



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

(21) BR 112020020804-3 A2



(22) Data do Depósito: 12/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 12/01/2021

(54) Título: PRÓ-FÁRMACOS DE DESOXINUCLEOSÍDEOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS CAUSADAS POR AGRUPAMENTOS DE NUCLEOTÍDEOS NÃO BALANCEADOS

(51) Int. Cl.: A61K 31/7068; A61K 9/00; A61P 43/00.

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2018 US 62/656,861.

(71) Depositante(es): MODIS THERAPEUTICS INC..

(72) Inventor(es): DANIEL DIPIETRO.

(86) Pedido PCT: PCT US2019027364 de 12/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/200340 de 17/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 09/10/2020

(57) Resumo: Pró-fármacos desoxinucleotídicos para o tratamento de doenças caracterizadas por conjuntos de nucleotídeos não balanceados são fornecidos aqui.

**PRÓ-FÁRMACOS DE DESOXINUCLEOSÍDEOS PARA TRATAMENTO DE
DOENÇAS CAUSADAS POR AGRUPAMENTOS DE NUCLEOTÍDEOS NÃO
BALANCEADOS**

REFERÊNCIA CRUZADA AO PEDIDO RELACIONADO

[001] O presente pedido reivindica prioridade ao Pedido de Patente Provisório dos EUA nº 62/656,861, depositado em 12 de abril de 2018, o qual é incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

CAMPO DE INVENÇÃO

[002] A presente invenção se refere, de um modo geral, a pró-fármacos para distribuição de desoxinucleosídeos e utilizações dos mesmos no tratamento de doenças causadas por conjuntos de nucleotídeos não balanceados, incluindo síndromes de depleção de DNA mitocondrial.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] As doenças mitocondriais são doenças clinicamente heterogêneas devido a defeitos da cadeia respiratória mitocondrial (RC) e da fosforilação oxidativa, as vias bioquímicas que convertem a energia dos elétrons em trifosfato de adenosina (ATP). A cadeia respiratória é composta por quatro enzimas de múltiplas subunidades (complexos I-IV) que transferem elétrons para gerar um gradiente de prótons através da membrana interna da mitocôndria e o fluxo de prótons através do complexo V conduz a síntese de ATP (DiMauro e Schon 2003; DiMauro e Hirano 2005). A coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) é uma molécula essencial que transporta elétrons dos complexos I e II para o complexo III. A cadeia respiratória é única em células eucarióticas, por exemplo, células de mamíferos, em virtude de ser

controlada por dois genomas, DNA mitocondrial (mtDNA) e DNA nuclear (nDNA). Como consequência, mutações em qualquer um dos genomas pode causar doenças mitocondriais. A maioria das doenças mitocondriais afeta vários órgãos do corpo e são tipicamente fatais na infância ou no início da vida adulta. Não há tratamentos eficazes comprovados para doenças mitocondriais, apenas terapias de suporte, como a administração de CoQ10 e seus análogos para aumentar a atividade da cadeia respiratória e para desintoxicar espécies reativas de oxigênio (ROS) que são subprodutos tóxicos de enzimas da cadeia respiratória disfuncional.

[004] A síndrome de depleção do DNA mitocondrial (SMD), que é um subgrupo da doença mitocondrial, é uma causa frequente de encefalomiopatia infantil grave caracterizada molecularmente pela redução do número de cópias do DNA mitocondrial (mtDNA) nos tecidos e síntese insuficiente de complexos RC mitocondriais (Hirano, et al. 2001). Mutações em vários genes nucleares foram identificadas como causas de SMD infantil, incluindo: TK2, DGUOK, POLG, POLG2, SCLA25A4, MPV17, RRM2B, SUCLA2, SUCLG1, TYMP, OPA1 e ClOorf1 (PEO1). (Bourdon, et al. 2007; Copeland 2008; Elpeleg, et al. 2005; Mandel, et al. 2001; Naviaux e Nguyen 2004; Ostergaard, et al. 2007; Saada, et al. 2003; Sarzi, et al. 2007; Spinazzola, et al, 2006). Além disso, as mutações nesses genes nucleares também podem causar múltiplas deleções de mtDNA com ou sem depleção de mtDNA (Behin, et al. 2012; Garone, et al. 2012; Longley, et al. 2006; Nishino, et al. 1999; Paradas , et al. 2012; Ronchi, et al. 2012; Spelbrink, et al. 2001; Tynismaa, et al. 2009; Tynismaa,

et al. 2012; Van Goethem, et al. 2001).

[005] Um desses genes é o TK2, que codifica a timidina quinase (TK2), uma enzima mitocondrial necessária para a fosforilação dos nucleosídeos de pirimidina (timidina e desoxicitidina) para gerar monofosfato de desoxitimidina (dTMP) e monofosfato de desoxicitidina (dCMP) (Saada et al. 2001). Mutações em TK2 prejudicam as vias mitocondriais de recuperação de nucleosídeo / nucleotídeo necessárias para a síntese de trifosfato de desoxinucleotídeo (dNTP), os blocos de construção para a replicação e reparo do mDNA.

[006] A deficiência de TK2 foi descrita pela primeira vez em 2001 por Saada e colaboradores (Saada, et al. 2001), em quatro crianças afetadas originárias de quatro famílias diferentes, que sofriam de miopatia severa e devastadora. Após um desenvolvimento inicial sem intercorrências, aos 6-36 meses de idade os pacientes desenvolveram hipercemia, hipotonia muscular grave com subsequente perda de atividade espontânea. A doença progrediu rapidamente e dois pacientes foram ventilados mecanicamente em 3 anos, enquanto dois outros pacientes já estavam mortos no momento do relatório.

[007] Após a primeira descrição, sessenta pacientes adicionais foram relatados na literatura e pelo menos vinte e seis outros pacientes foram diagnosticados, mas não relatados (Alston, et al. 2013; Bartesaghi, et al. 2010; Behin, et al. 2012; Blakely, et al. 2008; Carrozzo, et al. 2003; Chanprasert, et al. 2013; Collins, et al. 2009; Galbiati, et al. 2006; Gotz, et al. 2008; Leshinsky-Silver, et al., 2008; Lesko, et al. 2010; Mancuso, et al. 2002;

Mancuso, et al. 2003; Marti, et al. 2010; Oskoui, et al. 2006; Paradas, et al. 2012; Roos, et al. 2014; Tulinius, et al. 2005; Tyynismaa, et. al. 2012; Vila, 2003; Wang, et al. 2005), resultando em noventa pacientes, 53 homens e 37 mulheres. Os 26 pacientes recentemente diagnosticados foram identificados por meio do sequenciamento de DNA de última geração.

[008] A deficiência de TK2 manifesta um amplo espectro genético clínico e molecular, com a maioria dos pacientes se manifestando na primeira infância com um curso clínico devastador, enquanto outros apresentam fraqueza lentamente progressiva ao longo de décadas.

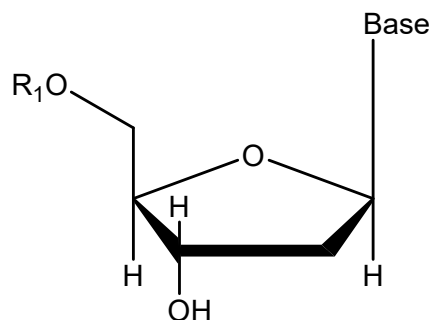
[009] O tratamento para a deficiência de TK2, como a maioria dos MDS e distúrbios mitocondriais, foi limitado a terapias de suporte. Foi demonstrado que a administração de monofosfato de desoxitimidina (dTMP) e monofosfato de desoxicitidina (dCMP) melhora as condições tanto de camundongos mutantes com TK2 knock-in quanto de pacientes humanos com deficiência de TK2 (Pedido US Serial No.15 / 082.207, que é incorporado aqui em sua totalidade), assim como a administração dos desoxinucleosídeos (por exemplo, desoxitimidina (dT) ou desoxicitidina (dC) ou suas misturas) (WO 2016/205671, também aqui incorporado em sua totalidade). No entanto, permanece a necessidade de intervenções terapêuticas adicionais para a deficiência de TK2.

