

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

(21) **PI0707689-4 A2**

(22) Data de Depósito: 01/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 233/88
A61K 31/196
A61K 31/395
A61K 31/4468
A61P 31/14
C07D 207/04

(54) Título: **INIBIDORES DE POLIMERASE VIRAL**

(30) Prioridade Unionista: 03/02/2006 US 60/764,978

(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim International GMBH

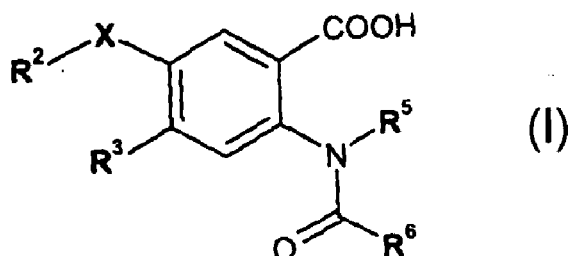
(72) Inventor(es): Bounkham Thavonekham, Gulrez Fazal, Jean Rancourt, René Coulombe, Timothy A. Stammers

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT CA2007000144 de 01/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/087717 de 09/08/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE POLIMERASE VIRAL. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I: em que X, R², R³, R⁵ e R⁶ são definidos aqui, são úteis como inibidores de NS5B polimerase do vírus da hepatite C.





PI-0707689-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE POLIMERASE VIRAL".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos, composições e métodos para o tratamento de infecção por vírus da hepatite C (HCV). Em particular, a presente invenção fornece novos inibidores de NS5B polimerase do vírus da hepatite C, composições farmacêuticas contendo tais compostos e métodos para utilizar estes compostos no tratamento de infecção por HCV.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

É calculado que pelo menos 130 milhões de pessoas no mundo são infectadas com o vírus da hepatite C (HCV). Infecção por HCV aguda progride para infecção crônica em um número alto de casos, e, em alguns indivíduos infectados, infecção crônica leva à doenças hepáticas sérias tais como cirrose e carcinoma hepatocelular.

Atualmente, o tratamento padrão de infecção por hepatite C crônica envolve a administração de interferon-alfa peguilado em combinação com ribavirina. Entretanto, esta terapia não é eficaz na redução de RNA de HCV para níveis não detectáveis em muitos pacientes infectados e está associada com efeitos colaterais frequentemente intoleráveis tal como febre e outros sintomas semelhantes à gripe, depressão, trombocitopenia e anemia hemolítica. Além disso, alguns pacientes infectados por HCV têm condições co-existentes que contra-indicam este tratamento.

Portanto, uma necessidade existe para tratamentos alternativos para infecção viral por hepatite C. Uma possível estratégia para tratar esta necessidade é o desenvolvimento de agentes anti-virais eficazes que inativam fatores de célula viral ou hospedeiro que são essenciais para reprodução viral.

HCV é um vírus de RNA de filamento positivo envolvido no gênero *Hepacivirus* na família de *Flaviviridae*. O genoma de RNA de HCV de filamento único é aproximadamente 9.500 nucleotídeos no comprimento e tem uma única estrutura de leitura aberta (ORF), flanqueada por regiões não trasladas 5' e 3'. A região não traslada 5' de HCV é 341 nucleotídeos

no comprimento e funciona como um sítio de entrada de ribossoma interno para iniciação da translação independente de tamponamento. A estrutura de leitura aberta codifica uma única poliproteína grande de cerca de 3000 aminoácidos que são clivados em sítios múltiplos por protease celular e viral para produzir as proteínas estruturais e não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B). A NS2/3 protease viral cliva-se na junção de NS2-NS3; enquanto a NS3 protease viral media as clivagens a jusante de NS3, nos sítios de clivagem de NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A e NS5A-NS5B. A proteína de NS3 da mesma forma exibe atividades de nucleosídeo trifosfatase e RNA helicase. A proteína de NS4A age como um co-fator para a NS3 protease e pode da mesma forma ajudar na localização de membrana de NS3 e outros componentes de replicase viral. Embora fosfoproteína de NS5A e de NS4B e sejam da mesma forma componentes prováveis da replicase, seus papéis específicos são desconhecidos. A proteína de NS5B é a subunidade de alongamento de HCV replicase que possui atividade de RNA polimerase dependente de RNA (RdRp).

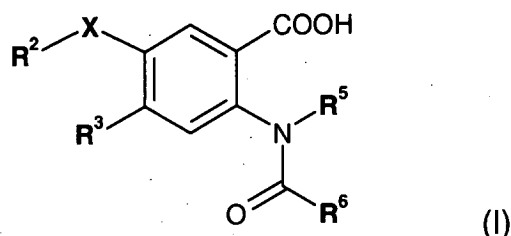
O desenvolvimento de tratamentos anti-HCV novos e específicos é uma prioridade alta, e funções específicas de vírus essenciais para replicação são os alvos mais atraentes para o desenvolvimento de fármaco. A ausência de RNA polimerases dependentes de RNA em mamíferos, e o fato desta enzima parecer ser essencial para replicação viral, sugeriria que a NS5B polimerase é um alvo ideal para terapêuticos anti-HCV. Foi recentemente demonstrado que mutações que destroem a atividade de NS5B abolem a infectividade de RNA em um modelo de chimpanzé (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece novas séries de compostos tendo atividade inibidora contra HCV polimerase. Em particular, compostos de acordo com esta invenção inibem a síntese de RNA pelo RNA polimerase dependente de RNA de HCV, especialmente a enzima NS5B codificada por HCV. Uma outra vantagem dos compostos fornecida por esta invenção é sua baixa a muito baixa ou ainda não significativa atividade contra outras

polimerases. Outros objetivos desta invenção surgem por alguém versado na técnica da seguinte descrição e dos exemplos.

Um aspecto da invenção fornece compostos da fórmula (I):



em que:

5 **X** é selecionado a partir de O e S;

R² é arila, opcionalmente substituída com **R²⁰**, em que **R²⁰** é 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

a) halo, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, ou (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila;

10 b) N(**R⁷**)**R⁸** ou -Y-N(**R⁷**)**R⁸** em que

Y é selecionado a partir de C(=O)-, -SO₂- e -(C₁₋₆)alquilenos;

R⁷ é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H e (C₁₋₆)alquila; e

15 **R⁸** é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila, arila, **Het**, C(=O)-**R⁹**, C(=O)OR⁹ e C(=O)NHR⁹;

em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O-(C₁₋₆)alquila, ciano, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

20 em que cada um do arila e **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

25 ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) aril ou **Het**, em que cada qual arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

em que R^9 é selecionado a partir de:

i) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-COOH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila ou $-N((C_{1-4})alquil)_2$; e

ii) **Het** opcionalmente substituído com (C_{1-6}) alquila; ou

5 R^7 e R^8 são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropoliciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropoliciclo cada qual sendo
10 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

i) halo, $-OH$, (C_{1-6}) haloalquila, $C(=O)-(C_{1-6})$ alquila, $-SO_2(C_{1-6})$ alquila, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ alquila, $-C(=O)-N((C_{1-4})alquil)_2$, $-NH_2$,
15 $-NH(C_{1-4})$ alquila, $-N((C_{1-4})alquil)_2$ ou $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ alquila;

ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-O-(C_{1-6})$ alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada qual dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila;

20 c) arila, aril- (C_{1-6}) alquila, **Het** ou **Het**- (C_{1-6}) alquila, em que cada qual dentre arila, aril- (C_{1-6}) alquila, **Het** e **Het**- (C_{1-6}) alquila é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, $-OH$, (C_{1-6}) haloalquila, $C(=O)-(C_{1-6})$ alquila, $SO_2(C_{1-6})$ alquila, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ alquila, $-C(=O)-N((C_{1-4})alquil)_2$, $-NH_2$,
25 $-NH(C_{1-4})$ alquila, $-N((C_{1-4})alquil)_2$ ou $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ alquila;

ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-O-(C_{1-6})$ alquila; e

30 iii) arila ou **Het**, em que cada qual dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila; e

d) $-C(=O)-R^{10}$, $O-R^{10}$, $C(=O)-O-R^{10}$, $-(C_{1-6})alquilen-O-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO-R^{10}$, SO_2-R^{10} , $-(C_{1-6})alquilen-S-R^{10}$, $-(C_{1-6})alquilen-SO-R^{10}$ ou

-(C₁₋₆)alquilenos-SO₂-R¹⁰ em que

R¹⁰ é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila, arila e **Het**;

5 em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O-(C₁₋₆)alquila, ciano, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

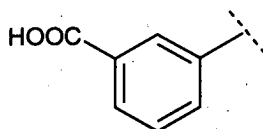
em que cada qual dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

10 i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

15 iii) arila ou **Het**, em que cada qual dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila;

contanto que quando X for O, R² não seja um grupo da fórmula



R³ é selecionado a partir de H, halo, (C₁₋₄)alquila, -O-(C₁₋₄)alquila, -S-(C₁₋₄)alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila e -N((C₁₋₄)alquil)₂;

20 R⁵ é selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₃)alquila e **Het**; a (C₁₋₆)alquila e **Het** cada qual sendo opcionalmente substituída com 1 a 4 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de (C₁₋₆)alquila, -OH, -COOH, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-O-(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH-(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₆)alquil)₂, e

25 -SO₂(C₁₋₆)alquila; e

R⁶ é selecionado a partir de (C₅₋₇)cicloalquila, (C₅₋₇)cicloalquil-(C₁₋₃)alquila, arila e aril-(C₁₋₃)alquila;

a (C₅₋₇)cicloalquila, (C₅₋₇)cicloalquil-(C₁₋₃)alquila, arila e aril-(C₁₋₃)alquila cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes

cada qual independentemente selecionado a partir de halo, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)alquila e -S-(C₁₋₄)alquila;

em que **Het** é um heterociclo saturado, insaturado ou aromático de 4 a 7 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de O, N e S, ou um heteropoliciclo saturado, insaturado ou aromático de 7 a 14 membros tendo onde quer que possível 1 a 5 heteroátomos, cada qual independentemente selecionado a partir de O, N e S; ou um sal ou éster destes.

Outro aspecto desta invenção fornece um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, como um medicamento.

Ainda outro aspecto desta invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste; e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com uma modalidade deste aspecto, a composição farmacêutica de acordo com esta invenção adicionalmente compreende pelo menos um outro agente anti-viral.

A invenção da mesma forma fornece o uso de uma composição farmacêutica como aqui acima descrito para o tratamento de uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção.

Um outro aspecto da invenção envolve um método de tratar uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção, o método compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, ou uma composição deste como aqui acima descrito.

Outro aspecto da invenção envolve um método de tratar uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção, o método compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, e pelo menos um ou-

tro agente anti-viral; ou uma composição deste.

Da mesma forma dentro do escopo desta invenção é o uso de um composto da fórmula (I) como descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, para o tratamento de uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção.

Outro aspecto desta invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) como descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção.

Um outro aspecto desta invenção refere-se a um artigo de fabricação que compreende uma composição eficaz para tratar uma infecção viral por hepatite C; e material de empacotamento que compreende um rótulo que indica que a composição pode ser utilizada para tratar infecção pelo vírus da hepatite C; em que a composição compreende um composto da fórmula (I) de acordo com esta invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste.

Ainda outro aspecto desta invenção refere-se a um método de inibir a replicação de vírus da hepatite C compreendendo expor o vírus a uma quantidade eficaz do composto da fórmula (I), ou um sal ou éster deste, sob condições onde a replicação do vírus da hepatite C é inibida.

Também incluído no escopo da invenção é o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal ou éster deste, para inibir a replicação do vírus da hepatite C.

25 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

Quando utilizado aqui, as seguintes definições aplicam-se a menos que de outra maneira notado:

O termo "substituinte", quando aqui utilizado e a menos que de outra maneira especificado, é pretendido significar um átomo, radical ou grupo que pode ser ligado a um átomo de carbono, um heteroátomo ou qualquer outro átomo que pode formar parte de uma molécula ou fragmento des-

ta, que de outra maneira seria ligada a pelo menos um átomo de hidrogênio. Substituintes considerados no contexto de uma molécula específica ou fragmento desta são aqueles que dão origem a compostos quimicamente estáveis, tal como são reconhecidos por aqueles versados na técnica.

5 O termo "(C_{1-n})alquila" quando aqui utilizado, em que n é um número inteiro, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar radicais de alquila de cadeia linear ou ramificada acíclico contendo de 1 a n carbono átomos. "(C₁₋₆)alquila" inclui, porém não está limitado a, metila, etila, propila (*n*-propil), butila (*n*-butil), 1-metiletila (isopropil), 1-metil-
10 propila (sec-butil), 2-metilpropila (iso-butil), 1,1-dimetiletila (terc-butil), pentila e hexila. A abreviação Me denota um grupo metila; Et denota um grupo etila, Pr denota um grupo propila, iPr denota um grupo 1-metiletil, Bu denota um grupo butila e tBu denota um grupo 1,1-dimetiletila.

O termo "(C_{1-n})alquilenos" quando aqui utilizado, em que n é um
15 número inteiro, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar radicais de alquila divalentes de cadeia linear ou ramificada acíclicos contendo de 1 a n átomos de carbono. "(C₁₋₆)alquilenos" inclui, porém não está limitado a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, Copiar as figuras da página 7 e Copiar a figura da página 7.

20 O termo "(C_{3-m})cicloalquila" quando aqui utilizado, em que m é um número inteiro, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um substituinte de cicloalquila contendo de 3 a m átomos de carbono e inclui, porém não está limitado a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila.

25 O termo "(C_{3-m})cicloalquil(C_{1-n})alquila" quando aqui utilizado, em que n e m são ambos números inteiros, sozinhos ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um radical de alquila tendo 1 a n átomos de carbono como definido acima que é por si próprio substituído com um radical de cicloalquila que contém de 3 a m átomos de carbono como definido
30 acima. Exemplos de (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila- incluem, porém não são limitados a, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, cicloexilmetila, 1-ciclopropiletila, 2-ciclopropiletila, 1-ciclobutiletila, 2-ciclobutiletila, 1-ciclo-

pentiletila, 2-ciclopentiletila, 1-cicloexiletila e 2-cicloexiletila. Quando um grupo (C_{3-m}) cicloalquil- (C_{1-n}) alquila for substituído, entende-se que os substituintes podem ser ligados à cicloalquila ou à porção de alquila desta ou ambos, a menos que de outra maneira especificado.

5 O termo "arila" quando aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um grupo monocíclico aromático carbocíclico contendo 6 átomos de carbono que pode ser também fundido a um segundo grupo carbocíclico de 5 ou 6 membros que pode ser aromático, saturado ou insaturado. Arila inclui, porém, não está limitada a, fenila,
10 indanila, indenila, 1-naftila, 2-naftila, tetraidronaftila e diidronaftila.

O termo "aril- (C_{1-n}) alquila" quando aqui utilizado, em que n é um número inteiro, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um radical de alquila tendo 1 a n átomos de carbono como definido acima que é por si próprio substituído com um radical de arila como definido
15 acima. Exemplos de aril- (C_{1-n}) alquila incluem, porém não são limitados a, fenilmetila (benzila), 1-feniletila, 2-feniletila e fenilpropila. Quando um grupo aril- (C_{1-n}) alquila for substituído, entende-se que os substituintes podem ser ligados à arila ou à porção de alquila ou ambas, a menos que de outra maneira especificado.

20 O termo "**Het**" quando aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um heterociclo saturado, insaturado ou aromático de 4 a 7 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de O, N e S, ou um heteropoliciclo saturado, insaturado ou aromático de 7 a 14 membros tendo onde quer que possível 1 a 5 heteroátomos, cada qual independentemente selecionado a partir
25 de O, N e S, a menos que de outra maneira especificado. Quando um grupo **Het** for substituído, entende-se que os substituintes podem ser ligados a qualquer átomo de carbono ou heteroátomo deste que de outra maneira suportaria um átomo de hidrogênio, a menos que de outra maneira especificado.
30 do.

O termo "**Het** (C_{1-n}) alquila" quando aqui utilizado e a menos que de outra maneira especificado, em que n é um número inteiro, sozinho ou

em combinação com outro radical, é pretendido significar um radical de alquila tendo 1 a n átomos de carbono como definido acima que é por si próprio substituído com um substituinte de **Het** como definido acima. Exemplos de **Het**-(C_{1-n})alquila incluem, porém, não são limitados a, tienilmetila, furilmetila, piperidiniletila, 2-piridinilmetila, 3-piridinilmetila, 4-piridinilmetila, quinolinilpropila, e similares. Quando um grupo **Het**-(C_{1-n})alquila for substituído, entende-se que os substituintes podem ser ligados ao **Het** ou à porção de alquila destes ou ambos, a menos que de outra maneira especificado.

O termo "heteroátomo" quando aqui utilizado é pretendido significar O, S ou N.

O termo "heterociclo" quando aqui utilizado e a menos que de outra maneira especificado, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um heterociclo saturado, insaturado ou aromático de 4 a 7 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de O, N e S; ou um radical monovalente derivado por remoção de um átomo de hidrogênio a partir deste. Exemplos de tais heterociclos incluem, porém, não são limitados a, azetidina, pirrolidina, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, tiazolidina, oxazolidina, pirrol, tiofeno, furano, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piperidina, piperazina, azepina, diazepina, pirano, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, piridina-N-óxido, piridazina, pirazina e pirimidina, e derivados saturados, insaturados e aromáticos destes.

O termo "heteropoliciclo" quando aqui utilizado e a menos que de outra maneira especificado, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um heterociclo como definido acima fundido a um ou mais outro ciclo, incluindo um carbociclo, um heterociclo ou qualquer outro ciclo; ou um radical monovalente derivado por remoção de um átomo de hidrogênio a partir deste. Exemplos de tais heteropoliciclos incluem, porém, não são limitados a, indol, isoindol, benzimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzodioxol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, e naftiridina.

O termo "halo" quando aqui utilizado é pretendido significar um substituinte de halogênio selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo " (C_{1-n}) haloalquila" quando aqui utilizado, em que n é um número inteiro, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um radical de alquila tendo 1 a n átomos de carbono como definido acima em que um ou mais átomos de hidrogênio são cada qual substituídos por um substituinte de halo. Exemplos de (C_{1-n}) haloalquila incluem, porém, não são limitados a clorometila, cloroetila, dicloroetila, bromometila, bromoetila, dibromoetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluoroetila e difluoroetila.

O termo " $-O-(C_{1-n})$ alquila ou " (C_{1-n}) alcóxi quando intercambiavelmente utilizados aqui, em que n é um número inteiro, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um átomo de oxigênio também ligado a um radical de alquila tendo 1 a n átomos de carbono como definido acima. Exemplos de $-O-(C_{1-n})$ alquila incluem, porém, não são limitados a metóxi (CH_3O-), etóxi (CH_3CH_2O-), propóxi ($CH_3CH_2CH_2O-$), 1-metiletóxi (iso-propóxi; $(CH_3)_2CH-O-$) e 1,1-dimetiletóxi (*tert*-butóxi; $(CH_3)_3C-O-$). Quando um radical de $-O-(C_{1-n})$ alquila é substituído, entende-se que é substituído na porção de (C_{1-n}) alquila deste.

O termo " $-S-(C_{1-n})$ alquila" ou " (C_{1-n}) alquiltio" quando intercambiavelmente utilizado aqui, em que n é um número inteiro, sozinho ou em combinação com outro radical, é pretendido significar um átomo de enxofre também ligado a um radical de alquila tendo 1 a n átomos de carbono como definido acima. Exemplos de $-S-(C_{1-n})$ alquila incluem, porém, não são limitados a metiltio (CH_3S-), etiltio (CH_3CH_2S-), propiltio ($CH_3CH_2CH_2S-$), 1-metiletiltio (isopropiltio; $(CH_3)_2CH-S-$) e 1,1-dimetileltio (*tert*-butiltio; $(CH_3)_3C-S-$). Quando radical de $-S-(C_{1-n})$ alquila, ou um derivado oxidado deste, tal como um radical de $-SO-(C_{1-n})$ alquila ou um radical de $-SO_2-(C_{1-n})$ alquila, é substituído, cada qual é entendido ser substituído na porção de (C_{1-n}) alquila deste.

O termo "oxo" quando aqui utilizado é pretendido significar um átomo de oxigênio ligado a um átomo de carbono como um substituinte por uma ligação dupla ($=O$).

O termo "tioxo" quando aqui utilizado é pretendido significar um átomo de enxofre ligado a um átomo de carbono como um substituinte por

uma ligação dupla (=S).

O termo "COOH" quando aqui utilizado é pretendido significar um grupo carboxila ($-C(=O)-OH$). Sabe-se bem por alguém versado na técnica que grupos carboxila podem ser substituídos por equivalentes de grupo funcional. Exemplos de tais equivalentes de grupo funcional considerado
5 nesta invenção incluem, porém, não são limitados a, ésteres, amidas, imidas, ácidos borônicos, ácidos fosfônicos, ácidos fosfóricos, tetrazóis, triazóis, N-acilsulfamidas ($RCONHSO_2NR_2$), e N-acilsulfonamidas ($RCONHSO_2R$).

O termo "grupo funcional equivalente" quando aqui utilizado é pretendido significar um átomo ou grupo que pode substituir outro átomo ou grupo que tem propriedades de ligação, hibridização ou eletrônica similares.
10

O termo "grupo protetor" quando aqui utilizado é pretendido significar grupos protetores que pode ser utilizado durante a transformação sintética, incluindo, porém, não limitado a exemplos que são listados em Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York
15 (1981), e edições mais recentes destes.

A seguinte designação  é utilizada em sub-fórmulas para indicar a ligação que é conectada ao restante da molécula como definido.

O termo "sal deste" quando aqui utilizado é pretendido significar qualquer sal de adição de ácido e/ou base de um composto de acordo com a invenção, incluindo, porém, não limitado a um sal farmacologicamente aceitável deste.
20

O termo "sal farmacologicamente aceitável" quando aqui utilizado é pretendido significar um sal de um composto de acordo com a invenção que está, dentro do escopo do diagnóstico médico seguro, adequado para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevida, e similares, comensuráveis com uma relação de benefício/risco razoável, geralmente dispersível ou solúvel em óleo ou água, e eficaz para seu uso pretendido. O termo inclui sais de
25 adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis. Listas de sais adequados são encontradas em, por exemplo, S.M. Birge e outro, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19.
30

O termo "sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável" quando aqui utilizado é pretendido significar aqueles sais que mantêm a eficácia biológica e propriedades das bases livres e que não são biologicamente ou de outra maneira indesejáveis, formados com ácidos inorgânicos incluindo, porém, não limitados a ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos orgânicos incluindo, porém, não limitados a ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido diglicônico, ácido etanossulfônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemissulfúrico, ácido hexanóico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanossulfônico (ácido isetiônico), ácido láctico, ácido hidroximaléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido mesitilenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido naftalenossulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido oxálico, ácido pamóico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropionico, ácido pivalico, ácido propiônico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido undecanóico e similares.

O termo "sal de adição de base farmacologicamente aceitável" quando aqui utilizado é pretendido significar aqueles sais que mantêm a eficácia biológica e propriedades dos ácidos livres e que não são biologicamente ou de outra maneira indesejáveis, formados com bases inorgânicas que incluem, porém, não limitados à amônia ou ao hidróxido, carbonato, ou bicarbonato de amônio ou um cátion de metal tais como sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similares. Particularmente preferidos são sais de amônio, potássio, sódio, cálcio, e magnésio. Sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem, porém, não são limitados a sais de aminas primárias, secundárias, e terciárias, compostos de amina quaternária, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como metilamina, dimetilamina, trimetilami-

na, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicicloexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glicosamina, metilglicamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compostos de tetrametilamônio, compostos de tetraetilammônio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicicloexilamina, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, resina de poliamina e similares. Bases não tóxicas orgânicas particularmente preferidas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicicloexilamina, colina, e cafeína.

O termo "éster deste" quando aqui utilizado é pretendido significar qualquer éster de um composto de acordo com a invenção em que quaisquer dos substituintes de -COOH da molécula é substituído por um substituinte de -COOR em que a porção de **R** do éster é qualquer grupo contendo carbono que forma uma porção de éster estável, incluindo, porém, não limitado a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterocicilalquila cada dentre as quais sendo opcionalmente também substituída. O termo "éster deste" inclui, porém, não está limitado a ésteres farmacologicamente aceitáveis destes.

O termo "éster farmacologicamente aceitável" quando aqui utilizado é pretendido significar ésteres do composto de acordo com a invenção em que quaisquer dos substituintes de COOH da molécula são substituídos por um substituinte de -COOR em que a porção de **R** do éster é selecionado a partir de alquila (incluindo, porém, não limitada a, metila, etila, propila, 1-metiletila, 1,1-dimetiletila, butila); alcóxialquila (incluindo, porém, não limitada à metoximetila); aciloxialquila (incluindo, porém, não limitada à acetoximetila); arilalquila (incluindo, porém, não limitada à benzila); ariloxialquila (incluindo, porém não limitada à, fenoximetila); e arila (incluindo, porém, não limitada à fenila) opcionalmente substituídas com halogênio, (C_{1-4}) alquila ou (C_{1-4}) alcóxi. Outros ésteres adequados podem ser encontrados em Design of Prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985). Tais ésteres farmacologicamente aceitáveis são normalmente hidrolizados *in vivo* quando injetados em um

mamífero e transformados na forma ácida do composto de acordo com a invenção. Com respeito aos ésteres descritos acima, a menos que de outra maneira especificado, qualquer porção de alquila presente preferivelmente contém 1 a 16 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Qualquer porção de arila presente em tais ésteres preferivelmente compreende um grupo fenila. Em particular, os ésteres podem ser um éster de (C₁₋₁₆)alquila, um éster de benzila não substituído ou um éster de benzila substituído com pelo menos um halogênio, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)alcóxi, nitro ou trifluorometila.

10 O termo "mamífero" quando aqui utilizado é pretendido abranger os humanos, bem como mamíferos não humanos que são suscetíveis à infecção por vírus da hepatite C. Mamíferos não humanos incluem porém não são limitados a animais domésticos, tais como vacas, porcos, cavalos, cachorros, gatos, coelhos, ratos e camundongos, e animais não domésticos.

15 O termo "tratamento" quando aqui utilizado é pretendido significar a administração de um composto ou composição de acordo com a presente invenção para aliviar ou eliminar sintomas da doença hepatite C e/ou para reduzir a carga viral em um paciente. O termo "tratamento" da mesma forma abrange a administração de um composto ou composição de acordo com a pós-exposição da presente invenção do indivíduo ao vírus, porém, antes do aparecimento de sintomas da doença, e/ou antes da detecção do vírus no sangue, para prevenir o aparecimento de sintomas da doença e/ou impedir o vírus de alcançar níveis detectáveis no sangue.

20 O termo "agente anti-viral" quando aqui utilizado é pretendido significar um agente que é eficaz para inibir a formação e/ou replicação de um vírus em um mamífero, incluindo, porém, não limitado a agentes que interferem com mecanismos hospedeiros ou virais necessários para a formação e/ou replicação de um vírus em um mamífero.

Modalidades preferidas

30 Nas seguintes modalidades preferidas, grupos e substituintes dos compostos de acordo com esta invenção são descritos em detalhes.

X:

X-A: Em uma modalidade, **X** é O.

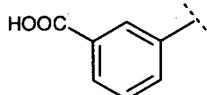
X-B: Em outra modalidade, **X** é S.

Qualquer e cada definição individual de **X** como mencionada aqui pode ser combinada com qualquer e cada definição individual de **R²**, **R³**, **R⁵** e **R⁶** como mencionado aqui.

R²:

R²-A: Em uma modalidade, **R²** é naftila ou fenila, a fenila sendo opcionalmente substituída com **R²⁰** em que **R²⁰** é definido como modalidade **R²⁰-A**;

contanto que quando **X** for O, **R²** não seja um grupo da fórmula



R²⁰-A Nesta modalidade, **R²⁰** é 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

a) halo, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, ou (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila;

b) -N(**R⁷**)**R⁸** ou -Y-N(**R⁷**)**R⁸** em que

Y é selecionado a partir de -C(=O), -SO₂ - e -(C₁₋₆)alquilenos;

R⁷ é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H e (C₁₋₆)alquila; e

R⁸ é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila, arila, **Het**, -C(=O)-**R⁹**, -C(=O)OR⁹ e -C(=O)-NHR⁹;

em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O-(C₁₋₆)alquila, ciano, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)

alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

em que **R**⁹ é selecionado a partir de:

5 i) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

ii) **Het** opcionalmente substituído com (C₁₋₆)alquila; ou

R⁷ e **R**⁸ são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropoliciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropoliciclo cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila;

c) arila, aril-(C₁₋₆)alquila, **Het** ou **Het**-(C₁₋₆)alquila, em que cada dentre arila, aril-(C₁₋₆)alquila, **Het** e **Het**-(C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente

substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

d) -C(=O)-R¹⁰, O-R¹⁰, -C(=O)-O-R¹⁰, (C₁₋₆)alquilen-O-R¹⁰, -S-R¹⁰, -SO-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, -(C₁₋₆)alquilen-S-R¹⁰, -(C₁₋₆)alquilen-SO-R¹⁰ ou (C₁₋₆)alquilen-SO₂-R¹⁰ em que

5 R¹⁰ é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila, arila e **Het**; em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O-(C₁₋₆)alquila, ciano, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquil ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substitu-
10 tuintes cada qual independentemente selecionado a partir de

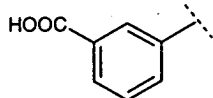
i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

15 ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila.

R²-B: Em outra modalidade, **R²** é naftila ou fenila, a fenila sendo opcionalmente substituída com **R²⁰** em que **R²⁰** é definido como modalidade
20 **R²⁰-B;**

contanto que quando **X** for O, **R²** não seja um grupo da fórmula



R²⁰-B: Nesta modalidade, **R²⁰** é 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

25 a) halo, (C₁₋₆)alquila ou (C₁₋₆)haloalquila;

b) -N(R⁷)R⁸ ou -Y-N(R⁷)R⁸ em que

Y é selecionado a partir de -C(=O), -SO₂ e -(C₁₋₆)alquilen;

R⁷ é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H e (C₁₋₆)alquila; e

30 **R⁸** é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)

alquila, arila, **Het**, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)OR^9$ e $-C(=O)-NHR^9$;

em que a (C_{1-6}) alquila é opcionalmente substituída com $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ alquila, ciano, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila ou $-N((C_{1-4})alquil)_2$; e

em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com
5 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, $-OH$, (C_{1-6}) haloalquila, $-C(=O)-(C_{1-6})$ alquila, $-SO_2(C_{1-6})$ alquila, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ alquila, $-C(=O)-N((C_{1-4})alquil)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila, $-N((C_{1-4})alquil)_2$ ou $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ alquila;

ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-O-(C_{1-6})$
10 alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila; e

em que R^9 é selecionado a partir de:

i) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-COOH$, $-NH_2$,
15 $-NH(C_{1-4})$ alquila ou $-N((C_{1-4})alquil)_2$; e

ii) **Het** opcionalmente substituído com (C_{1-6}) alquila; ou

R^7 e R^8 são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropolíciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropolíciclo cada qual sendo
20 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

i) halo, $-OH$, (C_{1-6}) haloalquila, $-C(=O)-(C_{1-6})$ alquila, $-SO_2(C_{1-6})$ alquila, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ alquila, $-C(=O)-N((C_{1-4})alquil)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila, $-N((C_{1-4})alquil)_2$ ou $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ alquila;

ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-O-(C_{1-6})$ alquila; e
25

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila;
30

c) arila, **Het** ou **Het**-(C_{1-6})alquila, em que cada dentre arila, **Het** e

Het-(C₁₋₆)alquila, é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂,
5 -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituída com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

10 d) -C(=O)-R¹⁰, O-R¹⁰, -C(=O)-O-R¹⁰ ou (C₁₋₆)alquilen-O-R¹⁰ em que

R¹⁰ é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila, arila e **Het**; em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com
15 -OH, -O-(C₁₋₆)alquila, ciano, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e em que cada um da arila e **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

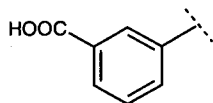
i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂,
20 -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila.

