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

(21) **PI0707558-8 A2**

BRPI0707558A2

(22) Data de Depósito: 08/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)

(51) Int.Cl.:
C07D 207/48
C07D 211/96
C07D 277/06
C07D 295/22
C07D 403/04
A61K 31/401
A61P 31/14

(54) Título: **COMPOSTO E TODAS AS FORMAS CRISTALINAS E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO DE HEPATITE C EM HUMANOS**

(30) Prioridade Unionista: 08/02/2006 US 60/771904

(73) Titular(es): WYETH

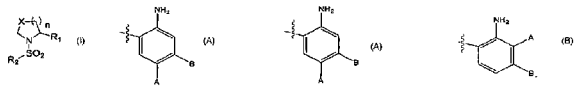
(72) Inventor(es): Ariamala Gopalsamy

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007003369 de 08/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/092558de 16/08/2007

(57) Resumo: COMPOSTO E TODAS AS FORMAS CRISTALINAS E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, COMIPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO DE HEPATITE C EM HUMANOS. Esta invenção é direcionada aos compostos de fórmula (I): na qual R_1, R_2, X, e n são como aqui definidos, incluindo todas as formas cristalinas e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, desde que quando X for CH_2, n for 1, e R_1 for -COOH, então R_2 não poderá ser de fórmula (A) na qual A é CH_3-, CH_3CH_2- ou uma halo-alquila de 1 a 2 átomos de carbono, e B será um halogênio; e quando X for CH_2, não for 2, e R_1 for -COOH, então R_2 não poderá ser de fórmula (A) ou formula (B). A invenção também é direcionada às composições contendo os compostos da invenção e aos métodos de uso dos compostos para tratar ou prevenir infecções pelo vírus da hepatite C.



"COMPOSTO E TODAS AS FORMAS CRISTALINAS E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO DE HEPATITE C EM HUMANOS"

"REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS"

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos de No. 60/771.904, depositado aos 8 de fevereiro de 2006.

CAMPO DA INVENÇÃO

Uma série de compostos de sulfonamida é de fármacos efetivos para o tratamento da infecção por vírus da hepatite C.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Hepatite C é uma infecção comum que pode levar à hepatite crônica, cirrose, insuficiência hepática, e carcinoma hepatocelular. Infecção com o vírus da hepatite C (HCV) leva à hepatite crônica em pelo menos 85% dos casos, é a razão líder de transplantação de fígado, e é responsável por pelo menos 10.000 mortes anualmente nos Estados Unidos (Hepatology, 1997, 26 (Suppl. 1), 2S-10S).

O vírus da hepatite C é um membro da família Flaviviridae, e o genoma de HCV é um RNA linear de fita única de senso positivo (Hepatology, 1997, 26 (Suppl. 1), 11S-14S). HCV exibe heterogeneidade genética extensiva; pelo menos 6 genótipos e mais do que 50 subtipos têm sido identificados.

Não há nenhuma vacina efetiva para prevenir a infecção por HCV. A única terapia correntemente disponível é o tratamento com interferon-α (INF- α) ou terapia de combinação de INF-α com o análogo de nucleosídeo ribavirina (Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1997; 8, 281-301). Contudo, apenas cerca de 40% dos pacientes tratados desenvolveram uma resposta prolongada, assim há uma necessidade de agentes terapêuticos anti-HCV mais efetivos.

O genoma de HCV contém numerosas proteínas não-estruturais: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B (J. General Virology, 2000, 81, 1631-1648). NS5B é uma RNA polimerase dependente de RNA que é essencial para replicação viral. Portanto, a inibição de NS5B é um alvo adequado para o desenvolvimento de agentes terapêuticos.

Patente U.S. de No. 3.506.646 refere-se aos compostos que são derivados de compostos 6-amino-sulfonilados, em particular 1,1-dióxidos de 1,2,5-benzotiadiazepina com heterociclos fusionados, aos intermediários usados para sintetizá-los, e ao seu uso como agentes diuréticos e hipotensivos.

WO 98/08815 refere-se aos inibidores de metaloprotease aminados cíclicos substituídos.

Biorganic and Medicinal Chemistry, 1996, 837-850 descreve 5H-pirrolo[1,2-b] [1,2,5]benzotiadiazepinas (PBTDs) como uma classe nova de inibidores de transcriptase reversa de não-nucleosídeo.

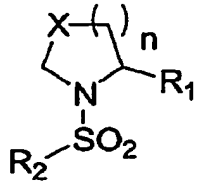
WO 03/043985 descreve sulfonamidas como agonistas de receptor ativado por proliferador de peroxissomo.

WO 02/02554 descreve derivados de sulfonil-pirrolidina úteis para o tratamento de distúrbios neurológicos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a uma série de derivados de sulfonamida, aos processos para a preparação deles, às composições farmacêuticas contendo-os, e ao uso deles em terapia. Os compostos, como se acredita, são úteis no tratamento de hepatite C em virtude de sua capacidade para inibir a polimerase de hepatite C (NS5B).

Esta invenção é direcionada aos compostos de fórmula (I):



(I)

na qual:

R_1 é H, -COOH, $-CO_2R_4$, ciano, tetrazol, uma alquila de cadeia linear de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente substituída com OH, amina ou -COOH, uma $-C(O)-C_1-C_{12}$-alquila opcionalmente substituída, ou uma $-C(O)-C_6-C_{12}$-arila opcionalmente substituída, na qual R_4 é uma C_1-C_{12}-alquila, C_6-C_{12}-arila, C_3-C_{12}-ciclo-alquila, ou C_2-C_9-heteroarila, qualquer uma das quais pode estar substituída;

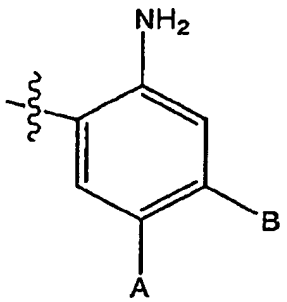
R_2 é um grupo arila ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído com um a cinco substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R_3$, $-OR_3$, $-S(O)_mR_3$, $-NR_3R_3$, $-NR_3S(O)_mR_3$, $-NR_3C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-C(O)NR_3R_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)OR_3$, $-OC(O)NR_3R_3$, $NR_3C(O)R_3$, $-NR_3C(O)OR_3$, e $-NR_3C(O)NR_3R_3$, na qual m é 0, 1, ou 2;

R_3 é H, uma alquila de 1-6 átomos de carbono, uma alquila ramificada de 1-8 átomos de carbono, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, fenila, uma C_2-C_9-heteroarila, uma alquenila de 2-6 átomos de carbono, ou uma alquinila de 2-6 átomos de carbono;

X é CH_2, $CHOR_3$, ou S; e

n é 1 ou 2;

e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, com a condição de que quando X for CH_2, n for 1, e R_1 for -COOH, R_2 não poderá ser

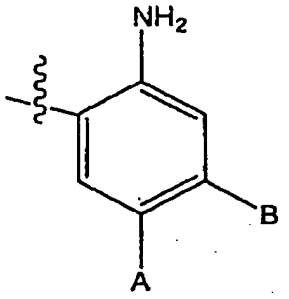


na qual:

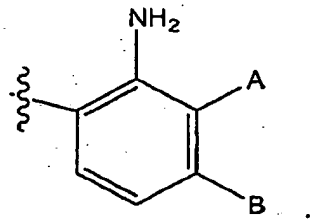
A é CH_3-, CH_3CH_2- ou uma halo-alquila de 1 a 2 átomos de carbono; e