[0010] Além disso, há necessidade de tratamento para outras formas de MDS e outras doenças caracterizadas por conjuntos de nucleotídeos não balanceados. Por exemplo,

vários distúrbios mendelianos com depleção ou múltiplas deleções do mtDNA, ou ambos, são caracterizados por grupos de trifosfato de desoxinucleotídeo não balanceado que levam a defeitos de replicação do mtDNA. Um desses distúrbios, as mutações DGUOK prejudicam a enzima desoxiguanosina quinase intramitocondrial, que normalmente fosforila os nucleosídeos desoxigurina desoxguanosina e desoxicitidina para gerar monofosfato de desoxguanosina (dGMP) e monofosfato de desoxicitidina (dCMP). Outros genes nucleares que interrompem os pools mitocondriais de dNTP incluem TYMP, RRM2B, SUCLA2, SUGL1 e MPV17. Terapias que restauram o equilíbrio do pool dNTP também seriam úteis para tratar esses distúrbios.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0011] A presente invenção se refere, de um modo geral, a pró-fármacos para distribuição de desoxinucleosídeos. Em um aspecto, a presente invenção fornece compostos de Fórmula I:

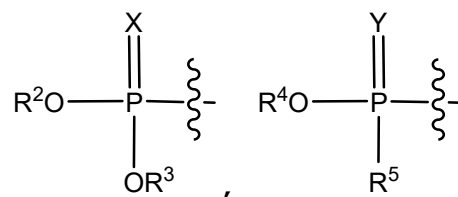


Fórmula I

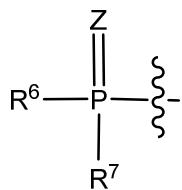
em que, a Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

[0012] R^1 é selecionado a partir do grupo que

consiste em acil opcionalmente substituído, aminoácido



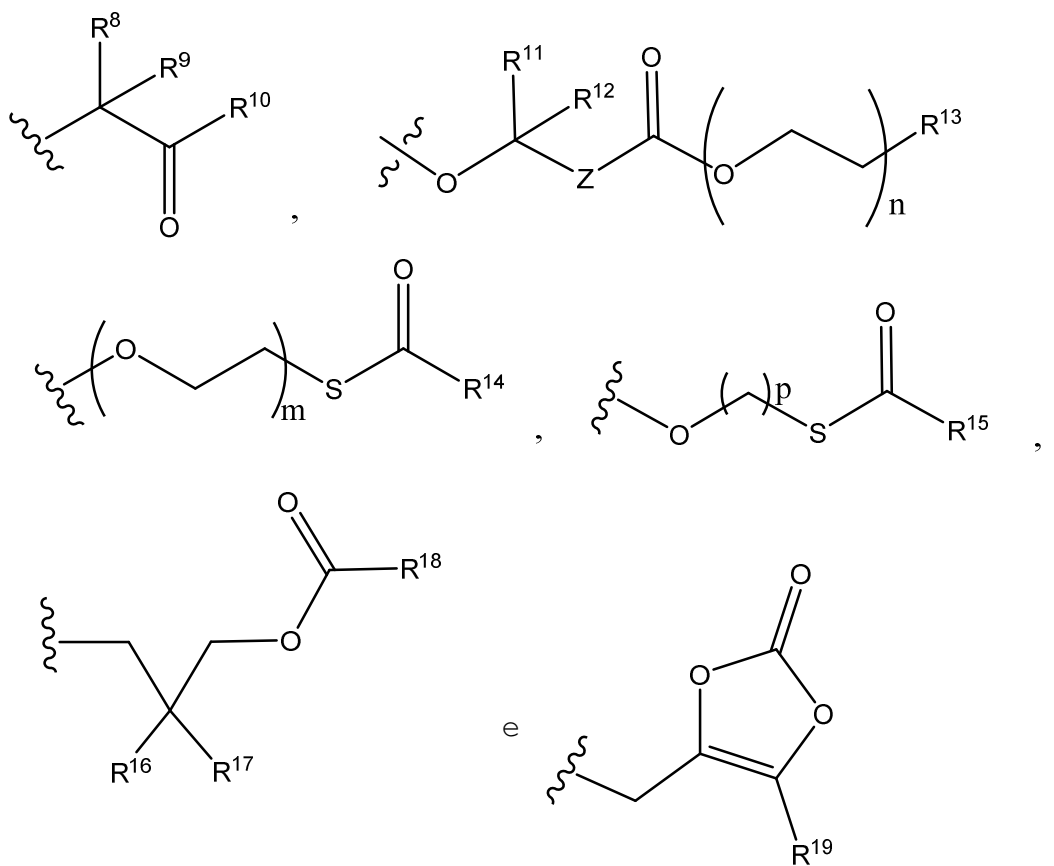
ligado-O opcionalmente substituído,



e R^6 , R^7 , X, Y e Z são cada um independentemente selecionados a partir de O e S

[0013] Z são cada um independentemente selecionados de O e S;

[0014] R^2 , R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C_{1-24} opcionalmente substituído, alquenil C_{2-24} opcionalmente substituído, alquínil C_{2-24} opcionalmente substituído, cicloalquil C_{3-6} opcionalmente substituído, cicloalquenil C_{3-6} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, aril(C_{1-6})alquil opcionalmente substituído,



R² e R³ podem ser tomados em conjunto para formar uma porção cíclica;

[0015] R⁵, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados de alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído, cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído, NR²⁰R²¹, aminoácido ligado a N opcionalmente substituído, éster de aminoácido ligado a N opcionalmente substituído;

[0016] R⁸, R⁹, R¹¹ e R¹² são cada um independentemente selecionados de hidrogénio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído e aril opcionalmente substituído;

[0017] R¹⁰ e R¹³ são cada um independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente

substituído e aril opcionalmente substituído, um alquil -O- C_{1-24} opcionalmente substituído, um -O-aril opcionalmente substituído, um -O-heteroaril opcionalmente substituído, um heterocíclico -O-monocíclico opcionalmente substituído;

[0018] R^{14} , R^{15} e R^{19} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, um alquil C_{1-24} opcionalmente substituído e um aril opcionalmente substituído;

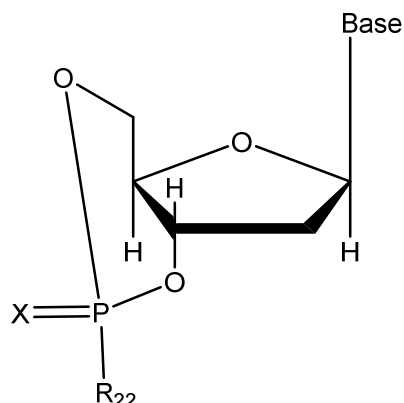
[0019] R^{16} e R^{17} são cada um independentemente selecionado de -CN, organilcarbonil C_{2-8} opcionalmente substituído, alcoxicarbonil C_{2-8} e organilaminocarbonil C_{2-8} ;

[0020] R^{18} é selecionado a partir de hidrogênio, alquil C_{1-24} opcionalmente substituído, alquenil C_{2-24} opcionalmente substituído, alquinil C_{2-24} opcionalmente substituído; cicloalquil C_{3-6} opcionalmente substituído e cicloalquenil C_{3-6} opcionalmente substituído;

[0021] R^{20} e R^{21} são cada um selecionado independentemente a partir de hidrogênio, alquil C_{1-24} opcionalmente substituído, alquenil C_{2-24} opcionalmente substituído, alquinil C_{2-24} opcionalmente substituído; cicloalquil C_{3-6} opcionalmente substituído e cicloalquenil C_{3-6} opcionalmente substituído; e

[0022] n , m e p são, cada um, independentemente selecionados dentre 0, 1, 2 ou 3.