25 **R²-C**: Em ainda outra modalidade, R² é fenila opcionalmente substituída com R²⁰ em que R²⁰ é definido como modalidade R²⁰-A aqui acima;

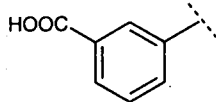
contanto que quando X for O, R² não seja um grupo da fórmula



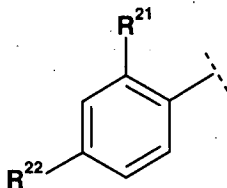
30 **R²-D**: Em ainda outra modalidade, R² é fenila opcionalmente substituída com R²⁰ em que R²⁰ é definido como modalidade R²⁰-B aqui acima;

ma;

contanto que quando X for O, R^2 não seja um grupo da fórmula



Em uma modalidade alternativa, R^2 é um grupo da fórmula:



5 em que R^{21} e R^{22} são como definido abaixo.

R^{21} -A: Nesta modalidade, R^{21} é selecionado a partir de H, halo, (C_{1-6}) alquila, (C_{1-6}) haloalquila e $-O-(C_{1-6})$ haloalquila.

R^{21} -B: Nesta modalidade, R^{21} é selecionado a partir de H, Cl, Br, CH_3 , CF_3 e OCF_3 .

10 **R^{21} -C:** Nesta modalidade, R^{21} é H ou CF_3 .

R^{21} -D: Nesta modalidade, R^{21} é CF_3 .

R^{22} -A: Nesta modalidade, R^{22} é selecionado a partir de H, halo, (C_{1-3}) alquila, (C_{1-3}) haloalquila, $-(C_{1-3})$ alquilenos, $-OH$, $-C(=O)-(C_{1-3})$ alquil e $-COOH$.

15 **R^{22} -B:** Nesta modalidade, R^{22} é selecionado a partir de H, halo, (C_{1-3}) alquila, (C_{1-3}) alquilenos, $-OH$, $-C(=O)-(C_{1-3})$ alquila e $-COOH$.

R^{22} -C: Nesta modalidade, R^{22} é selecionado a partir de H, F, I, CH_2-OH , CF_3 , $-C(=O)CH_3$ e $-COOH$.

R^{22} -D: Nesta modalidade, R^{22} é selecionado a partir de:

20 b) $-N(R^7)R^8$ ou $-Y-N(R^7)R^8$ em que

Y é selecionado a partir de $-C(=O)$, $-SO_2$ e $-(C_{1-6})$ alquilenos;

R^7 é selecionado a partir de H e (C_{1-6}) alquila; e

R^8 é selecionado a partir de H, (C_{1-6}) alquila, (C_{1-6}) haloalquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{3-7}) cicloalquil- (C_{1-6}) alquila, arila, **Het**, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)OR^9$ e $-C(=O)-NHR^9$;

25 em que a (C_{1-6}) alquila é opcionalmente substituída com $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ alquila, ciano, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila ou $-N((C_{1-4})alquil)_2$; e

em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂,
5 -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituída com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

10 em que **R**⁹ é selecionado a partir de:

i) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

ii) **Het** opcionalmente substituído com (C₁₋₆)alquila; ou

R⁷ e **R**⁸ são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropolíciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropolíciclo cada qual sendo
15
20 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

25 ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

c) arila, **Het** ou **Het**-(C₁₋₆)alquila, em que cada dentre arila, **Het** e **Het**-(C₁₋₆)alquila, é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de
30

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) al-

quila, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ alquila, $-C(=O)-N((C_{1-4})alquil)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila, $-N((C_{1-4})alquil)_2$ ou $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ alquila;

ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-O-(C_{1-6})$ alquila; e

5 iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila.

R²²-E: Nesta modalidade, **R²²** é selecionado a partir de:

b) $-N(R^7)R^8$ em que

R⁷ é selecionado a partir de H e (C_{1-6}) alquila; e

10 **R⁸** é selecionado a partir de H, (C_{1-6}) alquila, (C_{1-6}) haloalquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{3-7}) cicloalquil- (C_{1-6}) alquila, arila, **Het**, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)OR^9$ e $-C(=O)-NHR^9$;

em que a (C_{1-6}) alquila é opcionalmente substituída com $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ alquila, ciano, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila ou $-N((C_{1-4})alquil)_2$; e

15 em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, $-OH$, (C_{1-6}) haloalquila, $-C(=O)-(C_{1-6})$ alquila, $-SO_2(C_{1-6})$ alquila, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ alquila, $-C(=O)-N((C_{1-4})alquil)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila, $-N((C_{1-4})alquil)_2$ ou $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ alquila;

20 ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-O-(C_{1-6})$ alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila; e

em que **R⁹** é selecionado a partir de:

25 i) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-COOH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila ou $-N((C_{1-4})alquil)_2$; e

ii) **Het** opcionalmente substituído com (C_{1-6}) alquila; ou

R⁷ e **R⁸** são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropoliciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente sele-

30

cionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropoliciclo cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

c) **Het** opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila.

R²²-F: Nesta modalidade, **R²²** é selecionado a partir de:

b) -N(**R⁷**)**R⁸** em que

R⁷ é selecionado a partir de H, metila e etila; e

R⁸ é selecionado a partir de H, (C₁₋₃)alquila, -C(=O)-**R⁹**, -C(=O)OR⁹ e -C(=O)-NHR⁹; a (C₁₋₃)alquila sendo opcionalmente substituída com -OCH₃;

em que **R⁹** é selecionado a partir de:

i) (C₁₋₄)alquila opcionalmente substituíram com -COOH ou -N(CH₃)₂; e

ii) um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, o heterociclo sendo opcionalmente substituído com (C₁₋₃)alquila; ou

R⁷ e **R⁸** são ligados juntamente com o N ao qual eles são liga-

dos para formar um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente contendo 1 ou 2 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heterociclo de 9 a 10 membros opcionalmente contendo 1 ou 2 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropolíciclo cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

i) -OH, -CF₃, -C(=O)-(C₁₋₃)alquila, -SO₂(C₁₋₃)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₃)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₃)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₃)alquila, -N((C₁₋₃)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₃)alquila;

ii) (C₁₋₃)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₃)alquila; e

iii) um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S ou fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com flúor; e

c) **Het** em que o **Het** é um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente contendo 1 ou 2 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heterociclo de 9 a 10 membros opcionalmente contendo 1 ou 2 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; e em que o **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) -OH, -CF₃, -C(=O)-(C₁₋₃)alquila, -SO₂(C₁₋₃)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₃)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₃)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₃)alquila, -N((C₁₋₃)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₃)alquila;

ii) (C₁₋₃)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₃)alquila; e

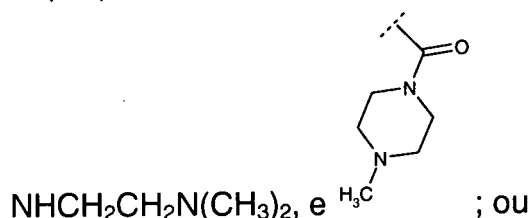
iii) um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S ou fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída com flúor.

R²²-G: Nesta modalidade, **R²²** é selecionado a partir de:

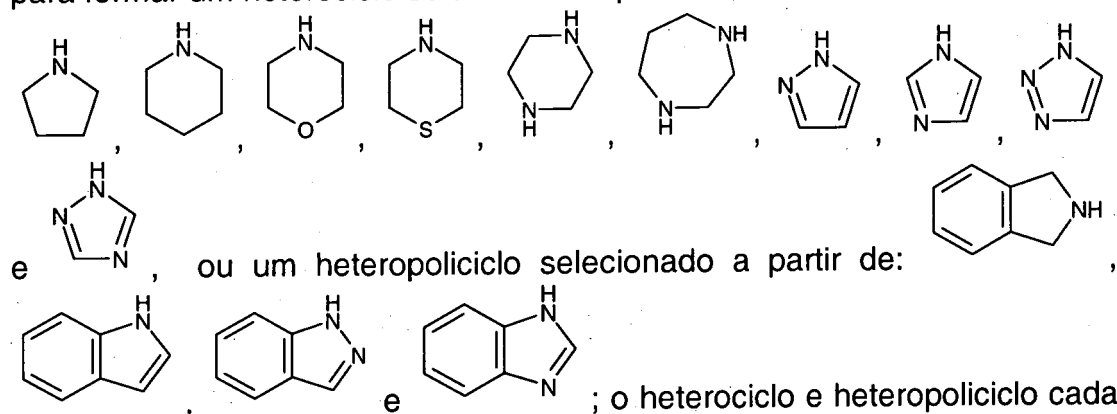
b) -N(**R⁷**)**R⁸** em que

R^7 é selecionado a partir de H, metila e etila; e

R^8 é selecionado a partir H, metila, etila, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-$

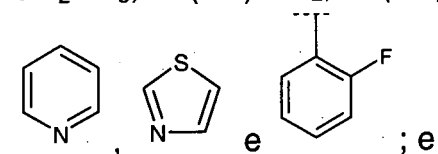


- 5 R^7 e R^8 são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo selecionado a partir de:

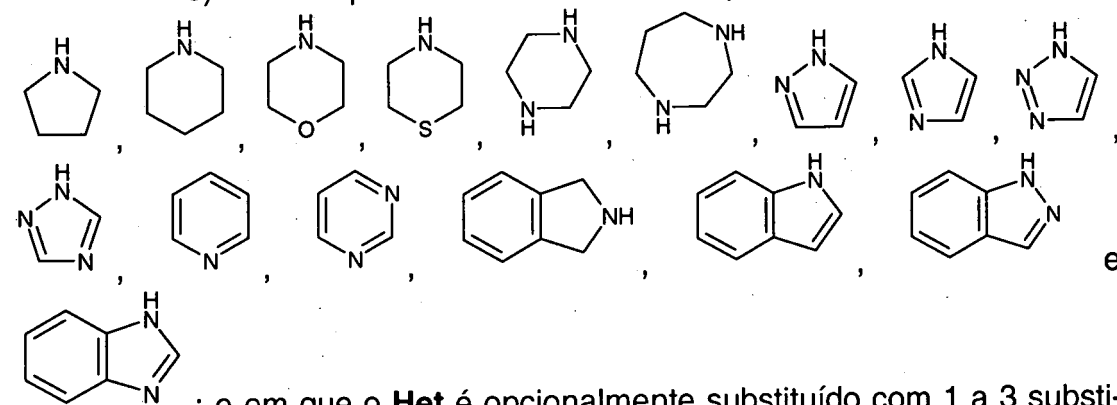


- 10 qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

CH_3 , CH_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$,

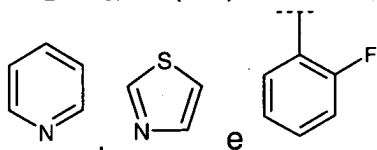


- 15 c) **Het** em que o **Het** é selecionado a partir de:



tuintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

CH₃, CH₂CH₃, -CH₂-OH, -CH₂CH₂-OH, -CH₂OCH₃, -OH, -CF₃, -C(=O)-CH₃, -SO₂CH₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(CH₂CH₃)₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)CH₃,



R²²-H: Nesta modalidade, **R²²** é selecionado a partir de

5 b) -Y-N(**R⁷**)**R⁸** em que

Y é selecionado a partir de -C(=O), -SO₂ e -CH₂;

R⁷ é selecionado a partir de H e (C₁₋₆)alquila; e

R⁸ é selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila, arila, **Het**, -C(=O)-**R⁹**,
10 -C(=O)OR⁹ e -C(=O)-NHR⁹;

em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O-(C₁₋₆)alquila, ciano, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com

1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

15 i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

20 iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

em que **R⁹** é selecionado a partir de:

i) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

25 ii) **Het** opcionalmente substituído com (C₁₋₆)alquila; ou

R⁷ e **R⁸** são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropolíciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecio-
30

nado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropoliciclo cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

5 i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

10 iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

c) **Het**-(C₁₋₆)alquila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

15 i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquil opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila.

20 **R²²-I**: Nesta modalidade, é **R²²-Y-N(R⁷)R⁸** em que

Y é selecionado a partir de -C(=O) e -SO₂;

R⁷ é selecionado a partir de H e metila; e

25 **R⁸** é selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila e um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O-(C₁₋₃)alquila, ciano ou -N((C₁₋₃)alquil)₂; ou

30 **R⁷** e **R⁸** são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 5 ou 6 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de -OH e

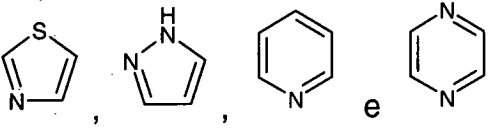
-N((C₁₋₃)alquil)₂.

R²²-J: Nesta modalidade, é **R²² -Y-N(R⁷)R⁸** em que

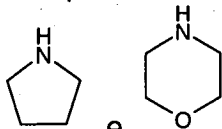
Y é selecionado a partir de -C(=O) e -SO₂;

R⁷ é selecionado a partir de H e metila; e

5 **R⁸** é selecionado a partir de H, (C₁₋₄)alquila, -CH₂CF₃, (C₃₋₅) ci-

cloalquila, ciclopropilmetila, ; em que a (C₁₋₄)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, ciano ou -N(CH₃)₂; ou

R⁷ e **R⁸** são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados

10 para formar um heterociclo selecionado a partir de ; o heterociclo sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de -OH e N(CH₃)₂.

R²²-K: Nesta modalidade, **R²²** é selecionado a partir de

b) -CH₂-N(R⁷)R⁸ em que

15 **R⁷** é H; e **R⁸** é H ou -C(=O)-R⁹; em que **R⁹** é (C₁₋₆)alquila; ou

R⁷ e **R⁸** são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 5 ou 6 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; e

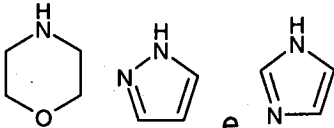
20 c) **Het-CH₂**, em que **Het** é um heterociclo de 5 ou 6 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S.

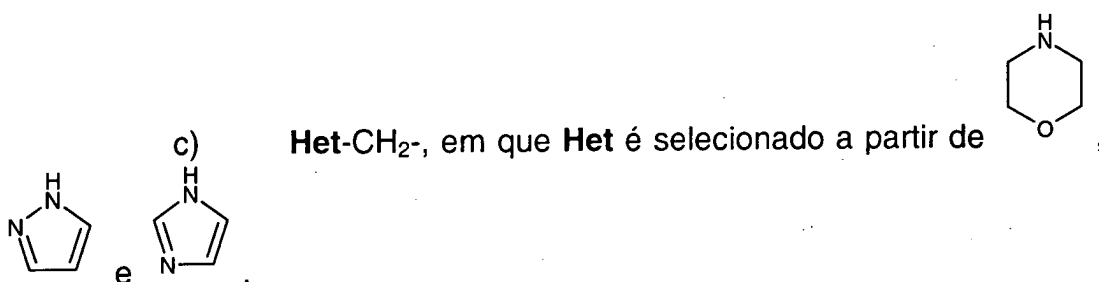
R²²-L: Nesta modalidade, **R²²** é selecionado a partir de

b) -CH₂-N(R⁷)R⁸ em que

25 **R⁷** é H; e **R⁸** é H ou -C(=O)-CH₃; ou

R⁷ e **R⁸** são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados

para formar heterociclo selecionado a partir de ; e

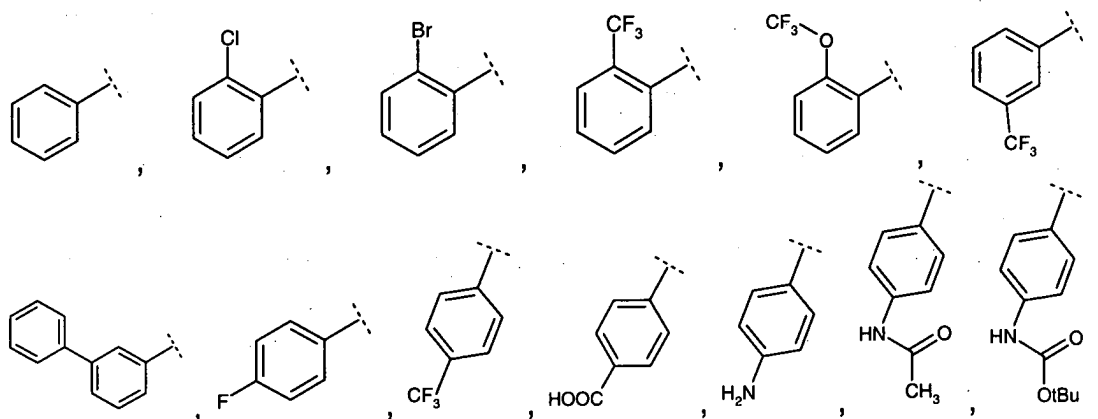


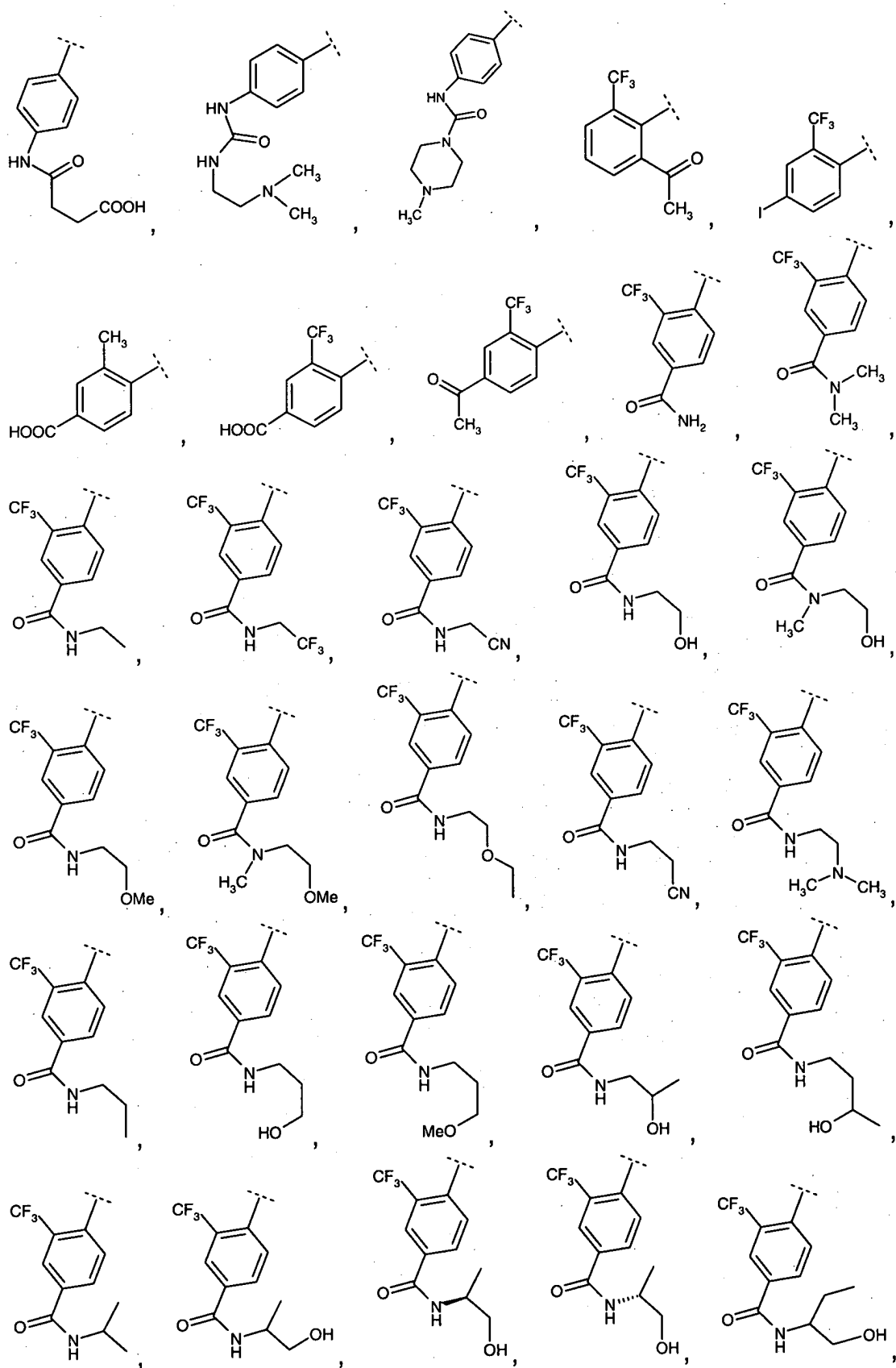
Portanto, exemplos de modalidades adicionais de **R²** são mencionados na seguinte tabela, em que cada grupo substituinte está definido

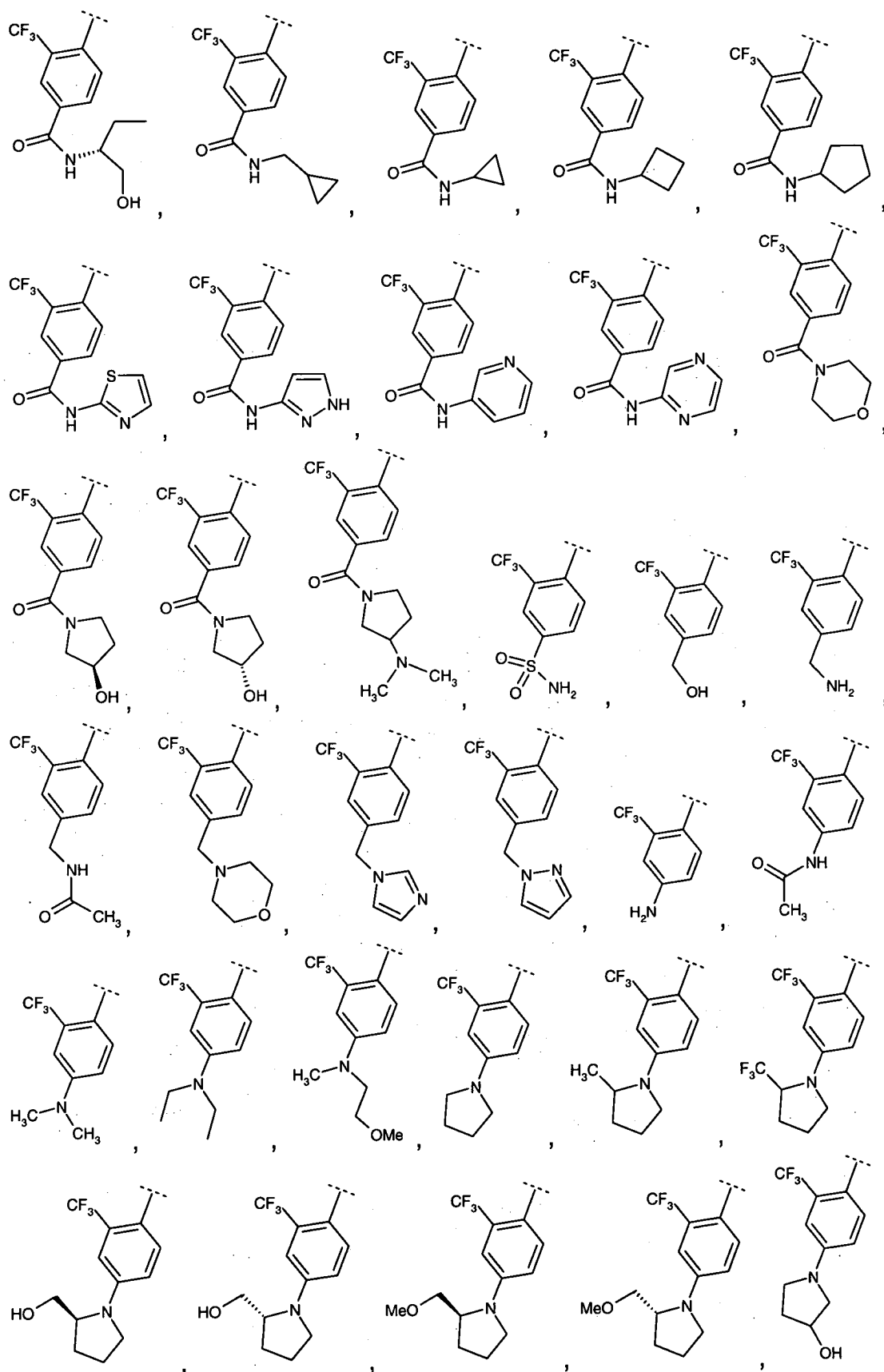
5 de acordo com as definições mencionadas acima:

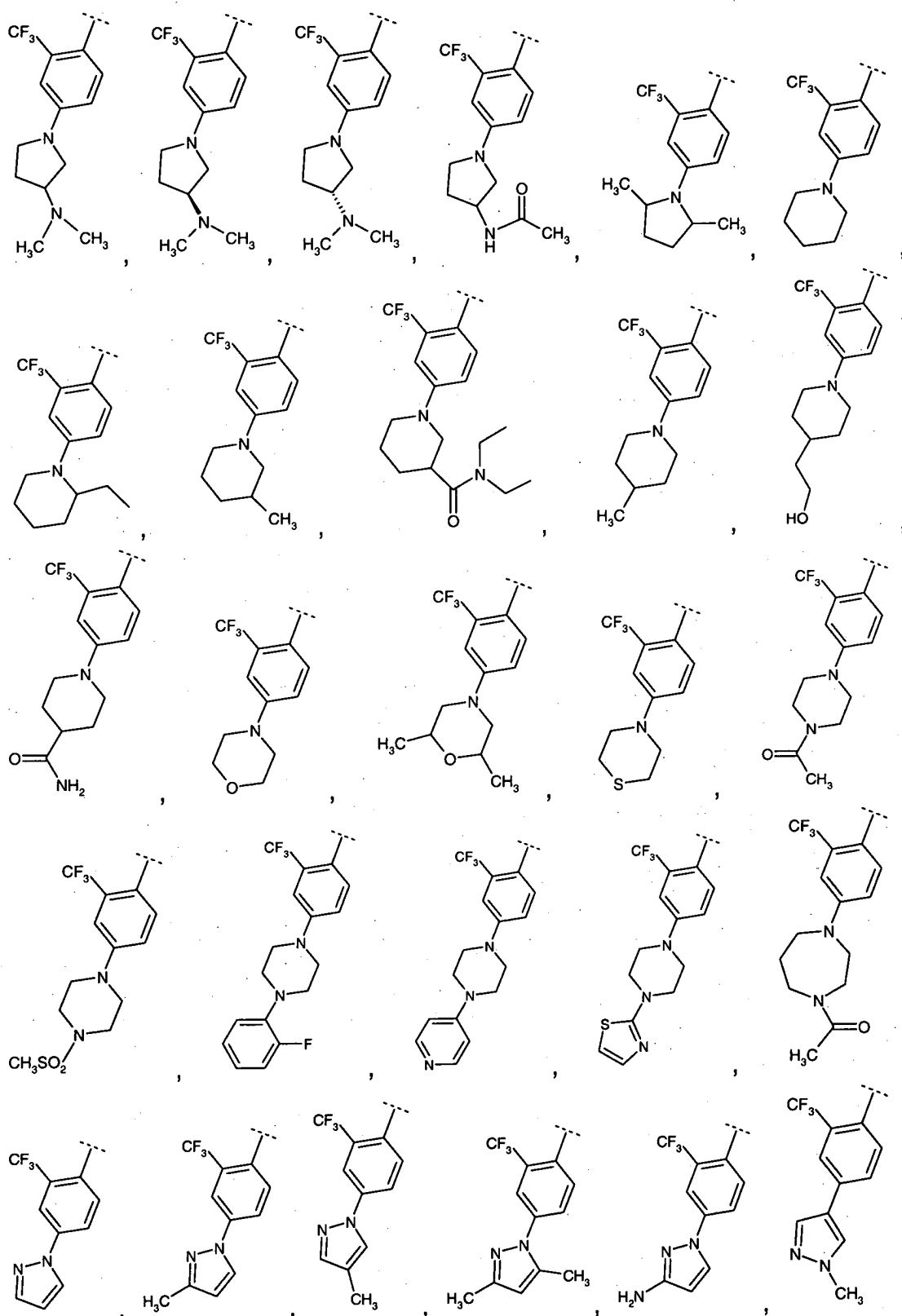
Modalidade	R ²¹	R ²²
R ² -E	R ²¹ -A	R ²² -A
R ² -F	R ²¹ -A	R ²² -D
R ² -G	R ²¹ -C	R ²² -A
R ² -H	R ²¹ -C	R ²² -E
R ² -I	R ²¹ -C	R ²² -F
R ² -J	R ²¹ -C	R ²² -H
R ² -K	R ²¹ -C	R ²² -I
R ² -L	R ²¹ -C	R ²² -K
R ² -M	R ²¹ -D	R ²² -B
R ² -N	R ²¹ -D	R ²² -E
R ² -O	R ²¹ -D	R ²² -F
R ² -P	R ²¹ -D	R ²² -H
R ² -Q	R ²¹ -D	R ²² -I
R ² -R	R ²¹ -D	R ²² -K

