em uma porção e a solução foi agitada por 5 minutos. O solvente foi evaporado, o resíduo foi retido em uma mistura de EtOAc e água, a fase orgânica foi lavada com água (1 x), salmoura (2 x), seca (MgSO₄) e evaporada para gerar 1,41g (90%) de metil éster de ácido 4-bromo-1-terc-butoxicarbonilmetil-1H-pirrol-2-carboxílico como um óleo amarelo que era puro o suficiente para ser usado sem purificação adicional. MS: 339,9, 341,9 M+Na⁺ H¹-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,23 (d, 1H, J=1,8Hz), 6,83 (d, 1H, J=2,1Hz), 4,88 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 4: Síntese de metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxílico

A 22 mL de solução 0,5M ZnCl₂ em THF foi adicionado 5,2 mL 2M ciclohexil cloreto de magnésio em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 20 minutos então 15 mL de NMP foi adicionado e a agitação foi continuada por mais 5 minutos. Metil éster de ácido 4-Bromo-1-terc-butoxicarbonilmetil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,095 g, 3,44 mmol) e 35 mg Pd(P(tBu)₃)₂ foram então adicionados. A mistura foi aquecida a 100°C por 40 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em sílica gel para gerar 730 mg (66%) de metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxílico.

MS: 344,19 M+Na⁺, H¹-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 6,89 (d, 1H, J=2,1Hz), 6,71 (d, 1H, J=2,1Hz), 4,86 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 1,86- 1,61 (m, 3H), 1,40 s, 9H), 1,35-

1,14 (m, 7H).

Etapa 5: Síntese de metil éster de ácido 5-Bromo-1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxílico

A uma solução gelada de metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxílico (720 mg, 2,23 mmol) em 14 mL 1:1 THF-clorofórmio foi adicionado tribrometo de piridínio (90%; 994 mg, 2,81 mmol) em uma porção. A mistura foi agitada sob argônio na mesma temperatura por 30 minutos e 3 mL de solução a 10% Na₂S₂O₃ foi adicionada a seguir e a solução foi agitada por 5 minutos. Clorofórmio (7mL) foi então adicionado, e a fase orgânica foi separada, lavada com água (3x), NaHCO₃ sat. (1x), salmoura (2x), seca (Na₂SO₄), e evaporada. O produto metil éster de ácido 5-bromo-1-tert-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxílico era um óleo incolor, que posteriormente cristalizou, em rendimento quantitativo. MS: 422,0 e 424,0 M+Na⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 6,80 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,34 (in, 1H), 1,80-1,60 (m, 7H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,20 (m, 3H).

Etapa 6: Síntese de metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de metil éster de ácido 5-bromo-1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxílico (552 mg, 1,3 mmol), ácido 2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolina-6-borônico (522 mg, 1,83 mmol; abaixo), tetracis(trifenilfosfino)-paládio (0) (78 mg, 0,07 mmol), 26 mL DMF, 26 mL metanol, e 3,1 mL NaHCO₃ saturado foi aquecida a 80°C por 1h e então evaporada até secar e purificada em sílica gel usando sistema de eluente de

hexano-acetato de etila. Rendimento: 564 mg (77%) metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico como um óleo amarelo. MS: 560,25 M+H+, ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,44 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8,02 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,93 (s, 1H), 4,70 (s, br, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,70-1,11 (m, 19H).

10 Síntese de ácido 2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolina-6-borônico.

Uma mistura de 2-amino-5-bromobenzaldeído (1,071 g, 5,354 mmol), 5-acetil-2,4-dimetiltiazol (723 μL , 5,354 mmol) e 9,0 mL 10% KOH/etanol (16,062 mmol KOH) em 60 mL etanol foi refluída de um dia para o outro sob argônio. Ela
 15 foi então evaporada e o resíduo triturado com água. o produto bruto sólido foi filtrado através de um absorvente de sílica de 250 mL usando um gradiente de 10% a 60% de tolueno-acetato de etila para gerar 1,164g (68%) de 6-bromo-2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolina: ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,39 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$), 8,27 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). Uma solução de DMSO do
 20 produto brometo, acetato de potássio (3 eq.), catalisador de $\text{P(Ph)}_3\text{Pd(II)Cl}_2$ (0,05 eq.) e bis(neopentilglicolato) diboro (3 eq.) foi aquecida a 50°C sob argônio por 4 horas.
 25 Depois 150 mL de água e 150 mL de acetato de etila foram adicionados, a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída uma vez mais com 50 mL acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com água (2x), salmoura (2x) e secas (sulfato de sódio). O solvente foi
 30 evaporado e o resíduo foi purificado por filtração através

de um absorvente de 400 mL de sílica usando gradiente de tolueno-acetato de etila para ter 4,4 g (84%) do composto de titulo MS: 285,08 (M+H⁺); ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,47 (d, 1H, J=8,7Hz), 8,33 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Etapa 7: Síntese de ácido 1-carboximetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico

A uma solução de metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico 140 mg (0,25 mmol) em 5mL dioxano e 1 mL metanol foram adicionados 3mL de 2M NaOH e a mistura foi aquecida a 55°C por 2 horas. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo foi purificado por RP-HPLC para gerar 41 mg (30%) de ácido 1-carboximetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico. MS: 490,1 M+H⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,5 (d, 1H, J=8,7Hz), 8,03 (d, 1H, J=8,7Hz) 7,91-7,88 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H, J=8,4 & 1,8Hz), 6,87 (s, 1H), 4,74 (s, br, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,70-1,05 (m, 10H).

Exemplo 2

Síntese de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico (31)

A uma solução de metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico (50 mg, 0,09 mmol) em metanol-dioxano 1:1, foi adicionada 447 µL 1M NaOH e a mistura foi agitada a 40°C por 1 hora quando ela foi

evaporada e purificada por RP-HPLC para gerar 5,1 mg (10%) de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico. MS: 546,1 M+H⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,43 (d, 1H, J=9Hz), 8,02 (d, 1H, J=9Hz), 7,9-7,87 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, J=8,7 & 1,8Hz), 6,88 (s, 1H), 4,7 (s, br, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,7-1,11 (m, 19H).

Exemplo 3

10 **Síntese de ácido 4-Ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico (32)**

Etapla 1: Síntese de metil éster de ácido 4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico

Metil éster de ácido 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1H-pirrol-2-carboxílico (514 mg, 0,92 mmol) foi tratado com uma mistura de 20 mL TFA e 4 mL anisol em temperatura ambiente por 1 hora. Os reagentes foram evaporados até secar para gerar 722 mg de óleo amarelo. 620 mg desse óleo foram ligados com 88 µL morfolino por meio de 859 mg HBTU e 875 µL DIEA em DMF (12 mL) usando procedimento de pré-ativação geral. Quando a reação foi completa (10 minutos) o DMF foi evaporado, o resíduo foi retido em acetato de etila, lavado sucessivamente com água, HCl diluído, água, solução de bicarbonato de sódio e salmoura então foi seco (sulfato de sódio) e evaporado para gerar 527 mg de metil éster de ácido 4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-

carboxílico como um óleo amarelo que era puro o suficiente para ser usado na próxima etapa. MS: 573,25 M+H⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,46 (d, 1H, J=8,4Hz), 8,01 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H, J=8,7 & 1,8Hz), 6,91 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 8H), 2,69 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 1,71-1,10 (m, 10H).

Etapa 2: Síntese de ácido 4-Ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico

O óleo metil éster de ácido 4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico foi dissolvido em 10 mL de metanol e 3 mL 1M NaOH foi adicionado e a solução foi agitada por 4 horas quando o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por RP-HPLC para gerar 30,2 mg de ácido 4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-carboxílico como um sólido amarelo. MS: 559,1 M+H⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,47 (d, 1H J=8,7Hz), 8,02 (d, 1H, 9Hz), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H, J=8,7 & 1,8Hz), 6,85 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,47-3,33 (m, 8H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,75-1,06 (m, 10H).

Exemplo 4

Síntese de ácido {[4-Ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carbonil]-amino}-acético (33)

Ácido 4-Ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico (80 mg, 0,143 mmol) foi ligado com glicina-

metil éster (27 mg, 0,215 mmol) usando HBTU/DIEA. O metil éster foi então saponificado em uma mistura de 5 mL THF, 4 mL metanol e 1 mL 1M NaOH em temperatura ambiente por 30 minutos quando ele evaporado e purificado com RP-HPLC.

5 Rendimento: 29,6mg (34%) de ácido {[4-ciclohexil-512-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carbonil]-amino}-acético como um sólido amarelo. MS: 616,25 M+H⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,50 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9-7,85 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 10 6,95 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,37-3,29 (m, 8H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,75-1,05 (m, 10H).

Exemplos biológicos

Exemplo 1. Atividade Anti-Hepatite C

15 Os compostos pode exibir atividade anti-hepatite C por inibição de HCV polimerase, por inibição de outras enzimas necessárias no ciclo de replicação, ou por outras vias. Inúmeros ensaios foram publicados para avaliar essas atividades. Um método geral que avalia o aumento grosseiro

20 do vírus HCV em cultura é revelado em Patente U.S. No. 5.738.985 para Miles e cols. Ensaios *in vitro* foram relatados em Ferrari e cols. *Jnl. of Vir.*, 73:1649-1654, 1999; Ishii e cols., *Hepatology*, 29:1227-1235, 1999; Lolunann e cols., *Jnl of Bio. Chem.*, 274:10807-10815, 1999;

25 e Yamashita e cols., *Jnl. of Bio. Chem.*, 273:15479-15486, 1998.