[0023] Em outro aspecto, os pró-fármacos são compostos de Fórmula II:

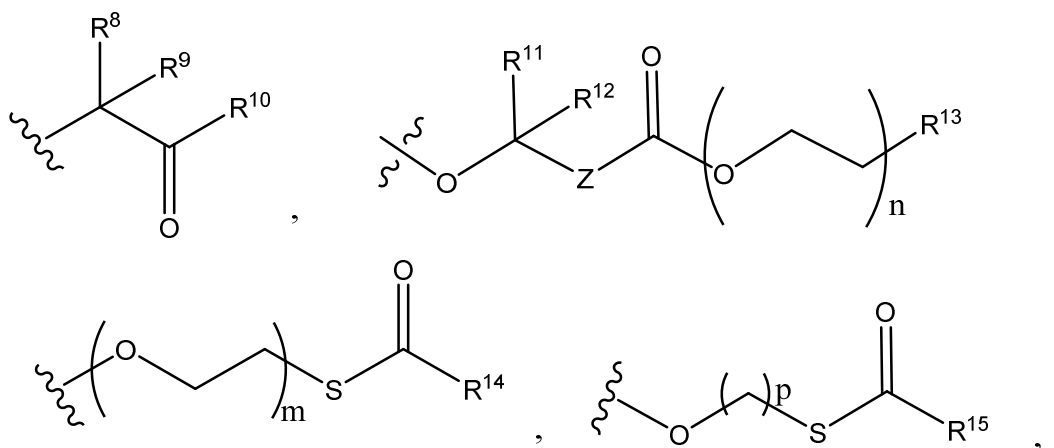


Fórmula II

em que, a Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

[0024] X é selecionado de S e O; e

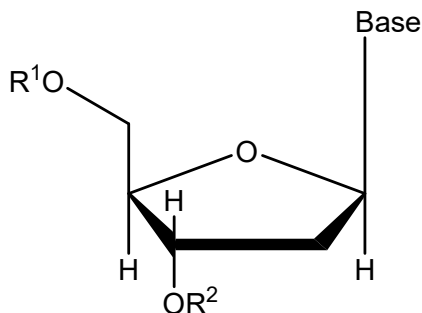
[0025] R²² é selecionado a partir de -O, -OH, -O-alkyl, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente substituído,



aminoácido ligado a N opcionalmente substituído e éster de aminoácido ligado a N opcionalmente substituído;

[0026] em que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, n, m e p são definidos como acima.

[0027] Em ainda outro aspecto, os pró-fármacos são compostos de Fórmula III:



Fórmula III

em que, a Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

[0028] R¹ e R² são independentemente selecionados de hidrogénio, fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato e os fosfatos modificados de Fórmula I); alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil; CO-alquil, CO-alcoxialquil; CO-ariloxialquil, aril substituído com CO, éstersulfonato; alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídio; um fosfolipídio; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo e colesterol.

[0029] Em ainda outro aspecto, a presente invenção também, de uma forma geral, se refere a métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio caracterizado por conjuntos de nucleotídeos não balanceados em um sujeito em necessidade, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um pró-fármaco da presente invenção. O pró-fármaco pode ser administrado como tal (isto é, sozinho) ou na forma de uma composição farmacêutica.

[0030] Doenças ou distúrbios adequados incluem, mas não estão limitados a, consistindo em deficiência de TK2,

deficiência de RRM2B, mutações em TYMP, deficiência de SUCLA2, deficiência de SUCLG1, deficiência de MPV17 e mutações de DGUOK.

[0031] A administração pode ser por qualquer via incluindo, mas não se limitando a, intratecal, parental, mucosa e transdérmica.

[0032] A quantidade de pelo menos um pró-fármaco ou composição compreendendo o mesmo administrado pode ser de cerca de 25 mg / kg / dia a cerca de 1.000 mg / kg / dia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. Definições

[0033] Como usado aqui, "sujeito" se refere a mamíferos. Os mamíferos incluem caninos, felinos, roedores, bovinos, equinos, porcos, ovinos e primatas. Assim, a invenção pode ser usada em medicina veterinária, por exemplo, para tratar animais de companhia, animais de fazenda, animais de laboratório em parques zoológicos e animais selvagens. A invenção é particularmente desejável para aplicações médicas humanas.

[0034] Conforme usado aqui, "paciente" se refere a um sujeito humano. Em algumas concretizações da presente invenção, o "paciente" é conhecido ou suspeito de ter uma doença ou distúrbio caracterizado por conjuntos de nucleotídeos não balanceados, doença mitocondrial, síndrome de depleção de DNA mitocondrial ou deficiência de TK2.

[0035] Tal como aqui utilizado, "quantidade terapêuticamente eficaz" se refere a uma quantidade suficiente para causar uma melhora em uma condição clinicamente significativa no sujeito, ou atrasa ou minimiza

ou mitiga um ou mais sintomas associados com a doença ou distúrbio, ou resulta em um efeito benéfico desejado mudança de fisiologia no sujeito.

[0036] Tal como aqui utilizado, "tratar", "tratamento" e semelhantes se referem a um meio para retardar, aliviar, melhorar ou aliviar pelo menos um dos sintomas da doença ou distúrbio, ou reverter a doença ou distúrbio após o seu início.

[0037] Tal como aqui utilizado, "prevenir", "prevenção" e semelhantes se referem a agir antes do início da doença ou distúrbio evidente, para evitar que a doença ou distúrbio se desenvolva ou minimizar a extensão da doença ou distúrbio, ou retardar seu curso de desenvolvimento.

[0038] Tal como aqui utilizado, "em necessidade disso" refere-se a um sujeito conhecido ou suspeito de ter ou estar em risco de ter uma doença ou distúrbio caracterizado por pools de nucleotídeos não balanceados, doença mitocondrial, síndrome de depleção de DNA mitocondrial ou deficiência de TK2.

[0039] Conforme usado neste relatório descritivo, "pró-fármaco" se refere a um derivado do desoxinucleosídeo que sofre uma transformação sob as condições de uso, como dentro do corpo, para liberar o desoxinucleosídeo. Os pró-fármacos são frequentemente, mas não necessariamente, farmacologicamente inativos até serem convertidos na forma ativa. Os pró-fármacos podem ser obtidos ligando uma pró-fármaco, tipicamente através de um grupo funcional, a um fármaco.

[0040] Tal como aqui utilizado, "pro-fração" refere-

se a um grupo ligado ao desoxinucleosídeo, tipicamente a um grupo funcional, por meio de ligação (ões) que são cliváveis sob condições de uso especificadas. A (s) ligação (ões) entre o fármaco e a pro-fração pode ser clivadas por meios enzimáticos ou não enzimáticos. Sob as condições de uso, por exemplo após a administração a um paciente, a (s) ligação (ões) entre o fármaco e a pro-fração pode ser clivados para liberar o fármaco original. A clivagem da pro-fração pode ocorrer espontaneamente, como por meio de uma reação de hidrólise, ou pode ser catalisada ou induzida por outro agente, como por uma enzima, por luz, por ácido, ou por uma mudança ou exposição a um corpo físico ou parâmetro ambiental, como uma mudança de temperatura, pH, etc. O agente pode ser endógeno às condições de uso,

[0041] Conforme usado aqui, "um efeito adverso" é uma reação indesejada causada pela administração de um medicamento. Na maioria dos casos, a administração de desoxinucleosídeos não causou efeitos adversos. O efeito adverso mais esperado seria uma intolerância gastrointestinal menor.

[0042] Tal como aqui utilizado, "cerca de" ou "aproximadamente" significa dentro de uma faixa de erro aceitável para o valor particular, conforme determinado por alguém versado na técnica, que dependerá em parte de como o valor é medido ou determinado, ou seja, as limitações do sistema de medição, ou seja, o grau de precisão necessário para uma finalidade específica, como uma formulação farmacêutica. Por exemplo, "cerca de" pode significar dentro de 1 ou mais de 1 desvio padrão, de acordo com a prática da

técnica. Alternativamente, "cerca de" pode significar uma faixa de até 20%, preferencialmente até 10%, mais preferencialmente até 5%, e mais preferencialmente ainda até 1% de um determinado valor. Alternativamente, particularmente no que diz respeito a sistemas ou processos biológicos, o termo pode significar dentro de uma ordem de magnitude, de preferência dentro de 5 vezes, e mais preferencialmente dentro de 2 vezes, de um valor. Onde valores particulares são descritos no pedido e nas reivindicações, a menos que indicado de outra forma, o termo "cerca de" significando dentro de uma faixa de erro aceitável para o valor particular deve ser assumido.