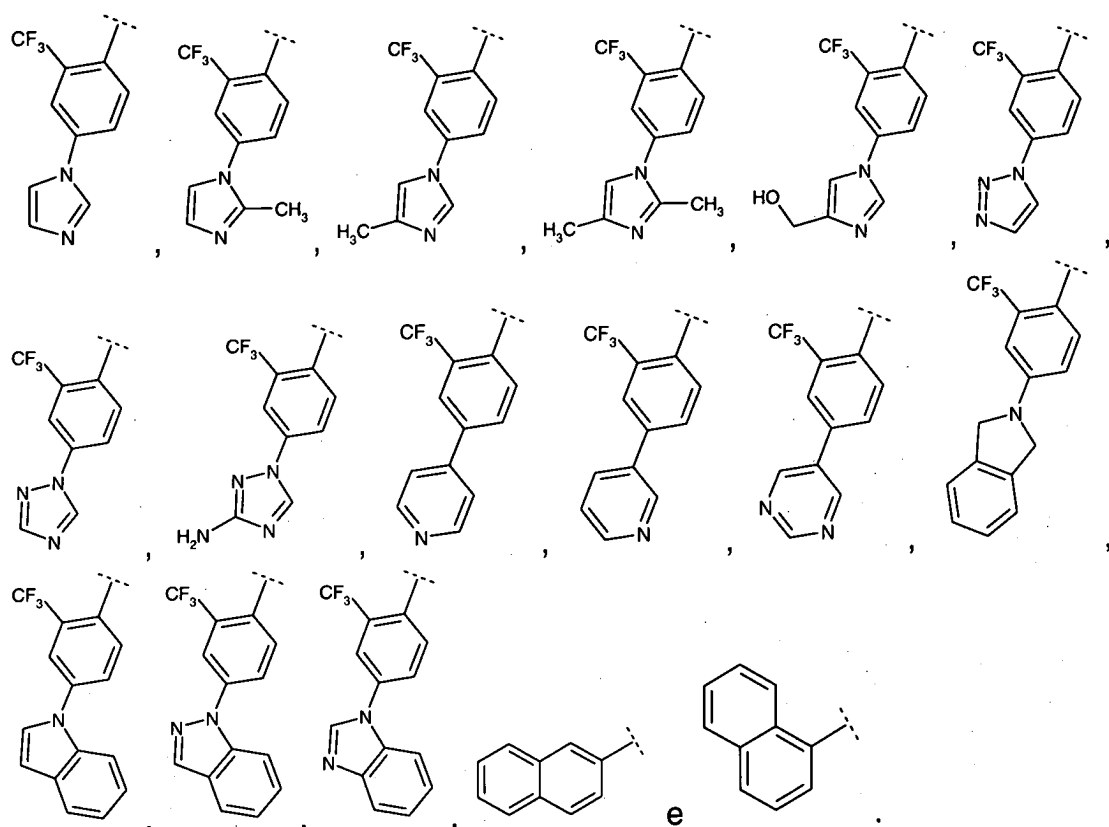
R²-S: Em ainda outra modalidade, **R²** é selecionado a partir de:



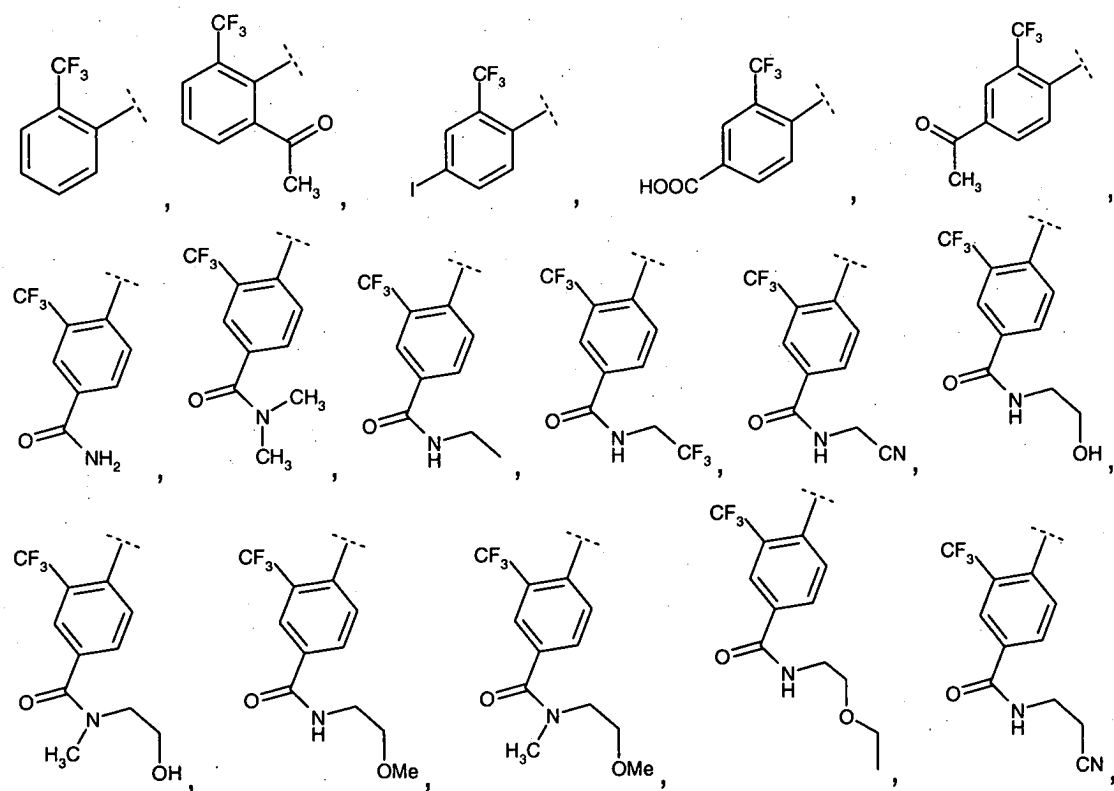


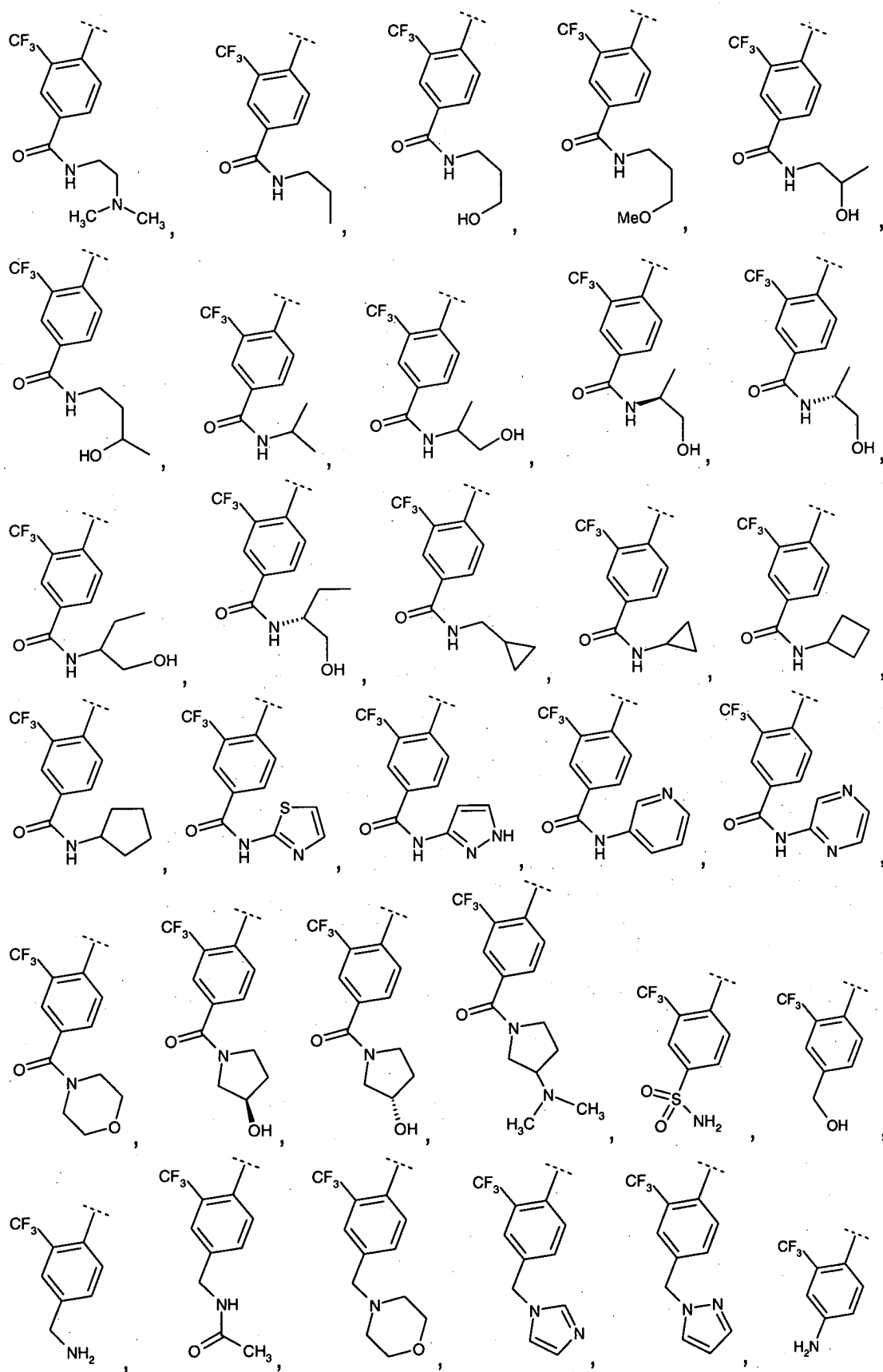


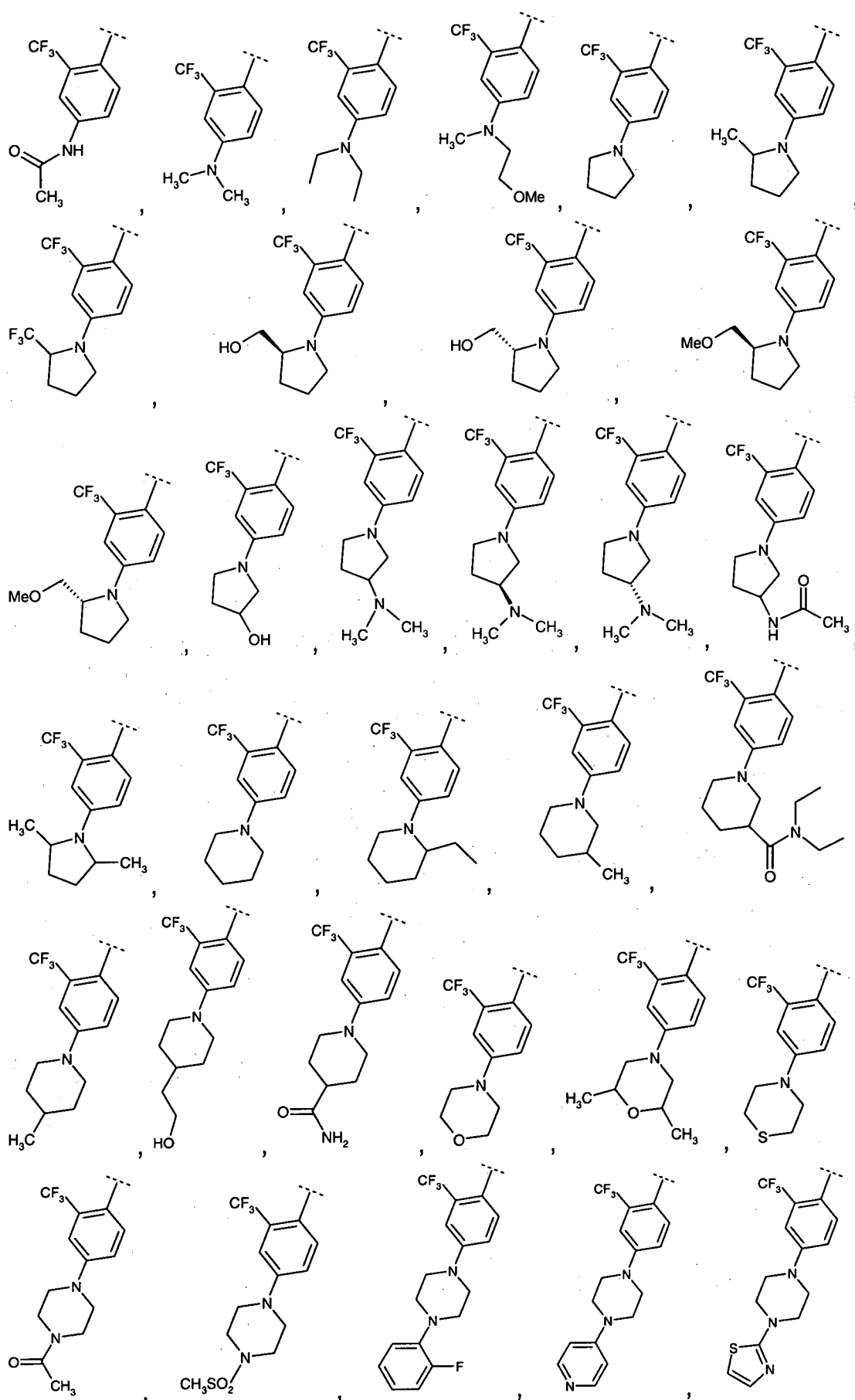


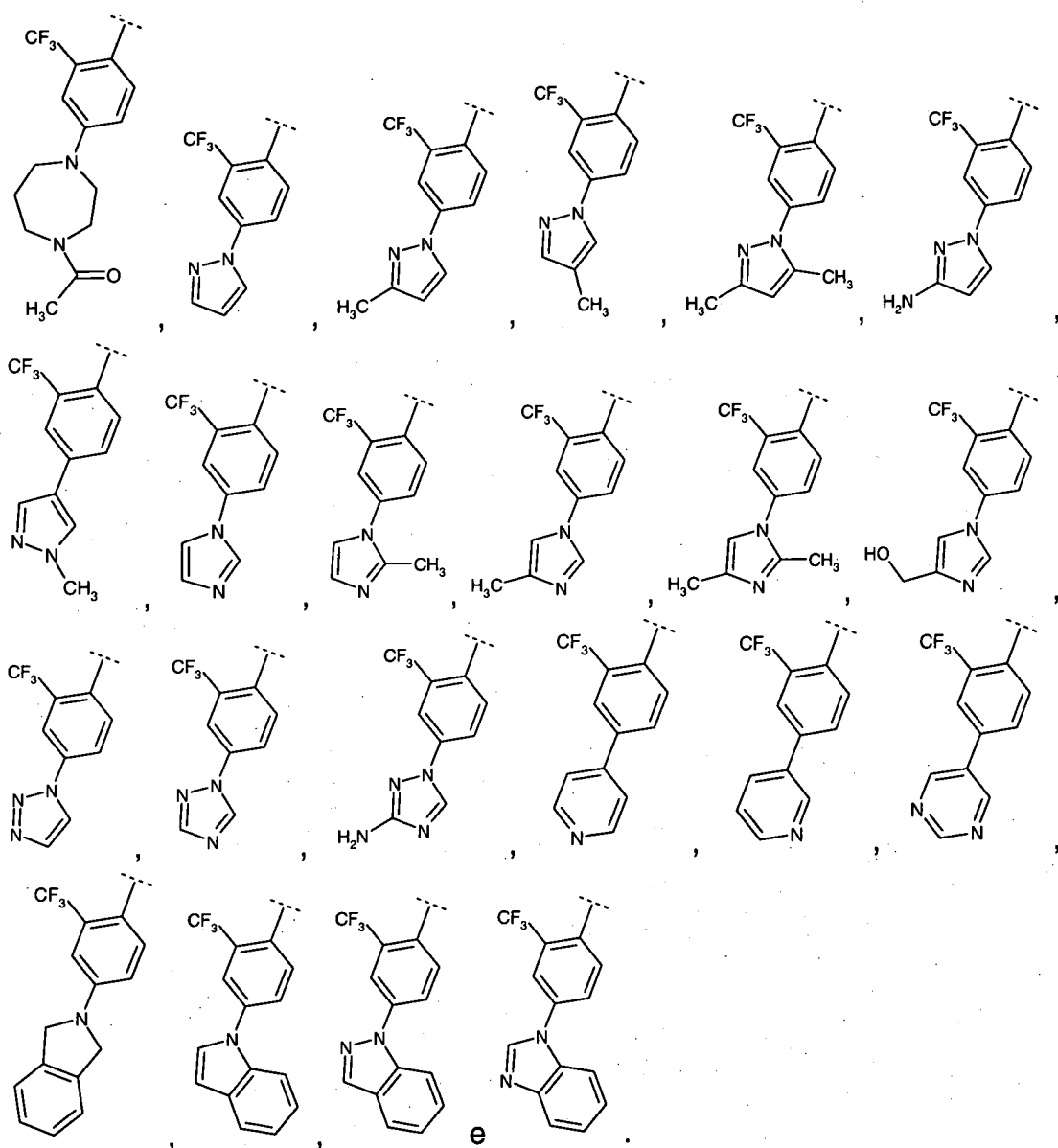


R^2 -T: Em ainda outra modalidade, R^2 é selecionado a partir de:









Qualquer e cada definição individual de R^2 como mencionado aqui pode ser combinada com qualquer e cada definição individual de X , R^3 , R^5 e R^6 como mencionado aqui.

R^3 :

5 **R^3 -A:** Em uma modalidade, R^3 é selecionado a partir de H, halo, (C_{1-4}) alquila, $-O-(C_{1-4})$ alquil e $-N((C_{1-4})alquil)_2$.

R^3 -B: Em outra modalidade, R^3 é selecionado a partir de H, F, Br, CH_3 , OCH_3 e $-N(CH_3)CH_2CH_3$.

R^3 -C: Em uma modalidade alternativa, R^3 é H, F, Cl ou Br.

10 **R^3 -D:** Em ainda outra modalidade, R^3 é H ou F.

R^3 -E: Em ainda outra modalidade, R^3 é H.

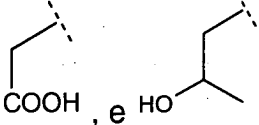
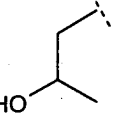
Qualquer e cada definição individual de R^3 como mencionado aqui pode ser combinada com qualquer e cada definição individual de X , R^2 , R^5 e R^6 como mencionado aqui.

R^5 :

5 **R^5 -A:** Em uma modalidade, R^5 é H ou (C_{1-6}) alquila, em que a (C_{1-6}) alquila é opcionalmente substituída com 1 a 4 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de -OH, -COOH, -C(=O)- (C_{1-6}) alquila, -C(=O)-O- (C_{1-6}) alquila, -C(=O)-NH- (C_{1-6}) alquila, -C(=O)-N((C_{1-6}) alquil)₂, e -SO₂(C_{1-6})alquila.

10 **R^5 -B:** Em outra modalidade, R^5 é selecionado a partir de H ou (C_{1-4}) alquila, em que a (C_{1-4}) alquila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de -OH e -COOH.

R^5 -C: Em ainda outra modalidade, R^5 é selecionado a partir H,

15 metila, etila, propila, 1-metiletila, , e HO-.

R^5 -D: Em ainda outra modalidade, R^5 é metila, etila, propila ou 1-metiletila.

R^5 -E: Em uma outra modalidade, R^5 é 1-metiletila.

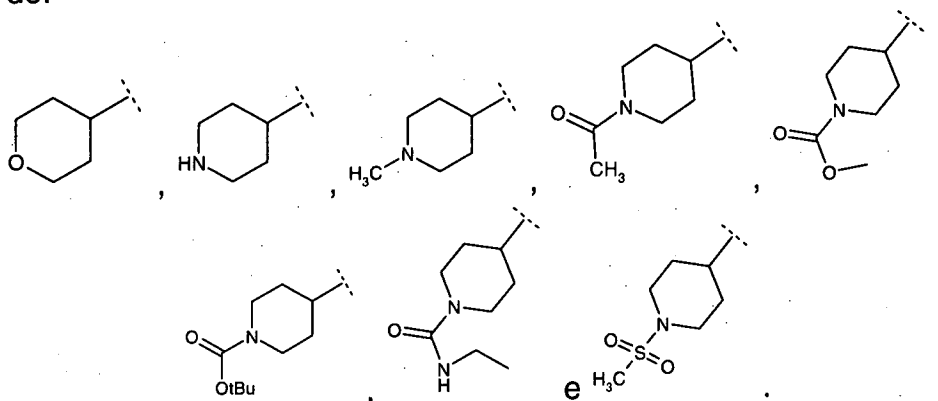
20 **R^5 -F:** Em uma modalidade alternativa, R^5 é opcionalmente Het substituído com 1 a 4 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de (C_{1-6}) alquila, -OH, -COOH, -C(=O)- (C_{1-6}) alquila, -C(=O)-O- (C_{1-6}) alquila, -C(=O)-NH- (C_{1-6}) alquila, -C(=O)-N((C_{1-6}) alquil)₂, e -SO₂(C_{1-6})alquila.

25 **R^5 -G:** Em outra modalidade alternativa, R^5 é heterociclo saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de O, N e S, o heterociclo sendo opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de (C_{1-4}) alquila, -C(=O)- (C_{1-4}) alquila, -C(=O)-O- (C_{1-4}) alquila, -C(=O)-NH- (C_{1-4}) alquila, -C(=O)-N((C_{1-4}) alquil)₂, e -SO₂(C_{1-4})alquila.

30 **R^5 -H:** Em ainda outra modalidade alternativa, R^5 é um heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de O e N, o heterociclo sendo opcio-

nalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de CH_3 , $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

- 5 **R⁵-I:** Em ainda outra modalidade alternativa, **R⁵** é selecionado a partir de:



Qualquer e cada definição individual de **R⁵** como mencionado aqui pode ser combinada com qualquer e cada definição individual de **X**, **R²**, **R³** e **R⁶** como mencionado aqui.

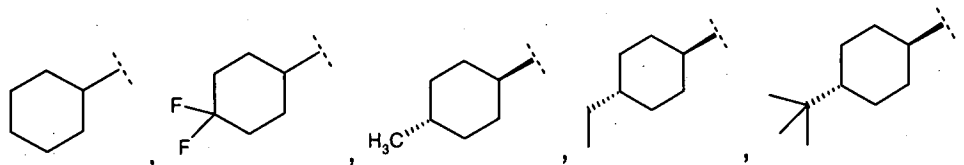
R⁶:

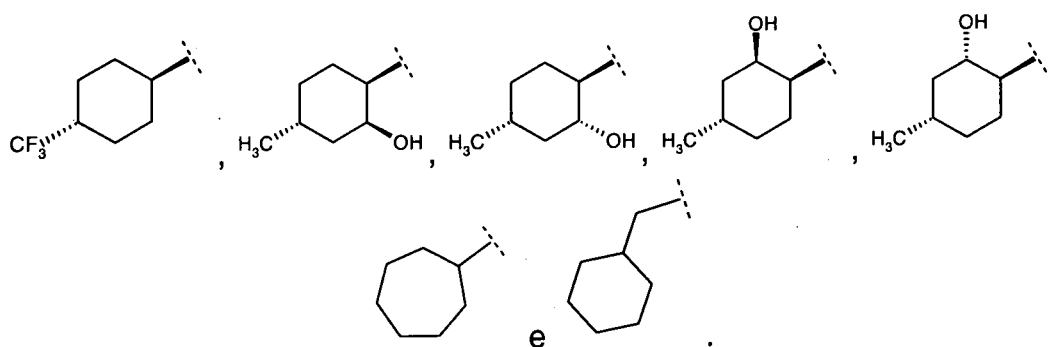
- 10 **R⁶-A:** Em uma modalidade, **R⁶** é selecionado a partir de (C₅₋₇) cicloalquila e (C₅₋₇)cicloalquil-(C₁₋₃)alquila, (C₅₋₇)cicloalquila e (C₅₋₇)cicloalquil-(C₁₋₃)alquila cada qual sendo opcionalmente susbtituída com 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de halo, (C₁₋₆) alquila, (C₁₋₆)haloalquila, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)alquila e -S-(C₁₋₄)alquila.

- 15 **R⁶-B:** Em outra modalidade, **R⁶** é ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila, a ciclopentila, cicloexila e cicloeptila cada qual sendo opcionalmente susbtituída com 1 a 3 substituintes que cada qual independentemente selecionado a partir de halo, -OH, (C₁₋₄)alquila e (C₁₋₄)haloalquila.

- 20 **R⁶-C:** Em ainda outra modalidade, **R⁶** é opcionalmente cicloexila substituída com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de flúor, -OH, (C₁₋₄)alquila e CF₃.

R⁶-D: Em ainda outra modalidade, **R⁶** é selecionado a partir de:





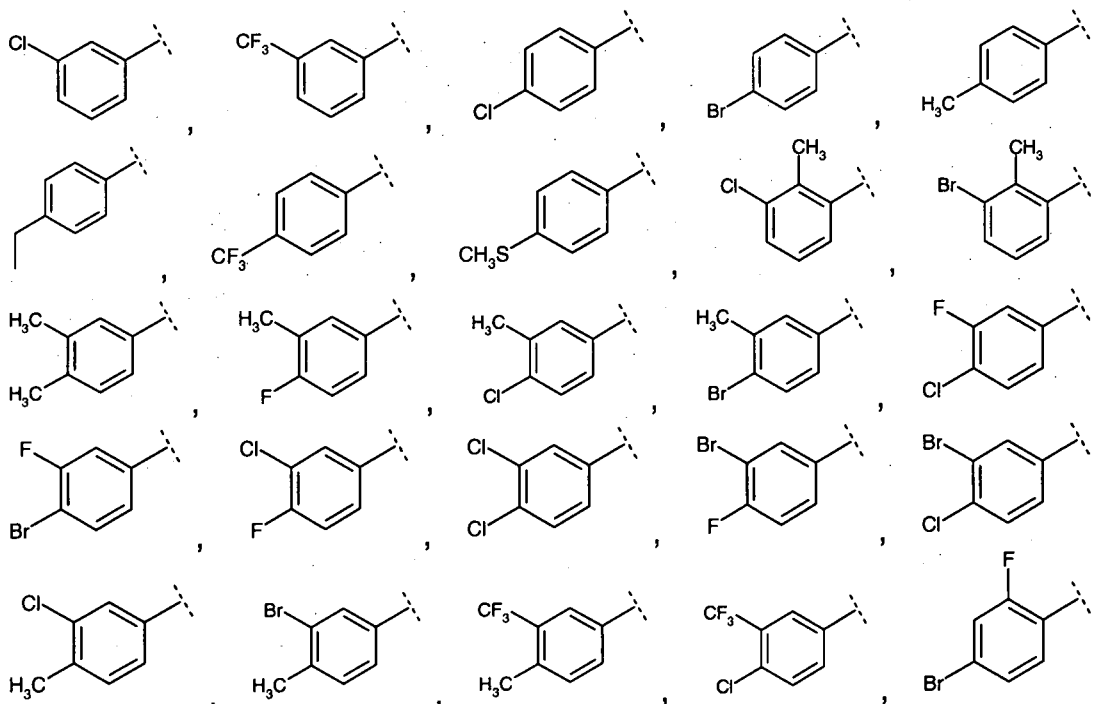
R⁶-E: Em ainda outra modalidade, **R⁶** é

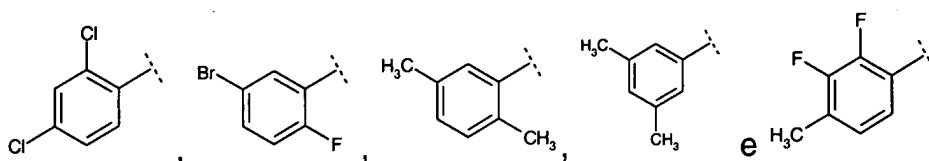
R⁶-F: Em uma modalidade alternativa, **R⁶** é opcionalmente arila substituída com 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de halo, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)alquila e -S-(C₁₋₄)alquila.

R⁶-G: Em outra modalidade alternativa, **R⁶** é fenila opcionalmente substituída com 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de halo, (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)haloalquila e -S-(C₁₋₄)alquila.

R⁶-H: Em ainda outra modalidade alternativa, **R⁶** é opcionalmente de fenila substituída com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de F, Cl, Br, metila, etila, CF₃ e -S-CH₃.

R⁶-I: Em ainda outra modalidade, **R⁶** é selecionado a partir de:





Qualquer e cada definição individual de R^6 como mencionado aqui pode ser combinada com qualquer e cada definição individual de X , R^2 , R^3 , e R^5 como mencionado aqui.

- Exemplos de modalidades sub-genéricas preferidas da presente
- 5 invenção são mencionados na seguinte tabela, em que cada grupo substituinte de cada modalidade é definido de acordo com as definições mencionadas acima:

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-1	X-A	R^2 -A	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -A
E-2	X-B	R^2 -A	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -A
E-3	X-A	R^2 -A	R^3 -A	R^5 -F	R^6 -A
E-4	X-B	R^2 -A	R^3 -A	R^5 -F	R^6 -A
E-5	X-A	R^2 -A	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -F
E-6	X-B	R^2 -A	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -F
E-7	X-A	R^2 -A	R^3 -A	R^5 -F	R^6 -F
E-8	X-B	R^2 -A	R^3 -A	R^5 -F	R^6 -F
E-9	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-10	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-11	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-12	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-13	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-14	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-15	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-16	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-17	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-18	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-19	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-20	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-21	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-22	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-23	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-24	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-25	X-A	R^2 -D	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-26	X-A	R^2 -D	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-27	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-28	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-29	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-30	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-31	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-32	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-33	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-34	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-35	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-36	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-37	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-38	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-39	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-40	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-41	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-42	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-43	X-A	R^2 -E	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-44	X-A	R^2 -E	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-45	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-46	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-47	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-48	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-49	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-50	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-51	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-52	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-53	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-54	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-55	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-56	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-57	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-58	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-59	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-60	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-61	X-A	R^2 -F	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-62	X-A	R^2 -F	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-63	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-64	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-65	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-66	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-67	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-68	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-69	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-70	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-71	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-72	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-73	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-74	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-75	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-76	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-77	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-78	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-79	X-A	R^2 -G	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-80	X-A	R^2 -G	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-81	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-82	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-83	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-84	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-85	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-86	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-87	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-88	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-89	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-90	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-91	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-92	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-93	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-94	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-95	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-96	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-97	X-A	R^2 -H	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-98	X-A	R^2 -H	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-99	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-100	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-101	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-102	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-103	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-104	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-105	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-106	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-107	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-108	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-109	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-110	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-111	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-112	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-113	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-114	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-115	X-A	R^2 -I	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-116	X-A	R^2 -I	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-117	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-118	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-119	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-120	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-121	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-122	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-123	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-124	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-125	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-126	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-127	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-128	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-129	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-130	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-131	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-132	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-133	X-A	R^2 -J	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-134	X-A	R^2 -J	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-135	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-136	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-137	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-138	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-139	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-140	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-141	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-142	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-143	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-144	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-145	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-146	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-147	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-148	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-149	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-150	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-151	X-A	R^2 -K	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-152	X-A	R^2 -K	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-153	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-154	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-155	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-156	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-157	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-158	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-159	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-160	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-161	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-162	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-163	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-164	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-165	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-166	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-167	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-168	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-169	X-A	R^2 -L	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-170	X-A	R^2 -L	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-171	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-172	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-173	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-174	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-175	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-176	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-177	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-178	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-179	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-180	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-181	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-182	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-183	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-184	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-185	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-186	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-187	X-A	R^2 -M	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-188	X-A	R^2 -M	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-189	X-A	R^2 -N	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-190	X-A	R^2 -N	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-191	X-A	R^2 -N	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-192	X-A	R^2 -N	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-193	X-A	R^2 -N	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-194	X-A	R^2 -N	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-195	X-A	R^2 -N	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-196	X-A	R^2 -N	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-197	X-A	R^2 -N	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-198	X-A	R^2 -N	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-199	X-A	R^2 -N	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-200	X-A	R^2 -N	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-201	X-A	R^2 -N	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-202	X-A	R^2-N	R^3-E	R^5-B	R^6-G
E-203	X-A	R^2-N	R^3-A	R^5-E	R^6-G
E-204	X-A	R^2-N	R^3-E	R^5-E	R^6-G
E-205	X-A	R^2-N	R^3-A	R^5-G	R^6-G
E-206	X-A	R^2-N	R^3-E	R^5-G	R^6-G
E-207	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-B	R^6-B
E-208	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-B	R^6-B
E-209	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-E	R^6-B
E-210	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-E	R^6-B
E-211	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-G	R^6-B
E-212	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-G	R^6-B
E-213	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-B	R^6-E
E-214	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-B	R^6-E
E-215	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-E	R^6-E
E-216	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-E	R^6-E
E-217	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-G	R^6-E
E-218	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-G	R^6-E
E-219	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-B	R^6-G
E-220	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-B	R^6-G
E-221	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-E	R^6-G
E-222	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-E	R^6-G
E-223	X-A	R^2-O	R^3-A	R^5-G	R^6-G
E-224	X-A	R^2-O	R^3-E	R^5-G	R^6-G
E-225	X-A	R^2-P	R^3-A	R^5-B	R^6-B
E-226	X-A	R^2-P	R^3-E	R^5-B	R^6-B
E-227	X-A	R^2-P	R^3-A	R^5-E	R^6-B
E-228	X-A	R^2-P	R^3-E	R^5-E	R^6-B
E-229	X-A	R^2-P	R^3-A	R^5-G	R^6-B
E-230	X-A	R^2-P	R^3-E	R^5-G	R^6-B
E-231	X-A	R^2-P	R^3-A	R^5-B	R^6-E

Modalidade	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-232	X-A	R^2 -P	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-233	X-A	R^2 -P	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-234	X-A	R^2 -P	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-235	X-A	R^2 -P	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-236	X-A	R^2 -P	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-237	X-A	R^2 -P	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-238	X-A	R^2 -P	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-239	X-A	R^2 -P	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-240	X-A	R^2 -P	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-241	X-A	R^2 -P	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-242	X-A	R^2 -P	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-243	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B
E-244	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -B
E-245	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -B
E-246	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -B
E-247	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -B
E-248	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -B
E-249	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -E
E-250	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -E
E-251	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -E
E-252	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -E
E-253	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -E
E-254	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -E
E-255	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -G
E-256	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -B	R^6 -G
E-257	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -E	R^6 -G
E-258	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -E	R^6 -G
E-259	X-A	R^2 -Q	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -G
E-260	X-A	R^2 -Q	R^3 -E	R^5 -G	R^6 -G
E-261	X-A	R^2 -R	R^3 -A	R^5 -B	R^6 -B

Modalidade	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-262	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-263	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-264	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-265	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-266	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-267	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-268	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-269	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-270	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-271	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-272	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-273	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-274	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-275	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-276	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-277	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-278	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G

Exemplos dos compostos mais preferidos de acordo com esta invenção são cada qual composto simples listado nas seguintes Tabelas 1 e 2.