WO 97/12033, depositado em 27 de setembro de 1996, por Emory University, que lista C. Hagedorn e A. Reinoldus como inventores, que reivindica prioridade para Pedido de

30 Patente Provisória United States No. de série 60/004.383,

depositado em setembro de 1995, descreve um ensaio de HCV polimerase que pode ser usado para avaliar a atividade dos compostos aqui descritos. Um outro ensaio de HCV polimerase foi relatado por Bartholomeusz, e cols., *Hepatitis C Virus*
5 *(HCV) RNA polimerase assay using cloned HCV non-structural proteins; Antiviral Therapy* 1996:1(Supp 4) 18-24.

Varreduras que medem as reduções na atividade de quinase de medicamentos para HCV são reveladas em Patente U.S. No. 6.030.785, para Katze e cols., Patente U.S. No.
10 6.228.576, Delvecchio, e Patente U.S. No. 5.759.795 para Jubin e cols. Varreduras que medem a atividade inibidora da protease de medicamento proposto para HCV são reveladas na Patente U.S. No. 5.861.267 para Su e cols., Patente U.S. No. 5.739.002 to De Francesco e cols., e Patente U.S. No.
15 5.597.691 para Houghton e cols.

Exemplo 2. Ensaio de replicon

Uma linha de células, ET (Huh-lucubineo-ET) foi usada para rastreamento de compostos da presente invenção para RNA polimerase dependente de RNA de HCV. A linha de células
20 ET foi estavelmente transfectada com transcrições de RNA que abrigam I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3VET; replicon com luciferase de vagalume-proteína de fusão de ubiquitina-neomicina fosfotransferase e poliproteína NS3-5B dirigida por EMCV-IRES contendo as mutações adaptativas da cultura
25 de células (E1202G; T12801; K1846T) (Krieger e cols., 2001 e não publicado). As células ET cresceram em DMEM, suplementado com 10% de soro fetal de bezerro, 2 mM Glutamina, Penicilina (100 IU/mL)/estreptomicina (100 µg/mL), 1 x aminoácidos não essenciais, e 250 µg/mL G418
30 ("Geneticina"). Eles foram todos disponíveis por Life

Technologies (Bethesda, MD). As células foram plaqueadas em 0,5-1,0 x 10⁴ células/cavidade nas placas de 96 cavidades e incubadas por 24 horas antes da adição de análogos de nucleosídeo. Então os compostos foram adicionados às células para atingir uma concentração final de 5 ou 50 µM. A atividade de luciferase foi medida 48-72 horas depois por adição de um tampão de lise e o substrato (número de catálogo tampão Glo-lise E2661 e Bright-Glo sistema luciferase E2620 Promega, Madison, WI). As células não devem ser muito confluentes durante o ensaio. A inibição percentual da replicação foi colocada em gráfico em relação a nenhum controle de composto. Sob a mesma condição, a citotoxicidade dos compostos foi determinada com o uso de reagente de proliferação celular, WST-1 (Roche, Germany). Os compostos que mostram potentes atividades antivirais, não nenhuma citotoxicidade significativa foram escolhidos para posterior avaliação. Para essas determinações, uma diluição de 10-pontos, 2-vezes em série para cada composto foi usada que abrange uma faixa de concentração de 1.000 vezes. Os valores de IC₅₀ e TC₅₀ foram calculados por ajuste do % de inibição em cada concentração à seguinte equação:

$$\% \text{ inibição} = 100\% / [(IC_{50}/[I])^b + 1]$$

em que b é o coeficiente de Hill.

O % de inibição em uma concentração particular foi determinado com o uso da seguinte equação:

$$\% \text{ inibição} = 100 - [100 * (\text{Lum com inibidor} - \text{bg}) / (\text{Lum com nenhum inibidor} - \text{bg})]$$

em que bg foi a base sem célula de replicon, e Lum era a intensidade de luminescência do gene repórter de luciferase.

Nesse ensaio, quando testado a 33 μ M, os compostos 30, 31, 32 e 33 exibiram 22%, 48%, 57% e 17% de inibição, respectivamente.

Exemplo 3. Clonagem e expressão de HCV-NS5b recombinante

5 A seqüência codificadora da proteína NS5b é clonada por PCR de pFKI389luc/NS3-3'/ET como descrito por Lohmann, V., e cols. (1999) *Science* 285, 110-113 usando os iniciadores mostrados na página 266 de WO 2005/012288.