[0043] Sempre que um grupo é descrito como sendo "opcionalmente substituído", esse grupo pode ser não substituído ou substituído com um ou mais dos substituintes indicados. Da mesma forma, quando um grupo é descrito como sendo "não substituído ou substituído" se substituído, o (s) substituinte (s) podem ser selecionados de um ou mais dos substituintes indicados. Se nenhum substituinte for indicado, significa que o grupo "opcionalmente substituído" ou "substituído" indicado pode ser substituído por um ou mais grupo (s) individualmente e independentemente selecionados a partir de alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aril, heteroaril, heterociclil, aril (alquil), heteroaril (alquil), heterociclil (alquil), hidroxi, alcoxi, ariloxi, acil, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, tiocarbonil, O-carbamil, N-carbamil, O-tiocarbamil, N-tiocarbamil, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido,

O-carboxi, isocianato, tiocianato, azido, nitro, silil, sulfenil, sulfinil, sulfonil, haloalquil, haloalcoxi, trihalometanossulfonil, trihalometanossulfonamido, um amino, um grupo amino monossubstituído e um grupo amino dissubstituído e seus derivados protegidos

[0044] Tal como aqui utilizado, "Ca a Cb" em que "a" e "b" são inteiros se referem ao número de átomos de carbono em um grupo alquil, alquenil ou alquinil, ou ao número de átomos de carbono no anel de um cicloalquil, cicloalquenil, grupo aril, heteroaril ou heterociclil. Isto é, o alquil, alquenil, alquinil, anel (s) do cicloalquil, anel (s) do cicloalquenil, anel (s) do aril, anel (s) do heteroaril ou anel (s) do heterociclil podem conter de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Assim, por exemplo, um grupo "alquil C1 a C4" se refere a todos os grupos alquil tendo de 1 a 4 carbonos, isto é, CH_3- , CH_3CH_2- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ and $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$. Se nenhum "a" e "b" forem designados em relação a um grupo alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aril, heteroaril ou heterociclil, a faixa mais ampla descrita nessas definições deve ser assumida.

[0045] Conforme usado neste relatório descritivo, "alquil" se refere a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada que compreende um grupo de hidrocarboneto totalmente saturado (sem ligações duplas ou triplas). O grupo alquil pode ter 1 a 20 átomos de carbono (sempre que aparecer aqui, uma faixa numérica como "1 a 20" refere-se a cada número inteiro na faixa dada; por exemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que o grupo alquil pode

consistem em 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., até e incluindo 20 átomos de carbono, embora a presente definição também cubra a ocorrência do termo "alquil" onde nenhum intervalo numérico é designado). O grupo alquil também pode ser um alquil de tamanho médio com 1 a 10 átomos de carbono. O grupo alquilo também pode ser um alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono. O grupo alquil dos compostos pode ser designado como "C1-C4 alquil" ou designações semelhantes. Apenas a título de exemplo, "C1-C4 alquil" indica que há um a quatro átomos de carbono na cadeia alquil, ou seja, a cadeia alquil é selecionada de metil, etil, propil, iso-propil, n-butil, iso-butil, sec-butil e t-butil. Os grupos alquil típicos incluem, mas não estão de forma alguma limitados a, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, butil terciário, pentil e hexil. O grupo alquil pode ser substituído ou não substituído.

[0046] Tal como aqui utilizado, "alquenil" se refere a um grupo alquil que contém na cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada uma ou mais ligações duplas. Exemplos de grupos alquenil incluem alenil, vinilmetil e etenil. Um grupo alquenil pode ser não substituído ou substituído.

[0047] Conforme usado neste documento, "alquinil" se refere a um grupo alquil que contém na cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada uma ou mais ligações triplas. Exemplos de alcinilos incluem etinilo e propinilo. Um grupo alquinil pode ser não substituído ou substituído.

[0048] Tal como aqui utilizado, "cicloalquil"

refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto mono- ou multicíclico completamente saturado (sem ligações duplas ou triplas). Quando compostos de dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos de forma fundida. Os grupos cicloalquil podem conter de 3 a 10 átomos no (s) anel (es) ou de 3 a 8 átomos no (s) anel (es). Um grupo cicloalquil pode ser não substituído ou substituído. Os grupos cicloalquil típicos incluem, mas não estão de maneira alguma limitados a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil e ciclooctil.

[0049] Conforme usado neste relatório descritivo, "cicloalquenil" se refere a um sistema de anel de hidrocarboneto mono- ou multicíclico que contém uma ou mais ligações duplas em pelo menos um anel; embora, se houver mais de um, as ligações duplas não podem formar um sistema de elétrons-pi totalmente deslocalizado em todos os anéis (caso contrário, o grupo seria "aril", conforme definido neste documento). Quando compostos de dois ou mais anéis, os anéis podem ser conectados entre si de forma fundida. Um cicloalquenil pode conter de 3 a 10 átomos no (s) anel (es) ou de 3 a 8 átomos no (s) anel (es). Um grupo cicloalquenil pode ser não substituído ou substituído.

[0050] Tal como aqui utilizado, "aril" se refere a um sistema de anel aromático carbocíclico (todo carbono) monocíclico ou multicíclico (incluindo sistemas de anéis fundidos onde dois anéis carbocíclicos compartilham uma ligação química) que tem um sistema de elétrons-pi totalmente deslocado em todos os anéis. O número de átomos de carbono em um grupo aril pode variar. Por exemplo, o grupo aril pode

ser um grupo aril C6-C14, um grupo C6-C10 aril ou um grupo C6 aril. Exemplos de grupos aril incluem, mas não estão limitados a benzeno, naftaleno e azuleno. Um grupo aril pode ser substituído ou não substituído.

[0051] Tal como aqui utilizado, "heteroaril" se refere a um sistema de anel aromático monocíclico, bicíclico e tricíclico (um sistema de anel com sistema pi-elétron totalmente deslocalizado) que contém (s) um ou mais heteroátomos (por exemplo, 1 a 5 heteroátomos), que é, um elemento diferente de carbono, incluindo, mas não se limitando a, nitrogênio, oxigênio e enxofre. O número de átomos no (s) anel (es) de um grupo heteroaril pode variar. Por exemplo, o grupo heteroaril pode conter de 4 a 14 átomos no (s) anel (es), 5 a 10 átomos no (s) anel (es) ou 5 a 6 átomos no (s) anel (es). Além disso, o termo "heteroaril" inclui sistemas de anéis fundidos em que dois anéis, tal como pelo menos um anel aril e pelo menos um anel heteroaril, ou pelo menos dois anéis heteroaril, compartilham pelo menos uma ligação química. Exemplos de anéis de heteroarila incluem, mas não estão limitados a, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1, 2,3-oxadiazol, 1, 2,4-oxadiazol, tiazol, 1, 2,3-tiadiazol, 1, 2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina. Um grupo heteroaril pode ser substituído ou não

substituído. quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina e triazina. Um grupo heteroaril pode ser substituído ou não substituído. quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina e triazina. Um grupo heteroaril pode ser substituído ou não substituído.

[0052] Tal como aqui utilizado, "heterociclil" ou "heteroalícíclico" se refere a sistema de anel monocíclico, bicíclico e tricíclico de três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, até 18 membros em que átomos de carbono juntamente com de 1 a 5 heteroátomos constituem o referido sistema de anel. Um heterociclo pode conter opcionalmente uma ou mais ligações insaturadas situadas de tal forma, no entanto, que um sistema de elétrons-pi totalmente deslocalizado não ocorre em todos os anéis. O (s) heteroátomo (s) é (m) um elemento diferente de carbono, incluindo, mas não se limitando a, oxigênio, enxofre e nitrogênio. Um heterociclo pode conter ainda uma ou mais funcionalidades carbonilo ou tiocarbonilo, de modo a fazer com que a definição inclua oxo-sistemas e tio-sistemas, tais como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas e carbamatos cíclicos. Quando composto de dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos de forma fundida. Além disso, qualquer nitrogênio em um heteroalícíclico pode ser quatemizado. Os grupos heterociclil ou heteroalícíclicos podem ser não substituídos ou substituídos. Exemplos de tais grupos "heterociclil" ou "heteroalícíclico" incluem, mas não estão limitados a, 1, 3-dioxina, 1, 3-dioxano, 1, 4-dioxano, 1, 2-dioxolano, 1, 3-dioxolano, 1, 4-dioxolano, 1, 3-oxatiano, 1, 4-oxatiína, 1, 3-oxatiolano, 1, 3-ditíol, 1, 3-

ditiolano, 1, 4-oxatiano, tetra-hidro-1, 4-tiazina, 2H- 1, 2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, di-hidrouracil, trioxano, hexahidro-1, 3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolina, oxazolina, oxazolina, oxazolina, oxazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, piperidina N-Óxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona,

[0053] Tal como aqui utilizado, "aralquil" e "aril (alquil)" se referem a um grupo aril conectado, como um substituinte, por meio de um grupo alquilenos inferior. O alquilenos inferior e o grupo aril de um aril (alquil) podem ser substituídos ou não substituídos. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a benzil, 2-fenil (alquil), 3-fenil (alquil) e naftil (alquil).