Em geral, todas as formas tautoméricas e isoméricas e misturas destas, por exemplo, isômeros geométricos individuais, estereoisômeros, enantiômeros, diastereômeros, racematos, misturas racêmicas ou não racêmicas de estereoisômeros, misturas de diastereômeros, ou misturas de quaisquer das formas anteriores de uma estrutura química ou composto são pretendidas, a menos que a forma estereoquímica ou isomérica específica seja especificamente indicada na estrutura ou nome do composto.

É bem conhecido na técnica que a atividade biológica e farmacológica de um composto é sensível à estereoquímica do composto. Desse modo, por exemplo, enantiômeros freqüentemente exibem atividade biológica notavelmente diferente incluindo diferenças nas propriedades farmacoci-

néticas, incluindo metabolismo, ligação de proteína, e similares, e propriedades farmacológicas, incluindo o tipo de atividade exibida, o grau de atividade, toxicidade, e similares. Desse modo, alguém versado na técnica evidenciará que um enantiômero pode ser mais ativo ou pode exibir efeitos benéficos quando enriquecido relativo ao outro enantiômero ou quando separado do outro enantiômero. Adicionalmente, alguém versado na técnica saberia separar, enriquecer, ou seletivamente preparar os enantiômeros dos compostos da presente invenção a partir desta descrição e do conhecimento na técnica.

Preparação de estereoisômeros puros, por exemplo, enantiômeros e diastereômeros, ou misturas em excesso enantiomérico desejado (ee) ou pureza enantiomérica, é realizada por um ou mais dos quaisquer métodos de (a) separação ou resolução de enantiômeros, ou (b) síntese enantiosseletiva conhecida por aqueles de experiência na técnica, ou uma combinação destes. Estes métodos de resolução geralmente confiam no reconhecimento quiral e incluem, por exemplo, cromatografia empregando fases estacionárias quirais, complexação hospedeiro-hóspede enantiosseletiva, resolução ou síntese utilizando auxiliares quirais, síntese enantiosseletiva, resolução cinética enzimática e não enzimática, ou cristalização enantiosseletiva espontânea. Tais métodos são descritos geralmente em *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2^a Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley e R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; e Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000. Além disso, há métodos igualmente conhecidos para a quantificação de excesso enantiomérico ou pureza, por exemplo, GC, H-PLC, CE, ou NMR, e designação de configuração absoluta e conformação, por exemplo, CD ORD, cristalografia de Raios X, ou NMR.

Os compostos de acordo com a presente invenção são inibidores de RNA polimerase dependente de NS5B RNA do vírus da hepatite C e desse modo podem ser utilizados para inibir a replicação de RNA viral da hepatite C.

Um composto de acordo com a presente invenção pode da

mesma forma ser utilizado como um reagente de laboratório ou um reagente de pesquisa. Por exemplo, um composto da presente invenção pode ser utilizado como controle positivo para validar os ensaios, incluindo porém não limitados a, ensaios com base em célula substitutos e ensaios de replicação viral *in vitro* ou *in vivo*.

Compostos de acordo com a presente invenção podem da mesma forma ser utilizados como sondas para estudar NS5B polimerase do vírus da hepatite C, incluindo, porém não limitados ao mecanismo de ação da polimerase, mudanças conformacionais submetidas pela polimerase sob várias condições e interações com entidades que ligam-se a ou de outra maneira interagem com a polimerase.

Compostos da invenção utilizados como sondas podem ser rotulados com um rótulo que permite o reconhecimento diretamente ou indiretamente do composto tal que pode ser detectado, medido e quantificado. Rótulos considerados para uso com os compostos da invenção incluem, porém não são limitados a, rótulos fluorescentes, rótulos quimioluminescentes, rótulos colorimétricos, marcadores enzimáticos, isótopos radioativos, rótulos de afinidade e grupos foto-reativos.

Compostos da invenção utilizados como sondas podem da mesma forma ser rotulados com um rótulo de afinidade cuja afinidade forte para um receptor pode ser utilizada para extrair de uma solução a entidade a qual o ligando é ligado. Rótulos de afinidade incluem, porém não são limitados à biotina ou um derivado desta, um polipeptídeo de histidina, uma poliariginina, um porção de açúcar de amilose ou um epítipo definido reconhecível por um anticorpo específico.

Além disso, compostos da invenção utilizados como sondas podem ser rotulados com um grupo foto-reativo que é transformado, na ativação por luz, de um grupo inerte em uma espécie reativa, tal como um radical livre. Grupos foto-reativos incluem, porém não são limitados a, rótulos de fotoafinidade tais como grupos de benzofenona e azida.

Além disso, um composto de acordo com a presente invenção pode ser utilizado para tratar ou prevenir a contaminação viral de materiais

e, portanto, reduzir o risco de infecção viral de laboratório ou pessoal médico ou pacientes que entram em contato com tais materiais (por exemplo, sangue, tecido, instrumentos cirúrgicos e peças de roupa, instrumentos de laboratório e peças de roupa, e materiais e mecanismos de coleta de sangue).

5 Composição farmacêutica

Compostos da presente invenção podem ser administrados a um mamífero em necessidade de tratamento para infecção viral por hepatite C como uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste; e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos convencionais, adjuvantes ou veículos. A formulação específica da composição é determinada pela solubilidade e natureza química do composto, a rotina escolhida de administração e prática farmacêutica padrão. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser administrada oralmente ou sistemicamente.

Para administração oral, o composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, pode ser formulado em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo porém não limitado às soluções e suspensões aquosas, cápsulas ou comprimidos. Para administração sistêmica, incluindo porém não limitada à administração por técnicas de infusão ou injeção subcutânea, intracutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intrasternal, intratecal, e intralesional, é preferido utilizar uma solução do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, em um veículo aquoso estéril farmaceuticamente aceitável.

Veículos farmaceuticamente aceitáveis, adjuvantes, veículos, excipientes e aditivos bem como métodos de formular composições farmacêuticas para várias maneiras de administração são bem conhecidos por aqueles de experiência na técnica e são descritos em textos farmacêuticos tal como Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edição, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; e L.V. Allen, N.G. Popovich and H.C. Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

A dosagem administrada variará, dependendo de fatores conhecidos, incluindo porém não limitado à atividade e características farmacodinâmicas do composto específico utilizado e seu modo, tempo e rotina de administração; a idade, dieta, gênero, peso corporal e estado de saúde geral do recipiente; a natureza e extensão dos sintomas; a gravidade e curso da infecção; o tipo de tratamento simultâneo; a frequência de tratamento; o efeito desejado; e o julgamento do médico de tratamento. Em geral, o composto mais desejavelmente administrado em um nível de dosagem que geralmente proporcionará resultados anti-viralmente eficazes sem causar quaisquer efeitos colaterais prejudiciais ou danosos.

Uma dosagem diária de ingrediente ativo pode ser esperada ser cerca de 0,01 a cerca de 200 miligramas por quilograma do peso corporal, com a dose preferida sendo cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/kg. Tipicamente, a composição farmacêutica desta invenção será administrada de cerca de 1 a cerca de 5 vezes por dia ou alternativamente, como uma infusão contínua. Tal administração pode ser utilizada como uma terapia crônica ou aguda. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinado com os materiais de veículo para produzir uma única forma de dosagem variará, dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. Uma preparação típica conterá de cerca de 5% a cerca de 95% do composto ativo (p/p). Preferivelmente, tais preparações contêm de cerca de 20% a cerca de 80% do composto ativo.

Terapia de combinação

Terapia de combinação é considerada onde um composto de acordo com a invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster deste, é co-administrado com pelo menos um agente anti-viral adicional. Os agentes adicionais podem ser combinados com compostos desta invenção para criar uma única forma de dosagem. Alternativamente, estes agentes adicionais podem ser administrados separadamente, simultaneamente ou seqüencialmente, como parte de uma forma de dosagem múltipla.

Quando a composição farmacêutica desta invenção compreende uma combinação de um composto de acordo com a invenção, ou um sal

farmaceuticamente aceitável ou éster deste, e um ou mais agente antivirais adicionais, tanto o composto quanto o agente adicional deveriam estar presentes em níveis de dosagem dentre cerca de 10 a 100%, e mais preferivelmente dentre cerca de 10 e 80% da dosagem normalmente administrada em um regime de monoterapia. No caso de uma interação sinérgica entre o composto da invenção e o agente anti-viral adicional ou agentes, a dosagem de quaisquer ou todos os agentes ativos na combinação pode ser reduzida comparada à dosagem normalmente administrada em um regime de monoterapia.

Agentes anti-virais considerados para uso em tal terapia de combinação incluem agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para inibir a formação e/ou replicação de um vírus em um mamífero, incluindo porém não limitados aos agentes que interferem com mecanismos hospedeiros ou virais necessários para a formação e/ou replicação de um vírus em um mamífero. Tais agentes podem ser selecionados a partir de outro agente anti-HCV; um inibidor de HIV; um inibidor de HAV; e um inibidor de HBV.

Outros agentes anti-HCV incluem aqueles agentes que são eficazes para diminuir ou prevenir o progresso da doença ou sintomas relacionados a hepatite C. Tais agentes incluem, porém, não são limitados a agentes imunomoduladores, inibidores de NS3 protease de HCV, outros inibidores de HCV polimerase, inibidores de outro alvo no ciclo de vida de HCV e outros agentes anti-HCV, incluindo porém não limitados à ribavirina, amantadina, levovirina e viremida.

Agentes imunomoduladores incluem aqueles agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para realçar ou potencializar a resposta do sistema imune em um mamífero. Agentes imunomoduladores incluem, porém, não são limitados a, inibidores de inosina monofosfato desidrogenase tal como VX-497 (merimepodibe, Vertex Pharmaceuticals), interferonas de classe I, interferonas de classe II, interferonas de consenso, interferonas de asialo, interferonas peguilladas e interferonas conjugadas, incluindo, porém, não limitadas à interferonas conjugadas com outras

proteínas incluindo, porém, não limitadas à albumina humana. Interferonas de classe I são um grupo de interferonas que ligam-se ao receptor I, incluindo igualmente interferonas de classe I produzidas naturalmente e sinteticamente, enquanto as interferonas de classe II ligam-se todas ao receptor tipo

- 5 II. Exemplos de interferonas de classe I incluem, porém não são limitadas a, α -, β -, δ -, ω -, e τ -interferonas, enquanto exemplos de interferonas de classe II incluem, porém não são limitadas a, γ -interferonas.

Inibidores de NS3 protease de HCV incluem agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para inibir a função de NS3 protease de HCV em um mamífero. Inibidores de NS3 protease de HCV incluem, porém

10 não são limitados àqueles compostos descritos em WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 2004/030670, WO 2004/037855, WO 2004/039833, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996, WO

15 2005/028501, WO 2005/070955, WO 2006/000085 (todos por Boehringer Ingelheim), WO 02/060926, WO 03/053349, WO 03/099274, WO 03/099316, WO 2004/032827, WO 2004/043339, WO 2004/094452, WO 2005/046712, WO 2005/051410, WO 2005/054430 (todos por BMS), WO 2004/072243, WO 2004/093798, WO 2004/113365, WO 2005/010029 (todos por Enanta),

20 WO 2005/037214 (Intermune), WO 01/771113, WO 01/81325, WO 02/08187, WO 02/08198, WO 02/08244, WO 02/08256, WO 02/48172, WO 03/062228, WO 03/062265, WO 2005/021584, WO 2005/030796, WO 2005/058821, WO 2005/051980, WO 2005/085197, WO 2005/085242, WO 2005/085275, WO 2005/087721, WO 2005/087725, WO 2005/087730, WO 2005/087731, WO

25 2005/107745 e WO 2005/113581 (todos por Schering); e os candidatos VX 950 e SCH-503034.

Inibidores de HCV polimerase incluem agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para inibir a função de uma HCV polimerase. Tais inibidores incluem, porém não são limitados a, inibidores de não nucleosídeo e nucleosídeo de NS5B polimerase de HCV. Exemplos de inibidores

30 de HCV polimerase incluem porém não são limitados àqueles compostos descritos em : WO 02/04425, WO 03/007945, WO 03/010140, WO

03/010141, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2005/080388 (todos por Boehringer Ingelheim), WO 01/47883 (Japan Tobacco), WO 03/000254 (Japan Tobacco), WO 03/026587 (BMS), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 2004/087714 (IRBM), WO 2005/012288 (Genelabs), WO 2005/014543 (Japan Tobacco), WO 2005/049622 (Japan Tobacco), e WO 2005/121132 (Shionogi), e os candidatos HCV 796 (ViroPharma/Wieth), R-1626 e R-1656 (Roche), XTL-2125 (XTL), VCH-759 (Virochem) e NM 283 (Idenix/Novartis).

Inibidores de outro alvo no ciclo de vida de HCV incluem agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para inibir a formação e/ou replicação de HCV diferente da inibição da função do NS3 protease de HCV ou HCV polimerase. Tais agentes podem interferir com mecanismos virais de HCV ou hospedeiro necessários para a formação e/ou replicação de HCV. Inibidores de outro alvo no ciclo de vida de HCV incluem, porém não são limitados a, inibidores de entrada, agentes que inibem um alvo selecionado a partir de uma helicase, uma NS2/3 protease e um sítio de entrada de ribossoma interno (IRES) e agentes que interferem com a função de outros alvos virais incluindo porém não limitados a uma proteína de NS5A e uma proteína de NS4B.

Pode ocorrer que um paciente pode ser co-infectado com vírus da hepatite C e um ou mais outros vírus, incluindo porém não limitados ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite A (HAV) e vírus da hepatite B (HBV). Desse modo da mesma forma considerado é a terapia de combinação para tratar tais co-infecções co-administrando-se um composto de acordo com a presente invenção com pelo menos um dentre um inibidor de HIV, um inibidor de HAV e um inibidor de HBV.

Inibidores de HIV incluem agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para inibir a formação e/ou replicação de HIV. Estes incluem, porém, não estão limitados a, agentes que interferem com mecanismos hospedeiros ou virais necessários para a formação e/ou replicação de HIV em um mamífero. Inibidores de HIV incluem, porém não estão limitados a:

- NRTIs (inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo ou nucleotídeo; incluindo porém não limitados à zidovudina, didanosina, zal-

- citabina, estavudina, lamivudina, entricitabina, abacavir, e tenofovir);
- NNRTIs (inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo; incluindo porém não limitados à, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, etravirina, rilpivirina e BILR 355);
- 5 • inibidores de protease (incluindo, porém, não limitados a ritonavir, tipranavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, lopinavir, VX-385 e TMC-114);
- inibidores de entrada incluindo, porém, não limitados a antagonistas de CCR5 (incluindo, porém, não limitados a maraviroco (UK-427,857) e TAK-652), antagonistas de CXCR4 (incluindo, porém, não limitados a AMD-11070), inibidores de fusão (incluindo, porém, não limitados à enfuvirtida (T-20)) e outros (incluindo porém não limitados a BMS-488043);
- 10 • inibidores de integrase (incluindo, porém, não limitados a MK-0518, c-1605, BMS-538158 e GS 9137);
- 15 • Inibidores de TAT;
- inibidores de maturação (incluindo, porém, não limitados a PA-457);
- e
- agentes imunomoduladores (incluindo, porém, não limitados a levamisol).
- 20

Inibidores de HAV incluem agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para inibir a formação e/ou replicação de HAV. Estes incluem, porém, não estão limitados aos agentes que interferem com mecanismos hospedeiros ou virais necessários para a formação e/ou replicação de HAV em um mamífero. Inibidores de HAV incluem, porém, não são limitados às vacinas de Hepatite A.

25

Inibidores de HBV incluem agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para inibir a formação e/ou replicação de HBV em um mamífero. Estes incluem, porém, não estão limitados aos agentes que interferem com mecanismos hospedeiros ou virais necessários para a formação e/ou replicação de HBV em um mamífero. Inibidores de HBV incluem, porém, não estão limitados aos agentes que inibem o DNA polimerase viral de

30

HBV e vacinas de HBV.

Portanto, de acordo com uma modalidade, a composição farmacêutica desta invenção compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz adicional de um ou mais agentes anti-virais.

- 5 Uma outra modalidade adicional fornece a composição farmacêutica desta invenção em que o um ou mais agentes anti-virais compreende(m) pelo menos um outro agente anti-HCV.

- De acordo com uma modalidade mais específica da composição farmacêutica desta invenção, o pelo menos um outro agente anti-HCV com-
10 preende um agente imunomodulador.

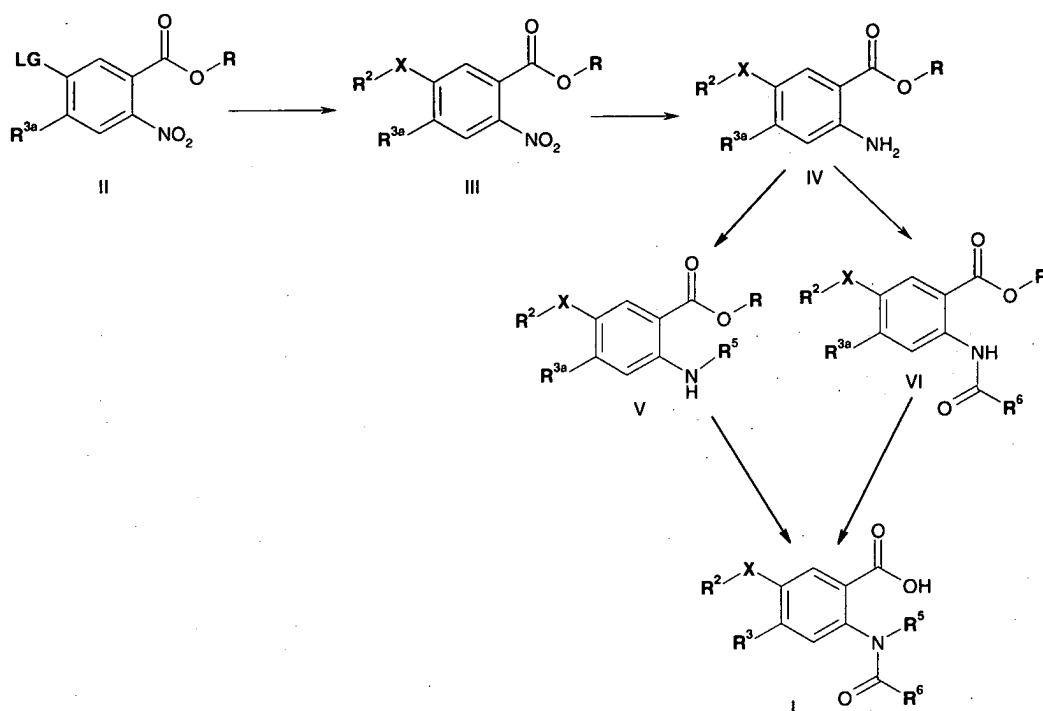
De acordo com outra modalidade mais específica da composição farmacêutica desta invenção, o pelo menos um outro agente anti-HCV compreende pelo menos um outro inibidor de HCV polimerase.

- De acordo com ainda outra modalidade mais específica da com-
15 posição farmacêutica desta invenção, o pelo menos um outro agente anti-HCV compreende pelo menos um inibidor de NS3 protease de HCV.

- De acordo com ainda outra modalidade mais específica da com-
posição farmacêutica desta invenção, o pelo menos um outro agente anti-
HCV compreende pelo menos um inibidor de outro alvo no ciclo de vida de
20 HCV.

METODOLOGIA E SÍNTESE

- A síntese dos compostos da fórmula (I) de acordo com esta invenção é convenientemente realizada seguindo o procedimento geral esboçado no Esquema 1 abaixo em que R^2 , X , R^3 , R^5 e R^6 são como definido a-
25 qui. Outra instrução é fornecida a alguém versado na técnica pelos exemplos específicos mencionados aqui abaixo.

Esquema 1:

- Intermediários da fórmula (II) em que R^{3a} é R^3 como definido aqui ou é um grupo precursor transformável em R^3 como definido aqui, R é um grupo protetor de éster, tal como metila ou etila, e LG é um grupo de saída tal como F ou Cl, são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos exemplos abaixo. Ficará evidente por alguém versado na técnica que quando o grupo R^{3a} for um grupo precursor, pode ser transformado em R^3 como definido aqui em qualquer estágio intermediário quimicamente conveniente no esquema antes da formação dos compostos da fórmula (I), por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos exemplos abaixo.

- Reação de intermediários (II) com reagentes da fórmula R^2X-H , em que R^2 e X são como definidos aqui, sob condições de reação de $SNAr$ bem conhecidas por aqueles versados na técnica, fornece intermediários da fórmula (III). Alguém versado na técnica apreciará que grupos R^2 dos compostos de acordo com a invenção diferem-se em seus padrões de substituição e que é considerado que um grupo R^2 pode ser transformado em outro grupo R^2 por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como menciona-

do nos exemplos abaixo, em qualquer estágio intermediário quimicamente conveniente no esquema.

O grupo nitro de intermediários (III) é reduzido a um grupo amino sob condições bem conhecidas para fornecer intermediários da fórmula (IV), ou seus sais com ácidos tal como ácido clorídrico. O grupo R^5 pode ser adicionado ao grupo amino de intermediários da fórmula (IV) por uma reação de aminação redutiva com um aldeído ou cetona adequadamente substituído ou derivado adequado deste, seguido por tratamento com triacetoxiboroidreto de sódio, de acordo com Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849, para fornecer intermediários da fórmula (V). Derivados adequados de aldeídos e cetonas são bem conhecidos na técnica e incluem, porém, não são limitados a, éteres de enol e similares. Os aldeídos, cetonas, ou derivados adequados destes são comercialmente disponíveis ou obteníveis por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos exemplos abaixo. Intermediários (V) são acilados com agentes de acilação apropriados, que são comercialmente disponíveis ou obteníveis por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos exemplos abaixo. O grupo protetor éster R é, em seguida, hidrolisado, por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos exemplos abaixo, para fornecer o compostos da fórmula (I).

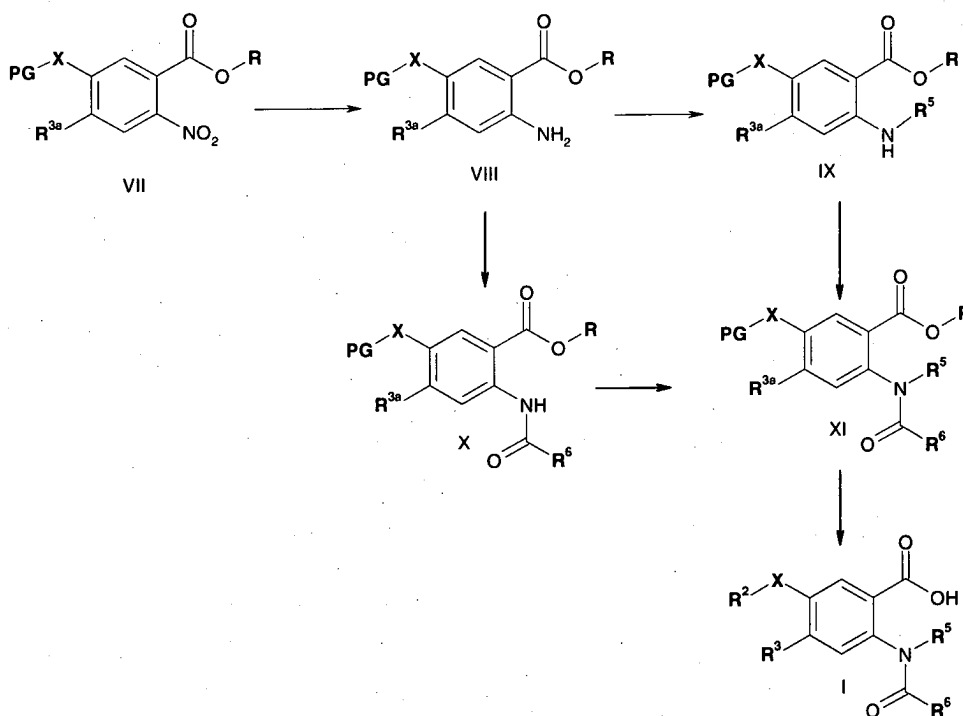
Alternativamente, o grupo amino de intermediários da fórmula (IV) pode ser acilado como previamente descrito para fornecer intermediários da fórmula (VI). Alquilação do átomo de nitrogênio de amida de intermediários da fórmula (VI), por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos exemplos abaixo, seguido por hidrólise do grupo protetor éster previamente como descrito, fornece compostos da fórmula (I).

Alguém versado na técnica apreciará que grupos R^5 e R^6 dos compostos de acordo com a invenção diferem-se em seus padrões de substituição e que é considerado que um grupo R^5 pode ser transformado em outro grupo R^5 , ou que um grupo R^6 pode ser transformado em outro grupo R^6 , por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos

exemplos abaixo, em qualquer estágio intermediário quimicamente conveniente no esquema.

- Alternativamente, a preparação dos compostos da fórmula (I) pode ser realizada pelo procedimento esboçado no Esquema 2 abaixo, em que R^2 , X , R^3 , R^5 e R^6 são como definidos aqui, R é um grupo protetor éster tal como metila ou etila e PG é um grupo protetor adequado para a funcionalidade de XH , bem conhecida por alguém versado na técnica, incluindo porém não limitada a um grupo benzila.

Esquema 2:



- Intermediários da fórmula VII são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos exemplos abaixo. Redução do grupo nitro para o grupo amino e introdução dos grupos R^5 e $-C(=O)R^6$ são obtidas como descrito acima para produzir intermediários da fórmula (XI). Os intermediários da fórmula (XI) são transformados em compostos da fórmula (I) desprotegendo-se o grupo XH por procedimentos bem conhecidos na técnica ou como mencionado nos exemplos abaixo, acoplando-se o tiol ou fenol livre resultante a um reagente da fórmula R^2-LG em que LG é um grupo de saída tal como F ou Cl , utilizando-se procedimentos bem conhecidos na técnica ou como

5 mencionado nos exemplos abaixo, e desprotegendo-se o éster através de hidrólise como previamente descrito.

EXEMPLOS

Outras características da presente invenção tornarão evidentes a partir dos seguintes exemplos não limitantes que ilustram, por meio de exemplo, os princípios da invenção. Como é bem conhecido por uma pessoa versada na técnica, reações são realizadas em uma atmosfera inerte (incluindo, porém, não limitada a nitrogênio ou argônio) onde necessário para proteger componentes de reação do ar ou umidade. Temperaturas são determinadas em graus Celsius (°C). Porcentagens de solução e relações expressam uma relação de volume para volume, a menos que de outra maneira declarado. Cromatografia *flash* é realizada em sílica gel (SiO₂) de acordo com o procedimento de W.C. Still e outro, J. Org. Chem., (1978), 43, 2923. Análises de espectro de massa são registradas utilizando-se espectrometria de massa por eletrovaporização. HPLC analítica é realizada sob condições padrão utilizando-se uma coluna de fase reversa Combiscreen ODS AQ C18, YMC, 50 x 4,6 mm i.d., 5 µM, 120 Å em 220 nM, eluição com um gradiente linear como descrito na seguinte tabela (Solvente A é 0,06% de TFA em H₂O; solvente B é 0,06% de TFA em CH₃CN):

Tempo (min)	Fluxo (mL/min)	Solvente A (%)	B solvente (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5
6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

20 Abreviações ou símbolos utilizados aqui incluem:

Ac:	acetila;
AcCl:	cloreto de acetila;
AcOH:	ácido acético;
Ac ₂ O:	anidrido acético;
25 BINAP:	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila;
Bn:	benzila (fenilmetila);
BnBr:	brometo de benzila;

	BOC ou Boc:	<i>tert</i> -butiloxicarbonila;
	Bu:	butila;
	DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
	DCM:	diclorometano;
5	DMAP:	4-dimetilaminopiridina;
	DME:	dimetoxietano;
	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
	DMSO:	dimetilsulfóxido;
	EC ₅₀ :	50% de concentração eficaz;
10	EEDQ:	2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-diidroquinolina;
	Et:	etila;
	Et ₃ N:	triethylamina;
	Et ₂ O:	diethyl éter;
	EtOAc:	acetato de etila;
15	EtOH:	etanol;
	HPLC:	cromatografia líquida de alto desempenho;
	IC ₅₀ :	50% de concentração inibidora;
	ⁱ Pr ou <i>i</i> -Pr:	1-metiletila (<i>iso</i> -propila)
	Me:	metila;
20	MeCN:	acetonitrilo;
	Mel:	iodometano;
	MeOH:	metanol;
	MS:	espectrometria de massa
25	(MALDI-TOF:	Tempo de Ionização de Desabsorção a Laser Assis- tida por Matriz de Trajetória,
	FAB:	Bombardeio de Átomo Rápido);
	NIS:	N-iodossucinamida;
	NMR:	espectroscopia de ressonância magnética nuclear;
	Ph:	fenila;
30	PG:	grupo protetor;
	Pr:	propila;
	RT:	temperatura ambiente (cerca de 18°C a 25°C);

TBTU: tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio;

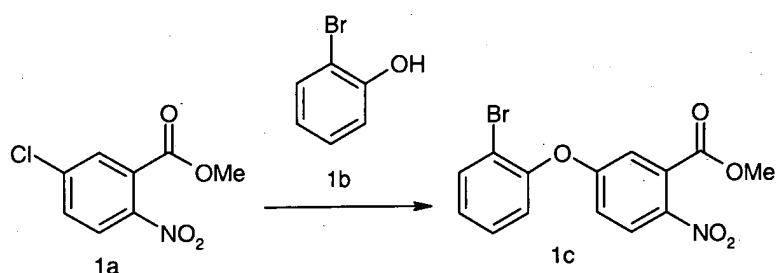
tert-butila ou *t*-butila: 1,1-dimetiletila;

TFA: ácido trifluoroacético;

5 THF: tetraidrofurano;

TLC: cromatografia de camada fina.