10 O fragmento clonado é desprovido dos resíduos de 21 aminoácidos de terminal C. O fragmento clonado é inserido em um plasmídeo de expressão IPTG-indutível que fornece um tag de epitopo (His)₆ no terminal carboxi da proteína.

15 A enzima recombinante é expressa em células XL-1 e após indução da expressão, a proteína é purificada com o uso de cromatografia de afinidade em uma coluna de níquel-NTA. A condição de estocagem é 10 mM Tris-HCl pH 7,5, 50 mM NaCl, 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT, 20% glicerol a -20 °C.

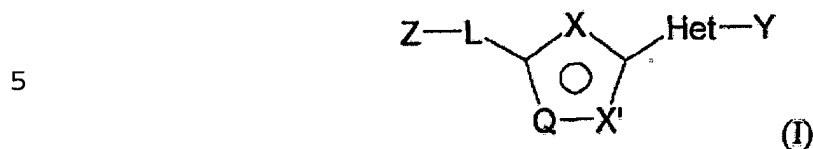
Exemplo 4. Ensaio de Enzima HCV-NS5b

20 A atividade da polimerase é avaliada por medição da incorporação de UTP radiomarcado em um produto de RNA usando um modelo biotinilatado, heteropolimérico, que inclui uma porção do genoma do HCV. Tipicamente, a mistura do ensaio (50 μ L) contém 10 mM Tris-HCl (pH 7,5), 5 mM MgCl₂, 0,2 mM EDTA, 10 mM KCl, 1 unidade/mL RNAsin, 1 mM
25 DTT, 10 μ M cada de NTP, incluindo [³H]-UTP, e 10 ng/ μ L de modelo heteropolimérico. Os compostos de teste são inicialmente dissolvidos em 100% DMSO e também diluídos em tampão aquoso contendo 5% DMSO. Tipicamente, os compostos são testados em concentrações entre 1 nM e 100 μ M. As
30 reações são iniciadas com a adição de enzima e deixadas

para continuar a 37°C por 2 horas. As reações são extintas com 8 µL de 100 mM EDTA e as misturas de reação (30 µL) são transferidas para placas de microtítulo de proximidade de cintilação revestida com estreptavidina (FlashPlates) e
5 incubadas a 4°C de um dia para o outro. A incorporação de radioatividade é determinada por contagem de cintilação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula (I):



em que:

L é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C₁-C₃ alquilenos, C₁-C₃ alquilenos substituídos, C₂-C₃ alquenilenos, C₂-C₃ alquenilenos substituídos, C₂-C₃ alquinilenos, C₂-C₃ alquinilenos substituídos, C₃-C₆ cicloalquilenos, C₃-C₆ cicloalquilenos substituídos, C₄-C₆ cicloalquenilenos, C₄-C₆ cicloalquenilenos substituídos, arilenos, arilenos substituídos, heteroarilenos, e heteroarilenos substituídos;

10

15

um de X ou X' é N-R¹ e o outro é selecionado do grupo que consiste em C-R², N, O ou S;

Q é selecionado do grupo que consiste em C-R, N, O ou S com a condição de que quando X ou X' é O ou S, então Q é selecionado de C-R e N;

20

R é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C₁-C₂ alquil, C₁-C₂ alquil substituído, C₂-C₃ alquenil, C₂-C₃ alquenil substituído, ciclopropil, e ciclopropil substituído;

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, aril, aril substituído,

25

30

heteroaril, heteroaril substituído, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^3\text{R}^4$, e $-\text{NR}^3\text{R}^4$; em que cada um de R^{1a} , R^3 e R^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, aril, aril substituído, heteroaril, e heteroaril substituído; ou, alternativamente, R^3 e R^4 podem ser unidos com o átomo de nitrogênio ligado a ele para formar um heterocíclico, heterocíclico substituído, heteroaril ou heteroaril substituído;

Z é selecionado do grupo que consiste em

(a) hidrogênio, halo, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, ciano, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, amino, e amino substituído;

(b) COOH e COOR^z , em que R^z é selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, heterocíclico, substituído heterocíclico, aril, aril substituído, heteroaril, e heteroaril substituído;

(c) $-\text{C}(\text{X}^1)\text{NR}^5\text{R}^6$, em que X^1 é $=\text{O}$, $=\text{NH}$, ou $=\text{N}$ -alquil, R^5 e R^6 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído ou, alternativamente, R^5 e R^6 junto com o átomo de nitrogênio pendente a esse, formam um grupo de anel heterocíclico, um

heterocíclico substituído, um heteroaril ou um heteroaril substituído;