B é um halogênio; e

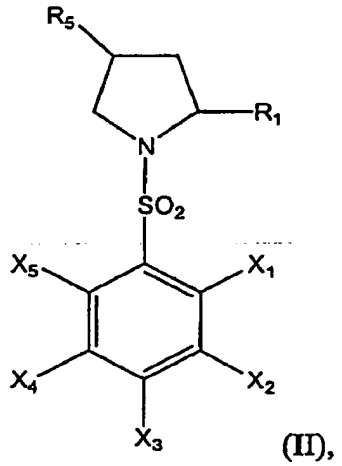
quando X for CH_2, n for 2, e R_1 for -COOH, R_2 não poderá ser



ou



A presente invenção também é direcionada aos compostos de fórmula (II):



(II),

na qual:

R_1 é H, -COOH, -CN, tetrazol, -C(O)R_4, ou uma hidróxi-alquila de 1 a 4 átomos de carbono, na qual R_4 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono ou uma fenila opcionalmente substituída;

R_5 é H, OH ou -OCH_3; e

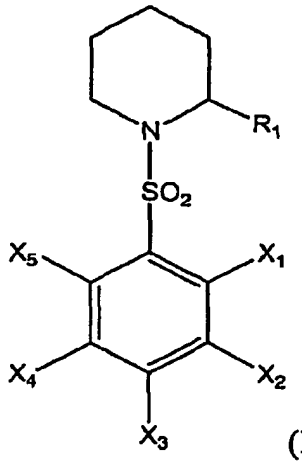
X_1-X_5 são independentemente H, um halogênio, OH, NH_2, uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(O)-R_3, na qual R_3 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, uma C_6-C_{12}-arila, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, ou uma C_2-C_9-heteroarila;

e todas as formas cristalinas ou sais farmaceuticamente

aceitáveis dos mesmos, com a condição de que quando R_1 for -COOH, R_5 for H, X_3 for um halogênio, e X_4 for $-CH_3$ ou $-CF_3$, então X_1 não poderá ser NH_2; e

quando R_1 for -COOH, R_5 for H, X_2 for $-CH_3$ ou $-CF_3$, e X_3 for um halogênio, então X_5 não poderá ser NH_2.

Outro aspecto da presente invenção são compostos de fórmula (III):



(III),

na qual:

R_1 é H, -COON, -CN, tetrazol, $-C(O)R_4$, ou uma hidróxi-alquila de 1 a 4 átomos de carbono, na qual R_4 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono ou uma fenila opcionalmente substituída; e

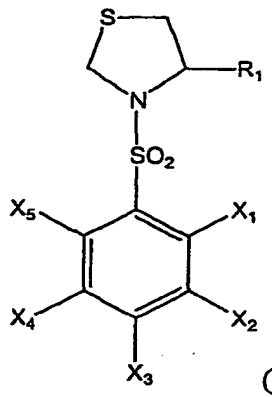
X_1-X_5 são independentemente H, um halogênio, OH, NH_2, uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, $-NH-C(O)R_3$, na qual R_3 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, a C_6-C_{12}-arila, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, ou uma C_2-C_9-heteroarila;

e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, com a condição de que quando R_1 for -COOH, X_3 for um halogênio, e X_4 for $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$, então X_1 não poderá ser NH_2; e

quando R_1 for -COOH, X_2 for $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$, e X_3 for um halogênio, então X_5 não poderá ser NH_2.

A presente invenção também é direcionada aos compostos de

fórmula (IV):



(IV),

na qual:

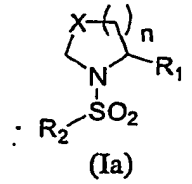
R_1 é H, -COOH, -CN, tetrazol, -C(O)R_4, ou uma hidróxi-alquila de 1 a 4 átomos de carbono, na qual R_4 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono ou uma fenila opcionalmente substituída; e

X_1 a X_5 são independentemente H, um halogênio, OH, NH_2, uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(O)R_3, na qual R_3 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, uma C_6-C_{12}-arila, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, ou uma C_2-C_9-heteroarila;

e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

A presente invenção também é direcionada às composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também inclui métodos de tratar ou prevenir uma infecção de hepatite C em humanos, compreendendo administrar uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (Ia):



(Ia)

na qual:

R_1 é H, -COOH, $-CO_2R_4$, ciano, tetrazol, uma alquila de cadeia linear de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente substituída com OH, amina, ou -COOH, uma $-C(O)-C_1-C_{12}$-alquila opcionalmente substituída, ou $-C(O)-C_6-C_{12}$-arila opcionalmente substituída, na qual R_4 é uma C_1-C_{12}-alquila, C_6-C_{12}-arila, C_3-C_{12}-ciclo-alquila, ou C_2-C_9-heteroarila;

R_2 é um grupo C_6-C_{12}-arila ou um grupo C_2-C_9-heteroarila opcionalmente substituído com um a cinco substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R_3$, $-OR_3$, $-S(O)_mR_3$, $-NR_3R_3$, $-NR_3S(O)_mR_3$, $-NR_3C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-C(O)NR_3R_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)OR_3$, $-OC(O)NR_3R_3$, $NR_3C(O)R_3$, $-NR_3C(O)OR_3$, e $-NR_3C(O)NR_3R_3$, na qual m é 0, 1, ou 2;

R_3 é H, uma alquila de 1-6 átomos de carbono, uma alquila ramificada de 1-8 átomos de carbono, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, fenila, uma C_2-C_9-heteroarila, uma alquenila de 2-6 átomos de carbono, ou uma alquinila de 2-6 átomos de carbono;

X é CH_2, $CHOR_3$, ou S; e

n é 1 ou 2;

e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Para os propósitos desta invenção, o termo "alquila" inclui grupos de cadeia linear com um comprimento de até 12 átomos de carbono, mas preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono, e mais preferivelmente 1 a 4 carbonos. O termo "alquila" também inclui grupos ramificados de 3 a 12 átomos de carbono, mas preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono. O termo "alquenila" refere-se a um radical hidrocarboneto alifático contendo uma ligação dupla e inclui grupos alquenila tanto lineares quanto ramificados de 2 a 7 átomos de carbono. Tais grupos alquenila podem existir nas configurações E ou Z; os compostos desta invenção incluem ambas as configurações. O

termo "alquinila" inclui grupos de cadeia tanto linear quanto ramificada contendo 2 a 7 átomos de carbono possuindo pelo menos uma ligação tripla. O termo "ciclo-alquila" refere-se aos grupos hidrocarboneto alicíclicos possuindo 3 a 12 átomos de carbono e inclui mas não é limitado a: ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, norbornila, ou adamantila. Preferivelmente grupos ciclo-alquila são de 3 a 6 átomos de carbono.

Para os propósitos desta invenção o termo "arila" é definido como um grupo hidrocarboneto aromático possuindo pelo menos um anel aromático, é mono-, bi- ou tricíclico, e pode estar substituído ou não-substituído. Um grupo arila pode ser selecionado mas não é limitado a: fenila, α-naftila, β-naftila, bifenila, antranila, tetra-hidro-naftila, fenantranila, fluorenila, indanila, bifenilenila, acenaftenila, acenaftilenila, ou fenantrenila. Um grupo arila pode estar opcionalmente substituído com substituintes selecionados do grupo consistindo de alquila, halo-alquila, acila, alcóxi-carbonila, halo-alcoxila, alcóxi-alquila, alcóxi-alcoxila, ciano, halogênio, hidroxila, nitro, trifluorometila, trifluorometoxila, trifluoropropilal, amino, alquil-amino, dialquil-amino, dialquil-amino-alquila, hidróxi-alquila, alcóxi-alquila, alquil-tio, mercapto, halo-alquil-tio, arila, ariloxila, ariltio, heterociclo-alcoxila, heterociclo-alquil-tio, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-O_2NHalquila$, $-SO_2N(alquil)_2$, $-CO_2H$, CO_2NH_2, $CO_2NHalquila$, e $-CO_2N(alquil)2$. Substituintes preferidos para arila e heterociclo-alquila incluem: alquila, halogênio, amino, alquil-amino, dialquil-amino, trifluorometila, trifluorometoxila, aril-alquila, e alquil-arila. Preferivelmente um grupo arila consiste de 6 a 12 átomos de carbono, entretanto fenila é o grupo mais preferido.