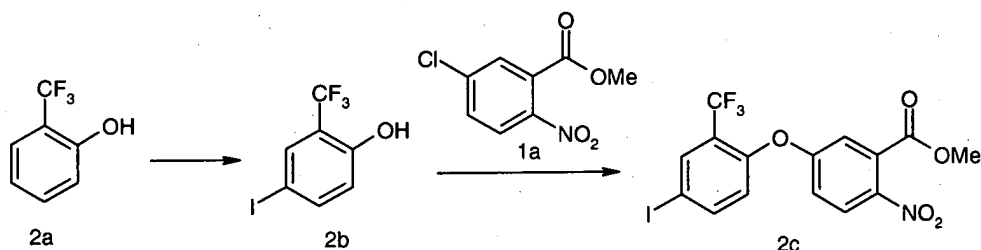
EXEMPLO 1



Uma mistura de 5-cloro-2-nitrobenzoato de metila **1a** (2,27 g, 10,5 mmols), K_2CO_3 (2,19 g, 15,8 mmols) e 2-bromofenol **1b** (1,83 mL, 15,8 mmols) em DMSO seco (30 mL) é aquecida a 80°C. Depois de agitar durante a noite a 80°C, a mistura é diluída em EtOAc e lavada com água e salmoura. A fase orgânica é secada com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (EtOAc/Hex) proporciona diariléter **1c**.

15 Outros intermediários da fórmula (III) em que **X** é O e **R**^{3a} é H são preparados utilizando-se o procedimento do Exemplo 1 substituindo-se 2-bromofenol com outros fenóis apropriadamente substituídos.

EXEMPLO 2

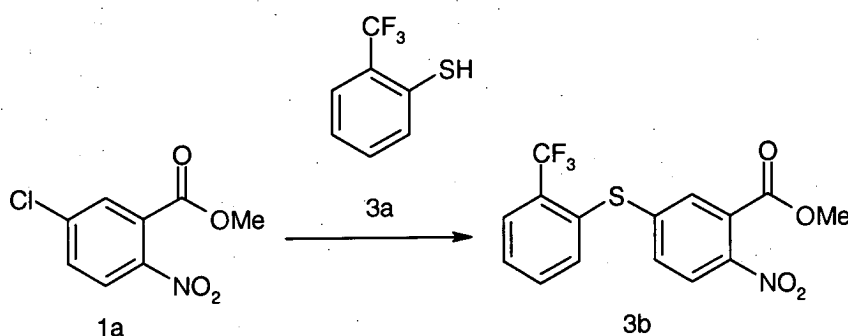


20 Ao 2-trifluorometilfenol **2a** (5,04 g, 31,1 mmols) em DMF (50 mL) é adicionado NIS (7,0 g, 31,1 mmols). A mistura de reação é agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida, vertida em 700 mL de água. A mistura é extraída três vezes com EtOAc e os extratos orgânicos combi-

nados são sucessivamente lavados com 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso, água (3X) e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (EtOAc/Hex) proporciona iodeto **2b**.

- 5 Uma mistura de 5-cloro-2-nitrobenzoato de metila **1a** (Exemplo 1) (750 mg, 3,5 mmols), K_2CO_3 (720 mg, 5,2 mmols) e fenol **2b** (1,0 g, 3,5 mmols) em DMSO seco (8 mL) é aquecida a 95°C . A mistura é permitida agitar 7,5 horas a 95°C , em seguida em temperatura ambiente durante a noite, em seguida é adicionada a NH_4Cl aquoso saturado. A mistura é extra-
- 10 ida três vezes com EtOAc e os extratos orgânicos combinados são lavados com água e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (8% de EtOAc/Hex) proporciona diariléter **2c**.

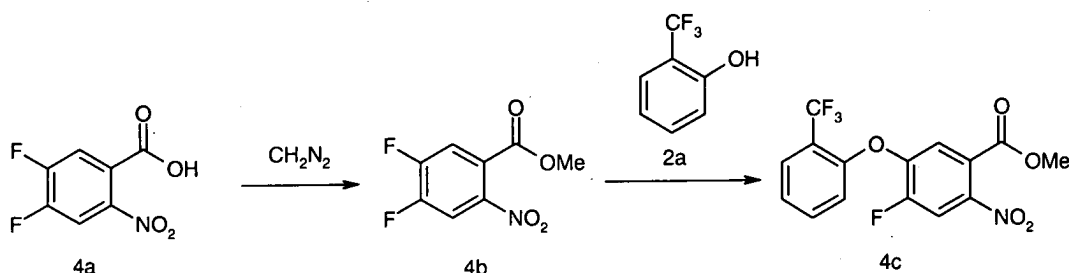
EXEMPLO 3



- 15 Uma mistura de 5-cloro-2-nitrobenzoato de metila **1a** (Exemplo 1) (1,08 g, 5,0 mmols), K_2CO_3 (0,90 g, 6,5 mmols) e 2-trifluorometiltiofenol **3a** (1,07 g, 6,0 mmols) em DMSO seco (10 mL) é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura é diluída com EtOAc e lavada com 1N de HCl, água, 1N de NaOH e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO_4 ,
- 20 filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (EtOAc/Hex) proporciona diariltioéter **3b**.

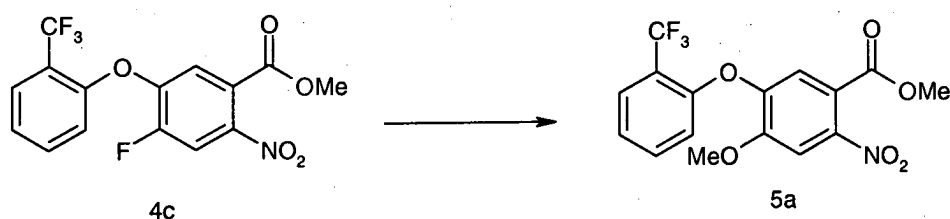
Outros intermediários da fórmula (III) em que **X** é S e R^{3a} é H podem ser preparados utilizando-se os procedimentos do Exemplo 3 substituindo-se 2-trifluorometiltiofenol com tiofenóis apropriadamente substituí-

25 dos.

EXEMPLO 4

Excesso de uma solução de CH_2N_2 em Et_2O (100 mL) é adicionado a uma mistura de ácido **4a** (2,0 g, 10 mmols), MeOH (15 mL) e EtOAc (50 mL) a 0°C . A mistura é permitida agitar durante 10 minutos, em seguida, concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o éster **4b**.

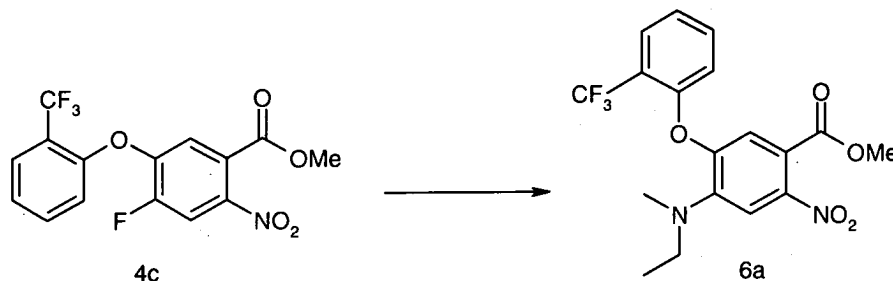
2-Trifluorometilfenol **2a** (Exemplo 2) (973 mg, 6,0 mmols) é adicionado a uma mistura de K_2CO_3 (967 mg, 7,0 mmols) e DMSO anidroso (10 mL) e a mistura é aquecida a 65°C durante 30 minutos. A esta mistura é adicionada uma mistura de éster **4b** (1,1 g, 5,0 mmols) e DMSO (4 mL) e o aquecimento é continuado a 65°C durante 1 hora. A mistura é resfriada em temperatura ambiente, diluída com EtOAc (60 mL) e Et_2O (30 mL), e lavada com 1N de HCl, água, 1N de NaOH e salmoura. O extrato orgânico é secado (MgSO_4) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* (10% de EtOAc/hexano) para proporcionar o composto **4c**.

EXEMPLO 5

Em uma solução do fluoroareno **4c** (Exemplo 4) (0,36 g, 1,0 mmol) em DMSO (5 mL) em um tubo selado com tampa de rosca é adicionado NaOCH_3 (1M de solução em MeOH, 1,5 mL, 1,5 mmol). A mistura é aquecida a 65°C e agitada durante a noite, em seguida, permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura é diluída com EtOAc e lavada com 1N de HCl aquoso, água e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO_4 , filtra-

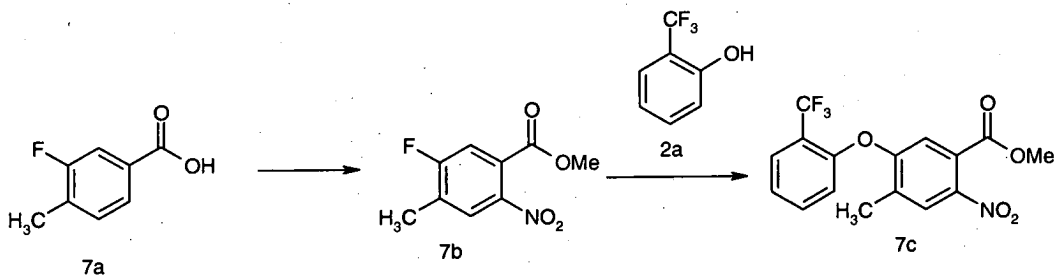
da e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (EtOAc/Hex) proporciona o composto **5a**.

EXEMPLO 6



Em uma solução do fluoroareno **4c** (Exemplo 4) (0,27 g, 0,8 mmol) em DMSO (5 mL) em um tubo selado com tampa de rosca é adicionado $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ (0,11 mL, 1,1 mmol). A mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida, é diluída com EtOAc e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado, água e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (EtOAc/Hex) proporciona **6a**.

EXEMPLO 7



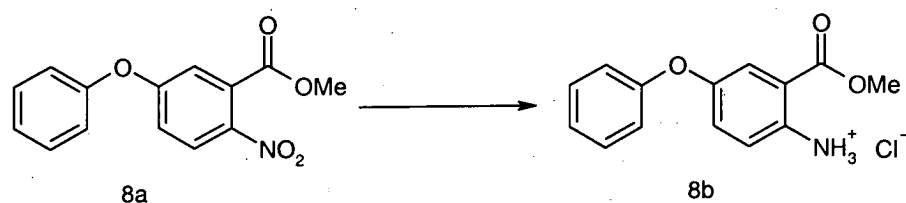
Ao ácido 3-fluoro-4-metilbenzóico **7a** (0,55 g, 3,6 mmols) em H_2SO_4 concentrado (3 mL) a 0°C é adicionado KNO_3 (0,36 g, 3,6 mmols). A mistura é agitada a 0°C durante 30 minutos, em seguida, vertida em MeOH (15 mL). A mistura é refluxada durante 24 horas, em seguida, permitida resfriar em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em EtOAc e sucessivamente lavado com água (2X), NaHCO_3 aquoso saturado, água (2X) e salmoura. A fase orgânica é secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o nitroareno **7b**.

Composto **7b** é permitido reagir com 2-trifluorometilfenol **2a** (E-

xemplo 2) utilizando o método descrito no Exemplo 1, para produzir o composto **7c**.

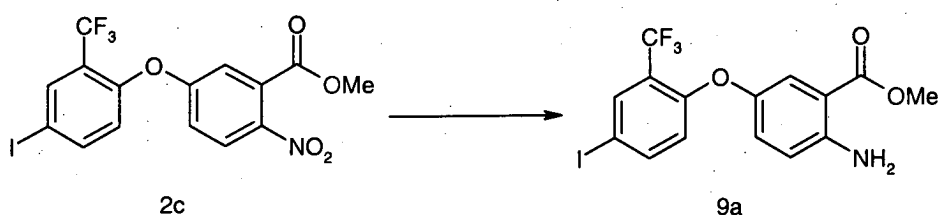
Intermediários da fórmula (III) em que R^{3a} é Br são preparados utilizando-se o método do Exemplo 7, porém, substituindo ácido 3-fluoro-4-metilbenzóico **7a** com ácido 4-bromo-3-fluorobenzóico.

EXEMPLO 8

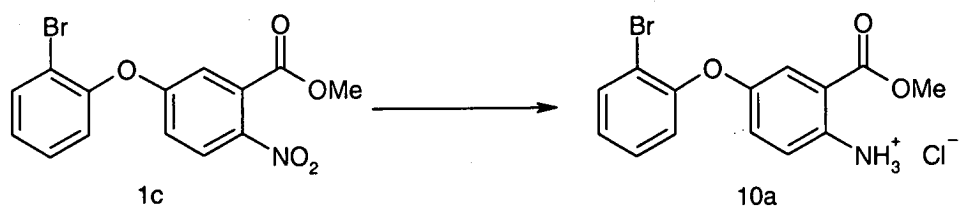


Nitroareno **8a** (preparado a partir de fenol e composto **1a** utilizando o método do Exemplo 1) (1,26 g, 4,6 mmols) é combinado com 10% de paládio em carbono (0,1 g) em metanol (20 mL). A mistura é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 1 hora, em seguida, filtrada através de uma almofada de CeliteTM. A solução é concentrada sob pressão reduzida, em seguida, é dissolvida em Et₂O (35 mL). Cloreto de hidrogênio em Et₂O (1 N, 15 mL, 15 mmols) é adicionado lentamente. Filtração do sólido resultante fornece o intermediário **8b**.

EXEMPLO 9



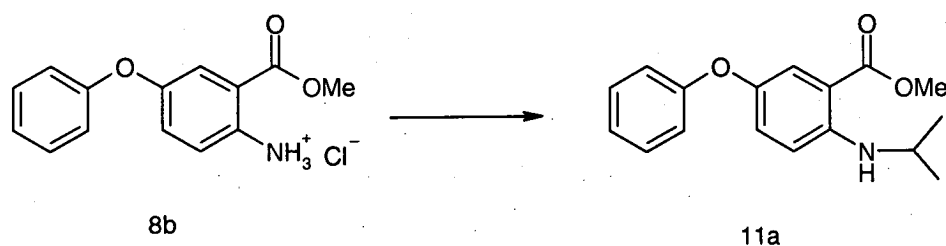
Em uma mistura de nitroareno **2c** (Exemplo 2) (0,88 g, 1,9 mmol) em metanol (140 mL) é adicionado SnCl₂·2H₂O (4,25 g, 18,8 mmols) e a mistura é aquecida em refluxo durante 2 horas. Depois da concentração, o resíduo é absorvido em EtOAc e vertido em NH₄Cl aquoso saturado. A camada aquosa é extraída mais duas vezes com EtOAc e os extratos orgânicos combinados são filtrados através de uma almofada curta de sílica gel. Depois da concentração, o resíduo é purificado por cromatografia *flash* (15% de EtOAc-hexano) para proporcionar a anilina **9a** desejada.

EXEMPLO 10

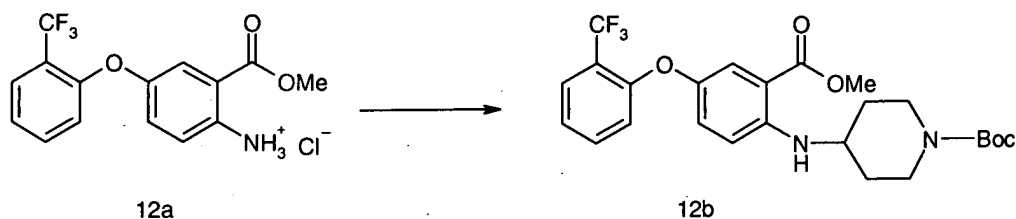
Em uma mistura de nitroareno **1c** (Exemplo 1) (1,26 g, 3,6 mmols) e etanol (15 mL) é adicionado NH_4Cl aquoso saturado (2 mL), água (2 mL) e pó de Fe (0,60 g, 10,8 mmols) e a mistura é agitada 4 horas a 80°C .

- 5 A mistura é diluída em EtOAc e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura e a fase orgânica combinada é secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em Et_2O e tratado com 1N de HCl em Et_2O (5,4 mL, 5,39 mmols) para fornecer o sal de cloridrato **10a** que é recuperado por filtração.

- 10 Outros intermediários da fórmula (IV) são preparados a partir dos intermediários apropriados da fórmula (III) utilizando os procedimentos dos Exemplos 8, 9 e/ou 10.

EXEMPLO 11

- Composto **8b** (Exemplo 8) (663 mg, 2,4 mmols) é suspenso em CH_2Cl_2 (15 mL) e 2-metoxipropeno (908 μL , 9,5 mmol) é adicionado, seguido por $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,0 g, 4,7 mmols). A mistura de reação é permitida agitar durante a noite em temperatura ambiente, em seguida, diluída com EtOAc e lavada com NaHCO_3 e salmoura. A fase orgânica é secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* (5% de EtOAc/hexano) para produzir composto **11a**.
- 20

EXEMPLO 12

Composto **12a** (preparado a partir de 2-trifluorometilfenol **2a** utilizando os métodos dos Exemplos 1 e 8) (278 mg, 0,80 mmol) é suspenso em CH_2Cl_2 anidro (6 mL) sob atmosfera de nitrogênio e 1-*tert*-butiloxicarbonil-4-piperidona (319 mg, 1,60 mmol) é adicionado seguido por $\text{Ti}(\text{OMe})_4$ (275 mg, 4,60 mmols). A mistura é aquecida a 80°C durante 5 horas, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (339 mg, 1,60 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida durante a noite a 80°C . A mistura é resfriada em temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com NaHCO_3 saturado, água e salmoura. O extrato orgânico é seco-

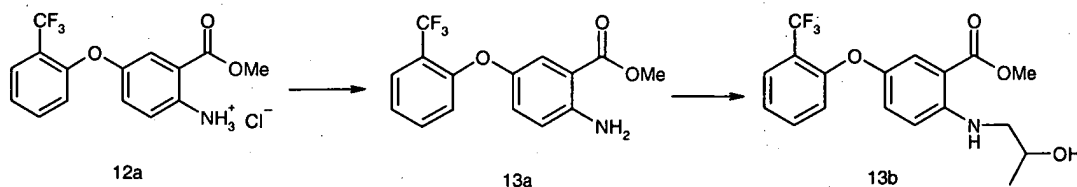
5

do em MgSO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* (25% de EtOAc/hexano) para fornecer o composto **12b**.

10

Outros intermediários da fórmula (V) são preparados a partir dos intermediários apropriados da fórmula (IV) utilizando-se os procedimentos dos Exemplos 11 e/ou 12 e aldeídos, cetonas apropriados ou derivados adequados destes.

15

EXEMPLO 13

Em uma solução do composto **12a** (Exemplo 12) (300 mg, 0,86 mmol) em EtOAc (50 mL) é adicionado NaHCO_3 aquoso saturado (6,0 mL). As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com água e salmoura, em seguida, secada (MgSO_4) e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto **13a**.

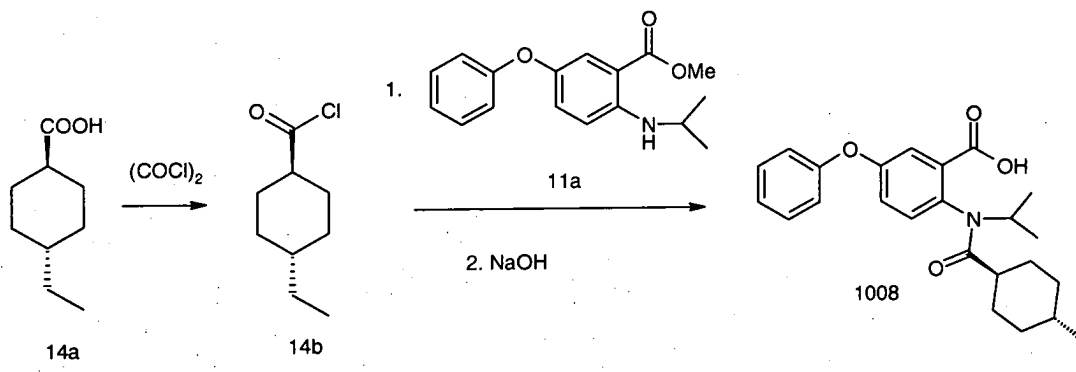
20

O procedimento utilizado na segunda etapa é adaptado a partir de: Chandrasekhar, S.; RamaChandar, T.; Jaya Prakash, S *Synthesis* **2000**,

1817. Composto **13a** (0,052 g, 0,17 mmol) é combinado com CH_2Cl_2 anidro-
so (6 mL), óxido de propileno (0,058 mL, 0,84 mmol), sílica gel (0,01 g) e
 TaCl_5 (0,063 g, 0,18 mmol). A mistura é agitada em temperatura ambiente
durante 60 horas, em seguida, filtrada através de CeliteTM, diluída com EtO-
Ac e lavada com 1N de HCl, água, NaHCO_3 saturado e salmoura. O extrato
orgânico é secado em MgSO_4 e concentrado sob pressão reduzida para for-
necer o composto **13b**.

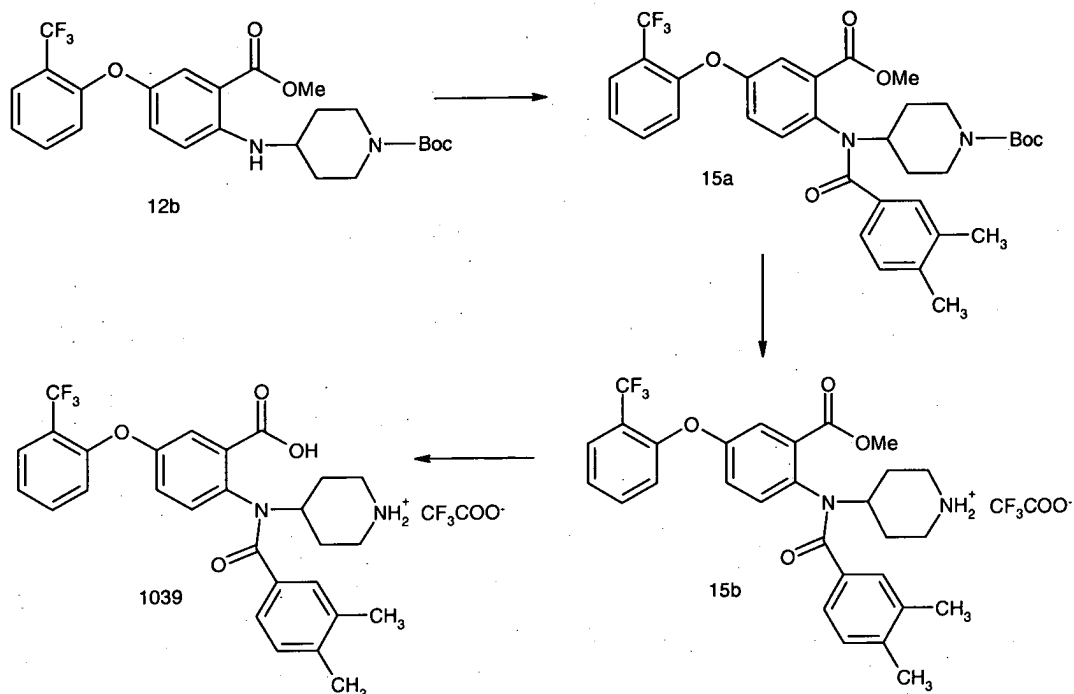
EXEMPLO 14

Preparação do Composto 1008 (Tabela 1):



10 Em uma mistura de ácido carboxílico **14a** (1,00 g, 6,4 mmols) e
 CH_2Cl_2 (10 mL) sob uma atmosfera de N_2 é adicionado cloreto de oxalila (2M
em CH_2Cl_2 , 6,4 mL, 12,87 mmols) seguido por uma gota de DMF. A solução
é agitada durante 3 horas em temperatura ambiente, em seguida concentra-
da sob pressão reduzida. O resíduo é diluído em pentanos (~2 mL) e filtrado.
15 A solução é concentrada, e o resíduo é diluído em pentanos e concentrados
para proporcionar cloreto ácido **14b**.

Cloreto ácido **14b** (87 mg, 0,5 mmol) é adicionado a uma solu-
ção de anilina **11a** (Exemplo 11) (0,03 g, 0,1 mmol) em piridina (0,5 mL). A
mistura é aquecida a 60°C e agitada durante a noite. Hidróxido de sódio a-
quoso (10N, 0,15 mL, 1,5 mmol) e água (0,15 mL) são adicionados e a agi-
tação é continuada durante a noite a 50°C . A mistura é diluída em EtOAc e
lavada com 1N de HCl aquoso e salmoura e a fase orgânica é secada com
 MgSO_4 , é filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvi-
do em DMSO e purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto
25 **1008** (Tabela 1).

EXEMPLO 15**Preparação do Composto 1039 (Tabela 1):**

Em uma solução do composto **12b** (Exemplo 12) (100 mg, 0,20 mmol) em piridina anidrosa (6 mL) é adicionado cloreto de 3,4-dimetilbenzoíla (50,6 mg, 0,30 mmol) e DMAP (35 mg, 0,29 mmol). A mistura de reação é agitada durante a noite a 60°C, em seguida, resfriada em temperatura ambiente e diluída com EtOAc (50 mL). A mistura é lavada seqüencialmente com 1N de HCl, água, 1N de NaOH, água e salmoura, em seguida, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* para fornecer o composto **15a**.

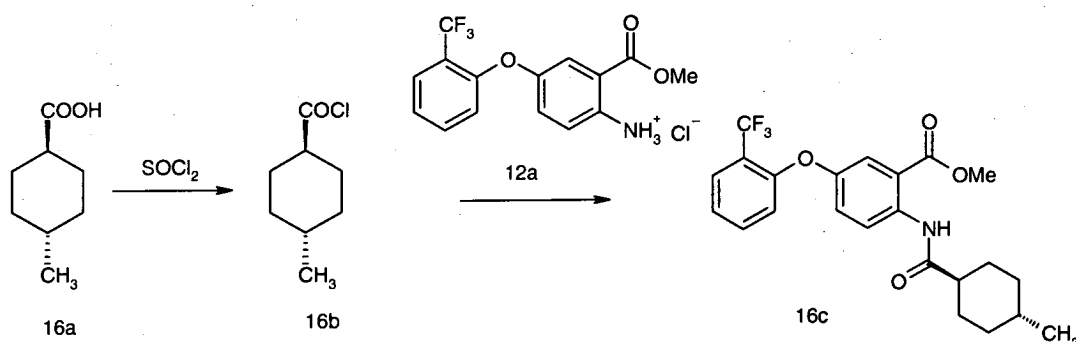
Ácido trifluoroacético (0,5 mL) é adicionado a uma mistura do composto **15a** (64 mg, 0,1 mmol) e CH₂Cl₂ (0,5 mL) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Concentração sob pressão reduzida proporciona o composto **15b** como o sal de trifluoroacetato.

Em uma solução do composto **15b** (21,6 mg, 0,03 mmol) em THF (0,70 mL) e MeOH (0,30 mL) é adicionado 10N de NaOH (30 µL, 0,30 mmol) e a mistura é permitida agitar em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura é acidificada com TFA (28 µL, 0,36 mmol) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em DMSO e purificado por HPLC

preparativa para fornecer o composto **1039** (Tabela 1) como o sal de trifluoroacetato.

- Outros compostos da fórmula (I) são preparados a partir dos intermediários apropriados da fórmula (V) utilizando-se os procedimentos dos Exemplos 13 e/ou 14 e/ou a primeira e última etapas do Exemplo 15 e os agentes de acilação apropriados.

EXEMPLO 16



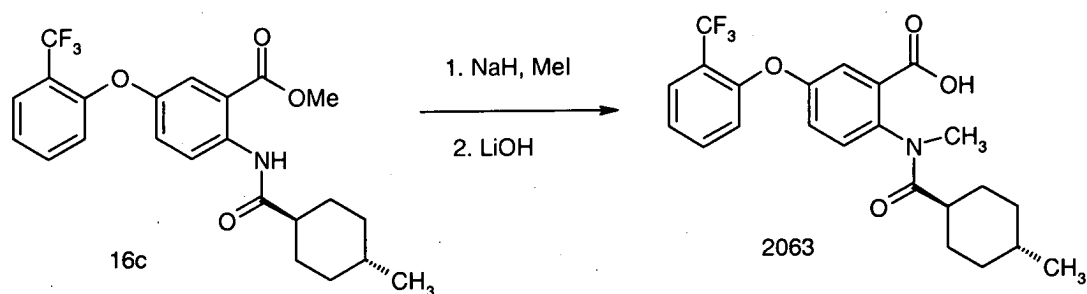
- Uma mistura de cloreto de tionila (7,7 mL, 105 mmols) e ácido **16a** (5,0 g, 35 mmols) é aquecido a 80°C durante 1 hora. Concentração da mistura sob pressão reduzida fornece cloreto ácido **16b**.

- Cloreto ácido **16b** (361 mg, 2,25 mmols) é adicionado lentamente a uma solução do composto **12a** (Exemplo 12) (521 mg, 1,50 mmol) em piridina anidrosa (10 mL) a 60°C e a mistura é agitada a 60°C durante 15 minutos. A mistura é resfriada em temperatura ambiente, diluída com EtOAc (75 mL) e lavada com 1N de HCl, água, 1N de NaOH, água e salmoura. A fase orgânica é secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto **16c**.