(d) $-C(X^2)NR^7S(O)_2R^8$, em que X^2 é selecionado de $=O$, $=NR^9$ e $=S$, em que R^9 é hidrogênio, alquil, ou alquil substituído; R^8 é selecionado de alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, e $NR^{10}R^{11}$ em que cada R^7 , R^{10} e R^{11} é independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, cicloalquil, ou cicloalquil substituído, e em que cada R^7 e R^{10} é opcionalmente substituído com pelo menos um halo, hidroxil, carboxil, carboxil éster, alquil, alcoxi, amino, amino substituído; ou alternativamente, R^7 e R^{10} ou R^{10} e R^{11} juntos com os átomos ligados a eles se unem para formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

(e) $-C(X^3)-N(R^{12})CR^{13}R^{13'}C(=O)R^{14}$, em que X^3 é selecionado de $=O$, $=S$, e $=NR^{15}$, em que R^{15} é hidrogênio ou alquil, R^{14} é selecionado de $-OR^{16}$ e $-NR^{10}R^{11}$ em que R^{16} é selecionado de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído; R^{10} e R^{11} são como acima definido;

R^{13} e $R^{13'}$ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído; ou, alternativamente, R^{13} e $R^{13'}$ como definidos são ligados com o átomo de carbono pendente

a esse para formar um cicloalquil, cicloalquil substituído, grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; ou, ainda também alternativamente, um de R^{13} e $R^{13'}$ é hidrogênio, alquil ou alquil substituído, e o outro é ligado junto com
 5 o átomo de carbono pendente a esse, com o R^{16} e o átomo de oxigênio pendente a esse ou R^{10} e o átomo de nitrogênio pendente a esse para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído;

R^{12} é selecionado de hidrogênio e alquil ou, quando R^{13}
 10 e $R^{13'}$ não são unidos para formar um anel e quando R^{13} ou $R^{13'}$ e R^{10} ou R^{11} não são unidos para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, então R^{12} , junto com o átomo de nitrogênio pendente a esse, podem ser ligados com um de R^{13} e $R^{13'}$ para formar um grupo de anel
 15 heterocíclico ou heterocíclico substituído;

(f) $-C(X^2)-N(R^{12})CR^{17}R^{18}R^{19}$, em que X^2 e R^{12} são acima definidos, e R^{17} , R^{18} e R^{19} são independentemente alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heteroaril e heteroaril
 20 substituído, ou R^{17} e R^{18} junto com o átomo de carbono pendente a esse formam um cicloalquil, cicloalquil substituído, grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído; e

(g) isóstero de ácido carboxílico;
 25 com a condição de que quando L é uma ligação, Z não seja hidrogênio;

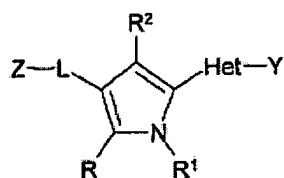
Het é selecionado do grupo que consiste em arileno, arileno substituído, heteroarileno e heteroarileno substituído; e

30 Y é selecionado do grupo que consiste em alquil, aril,

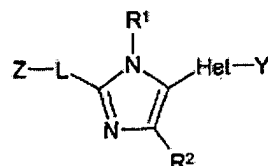
heteroaril, aril substituído e heteroaril substituído;

ou um sal, éster, estereoisômero, pró-fármaco ou tautômero desses, farmaceuticamente aceitáveis.

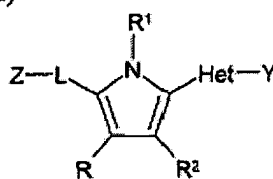
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula (II), (III), ou (IV):



(II)



(III)



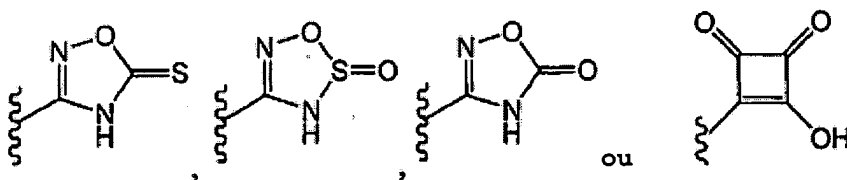
(IV)

em que Z, L, R, R¹, R², Het, e Y são previamente definidos.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R é hidrogênio, halo, ou metil.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R é hidrogênio.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que Z é -COOH, -COOR², 1H-tetrazol-5-il, -C(O)NHSO₂CF₃,



25

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que Z é -COOH.