Para os propósitos desta invenção, o termo "heteroarila" é definido como: (1) um sistema de anel heterocíclico aromático (monocíclico ou policíclico) onde os grupos heteroarila são selecionados de furano, tiofeno,

indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol N-metil-imidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metil-pirrol, pirazol, N-metil-pirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofuran, benzisoxazol, benzimidazol, N-metil-benzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolina, quinolina, e isoquinolina; e (2) um heterocíclico aromático bicíclico onde um anel fenila, piridina, pirimidina ou piridizina é: (a) fusionado em um anel heterocíclico (insaturado) aromático de 6 membros possuindo um átomo de nitrogênio; (b) fusionado em um anel heterocíclico (insaturado) aromático de 5 ou 6 membros possuindo dois átomos de nitrogênio; (c) fusionado em um anel heterocíclico (insaturado) aromático de 5 membros possuindo um átomo de nitrogênio junto com quer um átomo de oxigênio quer um átomo de enxofre; ou (d) fusionado em um anel heterocíclico (insaturado) aromático de 5 membros possuindo um heteroátomo selecionado de O, N ou S. Preferivelmente um grupo heteroarila consiste de 2 a 9 átomos de carbono.

Para os propósitos desta invenção o termo "hidróxi-alquila" é definido como uma alquila, como definida acima, substituída com um grupo hidroxila.

Os compostos desta invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico e um ou mais centros assimétricos, e podem portanto dar isômeros ópticos e diastereômeros. Embora mostrada sem se referir à estereoquímica em fórmulas (I), (II), (III), e (IV), a presente invenção inclui todos os isômeros ópticos e diastereômeros, racêmicos e resolvidos, estereoisômeros R e S enantiomericamente puros, e outras misturas de estereoisômeros R e S e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmulas (I), (II), (III), e (IV) com um grupo ácido podem ser formados a parti de bases tanto orgânicas quanto inorgânicas. Por exemplo, sais de metal alcalino tais como sódio, lítio, e potássio, e sais de N-tetraalquil-amônio tais

como sais de N-tetrabutil-amônio. Similarmente, quando um composto desta invenção contém um grupo básico, sais podem ser formados a partir de ácidos orgânicos e inorgânicos. Por exemplo, sais podem ser formados de ácidos acético, propiônico, lático, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malônico, mandélico, málico, ftálico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metano-sulfônico, naftaleno-sulfônico, benzeno-sulfônico, tolueno-sulfônico, canforo-sulfônico, e ácidos aceitáveis similarmente conhecidos.

Uma modalidade preferida dos compostos de fórmula (I) é na qual X é CH_2 ou S, especialmente onde X é S e n é 1.

Outra modalidade preferida dos compostos de fórmula (I) é na qual X é CH_2OR_3 e R_3 é H ou CH_3, especialmente onde n é 1.

Outra modalidade preferida dos compostos de fórmula (I) é na qual R_1 é H, -COOH, -CN, tetrazol, $-CH_2OH$, $-C(O)-CH_3$ ou -C(O)-fenila, mas ainda mais preferida é onde R_1 é -COON.

Ainda outra modalidade preferida dos compostos de fórmula (I) é na qual R_2 é fenila opcionalmente substituída, especialmente onde o anel fenila está substituído com pelo menos um substituinte selecionado de OH, halogênio, C_1-C_{12}-alquila, amino, e - $NR_3C(O)R_3$.

Uma modalidade preferida dos compostos de fórmula (II) é na qual R_5 é H, OH, ou $-OCH_3$.

Outra modalidade preferida dos compostos de fórmula (II) é na qual R_1 é -COOH.

Ainda outra modalidade preferida dos compostos de fórmula (II) é na qual pelo menos um de X_1-X_5 é OH ou NH-C(O)-R_3.

Uma modalidade preferida dos compostos de fórmula (III) é na qual R_1 é -COOH.

Outra modalidade preferida dos compostos de fórmula (III) é na qual X_1-X_5 são independentemente selecionados de H, NH_2, OH, halogênio

e alquila, especialmente onde pelo menos um de X_1-X_5 é OH.

Uma modalidade preferida dos compostos de fórmula (IV) é na qual R_1 é -COOH ou H.

Outra modalidade preferida dos compostos de fórmula (IV) é na qual X_1-X_5 são independentemente selecionados de H, halogênio, NH_2, alquila e OH.

Compostos preferidos da invenção incluem:

2,4-dicloro-6-{[(2S)-2-(2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-sulfonil}-fenol;

(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidina-2-carbonitrila;

(4R)-4-hidróxi-1-{(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

(4R)-1-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

(4R)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

1-[(5-bromo-3-cloro-2-hidróxi-fenil) sulfonil]-1-prolina;

1-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

(4R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

(4R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-metóxi-1-prolina;

1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

1-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

(4S)-4-hidróxi-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-

prolina;

1-{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin-2-il}-etanona;

1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

(4R)-1-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

(4S)-1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-D-prolina;

1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

2,4-dicloro-6{[(2S)-2-(hidróxi-metil)-pirrolidin-1-il]-sulfonil}-fenol;

1-[(5-bromo-3-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

2,4-dicloro-6-(pirrolidin-1-il-sulfonil)-fenol;

(4S)-1-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-D-prolina;

(4R)-1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

1-({5-cloro-4-metil-2-[(2-tienil-carbonil)-amino]-fenil}-sulfonil)-1-prolina;

1-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

(4R)-1-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

1-{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin-2-il}-propan-1-ona;

{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin-2-il}-(fenil)-metanona;

1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

1-[(2,4,6-tricloro-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

1-({5-cloro-2-[(ciclo-propil-carbonil)-amino]-4-metil-

fenil}sulfonil)-1-prolina;

1-{[2-(benzoil-amino)-5-cloro-4-metil-fenil]-sulfonil}-1-prolina;

1-[(3-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

1-[(2,4,5-tricloro-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

ácido (2S)-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2R)-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2S)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2carboxílico;

ácido (2R)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2carboxílico;

ácido (2S)-1-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2carboxílico;

ácido (2R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2S)-1-{(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2R)-1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-piperidina-2carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3 - tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-

tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

2,4-dicloro-6-(1,3-tiazolidin-3-il-sulfonil)-fenol;

ácido (4S)-3-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-1, 3 -tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3 -[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

e

ácido (4R)-3-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico.