- Outros intermediários da fórmula (VI) são preparados a partir dos intermediários apropriados da fórmula (IV) utilizando os procedimentos do Exemplo 16 e os agentes de acilação apropriados.

EXEMPLO 17

Preparação do Composto 2063 (Tabela 2):

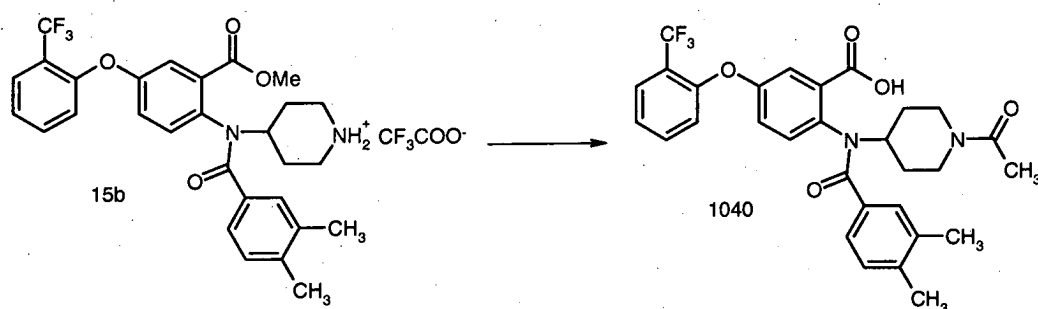


Em uma mistura do composto **16c** (Exemplo 16) (50 mg, 0,12 mmol) e DMF anidro (2,0 mL) é adicionado NaH (4,2 mg, 0,17 mmol) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. MeI (38 μ L, 0,58 mmol) é adicionado e a agitação é continuada durante 1,5 hora. À mistura é adicionado H₂O (0,5 mL), MeOH (1,0 mL) e 5N de LiOH (400 μ L) e agitação é continuada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura é acidificada com TFA, concentrada e purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2063** (Tabela 2).

Outros compostos da fórmula (I) são preparados a partir dos intermediários apropriados da fórmula (VI) utilizando os procedimentos do Exemplo 17 e agentes de alquilação apropriados. Quando o agente de alquilação for 2-bromoacetato de *tert*-butila, o éster de intermediário pode ser desprotegido por tratamento com um ácido, tal como ácido trifluoroacético, sob condições bem conhecidas.

15 EXEMPLO 18

Preparação do Composto 1040 (Tabela 1):

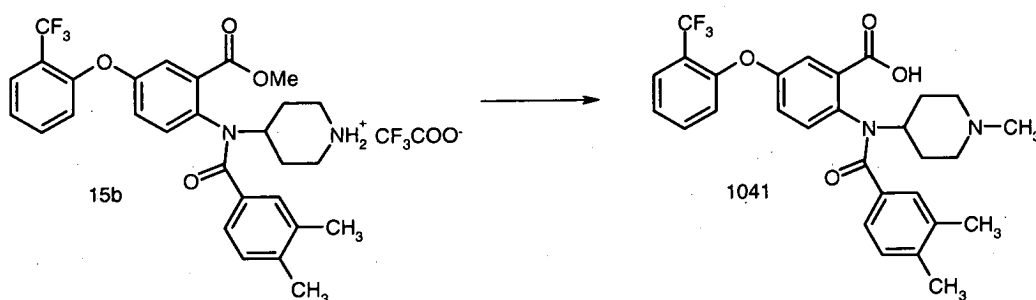


Em uma solução do composto **15b** (Exemplo 15) (27 mg, 0,04 mmol) em THF (0,7 mL) é adicionado Ac₂O (0,02 mL, 0,20 mmol), Et₃N (0,017 mL, 0,12 mmol) e DMAP (1 mg, cat.) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. NaOH aquoso (10N, 0,06 mL, 0,6 mmol) é adicionado e a mistura é agitada durante a noite. A mistura é acidificada com

TFA (0,062 mL, 0,8 mmol) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em DMSO (1 mL) e purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto **1040** (Tabela 1).

EXEMPLO 19

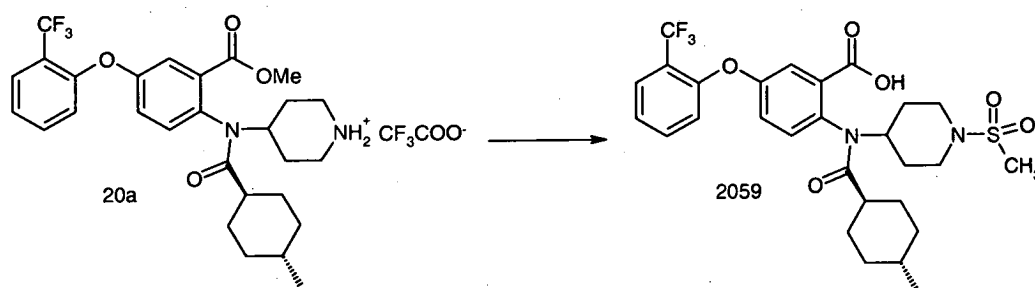
5 Preparação do Composto 1041 (Tabela 1):



Em uma solução do composto **15b** (0,036 g, 0,6 mmol) em EtOH (0,7 mL) é adicionado HCHO (37% de solução aquosa, 0,024 mL, 0,3 mmol), NaBH₃CN (0,023 g, 0,36 mmol) e AcOH (0,055 mL, 0,1 mmol). A mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida, diluída em EtOAc e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em THF/MeOH (4:1; 1 mL), NaOH aquoso (10N, 0,06 mL, 0,6 mmol) é adicionado e a solução é agitada 60 horas em temperatura ambiente. A reação é acidificada com TFA (0,055 mL, 0,7 mmol) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto **1041** (Tabela 1).

EXEMPLO 20

Preparação do Composto 2059 (Tabela 2):

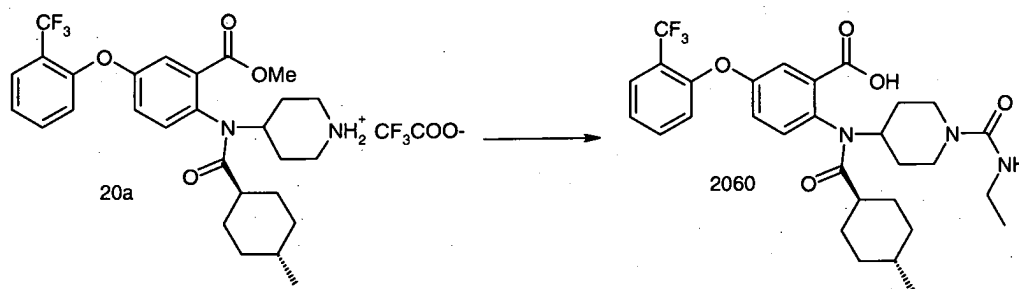


Em uma solução do composto **20a** (preparada a partir do composto **12b** (Exemplo 12) utilizando o método do Exemplo 15, porém, substi-

- tuindo cloreto de 3,4-dimetilbenzoíla com composto **16b** (Exemplo 16)) (30 mg, 0,05 mmol) em DMSO (2 mL) é adicionado $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,006 mL, 0,07 mmol) e Et_3N (0,067 mL, 0,46 mmol) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. LiOH aquoso (5N, 0,45 mL, 2,3 mmol) e Me-
- 5 OH (1 mL) são adicionados e a mistura é aquecida a 50°C e agitada durante 1 hora. O MeOH é removido sob pressão reduzida e a mistura é acidificada com TFA (0,23 mL, 3 mmols), filtrado e purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2059** (Tabela 2).

EXEMPLO 21

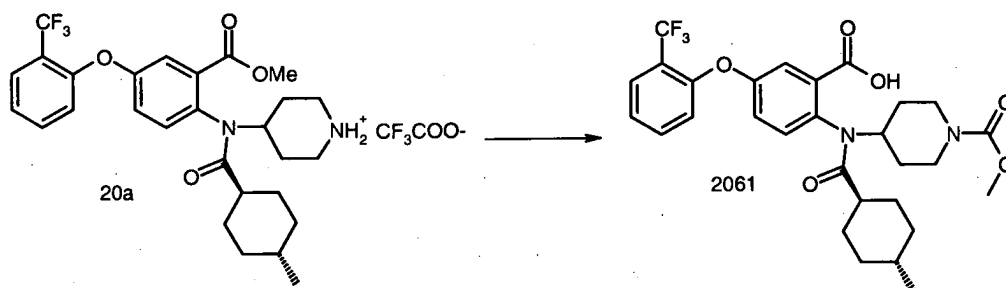
- 10 Preparação do Composto 2060 (Tabela 2):



- Em uma solução do composto **20a** (Exemplo 20) (30 mg, 0,05 mmol) em DMSO (2 mL) é adicionado Et-N=C=O (0,007 mL, 0,09 mmol) e Et_3N (0,067 mL, 0,46 mmol) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. LiOH aquoso (5N, 0,45 mL, 2,3 mmols) e MeOH (1 mL) são
- 15 adicionados e a mistura é aquecida a 50°C e agitada durante 1 hora. O MeOH é removido sob pressão reduzida e a mistura é acidificada com TFA (0,23 mL, 3 mmols), filtrada e purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2060** (Tabela 2).

EXEMPLO 22

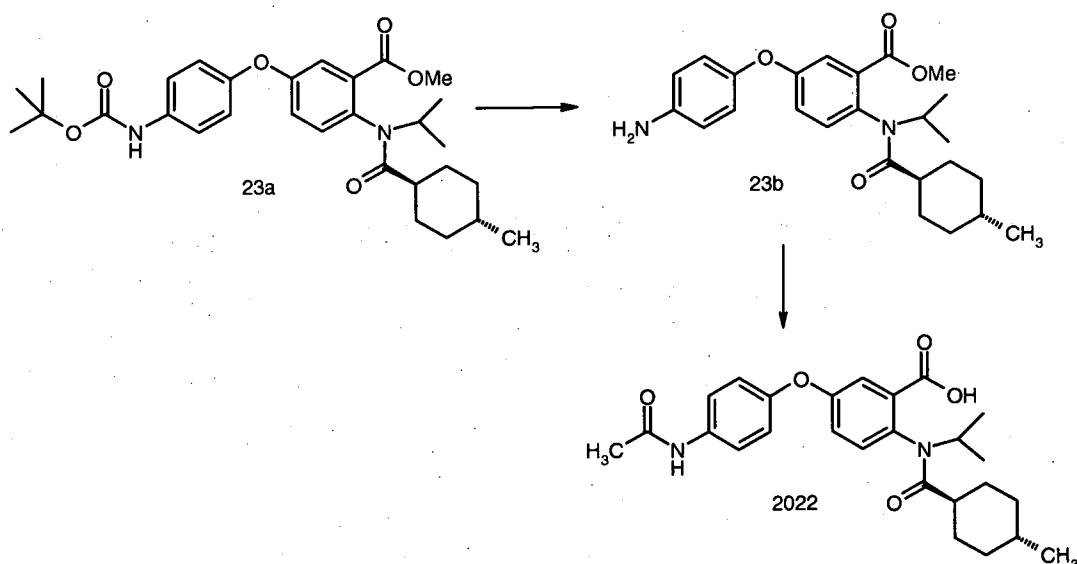
- 20 Preparação do Composto 2061 (Tabela 2):



Em uma solução do composto **20a** (Exemplo 20) (30 mg, 0,05 mmol) em DMSO (2 mL) é adicionado cloroformato de metila (0,013 mL, 0,16 mmol) e Et₃N (0,066 mL, 0,46 mmol) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. LiOH aquoso (5N, 0,45 mL, 2,3 mmols) e MeOH (1 mL) é adicionado e a mistura é aquecida a 55°C e agitada durante 2 horas. O MeOH é removido sob pressão reduzida e a mistura é acidificada com TFA (0,23 mL, 3 mmols), filtrada e purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2061** (Tabela 2).

EXEMPLO 23

10 Preparação do Composto 2022 (Tabela 2):



Composto **23a** é preparado utilizando-se o método do Exemplo 1, porém, substituindo 2-bromofenol com 4-aminofenol; protegendo o grupo amino do composto correspondente da fórmula (III) como um *tert*-butiloxicarbamato, por tratamento com Boc₂O e NaHCO₃ utilizando procedimentos bem conhecidos na técnica; e transformando o composto protegido da fórmula (III) no composto **23a** utilizando os procedimentos dos Exemplos 8, 11 e 14, porém, substituindo o composto **14b** com composto **16b**.

Em uma solução do composto **23a** (0,51 g, 0,97 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) é adicionado TFA (2 mL). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é triturado em Et₂O e o sólido é isolado por filtração proporcionando

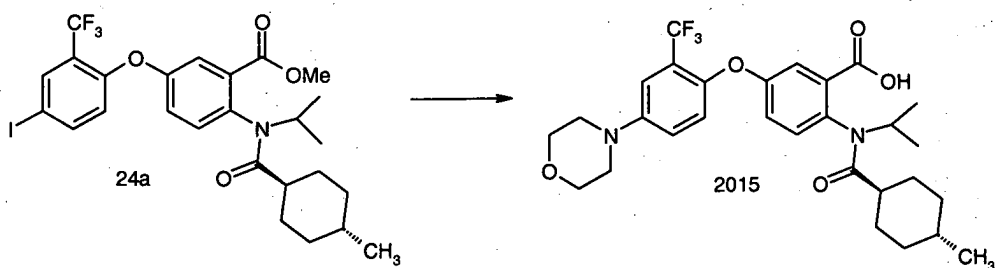
o composto **23b** como o sal de trifluoroacetato.

Em uma solução do composto **23b** (0,045 mg, 0,08 mmol) em piridina (3 mL) é adicionado AcCl (0,036 mL, 0,50 mmol). A mistura é agitada a 55°C durante 15 minutos e permitida resfriar em temperatura ambiente, em seguida, diluída com EtOAc e lavada com 1N de HCl, água, 1N de NaOH e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em DMSO/MeOH (2 : 1, 3,0 mL) seguido pela adição de LiOH aquoso (5N, 0,4 mL, 2,0 mmol). A mistura é agitada a 55°C durante 1 hora e permitida resfriar em temperatura ambiente. TFA (0,030 mL, 0,4 mmol) é adicionado e a mistura é concentrada. Purificação do resíduo por HPLC preparativa proporciona o composto **2022** (Tabela 2).

Ficará evidente para alguém versado na técnica que o composto **23a** é transformado ao composto **2018** da Tabela 2 por hidrólise utilizando o método da última etapa do Exemplo 15. Igualmente, o composto **23b** é convertido para composto **2019** da Tabela 2, utilizando o método de hidrólise da última etapa do Exemplo 15. Composto **23b** é da mesma forma utilizado para sintetizar os derivados de uréia tais como os compostos **2025** e **2026** da Tabela 2 utilizando os procedimentos descritos em Tavonekham, B. Synthesis 1997, 1189.

EXEMPLO 24

Preparação do Composto 2015 (Tabela 2):



Composto **24a** é preparado a partir do composto **9a** (Exemplo 9) utilizando os métodos dos Exemplos 11 e 14, porém, substituindo o composto **14b** com o composto **16b** (Exemplo 16).

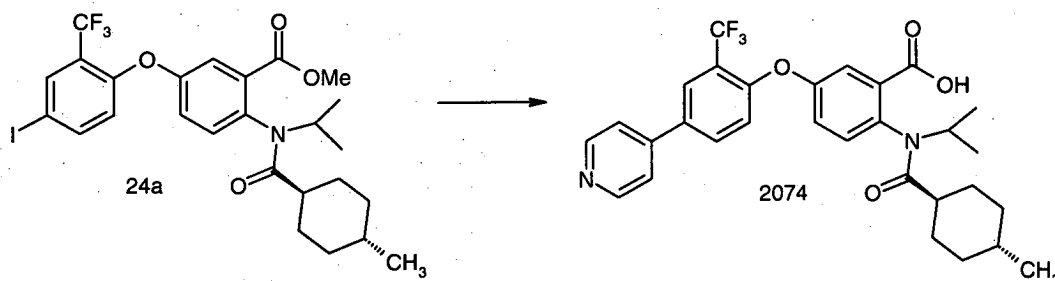
Uma mistura de BINAP racêmica (0,011 g, 2 μmol) e Pd(OAc)₂ (4 mg, 2 μmols) é sonicada durante 10 minutos em tolueno seco (1,5 mL).

Esta mistura é combinada com uma mistura do composto **24a** (0,10 g, 0,17 mmol), morfolina (0,020 mL, 0,22 mmol) e Cs_2CO_3 (0,28 g, 0,85 mmol) em tolueno seco (6,5 mL) e a mistura resultante é agitada a 110°C durante 16 horas. A mistura é permitida resfriar em temperatura ambiente e filtrada através de CeliteTM. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em DMSO (1,50 mL). NaOH aquoso (10N, 0,17 mL, 1,7 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida a 50°C e permitida agitar durante 1 hora. A mistura é acidificada com TFA (0,16 mL, 2,0 mmols) e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto **2015** (Tabela 2).

Outros compostos da fórmula (I) em que R^2 é um grupo fenila suportando um grupo amina cíclico ou acíclico na posição 4 são preparados utilizando o método do Exemplo 24, porém, substituindo morfolina com uma amina apropriada.

EXEMPLO 25

Preparação do Composto 2074 (Tabela 2):



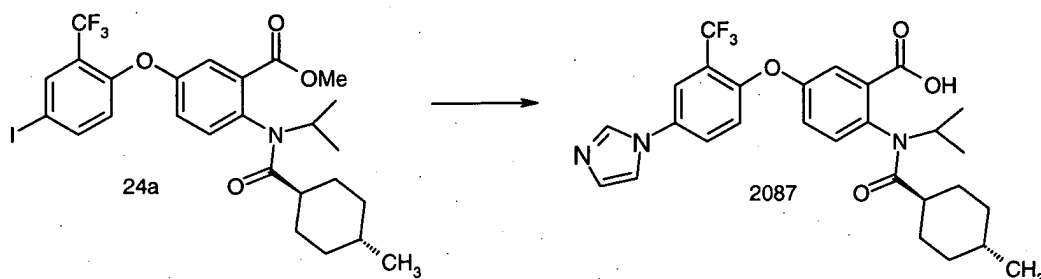
Em uma solução do composto **24a** (Exemplo 24) (0,025 g, 0,04 mmol) em DMF (0,5 mL) são sucessivamente adicionados ácido 4-piridil borônico (0,007 g, 0,06 mmol), 2M de Na_2CO_3 aquoso (0,082 mL, 0,16 mmol) e bis-(tri-*tert*-butilfosfino)paládio (0,002 mg, 10 mol%). A mistura é aquecida a 125°C durante 8 minutos em um microondas (Biotage InitiatorTM Sixty). DMSO (0,3 mL) e 5N de NaOH aquoso (0,82 mL, 0,41 mmol) são adicionados e a mistura é agitada a 50°C durante 30 minutos. A mistura é acidificada com AcOH purificada, em seguida, por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2074** (Tabela 2).

Compostos **2075**, **2076** e **2077** da Tabela 2 são da mesma forma preparados utilizando o método do Exemplo 25, porém, substituindo ácido 4-

piridil borônico com um ácido borônico apropriado.

EXEMPLO 26

Preparação do Composto 2087 (Tabela 2):



O procedimento é adaptado a partir de: Antilla, J. C.; Baskin, J.

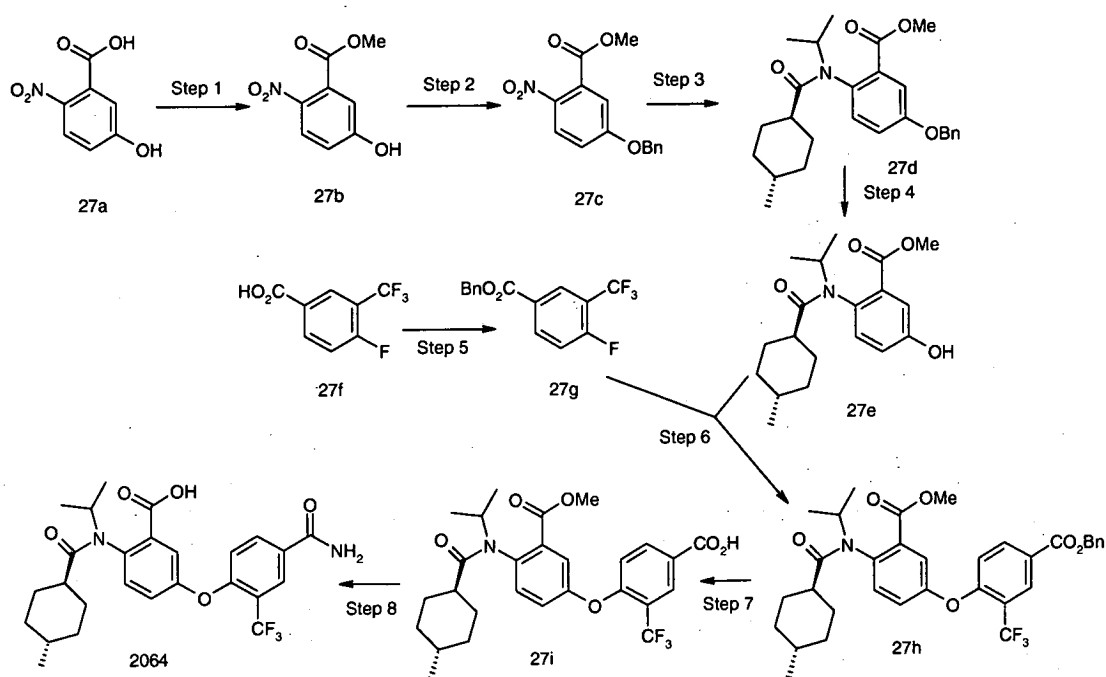
5 M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. W. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5578.

Uma mistura do composto **24a** (Exemplo 24) (21,7 mg, 0,036 mmol), imidazol (2,5 mg, 0,037 mmol), carbonato de cério (24,0 mg, 0,074 mmol), iodeto de cobre (I) (1,8 mg, 0,009 mmol), DMF (1,0 mL) e *trans*-*N,N*-dimetil-1,2-cicloexanodiamina (3,0 mg, 0,021 mmol) sob atmosfera de N₂ é aquecida durante a noite a 100°C. NaOH aquoso (5N, 0,072 mL, 0,36 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida a 55°C durante 30 minutos, em seguida, extinguida com AcOH. A mistura é purificada utilizando um sistema de LC-MS semi-preparativa para proporcionar o composto **2087** (Tabela 2).

15 Compostos **2089** a **2102** da Tabela 2 são da mesma forma preparados utilizando o método do Exemplo 26, porém, substituindo imidazol com um heterociclo apropriado.

EXEMPLO 27

Preparação do Composto 2064 (Tabela 2):



Etapa 1:

Uma mistura de ácido carboxílico **27a** (5,0 g, 27 mmols) e H_2SO_4 concentrado (4 mL) em MeOH (80 mL) é agitada em refluxo durante 12 horas. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e vertida em uma mistura de gelo e NaHCO_3 aquoso saturado. A mistura aquosa é acidificada com ácido cítrico e extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são lavados com água e salmoura, secados com MgSO_4 , filtrados, e concentrados sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (3 : 7 EtOAc/Hexano) proporciona éster **27b**.

10 Etapa 2:

Em uma solução de fenol **27b** (4,30 g, 22 mmols) em acetona (50 mL) é adicionado K_2CO_3 (12,1 g, 87 mmols), seguido por BnBr (3,1 mL, 26 mmols). A mistura é agitada 72 horas em temperatura ambiente, em seguida, é diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o benzil éter **27c**.

Etapa 3:

Composto **27c** é convertido em amida **27d** utilizando os métodos dos Exemplos 10, 11 e 14, porém, substituindo o composto **14b** com composto **16b** (Exemplo 16).

Etapa 4:

Pd/C (10%, 0,035 g) é adicionado a uma solução de benzil éter **27d** (0,35 g, 0,83 mmol) em MeOH/EtOAc (2:5, 14 mL). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 5 horas sob 1 atmosfera de H₂, em seguida, filtrada através de CeliteTM. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante é triturado com Et₂O/hexanos. Filtração do sólido proporciona o fenol **27e** desejado.

Etapa 5:

Uma mistura de ácido carboxílico **27f** (1,00 g, 4,8 mmols), DBU (0,86 mL, 5,8 mmols) e BnBr (0,63 mmol, 5,3 mmols) em MeCN (10 mL) é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura é diluída com EtOAc e lavada com 1N de HCl, 1N de NaOH e salmoura. A fase orgânica é secada com MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo para proporcionar o benzil éster **27g**.

Etapa 6:

Uma mistura de fenol **27e** (Etapa 4) (1,17 g, 3,5 mmols), fluoroareno **27g** (Etapa 5) (1,15 g, 3,9 mmols) e K₂CO₃ (1,21 g, 8,8 mmols) em DMSO (11 mL) é agitada a 100°C durante 2 horas. A mistura é diluída com ácido cítrico aquoso e o sólido resultante é coletado por filtração, lavado com água, e secado. Purificação por cromatografia *flash* proporciona o composto **27h**.

Etapa 7:

Uma mistura de benzil éster **27h** (3,5 mmols) e 10% de Pd/C (0,11 g) em EtOAc é agitada sob 1 atmosfera de H₂ durante 16 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para proporcionar ácido carboxílico **27i**.

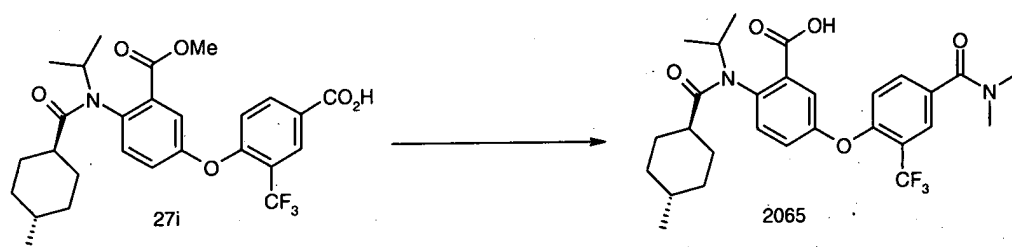
Etapa 8:

Uma mistura de ácido carboxílico **27i** (0,025 g, 0,05 mmol), NH₄HCO₃ (0,015 g, 0,19 mmol) e EEDQ (0,018 g, 0,07 mmol) em CHCl₃ (1 mL) é agitada durante 16 horas em temperatura ambiente. O CHCl₃ é removido sob pressão reduzida e DMSO (1 mL) é adicionado ao resíduo seguido por NaOH aquoso (10N, 0,050 mL, 0,50 mmol). A mistura é agitada a 55°C

durante 60 horas, em seguida, purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2064** (Tabela 2).

EXEMPLO 28

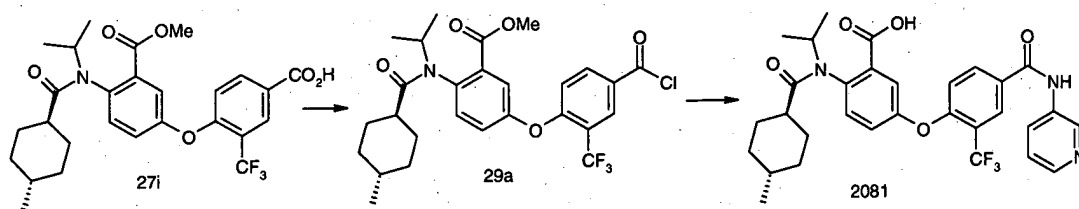
Preparação do Composto 2065 (Tabela 2):



- 5 Uma mistura de ácido carboxílico **27i** (Exemplo 27) (0,025 g, 0,05 mmol), $(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (0,005 g, 0,06 mmol) e TBTU (0,019 g, 0,06 mmol) em DMSO (1 mL) é agitada durante 2 horas em temperatura ambiente e NaOH aquoso (10N, 0,050 mL, 0,50 mmol) e água (0,2 mL) são adicionados. A mistura é aquecida a 55°C e agitada durante 60 horas, em seguida,
- 10 purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2065** (Tabela 2).

EXEMPLO 29

Preparação do Composto 2081 (Tabela 2):



- 15 Uma mistura de ácido carboxílico **27i** (Exemplo 27) (101 mg, 0,194 mmol), SOCl_2 (1,0 mL, 13,7 mmol) e DMF (10 μL) é permitida agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, CH_2Cl_2 foi adicionado ao resíduo e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida para produzir o cloreto ácido **29a**.

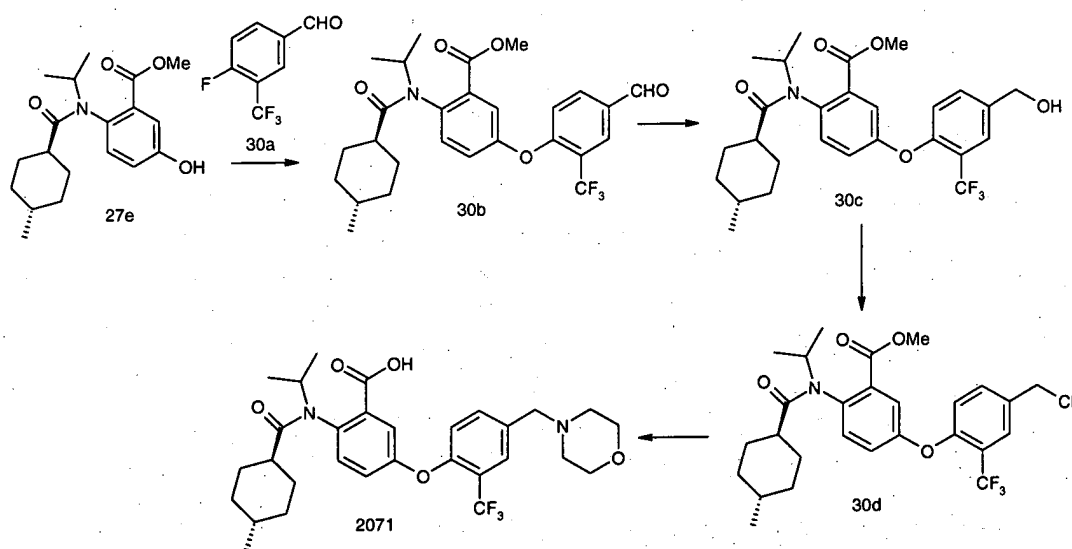
- 20 Uma mistura de cloreto ácido **29a** (26 mg, 0,048 mmol), 3-aminopiridina (5,5 mg, 0,058 mmol) e Et_3N (9,0 μL , 0,065 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 mL) é permitida reagir durante a noite a 70°C. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e ao resíduo é adicionado NaOH (10N, 50 μL , 0,50

mmol), DMSO (0,5 mL) e água (50 µL). A mistura é aquecida a 55°C durante 1 hora, acidificada com AcOH e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto **2081** (Tabela 2).

- Outros compostos da fórmula (I) em que R^2 é um grupo fenila suportando um grupo amida na posição 4 são preparados utilizando os métodos do Exemplo 28 ou 29, porém, substituindo $(CH_3)_2NH \cdot HCl$ ou 3-aminopiridina com uma amina apropriada ou sal de amina.