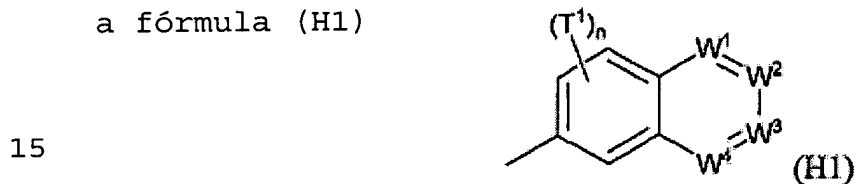
7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que L é uma ligação.

30

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que L é -CH=CH- ou -(CH₃)C=CH-, cada um tendo uma orientação cis ou trans.

5 9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que Het é heteroarileno ou heteroarileno substituído, Y é aril, heteroaril, aril substituído, ou heteroaril substituído e Het e Y juntos formam um grupo -
10 Het-Y.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o referido grupo -Het-Y tem a fórmula (H1)



em que cada um de W¹, W², W³ e W⁴ é independentemente selecionado de N, CH, CT², e C-Y, desde que não mais que 2 de W¹, W², W³ e W⁴ sejam N; desde que um de W¹, W², W³ e W⁴ seja C-Y; e também desde que não mais que um N no sistema de anel seja opcionalmente oxidado para formar o N-óxido;

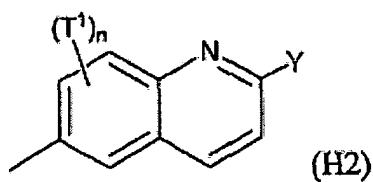
20

T¹ e T² são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, amino, amino substituído, ciano, carboxil, éster carboxílico, halo, hidroxil, heterocíclico, heterocíclico substituído, e nitro; e

25

n é um número inteiro igual a 0, 1, ou 2.

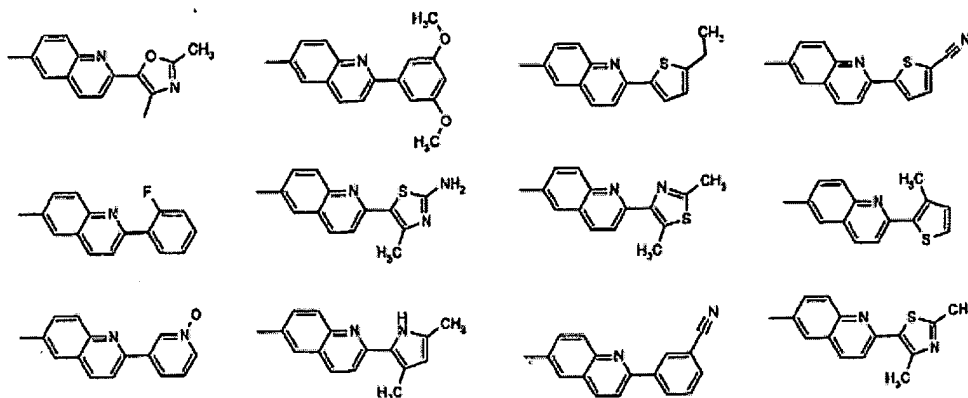
11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o referido -Het-Y grupo tem
30 a fórmula (H2)



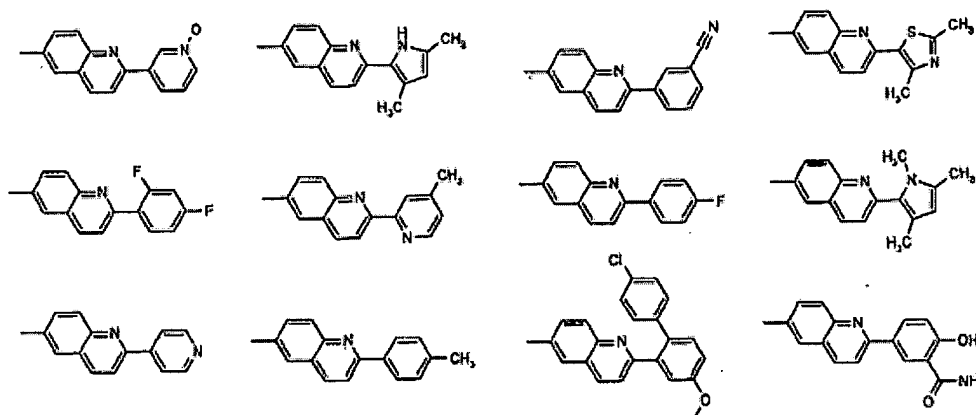
em que T^1 , n , e Y são previamente definidos.