Compostos da presente invenção inibem a RNA polimerase NS5B dependente de RNA de hepatite C, e são portanto úteis para o tratamento de infecção de hepatite C. A presente invenção conseqüentemente proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto selecionado de fórmulas (I), (II), (III) e (N) em combinação ou associação com um carreador farmaceuticamente aceitável. As composições são preferivelmente adaptadas para administração oral ou subcutânea. Contudo, podem ser adaptadas para outros modos de administração. Com o objetivo de obter consistência de administração, é preferido que uma composição da invenção esteja na forma de uma dose unitária. Formas de dose unitária

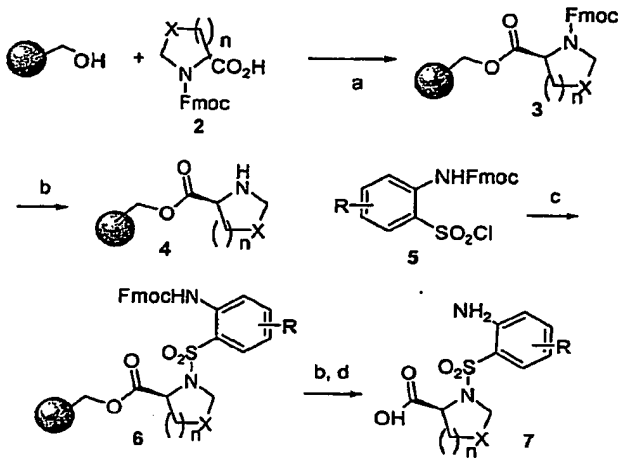
adequadas incluem tabletes, cápsulas e pós em sachês iu frascos. Tais formas de dose unitária podem conter de 0,1 a 100 mg de um composto da invenção, e preferivelmente de 2 a 50 mg. Formas de dosagem unitária ainda mais preferidas contêm 5 a 25 mg de um composto da presente invenção. Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente em uma faixa de dosagem de cerca de 0,01 a 100 mg/kg, ou preferivelmente em uma faixa de dosagem de 0,1 a 10 mg/kg. Tais composições podem ser administradas de 1 a 6 vezes ao dia, mais normalmente de 1 a 4 vezes ao dia. As composições da invenção podem ser formuladas com excipientes convencionais, tais como uma carga, um agente desintegrante, um aglutinante, um lubrificante, um agente aromatizante e semelhante.

A presente invenção adicionalmente proporciona um composto da invenção para uso como uma substância terapêutica ativa. Compostos de fórmulas (Ia), (II), (III), e (N) são de uso particular para o tratamento de infecção com vírus da hepatite C.

A presente invenção adicionalmente proporciona um método para tratar infecção de hepatite C em humanos, que compreende administrar ao indivíduo infectado uma quantidade efetiva de um composto de fórmulas (Ia), (II), (III), e (IV) ou uma composição farmacêutica da invenção.

Esquemas de Síntese Geral para Preparação de Compostos da Presente Invenção

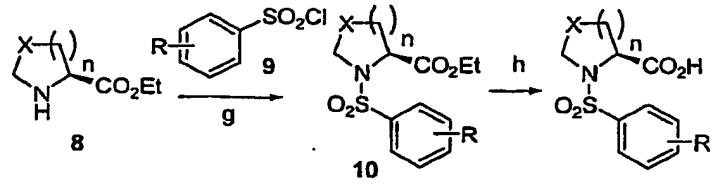
Esquema 1



Reagentes: (a) EDCI, HOBT, DIEA, DMF, RT, 6 h; (b) piperidina 20% em DMF, RT, 20 min; (c) Piridina, RT, ON; (d) TFA-DCM 1:1, RT, 2h.

Esquema 1 mostra como os compostos de fórmula (I) podem ser preparados sobre um suporte sólido usando uma resina, por exemplo resina de Wang. O aminoácido protegido com Fmoc de interesse 2 foi ligado na resina usando agentes copulantes, por exemplo EDCI, HOBT na presença de uma base, e DIEA em um solvente polar. DMF foi usada como o solvente polar, mas uma pessoa experiente na arte teria conhecimento de outros solventes apropriados. Após remoção por lavagem dos reagentes e solvente em excesso, o aminoácido ligado na resina foi desprotegido usando base em DMF. Bases apropriadas incluem bases de alquil-amina, por exemplo piperidina, mas técnicos experientes teriam conhecimento de outras possíveis bases a serem usadas. O aminoácido livre foi reagido com o cloreto de sulfonila de interesse 5 em um solvente tal como piridina. Dependendo da natureza dos grupos sobre o cloreto de sulfonila, uma etapa de desproteção foi empregada antes da clivagem do produto da resina usando ácido tricloro-acético e DCM. Uma pessoa experiente na arte teria conhecimento dos possíveis grupos protetores que podem ser usados para proteger os vários grupos funcionais das condições de clivagem ácida.

Esquema 2



Reagentes: (g) Piridina, THF, RT, 8 h; (h) NaOH aq., EtOH, RT, 8 h.

Alternativamente, os análogos também podem ser obtidos pelo seguinte Esquema 2. Neste método em fase de solução, o éster de aminoácido de interesse 8 foi reagido com o cloreto de sulfonila escolhido 9 em piridina,

mas outros solventes podem ser usados. O éster foi hidrolisado usando uma base como hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio para proporcionar o ácido requerido.

Os reagentes usados na preparação dos compostos desta invenção quer podem ser comercialmente obtidos quer podem ser preparados por procedimentos padrão descritos na literatura. De acordo com esta invenção, os compostos descritos são produzidos por esquemas de reação mostrados acima

Uma pessoa experiente na arte também entenderia como os métodos de preparação detalhados em Esquemas 1 e 2 também se aplicariam aos compostos de fórmulas (II), (III) e (IV).

Síntese Específica de Compostos da Presente Invenção

Exemplos 1, 2, 11 e 23 foram sintetizados em solução como mostrado em Esquema 2.

Exemplo 1

2,4-dicloro-6-([(2S)-2-(2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-sulfonil}-fenol

Uma mistura de (2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidina-2-carbonitrila (37mg, 0,12mmol), azida de sódio (24 mg, 0,36 mmol), e cloridrato de trietil-amina (25 mg, 0,18 mmol) em 1,5 mL de DMF foi agitada a 120°C por 6 horas. A reação foi então esfriada para a temperatura ambiente, acidulada pela adição de 2 mL de HCl 1 N, e concentrada. 2,4-Dicloro-6-{[(2S)-2(2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-sulfonil}-fenol (31 mg, rendimento de 71%) foi obtido após cromatografia em fase reversa. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 7,89 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,46 (dd, 1 H), 3,56 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,96 (m, 3H). HRMS: calculado para $C_{11}H_{11}C_{12}N_5O_3S$, 364,00325; verificado (ESI-, [M-H]), 364,00349.

Exemplo 2

(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidina-2-carbonitrila

Uma mistura de cloridrato de (2S)-pirrolidina-2-carbonitrila (34 mg, 0,2 mmol) e cloreto de 3,5-dicloro-2-hidróxi-benzeno-sulfonila (57 mg, 0,22 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2/piridina (1:1) foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. Então a mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em fase reversa para dar (2S)-1-(3,5-Dicloro-2-hidróxi-benzeno-sulfonil)-pirrolidina-2-carbonitrila (37 mg, rendimento de 58%). ^1H NMR (DMSO-d6) δ 7,86 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,08 (br., 1H), 3,44(m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,54(m, 1H), 2,17 (m, 211), 1,93 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_3S$, 320,9862; encontrado (ESI-, [M-H]), 320,98639.

Exemplo 23 foi preparado seguindo o mesmo procedimento descrito para Exemplo 2, exceto que pirolidina foi usada no lugar de cloridrato de (2S)-pirolidina-2-carbonitrila.

Exemplo 11

1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina

Etapa 1. Em uma solução de cloridrato de metil-éster de L-prolina (8,24 g; 50,1 mmol) em piridina (100 mL) foi adicionada em cloreto de 3,5 dicloro-2-hidróxi-benzeno-sulfonila (15 g; 57,3 mmol) a 0°C. A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada por 4 h adicionais. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia flash sobre gel de sílica (acetato de etila 25% em hexano) para dar metil-éster de ácido 1-(3,5-Dicloro-2-hidróxi-benzeno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (8,6 g; 49%).