EXEMPLO 30

Preparação do Composto 2071 (Tabela 2):



- Uma mistura de fenol **27e** (Exemplo 27) (0,50 g, 1,5 mmol), fluoroareno **30a** (0,35 g, 1,8 mmol) e K_2CO_3 (0,52 g, 3,8 mmols) em DMSO (10 mL) é agitada a 100°C durante 45 minutos. A mistura é diluída com ácido cítrico aquoso saturado e o sólido resultante é coletado por filtração, lavado com água, em seguida, secado para proporcionar o composto **30b**.

- Uma mistura de aldeído **30b** (0,30 g, 0,6 mmol) e $NaBH_4$ (0,5M em Et_2O , 1,4 mL, 0,71 mmol) em MeOH (10 mL) é agitada durante 1 hora, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é diluído com ácido cítrico aquoso concentrado e extraído duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secados com $MgSO_4$, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar o álcool **30c**.

Em uma mistura de álcool **30c** (0,31 g, 0,6 mmol) em CH_2Cl_2 (3

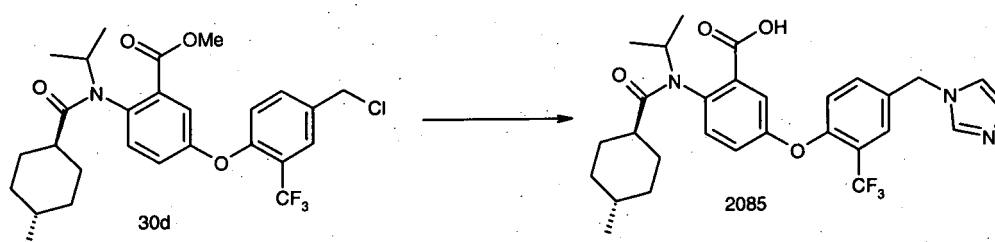
mL) são adicionados DMF (0,03 mL) e SOCl_2 (0,059 mL, 0,8 mmol). A mistura é agitada durante 15 minutos e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é diluído com água e extraído duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são lavados com água e salmoura, secados com MgSO_4 , filtrados e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar o composto **30d**.

Uma mistura do composto **30d** (0,025 g, 0,05 mmol), morfolina (0,005 mL, 0,06 mmol) e Et_3N (0,01 mL, 0,07 mmol) em THF (1 mL) é agitada a 65°C durante 1 dia. Morfolina (0,005 mL, 0,06 mmol) e KI (0,03 g, 0,02 mmol) são adicionados e a agitação é continuada a 65°C durante mais um dia. A solução é concentrada sob pressão reduzida e ao resíduo é adicionado DMSO (0,5 mL), NaOH aquoso (10N, 0,1 mL, 1,0 mmol) e água (0,1 mL). A mistura é agitada 1 hora a 55°C, em seguida, acidificada com AcOH e purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2071** (Tabela 2).

Composto **30c** é transformado ao composto **2135** (Tabela 2) por hidrólise com 10N de NaOH como descrito na última etapa do Exemplo 30.

EXEMPLO 31

Preparação do Composto 2085 (Tabela 2):



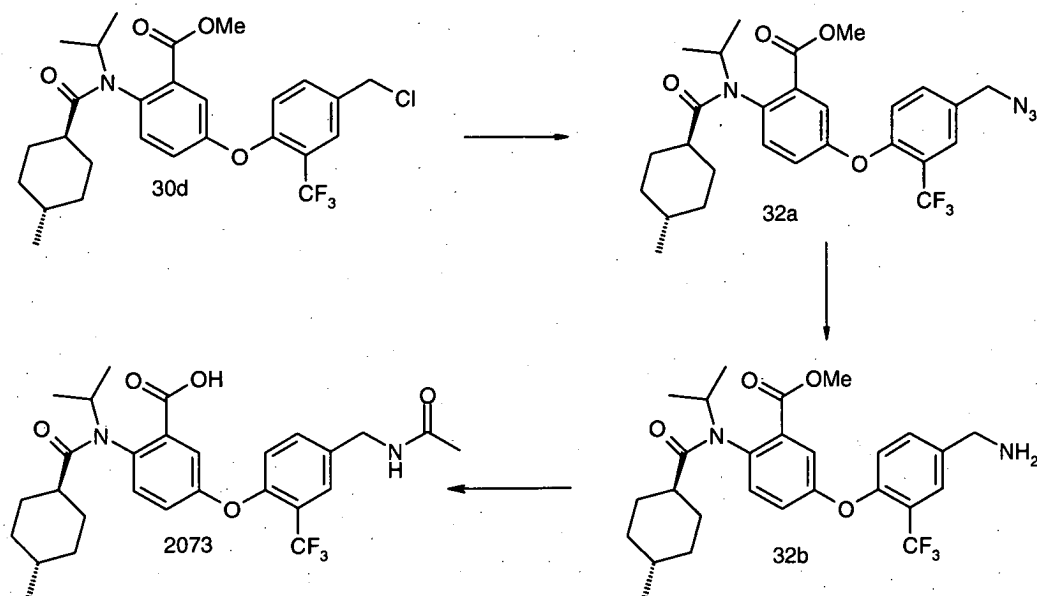
Uma mistura do composto **30d** (Exemplo 30) (25 mg, 0,048 mmol), imidazol (3,9 mg, 0,058 mmol), Cs_2CO_3 (19 mg, 0,058 mmol) e KI (0,80 mg, 0,005 mmol) em DMF (0,50 mL) é permitida reagir durante a noite a 70°C. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e ao resíduo é adicionado NaOH (10N, 50 μL , 0,50 mmol), DMSO (0,5 mL) e água (50 μL). A mistura é aquecida a 55°C durante 1 hora, acidificada com AcOH e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto **2085** (Tabela 2).

Composto **2086** (Tabela 2) é preparado pelo método do Exemplo

31, porém, substituindo imidazol com pirazol.

EXEMPLO 32

Preparação do Composto 2073 (Tabela 2):



Uma mistura do composto **30d** (Exemplo 30) (0,050 g, 0,10 mmol) e NaN_3 (0,008 g, 0,06 mmol) em DMSO (1 mL) é permitida agitar a 65°C durante 40 minutos. O resíduo é diluído com água e extraído duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são lavados com água e salmoura, secados com MgSO_4 , filtrados e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar azida **32a**.

Uma mistura de azida **32a** (0,052 g, 0,1 mmol) e 10% de Pd/C (9 mg) em MeOH (1 mL) é agitada sob 1 atmosfera de H_2 em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar amina **32b**.

Uma mistura de amina **32b** (0,023 g, 0,04 mmol), Ac_2O (0,042 mL, 0,44 mmol) e Et_3N (0,061 mL, 0,44 mmol) em THF (1 mL) é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e DMSO (0,50 mL), NaOH aquoso (10N, 0,1 mL, 1,0 mmol) e água (0,1 mL) são adicionados ao resíduo. A mistura é agitada 1 hora a 55°C, em seguida, é acidificada com AcOH e purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto **2073** (Tabela 2).

Composto **32b** é transformado ao composto **2072** (Tabela 2) por

hidrólise com 10N de NaOH como descrito na última etapa do Exemplo 32.

EXEMPLO 33

Inibição de atividade de RNA polimerase dependente de NS5B RNA

Compostos representativos da invenção são testados quanto à
5 atividade inibidora contra polimerase dependente de RNA do vírus da hepatite C (NS5B), de acordo com o protocolo descrito abaixo.

A His-NS5B Δ 21 polimerase de HCV [SEQ ID NO.1] necessita de
21 aminoácidos C-terminais e é expressa com um rótulo de hexa-histidina N-terminal a partir de um vetor com base em pET em cepa de *E. coli*
10 JM109(DE3) e purificada como descrito em McKercher e outro, (2004) Nucleic Acids Res. **32**: 422-431. A preparação de enzima homogênea é armazenada a 20°C em tampão de armazenamento (25 mM de Tris/HCl pH 7,5, 300 mM de NaCl, 5 mM de DTT, 1 M de EDTA e 30%(v/v) de glicerol).

A His-NS5B Δ 21 polimerase purificada é reconstituída em um
15 ensaio que mede a incorporação de ^3H -UTP durante o alongamento de um iniciador de RNA de biotina-oligo-(U) $_{12}$ anelado a um padrão poli(A) homopolimérico. O composto teste é adicionado primeiro, seguido pelo substrato, em seguida a enzima. No término da reação, contas de ensaio de proximidade de cintilação de estreptavidina (SPA) são adicionadas e a radioatividade do
20 produto de RNA de filamento duplo capturado é quantificada em instrumento TopCount (Packard).

Os componentes da reação de ensaio são: 20 mM de Tris-HCl pH 7,5, 1 mM de TCEP, 1 mM de EDTA, 5 mM de MgCl $_2$, 0,01% em p/v de BSA, 5% v/v de DMSO, 10 $\mu\text{g/mL}$ de Poli(A), 1 $\mu\text{g/mL}$ de Biotina-oligo-(U) $_{12}$,
25 333 nM de UTP, 0,01 mCi/mL, (300 nM) ^3H -UTP, 80 unidades/mL de Rnasi-na, 12,5 nM de His-NS5B Δ 21 polimerase e composto inibidor teste que é serialmente diluído em uma faixa de concentração grande. O ensaio é realizado em placas de 384 cavidades com uma incubação de 1,5 hora a 22°C, e em seguida interrompido com uma solução de 0,5 M de EDTA e os produtos
30 capturados com contas revestidas por Estreptavidina. Seguindo a adição de 6 M de CsCl à base de cada cavidade, a placa é deixada em temperatura ambiente durante 90 minutos antes da contagem durante 60 segundos com

uma TopCount. Os valores do % de inibição calculados são, em seguida, utilizados para determinar IC_{50} , fator de declive (n) e inibição máxima (I_{max}) pelo procedimento de NLIN de rotina de regressão não linear de SAS.

EXEMPLO 34

5 Especificidade de inibição de RNA polimerase dependente de NS5B RNA

Compostos representativos da invenção são testados quanto à atividade inibidora contra RNA polimerase dependente de RNA do vírus da pólio e RNA polimerase II dependente de DNA de timo de bezerro como descrito em McKercher e outro, (2004) Nucleic Acids Res. **32**: 422-431.

10 EXEMPLO 35

Ensaio de Replicação de RNA de HCV repórter de luciferase com base em célula

Compostos representativos da invenção são testados quanto à atividade como inibidores de replicação de RNA do vírus da hepatite C em células que expressam um réplicon de HCV subgenômico estável, utilizando o ensaio descrito em WO 2005/028501.

15 células que expressam um réplicon de HCV subgenômico estável, utilizando o ensaio descrito em WO 2005/028501.

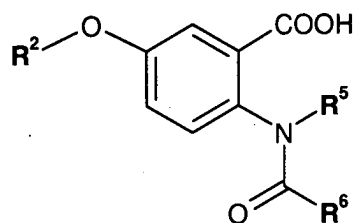
TABELAS DO COMPOSTOS

As seguintes tabelas listam compostos representativos da invenção. Compostos representativos listados nas Tabelas 1 e 2 abaixo são testados no ensaio de inibição de atividade de NS5B polimerase do Exemplo 20 33, e são constatados ter valores de IC_{50} abaixo de 30 μ M.

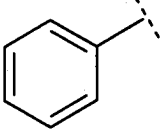
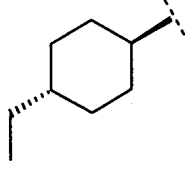
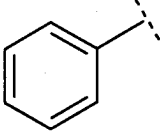
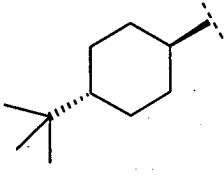
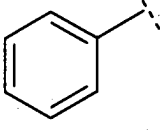
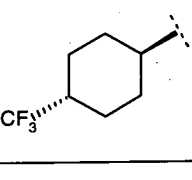
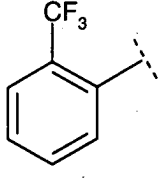
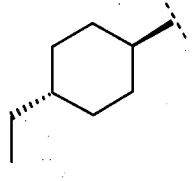
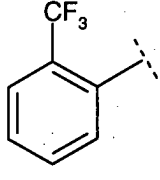
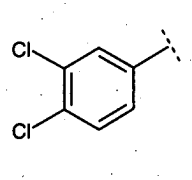
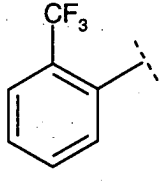
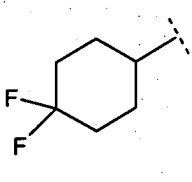
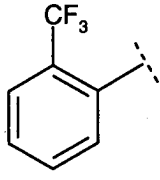
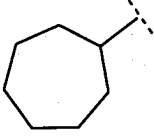
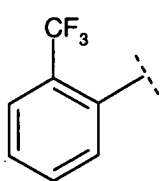
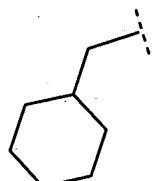
Tempos de retenção (t_R) para cada composto são medidos utilizando-se as condições de HPLC analítica padrão descritas nos Exemplos. Como é bem conhecido por alguém versado na técnica, valores de tempo de retenção são sensíveis às condições de medida específicas. Portanto, ainda se condições idênticas de solvente, taxa de fluxo, gradiente linear, e similares são utilizados, os valores de tempo de retenção podem variar quando medidos, por exemplo, em instrumentos de HPLC diferentes. Mesmo quando medidos no mesmo instrumento, os valores podem variar quando medidos, 25 por exemplo, utilizando-se colunas de HPLC individuais diferentes, ou, quando medidos no mesmo instrumento e na mesma coluna individual, os valores podem variar, por exemplo, entre medidas individuais tomadas em 30

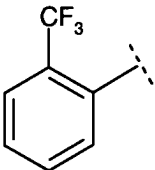
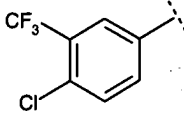
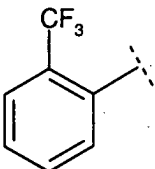
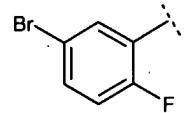
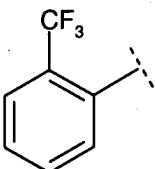
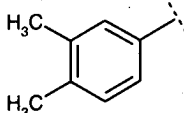
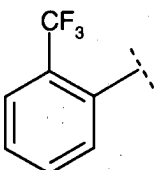
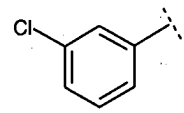
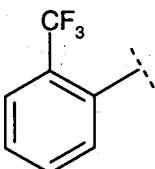
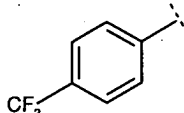
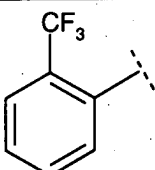
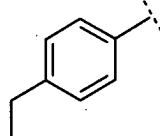
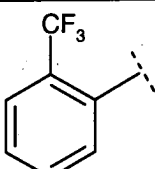
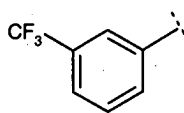
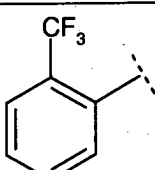
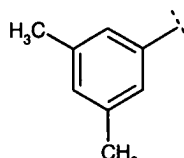
ocasiões diferentes.

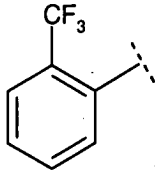
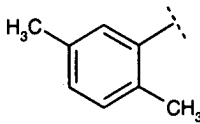
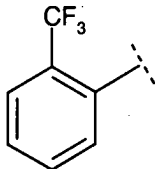
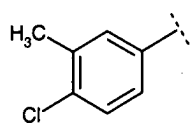
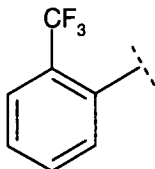
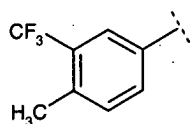
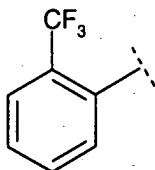
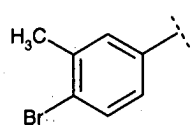
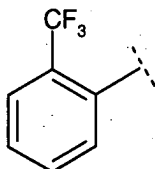
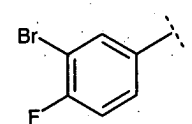
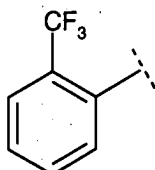
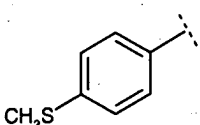
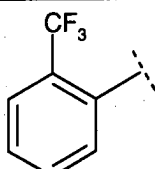
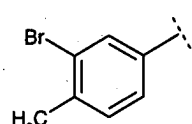
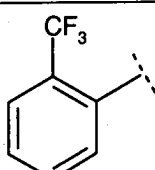
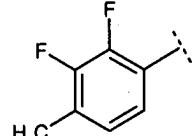
TABELA 1

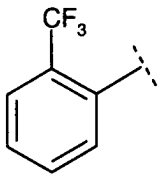
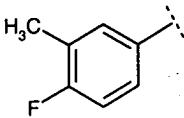
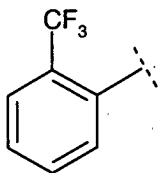
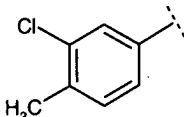
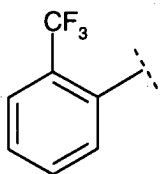
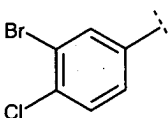
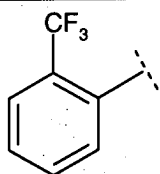
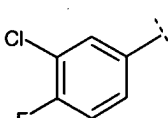
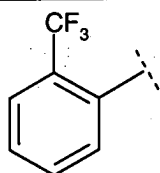
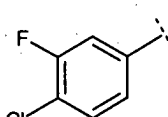
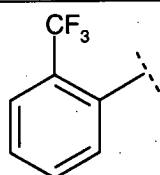
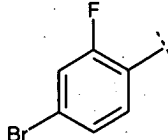
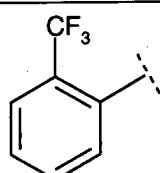
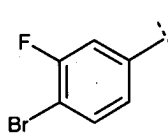
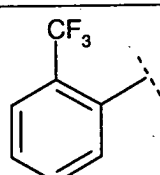
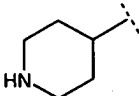
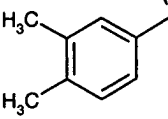


Com- posto	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1001				6,5	474,1
1002		CH ₃		6,0	446,0
1003				6,7	444,0
1004				6,4	382,1
1005				6,3	456,0
1006				6,2	410,1
1007				6,1	390,2

Com- posto	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1008				7,0	410,2
1009				7,4	438,3
1010				6,7	450,2
1011				7,2	478,1
1012				7,3	512,0
1013				6,5	484,1
1014				7,3	464,2
1015				7,4	464,2

Composto	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1016				7,4	546,1
1017				7,1	540
1018				7,0	472,1
1019				7,0	478,1
1020				7,1	512,1
1021				7,1	472,1
1022				7,2	512,1
1023				7,1	472,2

Composto	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1024				7,0	472,2
1025				7,2	492,1
1026				7,3	526,1
1027				7,2	536
1028				7,1	540
1029				6,9	490,1
1030				7,2	536
1031				7,1	494,1

Com- posto	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1032				7,0	476,1
1033				7,2	492,1
1034				7,3	556
1035				7,1	496
1036				7,1	496,1
1037				7,2	540
1038				7,1	540
1039				5,4	513,1

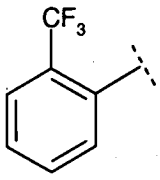
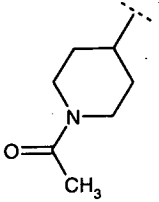
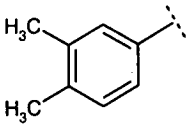
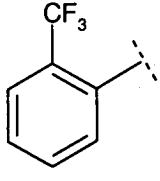
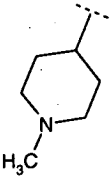
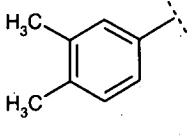
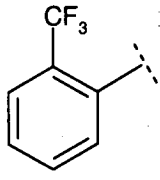
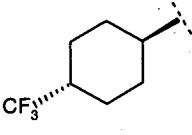
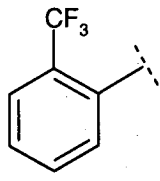
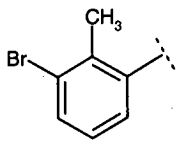
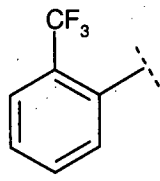
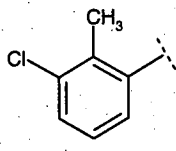
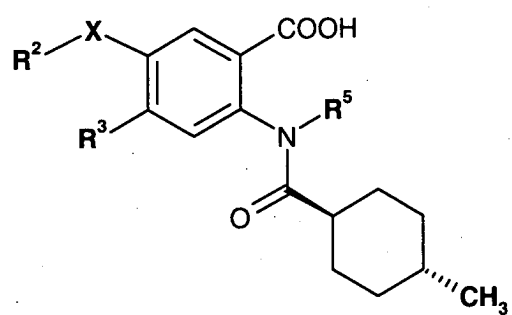
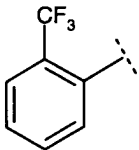
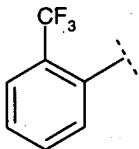
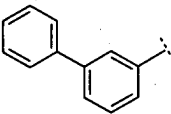
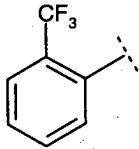
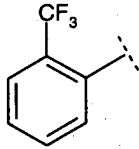
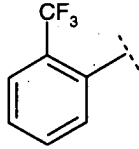
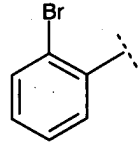
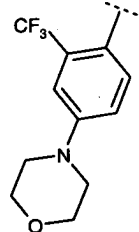
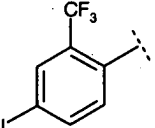
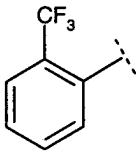
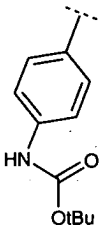
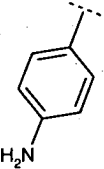
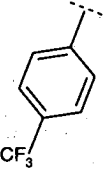
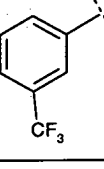
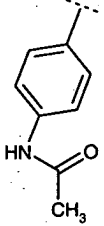
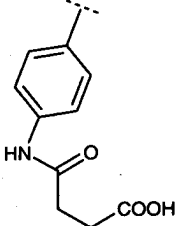
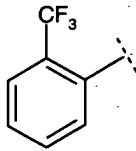
Com- posto	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1040				6,2	555,1
1041				5,4	527,1
1042				6,9	518,1
1043				7,2	536
1044				7,2	492,1

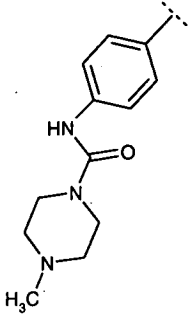
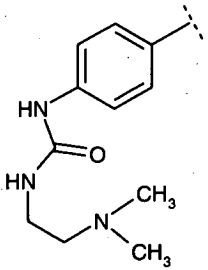
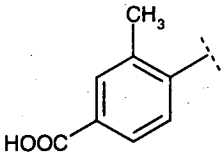
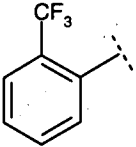
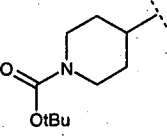
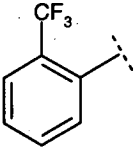
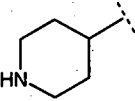
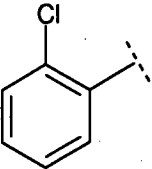
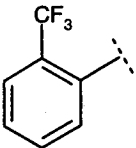
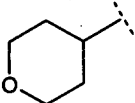
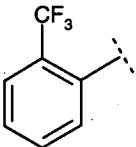
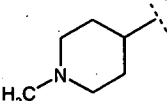
TABELA 2

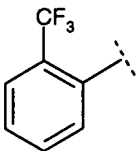
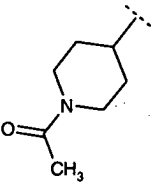
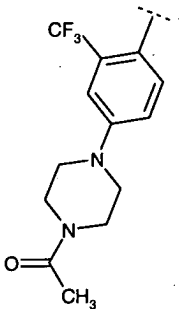
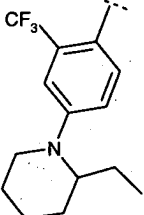
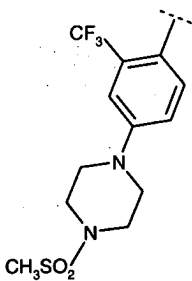
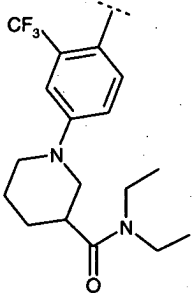


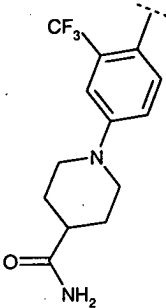
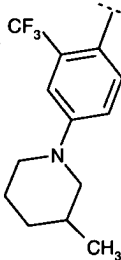
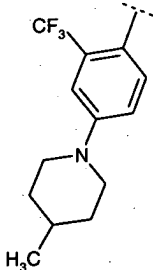
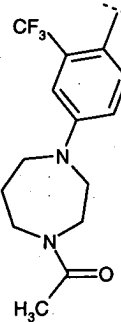
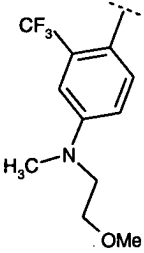
Composto	R^2	X	R^3	R^5	t_R (min)	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
2001		O	H		6,8	396,1
2002		O	H		7,0	464,1
2003		O	H		7,0	480,2
2004		O	H		6,7	414,2
2005		O	H		7,3	446,2
2006		O	H		7,3	446,2
2007		O	F		6,7	414,2

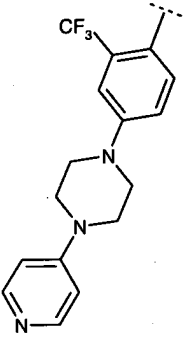
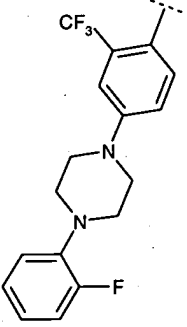
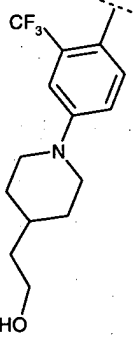
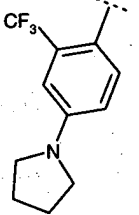
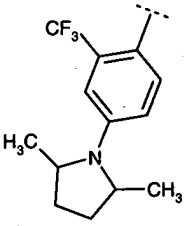
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2008		O	H	H	7,2	422,1
2009		O	OCH ₃		6,8	492,4
2010		O	H		7,9	472,2
2011		O			7,0	521,2
2012		O	F		7,0	482,1
2013		S	H		7,2	480,1
2014		O	H		7,0	474,0
2015		O	H		7,0	549,2
2016		O	H		6,5	590

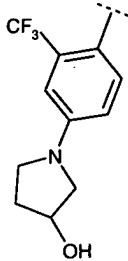
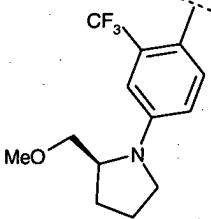
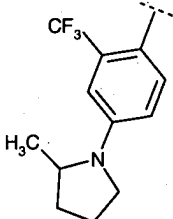
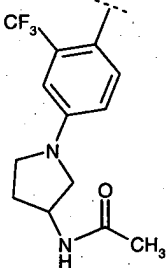
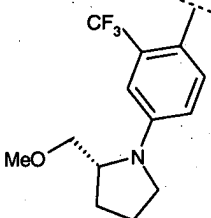
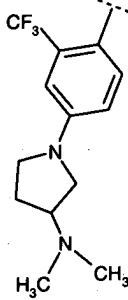
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2017		O	Br		7,7	544
2018		O	H		7,0	511,2
2019		O	H		4,4	411,2
2020		O	H		7,2	464,2
2021		O	H		7,2	464,2
2022		O	H		5,6	453,1
2023		O	H		5,4	511,1
2024		O	CH ₃		7,7	478

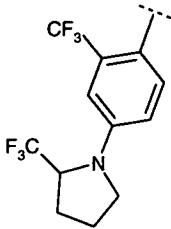
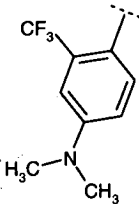
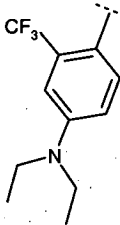
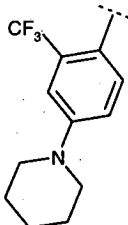
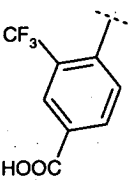
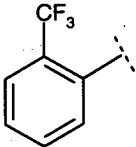
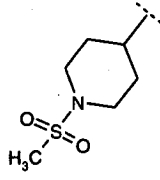
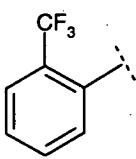
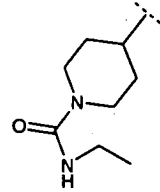
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2025		O	H		4,9	537,2
2026		O	H		5,7	525,3
2027		O	H		6,1	454,2
2028		O	H		7,5	605,2
2029		O	H		5,8	505,2
2030		O	H		7,0	430,1
2031		O	H		6,8	506,1
2032		O	H		5,8	519,2

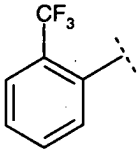
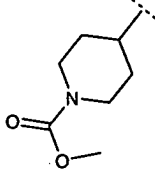
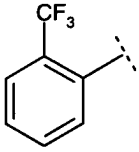
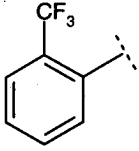
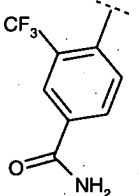
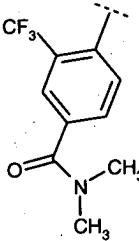
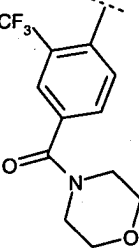
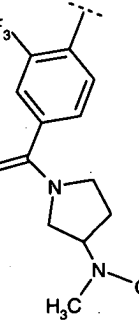
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2033		O	H		6,6	547,2
2034		O	H		6,6	590,2
2035		O	H		6,0	575,2
2036		O	H		7,1	626,2
2037		O	H		7,1	646,3

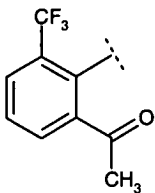
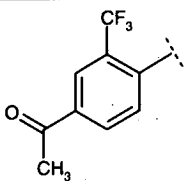
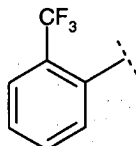
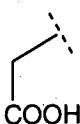
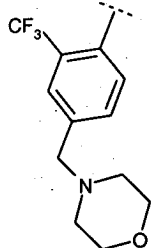
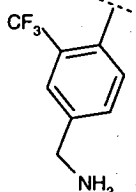
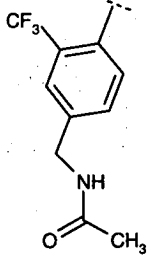
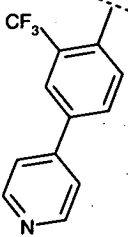
Com- posto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2038		O	H		5,6	590,2
2039		O	H		7,2	561,2
2040		O	H		7,2	561,2
2041		O	H		6,7	604,2
2042		O	H		7,4	551,2