- 5 12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o referido grupo -Het-Y é

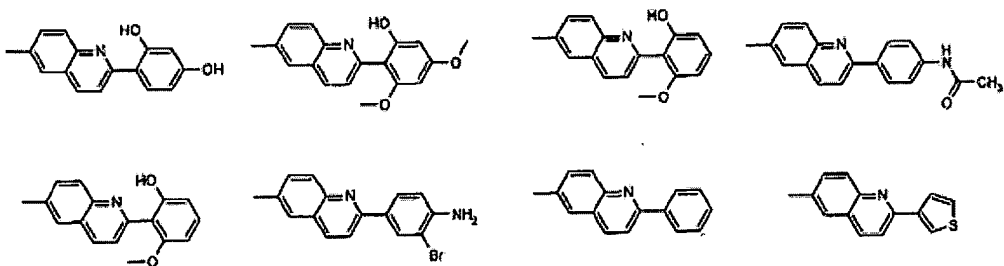
10



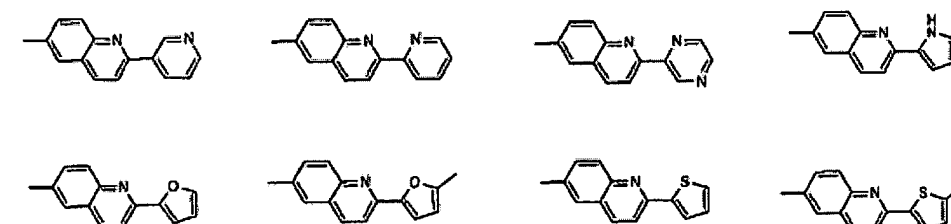
15



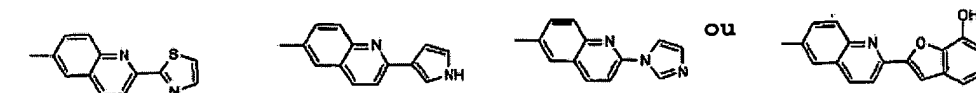
20



25



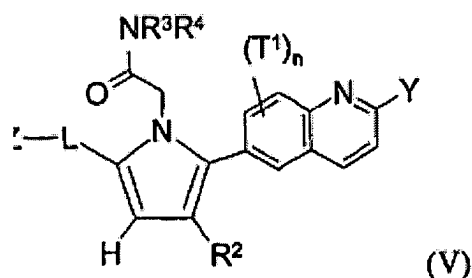
30



13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que R^1 ou R^2 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{COON}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^{1a}$, e $-\text{CH}_2\text{CONR}^3\text{R}^4$ em que
 5 o referido R^1 ou R^2 ligado a um átomo de anel adjacente a um átomo de anel que sustenta L.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que R^1 ou R^2 é ciclohexil quando
 10 o referido R^1 ou R^2 é ligado a um átomo de anel adjacente a um átomo de anel que sustenta R.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula (V):



em que Z, L, R^2 , R^3 , R^4 , e Y são previamente definidos;

20 T^1 é selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, alcoxi, alcoxi substituído, amino, amino substituído, ciano, carboxil, éster carboxílico, halo, hidroxil, heterocíclico, heterocíclico substituído, e nitro; e

25 n é um número inteiro igual a 0, 1, ou 2.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^2 é ciclohexil.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^4 juntos com o
 30 nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel

morfolino.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que Z é COOH e L é uma ligação, -CH=CH ou -C(CH₃)-CH-.

5 19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que Y é heteroaril ou heteroaril substituído.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que Y é tiazol-5-il ou 2,4-dimetiltiazol-5-il.
10

21. Composto caracterizado por ser selecionado do grupo que consiste em:

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico;
15

ácido (E)-3-(5-(2-(5-cianotiofen-2-il)quinolin-6-il)-4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico;
20

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-difluorfenil)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico;
25

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(4-fluorfenil)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

30 ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(1,3,5-trimetil-1H-

pirrol-2-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-
pirrol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(3,5-dimetoxifenil)
quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-

5 il)acrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2-fluorfenil)quinolin-
6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(3-metiltiofen-2-
il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-

10 il)acrílico;

ácido (E)-3-(5-(2-(3-cianofenil)quinolin-6-il)-4-
ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-Aacrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(4-metilpiridin-2-
il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-

15 il)acrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-5-
(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-5-
(2-p-tolilquinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

20 ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(5-etiltiofen-2-
il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-

il)acrílico;

ácido (E)-3-(5-(2-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)
quinolin-6-il)-4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-

25 pirrol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(4-ciclohexil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-5-
(2-(N-oxo-piridin-3-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-

il)acrílico;

ácido (E)-3-(1-(carboximetil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-
30 dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(1-((terc-butoxicarbonil)metil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

5 ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(1-(carboximetil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)-2-metilacrílico;

10 ácido (E)-3-(1-((terc-butoxicarbonil)metil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)-2-metilacrílico;

15 ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)-2-metilacrílico;

ácido (E)-3-(4-(carboximetil)-1-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)acrílico;