[0054] Tal como aqui utilizado, "heteroaralquil" e "heteroaril (alquil)" referem-se a um grupo heteroaril conectado, como um substituinte, por meio de um grupo alquilenos inferior. O alquilenos inferior e o grupo heteroaril do heteroaril (alquil) podem ser substituídos ou não substituídos. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a 2-tienil (alquil), 3-tienil (alquil), furil (alquil), tienil (alquil), pirrolil (alquil), piridil (alquil), isoxazolil (alquil), imidazolil (alquil) e seus análogos fundidos com benzo.

[0055] Tal como aqui utilizado, "alcóxi" refere-se à fórmula - OR em que R é um alquil, um alquênil, um alquínil, um cicloalquil, um cicloalquênil, aril, heteroaril, heteroalíclico, aralquil, heteroaril (alquil) ou

heterociclil (alquil) é definido aqui em. Uma lista não limitante de alcóxidos são metóxido, etóxido, n-propóxido, 1-metiletóxido (isopropóxido), n-butoxido, iso-butoxido, sec-butoxido, terc-butoxido, fenóxido e benzóxido. Um alcóxido pode ser substituído ou não substituído.

[0056] Tal como aqui utilizado, "acil" se refere a um hidrogênio um alquil, um alquenil, um alquinil, um cicloalquil, um cicloalquenil, aril, heteroaril, heteroalíclico, aralquil, heteroaril (alquil) ou heterociclil (alquil) conectado, como substituintes, por meio de um grupo carbonil. Os exemplos incluem formil, acetil, propanoil, benzoil e acril. Um acil pode ser substituído ou não substituído.

[0057] Tal como aqui utilizado, o termo "base heterocíclica" se refere a um heterociclil contendo nitrogênio opcionalmente substituído que pode ser ligado a uma fração de pentose opcionalmente substituída ou fração de pentose modificada. Em algumas concretizações, a base heterocíclica pode ser selecionada a partir de uma base de purina opcionalmente substituída, uma base de pirimidina opcionalmente substituída e uma base de triazol opcionalmente substituída (por exemplo, um 1, 2, 4-triazol). O termo "base de purina" é usado neste relatório descritivo em seu sentido comum, conforme entendido por um técnico versado no assunto, e inclui seus tautômeros. Da mesma forma, o termo "base de pirimidina" é usado neste documento em seu sentido comum, conforme compreendido por um técnico versado no assunto, e inclui seus tautômeros. Uma lista não limitativa de bases de purina opcionalmente

substituídas inclui purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, aloxantina, 7-alquilguanina (por exemplo 7-metilguanina), teobromina, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Exemplos de bases de pirimidina incluem, mas não estão limitados a, citosina, timina, uracila, 5,6-dihidouracila e 5-alquilocitosina (por exemplo, 5-metilcitosina). Um exemplo de uma base triazol opcionalmente substituída é 1,4-triazol-3-carboxamida. Outros exemplos não limitativos de bases heterocíclicas incluem diaminopurina, 8-oxo-N⁶-alquiladenina (por exemplo, 8-oxo-N⁶-metiladenina), 7-desazaguanina, 7-desazaguanina, 7-desazaguanina, N⁴,N⁴-etanocitosina, N⁶,N⁶-etano-2,6-diaminopurina, 5-halouracil (por exemplo, 5-fluorouracil e 5-bromouracil), pseudoisocitosina, isocitosina, isoguanina e outras bases heterocíclicas descritas em ET.S. Pat. Nos. 5.432.272 e 7.125.855, que são incorporados aqui por referência com o propósito limitado de divulgar bases heterocíclicas adicionais. Em algumas concretizações, uma base heterocíclica pode ser opcionalmente substituída por uma amina ou um grupo de proteção de enol.

[0058] Tal como aqui utilizado, “- aminoácido ligado a N” se refere a um aminoácido que está ligado à porção indicada através de um grupo amino de cadeia principal ou amino monossubstituído. Quando o aminoácido é anexado a um aminoácido ligado a N, um dos hidrogênios que faz parte do grupo amino da cadeia principal ou amino monossubstituído não está presente e o aminoácido é anexado via nitrogênio. Os aminoácidos ligados a N podem ser substituídos ou não substituídos.

[0059] Tal como aqui utilizado, “- éster de aminoácido ligado a N” se refere a um aminoácido no qual um grupo de ácido carboxílico de cadeia principal foi convertido em um grupo éster. Em algumas concretizações, o grupo éster tem uma fórmula selecionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- e aril(alquil)-O-C(=O)-. Uma lista não limitativa de grupos éster inclui versões substituídas e não substituídas dos seguintes: metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, n-propil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, n-butil-O-C(=O)-, isobutil-O-C(=O)-, tert-butil-O-C(=O)-, neopentil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclobutil-O-C(=O)-, ciclopentil-O-C(=O)-, cyclohexil-O-C(=O)-, fenil-O-C(=O)-, benzil-O-C(=O)- e nafil-O-C(=O)-. Os derivados de éster de aminoácido N-ligados podem ser substituídos ou não substituídos.

[0060] Tal como aqui utilizado, “- aminoácido ligado a O” se refere a um aminoácido que está ligado à porção indicada através do hidroxil de seu grupo de ácido carboxílico de cadeia principal. Quando o aminoácido está ligado a um aminoácido ligado a O, o hidrogênio que faz parte do hidroxilo de seu grupo ácido carboxílico de cadeia principal não está presente e o aminoácido é ligado por meio do oxigênio. Os aminoácidos ligados em O podem ser substituídos ou não substituídos.

[0061] Tal como aqui utilizado, o termo "aminoácido" se refere a qualquer aminoácido (aminoácidos padrão e não padrão), incluindo, mas não se limitando a, α -aminoácidos, β -aminoácidos, γ -aminoácidos e δ -aminoácidos. Exemplos de aminoácidos adequados incluem, mas não estão limitados a,

alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanina e valina. Exemplos adicionais de aminoácidos adequados incluem, mas não estão limitados a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, desidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina e norleucina.

[0062] O termo "aminoácido" inclui os aminoácidos β γ ou δ de ocorrência natural e sintéticos. O aminoácido pode estar na configuração D ou L. O aminoácido pode ser um derivado de alanil, valinil, leucinil, isoleuccinil, prolinil, fenilalaninil, triptofanil, metioninil, glicinil, serinil, treoninil, cisteinil, tirosinil, asparaginil, glutaminil, aspartoil, glutarinil, histotril, biolinil, aspartoil, glutarinil, biolinil, alanil, b-valinil, b-leucinil, b-isoleuccinil, b-prolinil, b-fenilalaninil, b-triptofanil, b-metioninil, b-glicinil, b-serinil, b-treoninil, b-cisteinil, b-tirosinil, b-asparaginil, b-glutaminil, b-aspartoil, b-glutaroil, b-lisinil, b-argininil ou b-histidinil.

[0063] O termo "desoxinucleosídeo", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer nucleosídeo contendo um açúcar desoxi, ou seja, qualquer composto formalmente derivado de um açúcar substituindo um grupo hidroxil por um átomo de hidrogênio, por exemplo, desoxirribose.

[0064] O termo "dNTP", tal como aqui utilizado, refere-se a trifosfato de desoxirribonucleotídeo. Cada dNTP

é composto de um grupo fosfato, um açúcar desoxirribose e uma base nitrogenada. Existem quatro dNTPs diferentes e podem ser divididos em dois grupos: as purinas e as pirimidinas. dATP, (desoxiadenosina 5'-trifosfato) e dGTP, (desoxiguanina 5'-trifosfato), constituem as purinas, enquanto dTTP, (desoxi thy mi dine 5'-trifosfato) e dCTP, (desoxicitidina 5'-trifosfato), compõem as pirimidinas. A adenina e a guanina, as bases que aparecem nas purinas, têm ambas uma estrutura de anel duplo, enquanto a timina e a citosina, as bases que aparecem nas pirimidinas, têm uma única estrutura de anel.

[0065] O termo "síndrome de depleção de DNA mitocondrial", tal como aqui utilizado, se refere a uma classe de doenças e distúrbios fenotipicamente diversos caracterizados por uma redução severa no conteúdo de DNA mitocondrial (mtDNA) em tecidos e órgãos afetados, por exemplo, músculo, fígado, cérebro e / ou trato GI. A redução ou depleção pode resultar de qualquer desequilíbrio no pool de nucleotídeos mitocondrial disponível para a replicação do mtDNA, bem como anormalidades na replicação mitocondrial. Com base na idade de início, dois subtipos são distinguidos: congênito (ou início precoce) e infantil (ou início tardio). Embora a sobrevivência seja mais longa na forma de início tardio, a síndrome é fatal em quase todos os pacientes e, atualmente, não há tratamento eficaz.