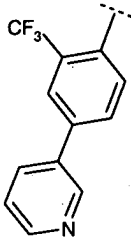
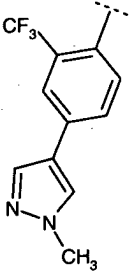
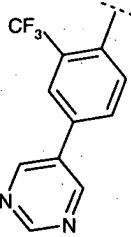
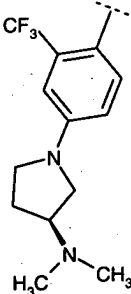
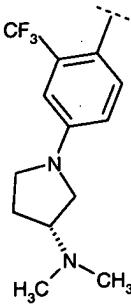
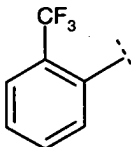
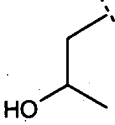
Com- posto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2043		O	H		5,6	625,2
2044		O	H		8,3	642,2
2045		O	H		5,6	591,2
2046		O	H		8,1	533,2
2047		O	H		7,2	561,2

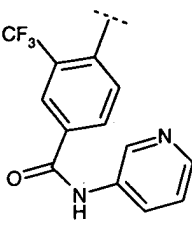
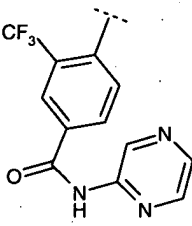
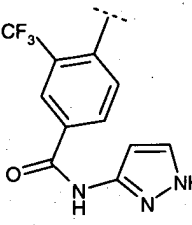
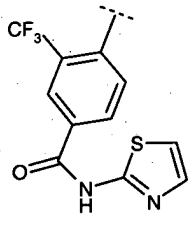
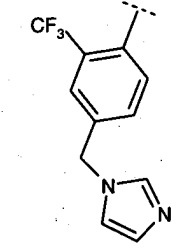
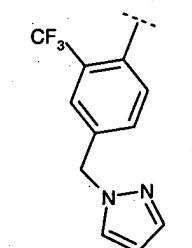
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2048		O	H		6,8	549,2
2049		O	H		8,0	577,2
2050		O	H		8,1	547,2
2051		O	H		6,6	590,2
2052		O	H		7,96	577,2
2053		O	H		5,2	576,2

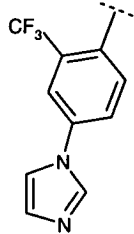
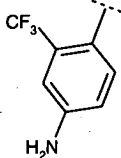
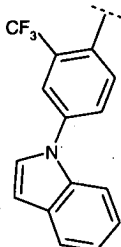
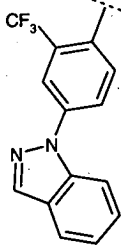
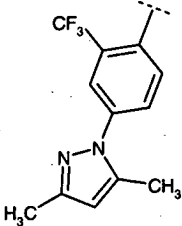
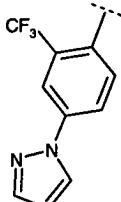
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2054		O	H		8,0	601,2
2055		O	H		7,3	507,2
2056		O	H		6,4	535,2
2057		O	H		6,7	547,2
2058		O	H		6,6	508,1
2059		O	H		6,9	583,1
2060		O	H		6,7	576,2

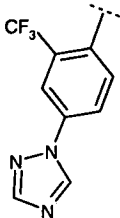
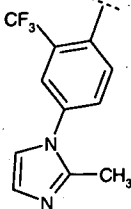
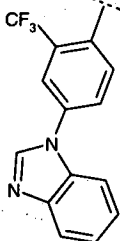
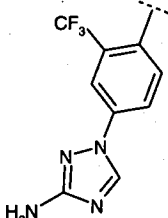
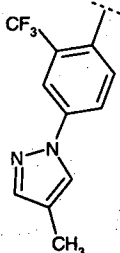
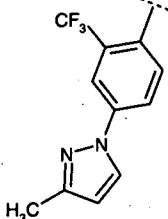
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2061		O	H		7,0	563,2
2062		O	H	CH ₂ CH ₃	7,0	450,1
2063		O	H	CH ₃	6,8	436,1
2064		O	H		6,0	507,1
2065		O	H		6,4	535,2
2066		O	H		6,4	577,2
2067		O	H		4,8	604,2

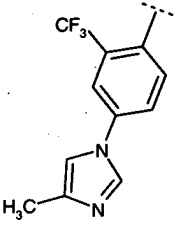
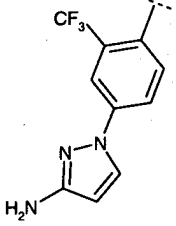
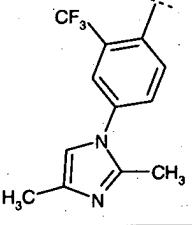
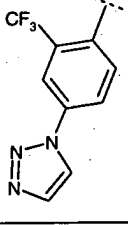
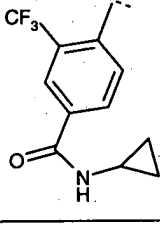
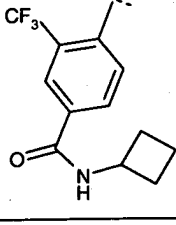
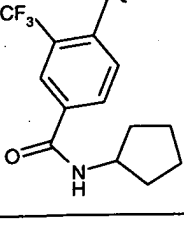
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2068		O	H		7,0	506,1
2069		O	H		7,2	506,1
2070		O	H		6,4	480,0
2071		O	H		5,0	563,2
2072		O	H		4,8	493,1
2073		O	H		6,1	535,2
2074		O	H		5,2	541

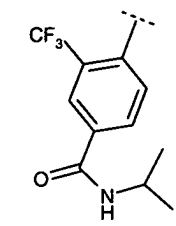
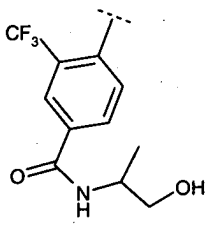
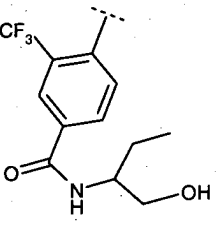
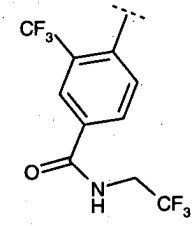
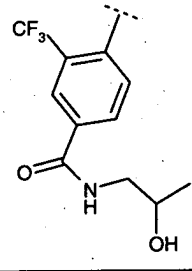
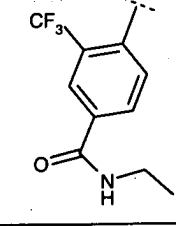
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2075		O	H		5,4	541
2076		O	H		7,0	544
2077		O	H		6,8	542
2078		O	H		6,0	576,2
2079		O	H		6,0	576,2
2080		O	H		6,6	480,1

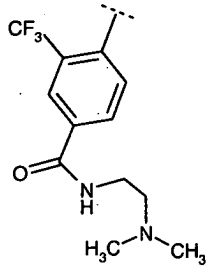
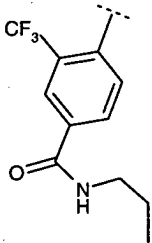
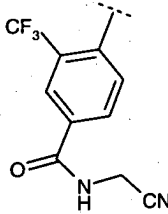
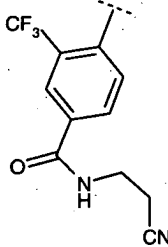
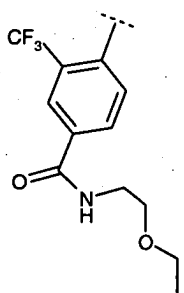
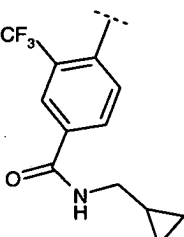
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2081		O	H		5,4	584,2
2082		O	H		6,8	585,2
2083		O	H		6,3	573,2
2084		O	H		7,2	590,2
2085		O	H		5,1	544,2
2086		O	H		7,0	544,2

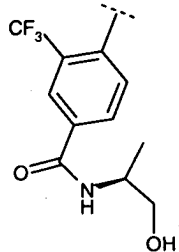
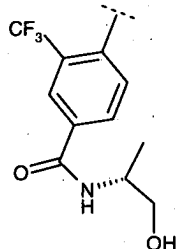
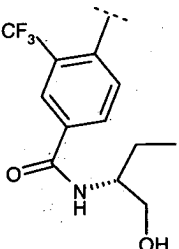
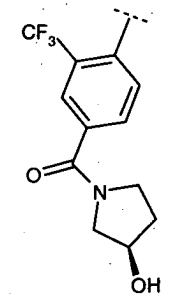
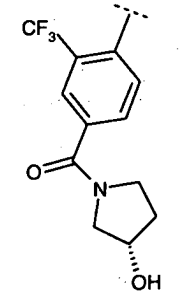
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2087		O	H		5,0	530,2
2088		O	H		5,8	479,1
2089		O	H		8,2	579,2
2090		O	H		8,0	580,2
2091		O	H		7,4	558,2
2092		O	H		7,4	530,1

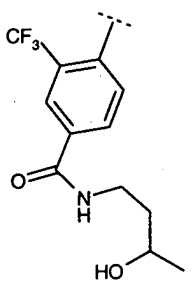
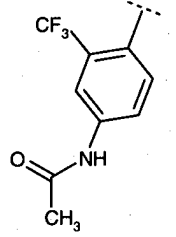
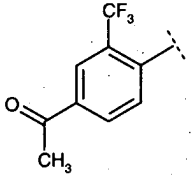
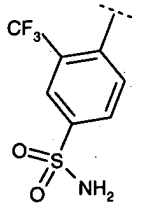
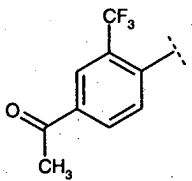
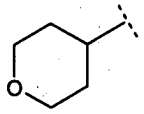
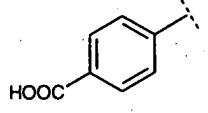
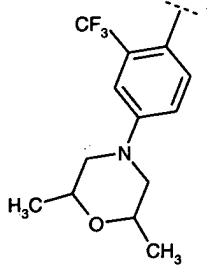
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2093		O	H		6,6	531,2
2094		O	H		5,0	544,2
2095		O	H		6,0	580,2
2096		O	H		6,0	546,2
2097		O	H		7,6	544,2
2098		O	H		7,6	544,2

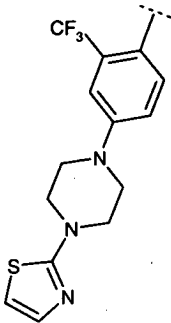
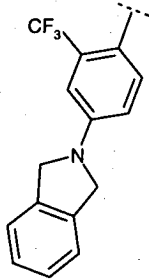
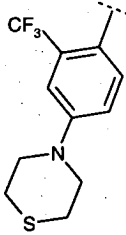
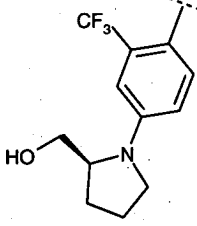
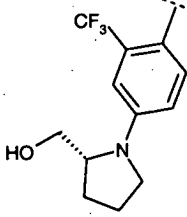
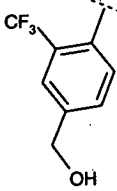
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2099		O	H		5,0	544,2
2100		O	H		6,2	545,2
2101		O	H		5,2	558,2
2102		O	H		7,6	531,2
2103		O	H		6,7	547,1
2104		O	H		7,2	561,1
2105		O	H		7,3	575,2

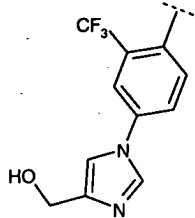
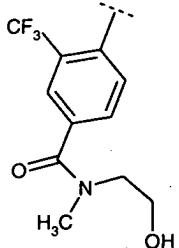
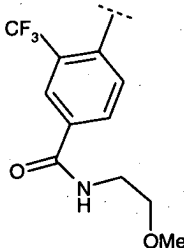
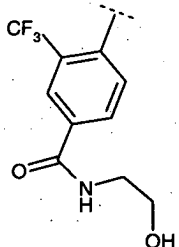
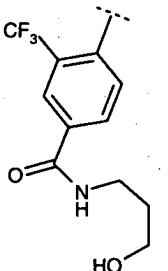
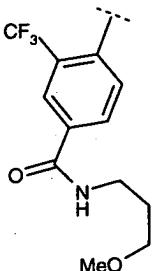
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2106		O	H		7,0	549,2
2107		O	H		6,0	565,1
2108		O	H		6,3	579,2
2109		O	H		7,2	589,1
2110		O	H		6,0	565,2
2111		O	H		6,7	535,1

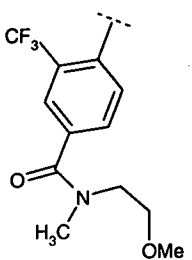
Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2112		O	H		4,9	578,2
2113		O	H		7,0	549,2
2114		O	H		6,6	544,1 (M-H)
2115		O	H		6,4	560,1
2116		O	H		6,8	579,2
2117		O	H		7,1	561,2

Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2118		O	H		6,0	565,2
2119		O	H		6,0	565,2
2120		O	H		6,3	579,2
2121		O	H		5,7	577,2
2122		O	H		5,7	577,2

Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2123		O	H		6,1	579,2
2124		O	H		6,5	521,1
2125		O	H	CH ₂ CH ₃	6,9	492,1
2126		O	H		6,3	543,1
2127		O	H		6,8	548,2
2128		O	H		5,8	440,1
2129		O	H		7,8	577,2

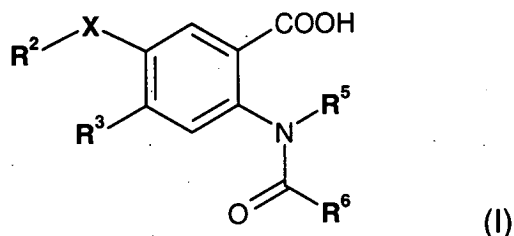
Com- posto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2130		O	H		5,4	631,2
2131		O	H		8,4	581,2
2132		O	H		7,8	565,1
2133		O	H		7,1	563,2
2134		O	H		7,1	563,2
2135		O	H		6,5	494,1

Composto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2136		O	H		4,8	560,2
2137		O	H		6,3	565,1
2138		O	H		6,4	565,2
2139		O	H		5,8	551,1
2140		O	H		5,9	565,2
2141		O	H		6,6	579,2

Com- posto	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2142		O	H		6,6	579,2

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I:



em que:

X é selecionado a partir de O e S;

5 **R²** é arila, opcionalmente substituída com **R²⁰**, em que **R²⁰** é 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

a) halo, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, ou (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila;

b) N(**R⁷**)**R⁸** ou -Y-N(**R⁷**)**R⁸** em que

10 **Y** é selecionado a partir de -C(=O)-, -SO₂- e -(C₁₋₆)alquilenos;

R⁷ é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H e (C₁₋₆)alquila; e

15 **R⁸** é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila, arila, **Het**, -C(=O)-**R⁹**, -C(=O)OR⁹ e -C(=O)-NHR⁹;

em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O-(C₁₋₆)alquila, ciano, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

20 i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

25 iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

em que **R⁹** é selecionado a partir de:

i) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

ii) **Het** opcionalmente substituído com (C₁₋₆)alquila; ou

R⁷ e **R**⁸ são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropoliciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropoliciclo cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila;

c) arila, aril-(C₁₋₆)alquila, **Het** ou **Het**-(C₁₋₆)alquila, em que cada dentre arila, aril-(C₁₋₆)alquila, **Het** e **Het**-(C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

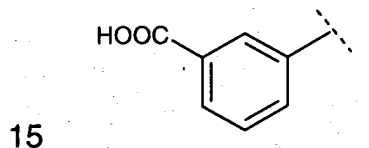
d) -C(=O)-**R**¹⁰, O-**R**¹⁰, -C(=O)-O-**R**¹⁰, (C₁₋₆)alquilen-O-**R**¹⁰, -S-**R**¹⁰, -SO-**R**¹⁰, -SO₂-**R**¹⁰, -(C₁₋₆)alquilen-S-**R**¹⁰, (C₁₋₆)alquilen-SO-**R**¹⁰ ou -(C₁₋₆)alquilen-SO₂-**R**¹⁰ em que

R^{10} é, em cada exemplo, independentemente selecionado a partir de H, (C_{1-6}) alquila, (C_{1-6}) haloalquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{3-7}) cicloalquil-
 (C_{1-6}) alquila, arila e **Het**; em que a (C_{1-6}) alquila é opcionalmente substituída
 com -OH, -O- (C_{1-6}) alquila, ciano, -NH₂, -NH (C_{1-4}) alquila ou -N $((C_{1-4})$ alquil)₂; e
 5 em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substitu-
 tuintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C_{1-6}) haloalquila, -C(=O)- (C_{1-6}) alquila, -SO₂ (C_{1-6}) al-
 quila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH (C_{1-4}) alquila, -C(=O)-N $((C_{1-4})$ alquil)₂, -NH₂,
 -NH (C_{1-4}) alquila, -N $((C_{1-4})$ alquil)₂ ou -NH-C(=O) (C_{1-4}) alquila;
 10 ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O- (C_{1-6})
 alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente
 substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila;

contanto que quando X for O, R^2 não seja um grupo da fórmula



R^3 é selecionado a partir de H, halo, (C_{1-4}) alquila, -O- (C_{1-4}) alqui-
 la, -S- (C_{1-4}) alquila, -NH₂, -NH (C_{1-4}) alquila e -N $((C_{1-4})$ alquil)₂;

R^5 é selecionado a partir de H, (C_{1-6}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila,
 (C_{3-7}) cicloalquil- (C_{1-3}) alquila e **Het**; a (C_{1-6}) alquila e **Het** cada qual sendo op-
 20 cionalmente substituída com 1 a 4 substituintes cada qual independentemen-
 te selecionado a partir de (C_{1-6}) alquila, -OH, -COOH, -C(=O)- (C_{1-6}) alquila,
 -C(=O) -O- (C_{1-6}) alquila, -C(=O)-NH- (C_{1-6}) alquila, -C(=O)-N $((C_{1-6})$ alquil)₂, e
 -SO₂ (C_{1-6}) alquila; e

R^6 é selecionado a partir de (C_{5-7}) cicloalquila, (C_{5-7}) cicloalquil-
 25 (C_{1-3}) alquila, arila e aril- (C_{1-3}) alquila;

a (C_{5-7}) cicloalquila, (C_{5-7}) cicloalquil- (C_{1-3}) alquila, arila e aril- (C_{1-3})
 alquila cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes
 cada qual independentemente selecionado a partir de halo, (C_{1-6}) alquila,
 (C_{6}) haloalquila, -OH, -SH, -O- (C_{1-4}) alquil e -S- (C_{1-4}) alquila;

30 em que **Het** é um heterociclo saturado, insaturado ou aromático

de 4 a 7 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de O, N e S, ou um heteropoliciclo saturado, insaturado ou aromático de 7 a 14 membros tendo onde quer que possível 1 a 5 heteroátomos, cada qual independentemente selecionado a partir de O, N e S;

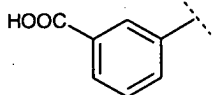
5 ou um sal ou éster destes.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que **X** é O.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que **X** é S.

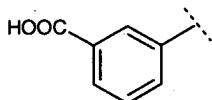
4. Composto, de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 3, em que **R²** é naftila ou fenila, a fenila sendo opcionalmente substituída com **R²⁰** em que **R²⁰** é como definido de acordo com a reivindicação 1;

contanto que quando **X** for O, **R²** não seja um grupo da fórmula

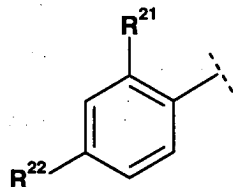


5. Composto, de acordo com a reivindicação 4 em que **R²** é fenila opcionalmente substituída com **R²⁰** em que **R²⁰** é como definido de acordo com a reivindicação 4;

contanto que quando **X** for O, **R²** não seja um grupo da fórmula



6. Composto, de acordo com a reivindicação 5 em que **R²** é um grupo da fórmula:



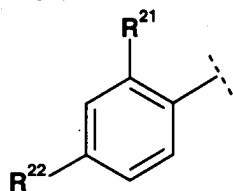
em que **R²¹** é selecionado a partir de H, halo, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆) haloalquila e

-O-(C₁₋₆)haloalquila; e

25 **R²²** é selecionado a partir de H, halo, (C₁₋₃)alquila, (C₁₋₃) haloalquila, (C₁₋₃)alquilenos -OH, -C(=O)-(C₁₋₃)alquila e -COOH.

7. Composto de acordo com a reivindicação 5 em que **R²** é um

grupo da fórmula:



em que R^{21} é selecionado a partir de H, halo, (C_{1-6}) alquila, (C_{1-6}) haloalquila e

5 -O- (C_{1-6}) haloalquila; e

R^{22} é selecionado a partir de:

b) -N(R^7) R^8 ou -Y-N(R^7) R^8 em que

Y é selecionado a partir de -C(=O), -SO₂ e - (C_{1-6}) alquilenos;

R^7 é selecionado a partir de H e (C_{1-6}) alquila; e

10 R^8 é selecionado a partir de H, (C_{1-6}) alquila, (C_{1-6}) haloalquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{3-7}) cicloalquil- (C_{1-6}) alquila, arila, **Het**, -C(=O)- R^9 , -C(=O)OR⁹ e -C(=O)-NHR⁹;

em que a (C_{1-6}) alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O- (C_{1-6}) alquila, ciano, -NH₂, -NH (C_{1-4}) alquila ou -N $((C_{1-4})$ alquil)₂; e

15 em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C_{1-6}) haloalquila, -C(=O)- (C_{1-6}) alquila, -SO₂ (C_{1-6}) alquila,

20 -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH (C_{1-4}) alquila, -C(=O)-N $((C_{1-4})$ alquil)₂, -NH₂,

-NH (C_{1-4}) alquila, -N $((C_{1-4})$ alquil)₂ ou -NH-C(=O) (C_{1-4}) alquila;

ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O- (C_{1-6}) alquila; e

25 iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila; e

em que R^9 é selecionado a partir de:

i) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com -COOH, -NH₂, -NH (C_{1-4}) alquil ou -N $((C_{1-4})$ alquil)₂; e

30 ii) **Het** opcionalmente substituído com (C_{1-6}) alquila; ou

R^7 e R^8 são ligados juntamente com o N ao qual eles são liga-

dos para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropoliciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropoliciclo cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂,
10 -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

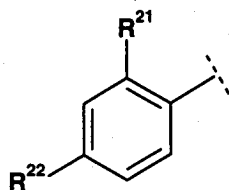
15 c) arila, **Het** ou **Het**-(C₁₋₆)alquila, em que cada um do arila, **Het** e **Het**-(C₁₋₆)alquila, é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂,
20 -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila.

25 8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, em que **R**² é um grupo da fórmula:



em que **R**²¹ é CF₃; e

R²² é selecionado a partir de:

b) $-N(R^7)R^8$ em que

R^7 é selecionado a partir de H e (C_{1-6}) alquila; e

R^8 é selecionado a partir de H, (C_{1-6}) alquila, (C_{1-6}) haloalquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{3-7}) cicloalquil- (C_{1-6}) alquila, arila, **Het**, $-C(=O)-R^9$,
 5 $-C(=O)OR^9$ e $-C(=O)-NHR^9$;

em que a (C_{1-6}) alquila é opcionalmente substituída com $-OH$, $-O-$
 (C_{1-6}) alquila, ciano, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquila ou $-N((C_{1-4})alquil)_2$; e

em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com
 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

10 i) halo, $-OH$, (C_{1-6}) haloalquila, $-C(=O)-(C_{1-6})$ alquila, $-SO_2(C_{1-6})$ al-
 quila,

$-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ alquila, $-C(=O)-N((C_{1-4})alquil)_2$,
 $-NH_2$,

$-NH(C_{1-4})$ alquila, $-N((C_{1-4})alquil)_2$ ou $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ alquila;
 15 ii) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-O-(C_{1-6})$
 alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente
 substituído com halo ou (C_{1-6}) alquila; e

em que R^9 é selecionado a partir de:

20 i) (C_{1-6}) alquila opcionalmente substituída com $-COOH$, $-NH_2$,
 $-NH(C_{1-4})$ alquila ou $-N((C_{1-4})alquil)_2$; e

ii) **Het** opcionalmente substituído com (C_{1-6}) alquila; ou

R^7 e R^8 são ligados juntamente com o N ao qual eles são liga-
 dos para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1
 25 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a
 partir de N, O e S, ou um heteropoliciclo de 7 a 14 membros opcionalmente
 contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente sele-
 cionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropoliciclo cada qual sendo
 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independente-
 30 mente selecionado a partir de:

i) halo, $-OH$, (C_{1-6}) haloalquila, $-C(=O)-(C_{1-6})$ alquila, $-SO_2(C_{1-6})$ al-
 quila,

-C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂,
-NH₂,

-NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

5 ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)
alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente
substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

c) **Het** opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada
qual independentemente selecionado a partir de

10 i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) al-
quila,

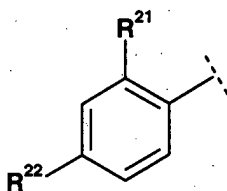
-C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂,
-NH₂,

-NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

15 ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)
alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente
substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila.

20 9. Composto, de acordo com a reivindicação 7, em que **R**² é um
grupo da fórmula:



em que **R**²¹ é CF₃; e

R²² é selecionado a partir de:

b) -Y-N(**R**⁷)**R**⁸ em que

Y é selecionado a partir de -C(=O)-, -SO₂- e -CH₂;

25 **R**⁷ é selecionado a partir de H e (C₁₋₆)alquila; e

R⁸ é selecionado a partir de H, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila,
(C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquila, arila, **Het**, -C(=O)-**R**⁹,
-C(=O)OR⁹ e -C(=O)-NHR⁹;

em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com -OH, -O-(C₁₋₆)alquila, ciano, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

5 i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila,

-C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂,
-NH₂,

-NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

10 ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

em que **R**⁹ é selecionado a partir de:

15 i) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂; e

ii) **Het** opcionalmente substituído com (C₁₋₆)alquila; ou

R⁷ e **R**⁸ são ligados juntamente com o N ao qual eles são ligados para formar um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S, ou um heteropoliciclo de 7 a 14 membros opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos adicionais cada qual independentemente selecionado a partir de N, O e S; o heterociclo e heteropoliciclo cada qual sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de:

20

25

i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆)alquila,

-C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂,
-NH₂,

30 -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂ ou -NH-C(=O)(C₁₋₄)alquila;

ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila; e

c) **Het**-(C₁₋₆)alquila, opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de

5 i) halo, -OH, (C₁₋₆)haloalquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -SO₂(C₁₋₆) alquila,

-C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂,

10 ii) (C₁₋₆)alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O-(C₁₋₆)alquila; e

iii) arila ou **Het**, em que cada dentre arila e **Het** é opcionalmente substituído com halo ou (C₁₋₆)alquila.

15 10. Composto, de acordo com um ou mais dentre as reivindicações 1 a 9, em que **R**³ é H ou F.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, em que **R**³ é H.

20 12. Composto, de acordo com um ou mais dentre as reivindicações 1 a 11 em que **R**⁵ é H ou (C₁₋₆)alquila, em que a (C₁₋₆)alquila é opcionalmente substituída com 1 a 4 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de -OH, -COOH, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-O-(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH-(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₆)alquil)₂, e --SO₂(C₁₋₆)alquila.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, em que **R**⁵ é 1-metiletila.

25 14. Composto, de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 11, em que **R**⁵ é **Het** opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de (C₁₋₆)alquila, -OH, -COOH,

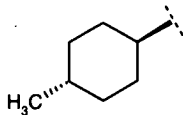
30 alquila, -C(=O)-(C₁₋₆)alquila, -C(=O) -O-(C₁₋₆)alquila, -C(=O)-NH (C₁₋₆)alquila, -C(=O)-N((C₁₋₆)alquil)₂, e -SO₂(C₁₋₆)alquila.

15. Composto, de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 14 em que **R**⁶ é selecionado a partir de (C₅₋₇)cicloalquila e (C₅₋₇)

cicloalquil-(C₁₋₃)alquila, a (C₅₋₇)cicloalquila e (C₅₋₇)cicloalquil-(C₁₋₃)alquila cada qual sendo opcionalmente substituída com 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de halo, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆) haloalquila, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)alquila e -S-(C₁₋₄)alquila.

5

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, em que R⁶ é



10

17. Composto, de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 14, em que R⁶ é arila opcionalmente substituída com 1 a 5 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de halo, (C₁₋₆)alquila, (C₁₋₆)haloalquila, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)alquila e -S-(C₁₋₄)alquila.

18. Composto, de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 17, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster deste; como um medicamento.

15

19. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 17, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster deste; e um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19 adicionalmente compreendendo pelo menos um outro agente anti-viral.

20

21. Uso de uma composição de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 19 ou 20 para o tratamento de uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção.

25

22. Método de tratar uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção, o método compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 17, um sal farmacêuticamente aceitável ou éster deste, ou uma composição deste.

30

23. Método de tratar uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção, o método compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação de um composto de acordo com uma ou mais dentre as reivin-

dicações 1 a 17 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, e pelo menos um outro agente anti-viral; ou uma composição deste.

24. Uso de um composto de acordo com um ou mais dentre as reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, para o tratamento de uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção.

25. Uso de um composto de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral por hepatite C em um mamífero tendo ou em risco de ter a infecção.

26. Artigo de fabricação compreendendo uma composição eficaz para tratar uma infecção viral por hepatite C; e material de empacotamento compreendendo um rótulo que indica que a composição pode ser utilizada para tratar infecção pelo vírus da hepatite C; em que a composição compreende um composto de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 17 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste.

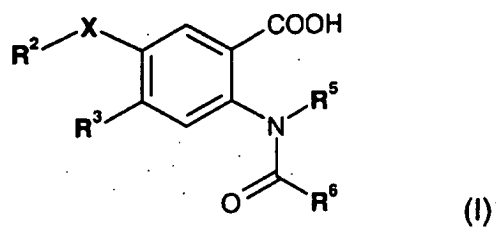
27. Método de inibir a replicação do vírus da hepatite C compreendendo expor o vírus a uma quantidade eficaz do composto de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 17, ou um sal ou éster deste, sob condições onde a replicação do vírus da hepatite C é inibida.

28. Uso de um composto de acordo com uma ou mais dentre as reivindicações 1 a 17, ou um sal ou éster deste, para inibir a replicação do vírus da hepatite C.

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE POLIMERASE VIRAL".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I:



em que X, R², R³, R⁵ e R⁶ são definidos aqui, são úteis como inibidores de
 5 NS5B polimerase do vírus da hepatite C.