20 ácido (E)-3-(4-((terc-butoxicarbonil)metil)-1-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)acrílico;

ácido (E)-3-(1-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-3-il)acrílico;

25 ácido (E)-3-(1-(carboximetil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)acrílico;

ácido (E)-3-(1-((terc-butoxicarbonil)metil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)acrílico;

30 ácido (E)-3-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-

il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)acrílico;

ácido 1-(carboximetil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

5 ácido 1-((terc-butoxicarbonil)metil)-4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

ácido 4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-carboxílico;

ácido 2-(4-ciclohexil-5-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-carboxamido)acético

15 ácido 4'-ciclohexil-5'-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1'-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H,1'H-[2,2']bipirrolil-4-carboxílico;

ácido 4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H,1'H-[2,3']bipirrolil-5'-carboxílico;

20 ácido 4'-ciclohexil-5'-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1'-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H,1'H-[2,2']bipirrolil-5-carboxílico;

ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxílico;

ácido 4[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-1H-imidazol-2-carboxílico;

30 ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-

il]-2H-pirazol-3-carboxílico;

ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico;

5 ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]furan-3-carboxílico;

ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-furan-2-carboxílico;

ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-tiofeno-3-carboxílico;

15 ácido 5-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;

ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-oxazol-4-carboxílico;

20 ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-oxazol-5-carboxílico;

ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-tiazol-4-carboxílico; e

25 ácido 2-[4-ciclohexil-5-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-quinolin-6-il]-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-il]-tiazol-5-carboxílico.

22. Composição farmacêutica caracterizada por
30 compreender um veículo farmaceuticamente aceitável e uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 ou uma mistura de dois ou mais de tais compostos.

5 23. Método para o tratamento ou prevenção de uma infecção viral em um mamífero mediada pelo menos em parte por um vírus na família *Flaviviridae* de vírus, cujo método caracterizado por compreender a administração a um mamífero de uma composição farmacêutica de acordo com a
10 reivindicação 22.

 24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a referida infecção viral é uma infecção viral de hepatite C.

 25. Método, de acordo com a reivindicação 23,
15 caracterizado por estar em combinação com a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes ativos contra o vírus da hepatite C.

 26. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o referido agente ativo
20 contra o vírus da hepatite C é um inibidor de HCV proteases, HCV polimerase, HCV helicase, proteína NS4B de HCV, entrada de HCV, montagem de HCV, saída de HCV, proteína NS5A de HCV, ou inosina 5'- monofosfato desidrogenase.

25 27. Método, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o referido agente ativo contra o vírus da hepatite C é interferon-alfa ou interferon-alfa peguilada isoladamente ou em combinação com ribavirina ou levovirina.

30 28. Uso de um composto de qualquer uma das

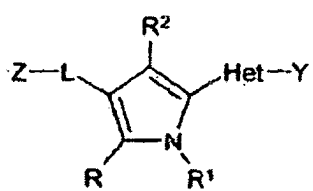
reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, caracterizado para a manufatura de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral em um mamífero mediada pelo menos em parte
5 por um vírus da família *Flaviviridae* de vírus.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que infecção viral é uma infecção viral de hepatite C.

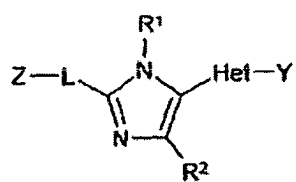
30. Uso, de acordo com a reivindicação 28,
10 caracterizado por estar em combinação com uma quantidade terapeuticamente aceitável de um ou mais agentes ativos contra o vírus da hepatite C.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o referido agente ativo
15 contra o vírus da hepatite C é um inibidor de HCV proteases, HCV polimerase, HCV helicase, proteína NS4B de HCV, entrada de HCV, montagem de HCV, saída de HCV, proteína NS5A de HCV, ou inosina 5'-monofosfato desidrogenase.

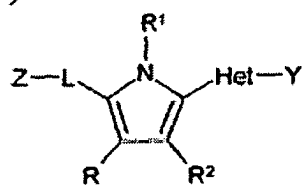
20 32. Uso, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o referido agente ativo contra HCV é interferon-alfa ou interferon-alfa peguilado isoladamente ou em combinação com Ribavirina ou levovirina.



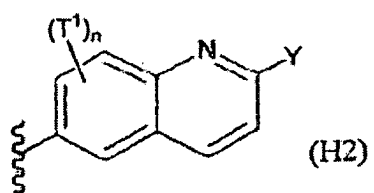
(II)



(III)



(IV)



(H2)

PI 0612124-1

DERIVADOS DE HETEROARILA PARA O TRATAMENTO DE VIROSES

São revelados compostos, composições, e métodos para o tratamento de infecções pelo vírus da família *Flaviviridae*.