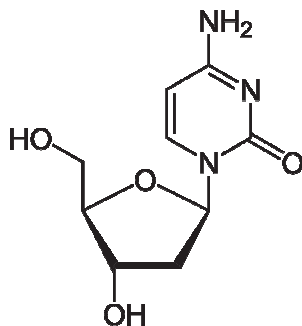
II. Pró-fármacos

[0066] A presente invenção fornece pró-fármacos de desoxinucleotídeo. "Desoxinucleosídeo" se refere a 2'-desoxinucleosídeos, por exemplo, desoxicitidina (dC,

mostrado abaixo), desoxitimidina (dT) desoxiadenosina (dA) e desoxiguanosina (dG). O nome completo e a abreviatura comum para cada um serão usados de forma intercambiável.

[0067] Em concretizações particulares, a base é selecionada de citosina, timina, guanina e adenina.

[0068] Como tal, os pró-fármacos aqui descritos são pró-fármacos de desoxicitidina (pró-fármacos dC), pró-fármacos de desoxitimidina (pró-fármacos dT), pró-fármacos de desoxiguanosina (pró-fármacos dG) e pró-fármacos de desoxiadenosina (pró-fármacos dA).

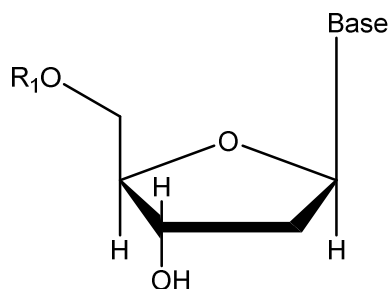


2'-Desoxicitidina

[0069] Os pró-fármacos estão preferencialmente na configuração β -D natural.

[0070] Em uma concretização, a estratégia do pró-fármaco envolve mascarar os grupos reativos, por exemplo, os grupos -OH e fosfato carregados in vivo, para permitir a passagem através das membranas celulares.

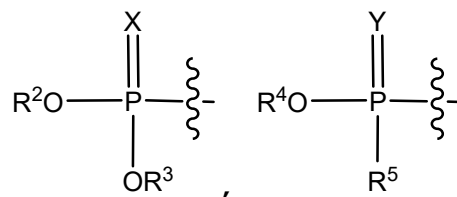
[0071] Em uma concretização, a presente invenção fornece pró-fármacos de Fórmula I:



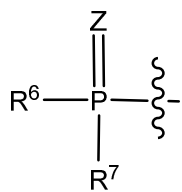
Fórmula I

em que, a Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

[0072] R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em acil opcionalmente substituído, aminoácido



ligado-O opcionalmente substituído,

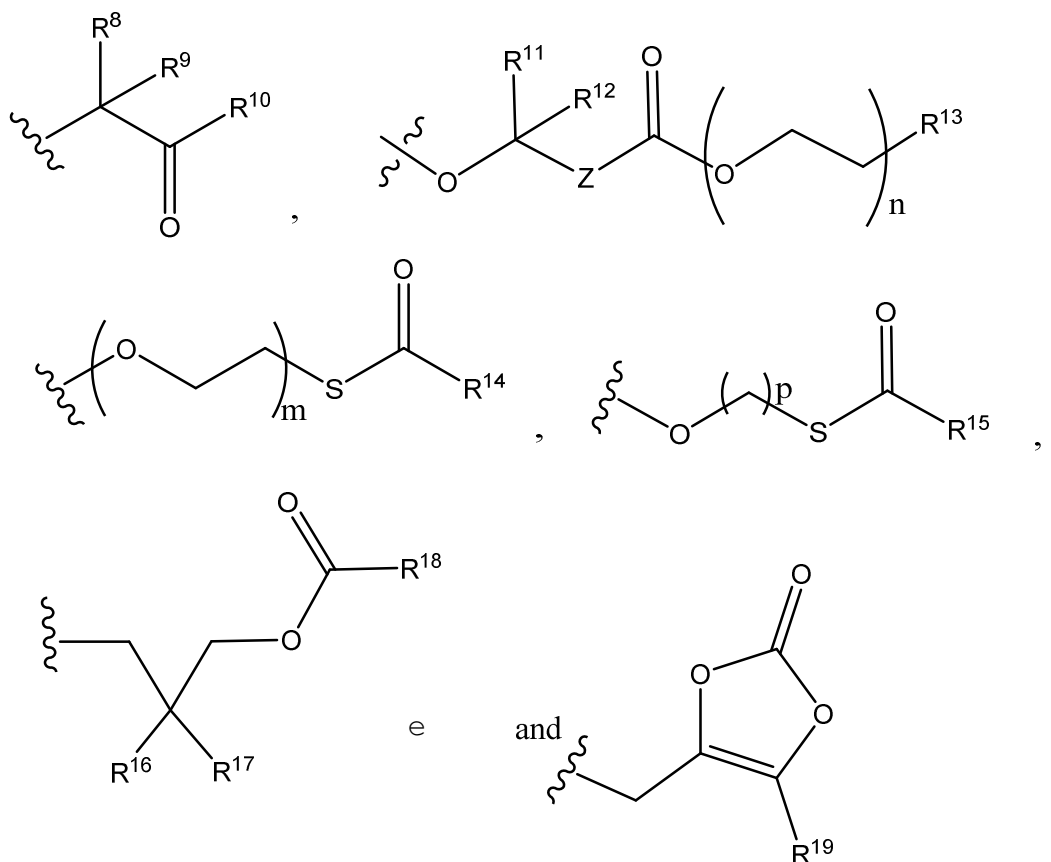


e , X, Y e Z são cada um independentemente selecionados a partir de O e S

[0073] Z são cada um independentemente selecionados de O e S;

[0074] R², R³ e R⁴ são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído, cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, aril(C₁₋₆)alquil opcionalmente

substituído,



ou R² e R³ podem ser tomados em conjunto para formar uma porção cíclica;

[0075] R⁵, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados de alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído, cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído, NR²⁰R²¹, aminoácido ligado a N opcionalmente substituído, éster de aminoácido ligado a N opcionalmente substituído;

[0076] R⁸, R⁹, R¹¹ e R¹² são cada um independentemente selecionados de hidrogénio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído e aril opcionalmente substituído;

[0077] R¹⁰ e R¹³ são cada um independentemente

selecionados dentre hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído e aril opcionalmente substituído, um alquil -O-C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, um -O-aril opcionalmente substituído, um -O-heteroaril opcionalmente substituído, um heterocíclico -O-monocíclico opcionalmente substituído;

[0078] R¹⁴, R¹⁵ e R¹⁹ são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, um alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído e um aril opcionalmente substituído;

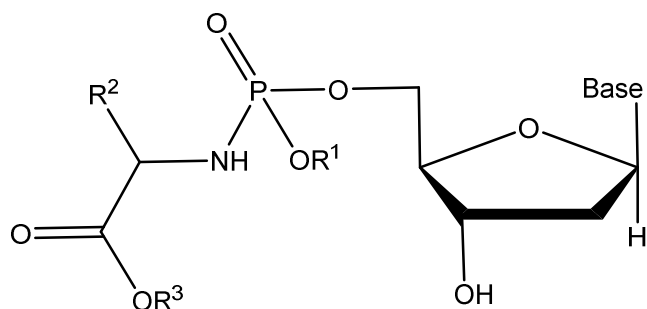
[0079] R¹⁶ e R¹⁷ são cada um independentemente selecionado de -CN, organilcarbonil C₂₋₈ opcionalmente substituído, alcoxicarbonil C₂₋₈ e organilaminocarbonil C₂₋₈;

[0080] R¹⁸ é selecionado a partir de hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído; cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído e cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído;

[0081] R²⁰ e R²¹ são cada um selecionado independentemente a partir de hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído; cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído e cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído; e

[0082] n, m e p são, cada um, independentemente selecionados dentre 0, 1, 2 ou 3.