Etapa 2: O éster de etapa 1 foi recolhido em etanol (175 mL) e hidróxido de sódio 1 N foi adicionado e agitado durante a noite. A mistura reacional foi então concentrada, diluída com água e extraída com acetato de

etila. A camada aquosa foi acidulada com HCl 2 N para dar o composto desejado como sólido branco (7,3 g; 89%). p.f. 107,4°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,5 (dd, 1H), 3,4(m, 2H1), 2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 2H); MS (ESI) m/z 337,82; HRMS: calculado para $C_{11}H_{11}Cl_2NO_5S$, 337,96622; encontrado (ESI-, [M-H]), 337,96619.

Exemplos 3-10, 12-17, 18-19, 20-22, 24-58 foram preparados em fase sólida como descrito abaixo para Exemplo 20, usando aminoácidos apropriadamente protegidos cloretos de sulfonila, como mostrado em Esquema 1.

Exemplo 20

1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1-prolina

Etapa 1. Ácido 5-cloro-2-(9H-fluoren-9-il-metóxi-carbonil-amino)-4-metil-benzeno-sulfônico. Em uma solução de ácido 5-cloro-2-amino-4-metil-benzeno-sulfônico (3,3 g; 15,13 mmol) em água (40 mL) e bicarbonato de sódio (2,8 g) foi adicionada uma solução de cloreto de 9-fluorenil-metóxi-carbonila (4,3 g; 16,7 mmol) em dioxano (40 mL) a 0°C. A mistura reacional foi agitada durante a noite e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. A camada aquosa foi acidulada com HCl 2 N, extraída com acetato de etila e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH 10% em EtOAc) para dar um sólido branco (89%). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 9,9 (s, 1H), 7,9 (d, J = 8 Hz, 3H), 7,7 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,4 (d, J= 7 Hz, 2H), 4,0 (t, J = 7 Hz 1H), 2,3 (s, 3H).

Etapa 2. 9H-fluoren-9-il-metil-éster de ácido (4-cloro-2-cloro-sulfonil-5-metil-fenil)-carbâmico. Ácido sulfônico (3,0 g; 6,7 mmol) da etapa 1 foi dissolvido em 3 mL de DMF, e 2,5 mL de cloreto de tionila foi adicionado em gotas na temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente por um adicional de 4 horas e então a reação foi interrompida com gelo e água. O precipitado sólido branco foi filtrado e

seco, e usado sem purificação adicional.

Etapa 3. Ligação de N-Fmoc-1-Prolina em Resina de Wang. Resina de Wang (Especificação Analítica, malha de 100-200, 1% reticulada; carregamento: 1,1 mmol/g; 5 g, 5,5 mmol) foi inchada em DMF anidra (20 mL). Uma solução de N-Fmoc-1-Prolina (7,4 g, 22 mmol), HOBT (3,37 g, 22 mmol), DMAP (268,8 mg, 2,2 mmol) e DIC (3,4 mL, 22 mmol) em DMF anidra (30 mL) foi adicionada na resina. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite em um agitador orbital. A mistura foi filtrada e a resina foi lavada com DMF (3 x 50 mL), MeOH (3 x 50ml), CH_2Cl_2 (3 x 50ml), e seca.

Etapa 4. Desproteção de Grupo Fmoc. A resina (5,5 mmol), preparada como descrito em etapa 1 acima, foi tratada com uma solução de piperidina 20% em DMF (2 x 50 mL, 10 min para a primeira vez e 30 min pela segunda vez) para remover o grupo protetor Fmoc da resina. A mistura foi filtrada e a resina foi lavada com DMF (3 x 50 mL), MeOH (3 x 50 mL), e CH_2Cl_2 (3 x 50 mL).

Etapa 5. Reação com 9H-fluoren-9-il-metil-éster de ácido (4-cloro-2-cloro-sulfonil-5-metil-fenil)-carbâmico. Na L-prolina sobre a resina de Wang (5,5 mmol) foi adicionada uma solução de 9H-fluoren-9-il-metil-éster de ácido (4-cloro-2-cloro-sulfonil-5-metil-fenil)-carbâmico (5,1 g, 11 mmol) em CH_2Cl_2 anidro e piridina anidra 1:1 (50 mL). Após agitação na temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi filtrada, lavada com MeOH (3 x 50 mL) e CH_2Cl_2 (5 x 50 mL).

Etapa 6. Desproteção de grupo Fmoc. A resina (5,5 mmol) obtida da etapa 5 foi reagida de novo uma solução de piperidina 20% em DMF (2 x 50 mL, 10 min para a primeira vez e 30 min para a segunda vez). A mistura foi filtrada e a resina foi lavada com DMF (3 x 50 mL), MeOH (3 x 50m1), CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), e seca.

Etapa 7. Clivagem da resina. A resina cima foi tratada com

TFA:CH_2Cl_2 1:1 (50ml) e foi agitada na temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi filtrada e a resina foi lavada com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). O CH_2Cl_2 combinado foi concentrado e purificado por HPLC. ^1H NMR (DMSO-d6) δ 7,4 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,3 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,65-1,8 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{12}H_{15}ClN_2O_4S$, 319,05139; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]), 319,05179.

EXEMPLOS

Exemplos de compostos da presente invenção são listados em Tabela 1.

Tabela 1

Exemplo No.	Nome do Composto
1	2,4-dicloro-6-{[(2 S)-2-(2H-tetrazol-5-il)-il]-sulfonil}-fenol
2	(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidina-2-carbonitrila
3	(4R)-4-hidróxi-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina
4	1-[(3,4,5 -tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina
5	1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina
6	(4R)-1-{(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidroxil-prolina
7	(4R)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidroxil-prolina
8	1-[(5-bromo-3-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina
9	1-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina
10	(4R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidroxil-prolina
11	1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina
12	(4R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-metoxil-prolina
13	1-[(3,4,5 -tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina
14	1-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina
15	(4S)-4-hidróxi-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina
16	1-{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin2-il}-etanona
17	1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-D-prolina
18	(4R)-1-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidroxil-prolina
19	(4S)-1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-D-prolina
20	1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1-prolina
21	2,4-dicloro-6-{[(2S)-2-(hidróxi-metil)-pirrolidin-1-il]-sulfonil}-fenol
22	1-[(5-bromo-3-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina
23	2,4-dicloro-6-(pirrolidin-1-il-sulfonil)-fenol
24	(4S)-1-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-D-prolina
25	(4R)-1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidroxil-prolina
26	1-({5-cloro-4-metil-2-[(2-tienil-carbonil)-amino]-fenil}-sulfonil)-1-prolina
27	1-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina
28	(4R)-1-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina
29	1-{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin2-il}propan-1-ona
30	{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin2-il}-(fenil)-metanona
31	1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina
32	1-[(2,4,6-tricloro-fenil)-sulfonil]-1-prolina
33	1-({5-cloro-2-[(ciclo-propil-carbonil)-amino]-4-metil-fenil}-sulfonil)-1-prolina

34	1-{[2-(benzoil-amino)-5-cloro-4-metil-fenil] sulfonil}-1-prolina
35	1-[(3-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1-prolina
36	1-[(2,4,5-tricloro-fenil)-sulfonil]-1-prolina
37	ácido (2S)-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico
38	ácido (2R)-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico
39	ácido (2S)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico
40	ácido (2R)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico
41	ácido (2S)-1-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico
42	ácido (2R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico
43	ácido (2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico
44	ácido (2R)-1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico
45	ácido (4R)-3-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
46	ácido (4S)-3-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3 -tiazolidina-4-carboxílico
47	ácido (4R)-3-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
48	ácido (4R)-3-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
49	ácido (4R)-3-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
50	ácido (4S)-3-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
51	ácido (4S)-3-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
52	2,4-dicloro-6-(1,3-tiazolidin-3-il-sulfonil)-fenol
53	ácido (4S)-3-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
54	ácido (4R)-3-(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
55	ácido (4S)-3-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
56	ácido (4R)-3-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
57	ácido (4S)-3-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
58	ácido (4R)-3-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico

Breve Descrição de Procedimento(s) de Teste Biológico e Sumário-Texto dos Resultados

A capacidade dos compostos da presente invenção para inibir polimerase de hepatite C foi estabelecida pelo seguinte procedimento experimental:

NS5B da cepa BK (subtipo 1b) é expressada em E. coli como uma proteína na qual os 21 aminoácidos C-terminais são substituídos por um ligante mais curto e uma etiqueta de hexa-histidina (GSHHHHHH). A proteína purificada é misturada com nucleotídeos radioativos e permitida replicar em um substrato de RNA heteropolimérico, iniciado por um grampo de cabelo curto endógeno, resultando em um produto de aproximadamente

760 nt. O produto radioativo é capturado sobre um filtro e quantificado após remoção dos nucleotídeos não incorporados.