[0083] Em uma concretização particular, o pró-fármaco é um composto de Fórmula Ia:



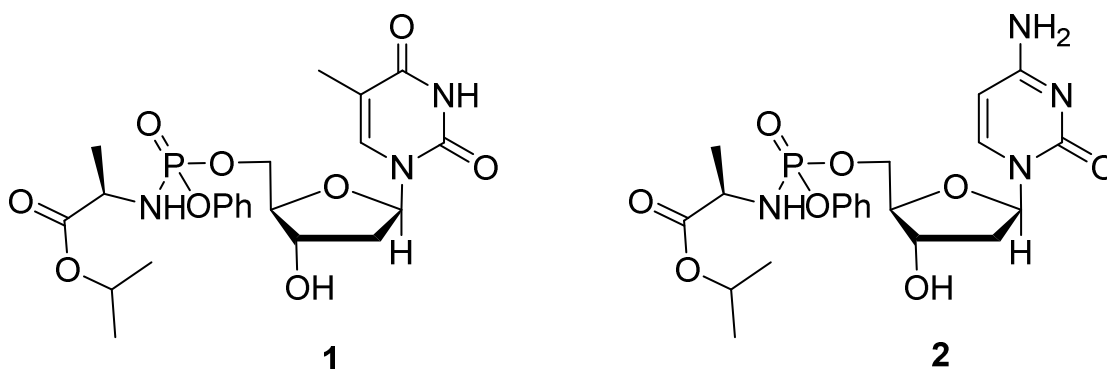
Fórmula Ia

em que cada um de R^1 , R^2 e R^3 são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, alquil C_{1-24} opcionalmente substituído, alquenil C_{2-24} opcionalmente substituído, alquinil C_{2-24} opcionalmente substituído, cicloalquil C_{3-6} opcionalmente substituído, cicloalquenil C_{3-6} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído e aril (C_{1-6}) alquil opcionalmente substituído.

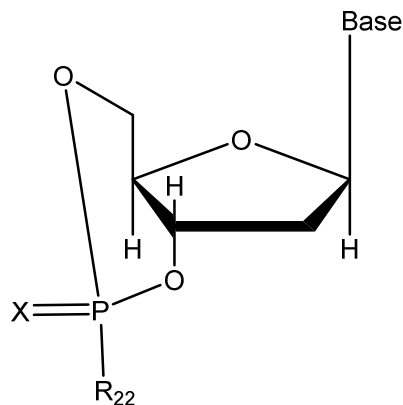
[0084] Em uma concretização particular, R^1 representa um grupo aril, R^2 representa alquil C_{1-24} e R^3 representa alquil C_{1-24} .

[0085] Em outra concretização particular, R^2 é uma cadeia lateral de aminoácido.

[0086] Em uma outra concretização particular, o pró-fármaco é selecionado de um dos seguintes compostos:



[0087] Em outra concretização, a presente invenção fornece pró-fármacos de Fórmula II:

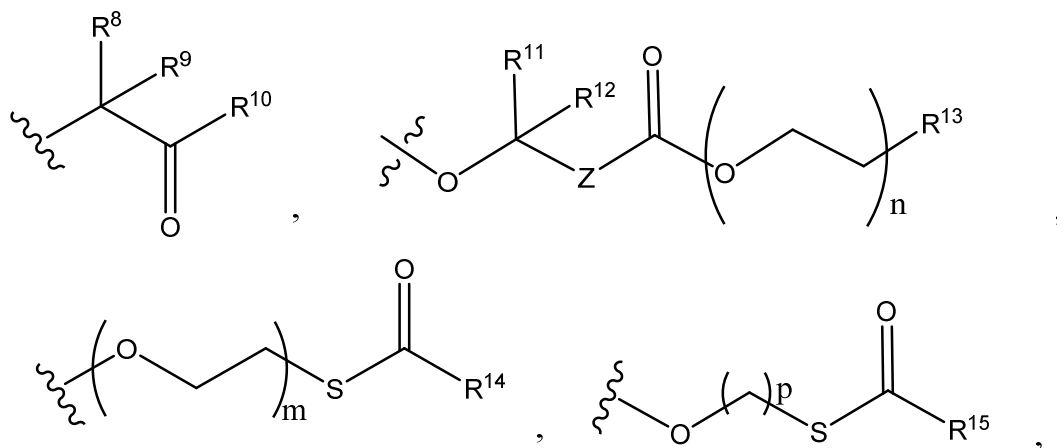


Fórmula II

em que Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

[0088] X é selecionado de S e O; e

[0089] R²² é selecionado a partir de -O, -OH, -O-alkyl, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente substituído,

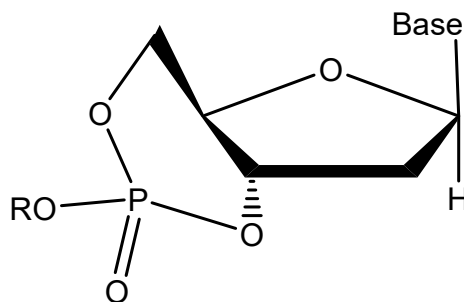


aminoácido ligado a N opcionalmente substituído e éster de aminoácido ligado a N opcionalmente substituído;

[0090] em que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, n, m e p são definidos como acima.

[0091] Em uma concretização particular, o pró-fármaco é

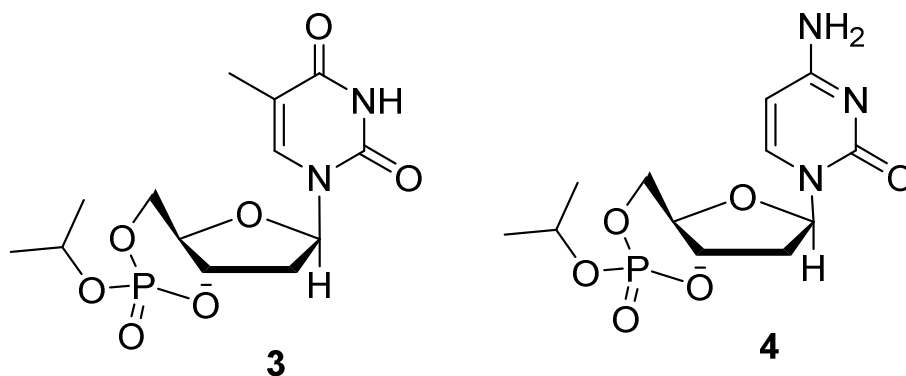
um composto de Fórmula IIa:



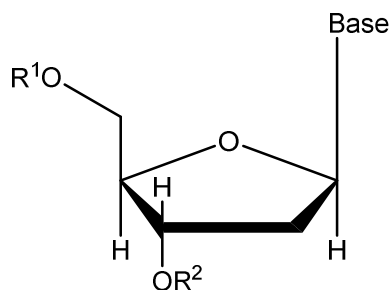
Fórmula IIa

em que R é alquil C₁₋₄.

[0092] Em ainda outra concretização particular, o pró-fármaco é selecionado a partir de um dos seguintes compostos:



[0093] Em ainda outra concretização, a presente invenção fornece pró-fármacos de Fórmula III:



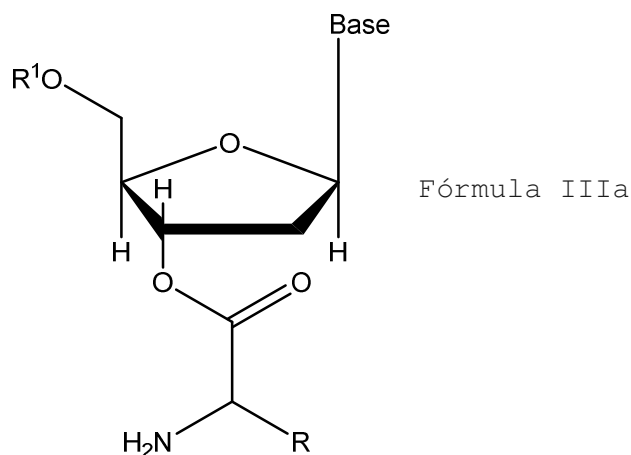
Fórmula III

em que, a Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica

opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

[0094] R^1 e R^2 são independentemente selecionados de hidrogênio, fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato e os fosfatos modificados de Fórmula I); alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil opcionalmente substituído; CO-alquil, CO-alcoxialquil; CO-ariloxialquil, aril substituído com CO , éstersulfonato; alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídio; um fosfolipídio; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo e colesterol.