Reagentes:

UTP 10 mM (Promega # p 116B)

ATP 10 mM (Promega # p113B)

CTP 10mM (Promega # p l 14B)

GTP 10 mM (Promega # p115B)

BSA 10 mg/mL NEB (100X a 10 mg/mL) #007-BSA

RNaseIn (Promega #N251 X) 40 U/μL

33P-GTP (NEN-easytides NEG/606H 3000 Ci/mmol, 370 MBq/mL, 10 mCi/mL)

Placas de polipropileno de 96 cavidades Falcon (Becton Dickinson # 351190)

Placa de filtração de 96 cavidades Millipore Multiscreen #MADE NOB 50

Optiphase Supermix (Wallac) formulada por Fisher

Revestimento Millipore Multiscreen para uso em cassete MicroBeta 1450-106 (Wallac) PerkinElmer #1450-433

HEPES 1 M, pH 7,3

Amersham Pharmacia Biotec (US 16924-500 mL)

$MgCl_2$ 1 M (SIGMA #M1028)

DTT (sólido) (SIGMA # D9779)

água livre de RNAse (GIBCO-BRL #10977-023)

Dimetil-sulfóxido (Aldrich #27685-5)

Azul Basilen (Sigma, B5520)

EDTA 0,5M, pH 8 (GIBCO-BRL #15575-020)

Fosfato de sódio dibásico 7-hidratado ($Na_2HPO_4.7H_2O$; Baker#3824-07)

Ácido fosfórico (Baker, #0262,02)

Preparação de outros reagentes:

Tampão fosfato de Na 0,5 M. Por litro, pesar 134 g de $Na_2HPO_4.7H_2O$; adicionar água até 900 mL. Ajustar pH para 7,0 com ácido fosfórico. Completar com água para 1 L.

Nucleotídeos diluídos 1:1000 a 10 μM (GTP e CTP) ou 1:100 a 100 μM (ATP e UTP) em água livre de RNAse.

Procedimento:

(1) Compostos 10 μL a 10 μg/mL em DMSO 15 %

Quando partindo de carga de composto a 100 μg/mL em DMSO1%:

Dispensar 5 μL de DMSO 30 % por cavidade

Dispensar 5 μL de composto (100 μg/mL) por cavidade.

Quando partindo de carga de composto a 50 μg/mL em DMSO 15 %:

Adicionar 10 μL de composto por cavidade.

(2) Mistura de Enzima:

Reações de carga	Conc. Final (em volume de ensaio de 50 μL) Por 20 μL de mistura (1 reação)		Por 600
DEPC H_2O		17,06 μL	10236 μL
HEPES 1 M, pH 7,5	20 mM	0,5 μL	300 μL
$MgCl_2$ 1 M	5 mM	0,25 μL	150 μL
DTT 100 mM	1 mM	0,5 μL	300 μL
UTP 100 μM	0,5 μM	0,25 μL	150 μL
ATP 100 μM	1 μM	0,5 μL	300 μL

Reações de carga	Conc. Final (em volume de ensaio de 50 μL) Por 20 μL de mistura (reação 1)		Por 600
CTP 10 μM	0,08 μM	0,4 μL	240 μL
GTP 10 μM	0,025 μM	0,125 μL	75 μL
BSA, 10 mg/mL	0,05 mg/mL	0,25 μL	150 μL
HCV RdRp NS5B d21BK (500 μg/mL ou ~7,5 μM)	24 nM	0,16 μL	96 μL
		Total: 20 μL	
			12 mL

Adicionar 20 μL de mistura de enzima em cada cavidade de placa de ensaio. Incubar o composto e a enzima na temperatura ambiente por 15 minutos.

(3) Mistura modelo - preparar antecipadamente.

Precipitar por centrifugação um tubo de RNA (5 µg/tubo armazenado em etanol 75% e acetato de sódio 0,3 M) em uma microcentrífuga por 20 min. a 4°C. Um tubo é suficiente para 1 a 1 1/2 placas. Remover o máximo possível de etanol do tubo por inversão do tubo. Seja cuidadoso, a pelota de RNA não pode aderir no tubo. Secar a vácuo o RNA. Ressuspender o RNA por adição de 1 mL de água DEPC, fechar o tubo com a tampa hermeticamente. Para dissolver o RNA, incubar a solução de RNA sobre gelo por ~60 min. e agitar suavemente. Centrifugar brevemente para garantir que toda a solução de RNA está precipitada no fundo do tubo antes de abrir a tampa. Cuidadosamente transferir a solução de RNA para um tubo de 5 mL ou maior. Adicionar outros 3 mL de água DEPC (total 4 mL de volume).

Adicionar os seguintes volumes de reagentes.

Carga	Concentração Final Por 600 reações	Por 20 µL de mistura	(1 reação)
água livre de RNAse		2,98 µL	1788 µL
Hepes, 1M	20 mM	0,5 µL	300 µL
Inibidor de Rnase (40 (1 reação) / µL)	0,4 U/µL	0,5 µl	300 µL
33P-GTP 3000 Ci/mmol, 10µCi/µL (3,3 µM)	0,025 µM	0,0125 µL	7,5 µl
POF	3 nM	16 µL	9600 µL

Adicionar 20 µL de mistura modelo por reação (i.e. 20 ng de POF por reação ou ~3 nM)

(4) Incubar a reação na temperatura ambiente (22-25°C) por 2 horas.

(5) Interromper a reação pela adição de 50 µL de EDTA 170 mM.

Concentração final de EDTA é 85 mM.

(6) Pré-umedecer os filtros da placa de filtro Millipore Multiscreen pela adição de 200 µL de tampão fosfato de sódio 0,5 M, pH 7,0 em cada cavidade. Deixar repousar na temperatura ambiente por 2-3 minutos.

(7) Posicionar a placa de filtro Multiscreen sobre um Millipore Manifold e ligar o vácuo para permitir que o tampão flua através. Desligar o vácuo, Transferir 80 μL do produto de reação para cada cavidade da placa de filtro. Deixar repousar por 2-3 min. Ligar o vácuo para filtrar o produto de reação.

(8) Desligar o vácuo. Adicionar 200 μL de tampão de fosfato de sódio 0,5 M, pH 7,0 em cada cavidade para lavar o filtro. Ligar o vácuo.

Repetir a etapa (8) mais três vezes.

(9) Remover o fundo de polipropileno. Secar o filtro no fundo com papel toalha. Secar com ar a placa de filtro sobre uma bancada por 1 h. Adicionar 40 μl de agente cintilante Super Mix. Vedar o topo da placa com uma fita. Posicionar a placa em um Packard carrier ou MicroBeta carrier.

(10) Contar a placa usando um contador Packard Topcount ou MicroBeta. Programar 10 para ^{33}P em contagem de Topo ou programar ^{33}P em micro-beta.

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Inibição percentual é calculada após a subtração de fundo como uma redução percentual da atividade em relação ao controle positivo (valor médio da placa excluindo os controles negativos). Para os acertos de triagem primária foram escolhidos aqueles mostrando inibição ≥75 %.

Tabela 2 mostra a atividade inibitória in vitro para os compostos da presente invenção em relação à HCV polimerase.

Tabela 2

Exemplo No.	HCV Polimerase
	IC50 Média (μM)
1	0,56
2	1,04
3	0,07
4	0,08
5	0,26
6	0,46
7	0,47
8	0,40
9	0,56
10	0,67

11	0,89
12	0,91
13	1,17
14	2,05
15	1,22
16	2,62
17	4,70
18	3,28
19	4,05
20	5,95
21	6,10
22	4,81
23	4,85
24	5,10
25	7,65
26	6,87
27	7,00
28	10,00
29	7,29
30	7,52
31	6,45
32	9,60
33	8,68
34	10,11
35	10,25
36	21,90
37	0,08
38	0,38
39	0,45
40	1,16
41	1,89
42	2,01
43	7,10
44	7,90
45	0,05
46	0,26
47	0,24
48	0,46
49	2,13
50	0,87
51	1,71
52	2,35
53	3,05
54	4,75
55	7,50
56	11,20
57	14,40
58	1,98

LISTAGEM DE SEQÜÊNCIA

<110> Gopalsamy, Ariamala

<120> Derivados de sulfonamida para tratar infecção com vírus da hepatite C

<130> 03127.001700

<150> US 60/771,904
<151> 2006-02-08

<160> 1

<170> PatentIn versão 3.3

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Seqüência Artificial

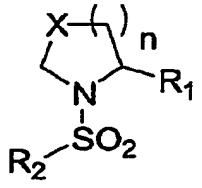
<220>
<223> Ligante GS e etiqueta de hexa-histidina para purificação de proteína

<400> 1

Gly Ser His His His His His His
1 5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I):



(I)

na qual:

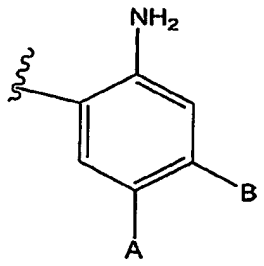
R_1 é H, -COOH, $-CO_2R_4$, ciano, tetrazol, uma alquila de cadeia linear de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente substituída com OH, amina ou -COOH, uma $-C(O)-C_1-C_{12}$-alquila opcionalmente substituída, ou uma $-C(O)-C_6-C_{12}$-arila opcionalmente substituída, na qual R_4 é uma C_1-C_{12}-alquila, C_6-C_{12}-arila, C_3-C_{12}-ciclo-alquila, ou C_2-C_9-heteroarila, qualquer uma das quais pode estar substituída;

R_2 é um grupo arila ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído com um a cinco substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, $-NO_2$, -ON, $-N_3$, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R_3$, $-OR_3$, $-S(O)_mR_3$, $-NR_3R_3$, $-NR_3S(O)_mR_3$, $-NR_3C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-C(O)NR_3R_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)OR_3$, $-OC(O)NR_3R_3$, $NR_3C(O)R_3$, $-NR_3C(O)OR_3$, e $-NR_3C(O)NR_3R_3$, na qual m é 0, 1, ou 2; R_3 é H, uma alquila de 1-6 átomos de carbono, uma alquila ramificada de 1-8 átomos de carbono, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, fenila, uma C_2-C_9-heteroarila, uma alquenila de 2-6 átomos de carbono, ou uma alquinila de 2-6 átomos de carbono;

X é CH_2, $CHOR_3$, ou S; e

n é 1 ou 2;

com a condição de que quando X for CH_2, n for 1, e R_1 for -COOH, R_2 não poderá ser



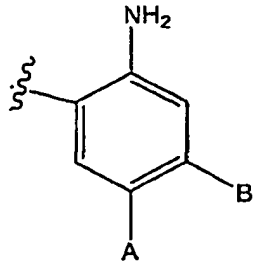
,

na qual:

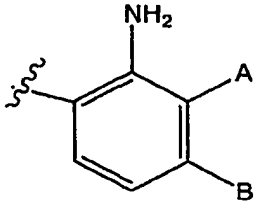
A é CH_3-, CH_3CH_2- ou uma halo-alquila de 1 a 2 átomos de carbono; e

B é um halogênio; e

quando X for CH_2, n for 2, e R_1 for -COOH, então R_2 não poderá ser



ou



.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_2 é uma fenila opcionalmente substituída.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é CH_2.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é CH_2OR_3 e R_3 é H ou CH_3.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que n é 1.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é S.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que n é 1.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

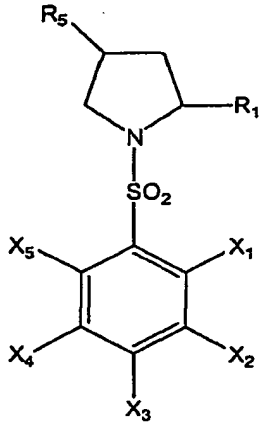
pelo fato de que R_1 é H, -COOH, -CN, tetrazol, $-CH_2OH$, $-C(O)-CH_3$, ou -C(O)-fenila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R_1 é -COOH.

10. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o anel fenila está substituído com pelo menos um substituinte selecionado de OH, halogênio, alquila, amino, e $-NR_3C(O)R_3$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R_2 não poderá ser fenil-substituída com NH_2, uma alquila, e um halogênio quando R_1 for -COOH.

12. Composto e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (II):



(II),

na qual:

R_1 é H, -COOH, -CN, tetrazol, $-C(O)R_4$, ou uma hidróxi-alquila de 1 a 4 átomos de carbono, na qual R_4 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono ou uma fenila opcionalmente substituída;

R_5 é H, OH ou $-OCH_3$; e

X_1-X_5 são independentemente H, um halogênio, OH, NH_2, uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, $-NH-C(O)-R_3$, na qual R_3 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, uma C_6-C_{12}-arila, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, ou uma C_2-C_9-heteroarila;

com a condição de que quando R_1 for -COOH, R_5 for H, X_3 for um halogênio, e X_4 for $-CH_3$ ou $-CF_3$, então X_1 não poderá ser NH_2, e

quando R_1 for -COOH, R_5 for H, X_2 for $-CH_3$ ou $-CF_3$, e X_3 for um halogênio, então X_5 não poderá ser NH_2.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R_5 é H.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R_5 é OH.

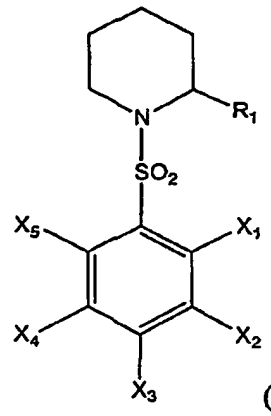
15. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R_5 é $-OCH_3$.

16. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R_1 é -COOH.

17. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de X_1-X_5 é OH.

18. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de X_1-X_5 é -NH-C(O)-R_3.

19. Composto e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (III):



(III),

na qual:

R_1 é H, -COOH, -CN, tetrazol, -C(O)R_4, ou uma hidróxi-alquila de 1 a 4 átomos de carbono, na qual R_4 é uma alquila de 1 a 4 átomos

de carbono ou uma fenila opcionalmente substituída; e

X_1-X_5 são independentemente H, um halogênio, OH, NH_2, uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(O)R_3, na qual R_3 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, uma C_6-C_{12}-arila, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, ou uma C_2-C_9-heteroarila;

com a condição de que quando R_1 for -COON, X_3 for um halogênio, e X_4 for -CH_3 ou -CH_2CH_3, então X_1 não poderá ser NH_2; e

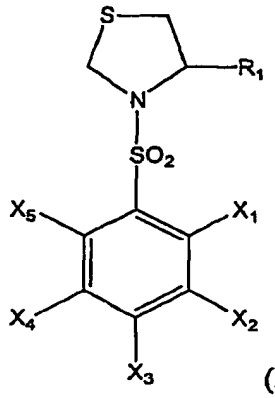
quando R_1 for -COOH, X_2 for -CH_3 ou -CH_2CH_3, e X_3 for um halogênio, então X_5 não poderá ser NH_2.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que R_1 é -COOH.

21. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que X_1-X_5 são independentemente selecionados de H, NH_2, OH, halogênio, e alquila.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de X_1-X_5 é OH.

23. Composto e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (IV):



(IV),

na qual:

R_1 é H, -COOH, -CN, tetrazol, -C(O)R_4, ou uma hidróxi-alquila de 1 a 4 átomos de carbono, na qual R_4 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono ou uma fenila opcionalmente substituída; e

X_1 a X_5 são independentemente H, um halogênio, OH, NH_2, uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(O)R_3, na qual R_3 é uma alquila de 1 a 4 átomos de carbono, uma C_6-C_{12}-arila, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, ou uma C_2-C_9-heteroarila.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que R_1 é -COOH ou H.

25. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que X_1-X_5 são independentemente selecionados de H, halogênio, NH_2, alquila, e OH.

26. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

2,4-dicloro-6-{[(2S)-2-(2H-tetrazol-5-pirrolidin-1-il]-sulfonil}-fenol;

(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidina-2-carbonitrila;

(4R)-4-hidróxi-1-[(3,4, 5 -tricloro-2-hidróxi-fenil) sulfonil]-1-prolina;

1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

(4R)-1-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

(4R)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

1-[(5-bromo-3-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

1-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

(4R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

(4R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-metóxi-1-

prolina;

1-[(3,4,5 -tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

1-[(3-cloro-5 -fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

(4S)-4-hidróxi-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

1-{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin-2-il}-etanona;

1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

(4R)-1-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

(4S)-1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-D-prolina;

1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

2,4-dicloro-6-{[(2S)-2-(hidróxi-metil)-pirrolidin-1-il]-sulfonil}fenol;

1-[(5-bromo-3-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

2,4-dicloro-6-(pirrolidin-1-il-sulfonil)-fenol;

(4S)-1-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-D-prolina;

(4R)- 1- [(2-amino- 5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

1-({5-cloro-4-metil-2-[(2-tienil-carbonil)-amino]-fenil}-sulfonil)-1-prolina;

1-[(3,5-dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

(4R)-1-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-4-hidróxi-1-prolina;

1-{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin-2-il}-propan-1-ona;

{(2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-pirrolidin-

2-il}-fenil)-metanona;

1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-D-prolina;

1-[(2,4,6-tricloro-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

1-({5-cloro-2-[(ciclo-propil-carbonil)-amino]-4-metil-fenil}-sulfonil)-1-prolina;

1-{[2-(benzoil-amino)-5-cloro-4-metil-fenil]-sulfonil}-1-prolina;

1-[(3-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

1-[(2,4,5-tricloro-fenil)-sulfonil]-1-prolina;

ácido (2S)-1-{(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2R)-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2S)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2R)-1-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil}piperidina-2-carboxílico;

ácido (2S)-1-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2R)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2S)-1-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (2R)-1-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3,5 -dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3,5 -dibromo-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(3-bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(3,5-dicloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

2,4-dicloro-6-(1,3-tiazolidin-3-il-sulfonil)-fenol;

ácido (4S)-3-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-sulfonil]-1,3 -tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4R)-3-[(3 -bromo-5-cloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico;

ácido (4S)-3-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico; e

ácido (4R)-3-[(2-amino-5-cloro-4-metil-fenil) sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico.

27. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de ser (4R)-4-hidróxi-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina.

28. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de ser 1-[(3,4,5-tricloro-2hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina.

29. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado

pelo fato de ser ácido (2S)-1-[(3,4,5tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico.

30. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de ser ácido (4R)-3-[(3,4,5tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico.

31. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto selecionado de uma das reivindicações 1, 12, 19, ou 23, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

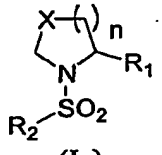
32. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que o composto é (4R)-4-hidróxi-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina.

33. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que o composto é 1-[(3,4, 5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina.

34. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que o composto é ácido (2S)-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico.

35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que o composto é ácido (4R)-3-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]- 1,3-tiazolidina-4-carboxílico.

36. Método para tratar ou prevenir uma infecção de hepatite C em humanos, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (Ia):



(Ia)

na qual:

R_1 é H, -COOH, $-CO_2R_4$, ciano, tetrazol, uma alquila de cadeia linear de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente substituída com OH, amina,

ou -COOH, uma -C(O)-C_1-C_{12}-alquila opcionalmente substituída, ou -C(O)-C6-C12-arila opcionalmente substituída, na qual R_4 é uma C_1-C_{12}-alquila, C_6-C_{12}-arila, C_3-C_{12}-ciclo-alquila, ou C_2-C_9-heteroarila;

R_2 é um grupo C_6-C_{12}-arila ou C_2-C_9-heteroarila opcionalmente substituído com um a cinco substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, -NO_2, -CN, -N_3, - CHO, -CF_3, -OCF_3, -R_3, -OR_3, -$S(O)_mR_3$, -NR_3R_3, -$NR_3S(O)_mR_3$, -$NR_3C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$C(O)NR_3R_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)OR_3$, -$OC(O)NR_3R_3$, $NR_3C(O)R_3$, -$NR_3C(O)OR_3$, e -$NR_3C(O)NR_3R_3$, na qual m é 0, 1, ou 2;

R_3 é H, uma alquila de 1-6 átomos de carbono, uma alquila ramificada de 1-8 átomos de carbono, uma ciclo-alquila de 3 a 6 átomos de carbono, fenila, uma C_2-C_9-heteroarila, uma alquenila de 2-6 átomos de carbono, ou uma alquinila de 2-6 átomos de carbono;

X é CH_2, $CHOR_3$, ou S; e

n é 1 ou 2;

e todas as formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o composto é (4R)-4-hidróxi-1-[(3,4,5tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina.

38. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o composto é 1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1-prolina.

39. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido (2S)-1-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-piperidina-2-carboxílico.

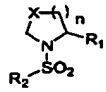
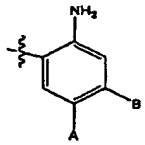
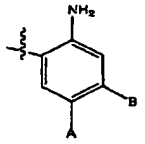
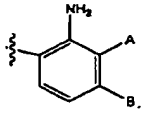
40. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido (4R)-3-[(3,4,5-tricloro-2-hidróxi-fenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-4-carboxílico.

PI0707558-8

RESUMO

"COMPOSTO E TODAS AS FORMAS CRISTALINAS E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO DE HEPATITE C EM HUMANOS"

Esta invenção é direcionada aos compostos de fórmula (I):


(I)

(A)

(A)

(B)

na qual R_1, R_2, X, e n são como aqui definidos, incluindo todas as formas cristalinas e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, desde que quando X for CH_2, n for 1, e R_1 for -COOH, então R_2 não poderá ser de fórmula (A) na qual A é CH_3-, CH_3CH_2- ou uma halo-alquila de 1 a 2 átomos de carbono, e B será um halogênio; e quando X for CH_2, n for 2, e R_1 for -COOH, então R_2 não poderá ser de fórmula (A) ou formula (B). A invenção também é direcionada às composições contendo os compostos da invenção e aos métodos de uso dos compostos para tratar ou prevenir infecções pelo vírus da hepatite C.