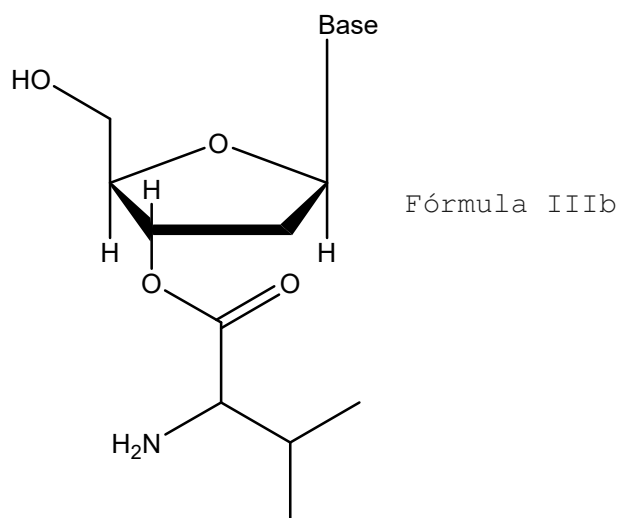
[0095] Em uma concretização, R^2 é um aminoácido, ou seja, o composto para a Fórmula III é um éster de 3'-aminoácido, por exemplo, um composto de Fórmula IIIa:



em que R é a cadeia lateral do aminoácido.

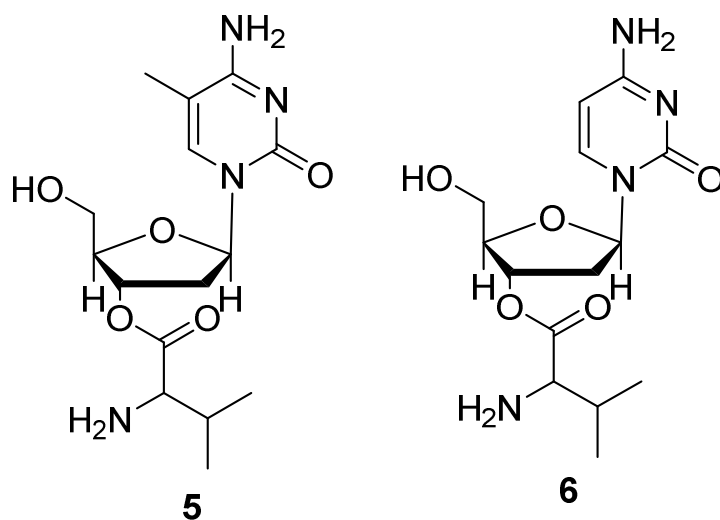
[0096] Em uma concretização particular, o aminoácido é valina (isto é, R é $CH(CH_3)_2$).

[0097] Em uma concretização mais particular, a pró-fármaco é um composto de Fórmula IIIb:

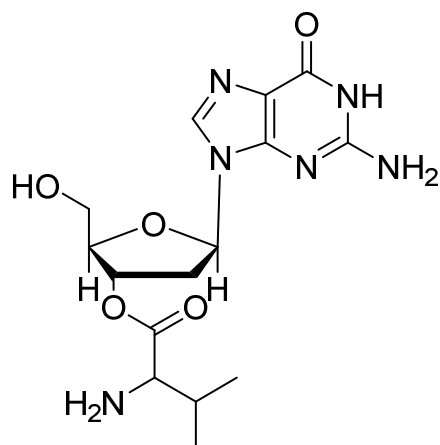


em que Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido.

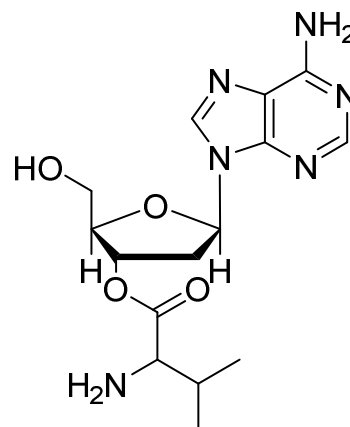
[0098] Em uma concretização ainda mais particular, o pró-fármaco é selecionado a partir de um dos seguintes compostos:



[0099] Em ainda outra concretização particular, o pró-fármaco é selecionado a partir de um dos seguintes compostos:

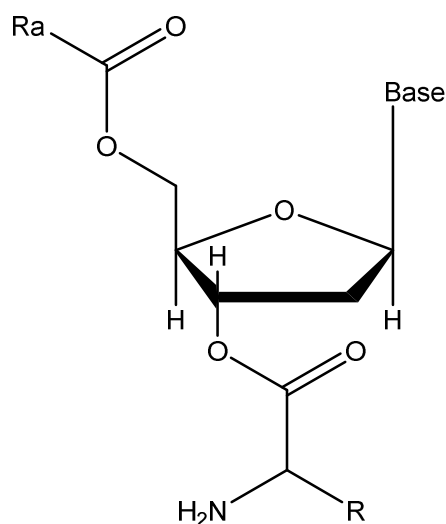


7



8

[00100] Em ainda outra concretização, o pró-fármaco é um composto de Fórmula IIIc:



Fórmula IIIc

em que, a Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

[00101] Ra é alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica e R é uma cadeia lateral de um aminoácido.

[00102] Em uma concretização particular, Ra é selecionado de metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, *sec*-butil, isobutil e *tert*-butil e R é CH(CH₃)₂).

II. Métodos de Utilização

[00103] A presente invenção fornece um método de tratamento de uma doença ou distúrbio caracterizado por conjuntos de nucleotídeos não balanceados em um sujeito em necessidade, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um pró-fármaco aqui descrito.

[00104] Em uma concretização, os pró-fármacos descritos acima podem ser utilizados no presente método.

[00105] O pró-fármaco pode ser administrado como tal (isto é, sozinho) ou na forma de uma composição farmacêutica. As composições farmacêuticas compreendendo um ou mais pró-fármacos para administração podem compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz do pró-fármaco e um transportador farmacêuticamente aceitável. A frase "farmacêuticamente aceitável" refere-se a entidades moleculares e composições que são fisiologicamente toleráveis e não produzem tipicamente uma reação alérgica ou desagradável semelhante, como distúrbio gástrico, tontura e semelhantes, quando administradas a um humano e aprovadas por uma agência reguladora do governo federal ou estadual ou listado na Farmacopeia dos EUA ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais e, mais particularmente, em humanos. "Transportador" refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente, ou veículo com o qual a terapêutica é administrada. Esses transportadores farmacêuticos podem ser líquidos estéreis, tais como soluções salinas em água e óleos, incluindo aqueles de petróleo, animal, vegetal ou de origem sintética, tais como

óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e semelhantes. Uma solução salina é um veículo preferido quando a composição farmacêutica é administrada por via intravenosa. Soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e glicerol também podem ser empregadas como veículos líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Excipientes farmacêuticos adequados incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado em pó, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e similares. A composição, se desejada, também pode conter pequenas quantidades de agentes umectantes ou emulsificantes, ou agentes tamponantes de pH.

[00106] Em uma concretização particular, o método divulgado pode ser usado para tratar uma síndrome de depleção de DNA mitocondrial (mtDNA) (MDS). Cada célula nucleada contém várias centenas de mitocôndrias, que são organelas únicas por estarem sob o controle do genoma duplo. As mitocôndrias contêm seu próprio DNA, o mtDNA, mas a maioria das proteínas mitocondriais são codificadas por genes nucleares, incluindo todas as proteínas necessárias para a replicação, transcrição e reparo do mtDNA.

[00107] A manutenção do mtDNA requer proteínas essenciais para a síntese do mtDNA, para a manutenção do pool de nucleotídeos mitocondriais e para a mediação da fusão mitocondrial. As enzimas que sintetizam o mtDNA requerem um suprimento equilibrado de nucleotídeos intramitocondriais. Estes são fornecidos por meio de vias de

recuperação de nucleotídeos mitocondriais e a importação de nucleotídeos do citosol por meio de transportadores específicos. Para funcionar adequadamente na síntese de mtDNA, as quantidades dessas enzimas precisam ser balanceadas de forma adequada. As proteínas conhecidas por serem necessárias para a síntese de mtDNA são codificadas por genes nucleares. Quando as variantes patogênicas interrompem a função de qualquer uma das proteínas codificadas por esses genes, a síntese do mtDNA é prejudicada, resultando em defeitos quantitativos no mtDNA (depleção do mtDNA) ou defeitos qualitativos no mtDNA (múltiplas deleções de mtDNA).

[00108] Em uma concretização, a síndrome de depleção de mt DNA é uma síndrome de depleção de mtDNA baseada em DNA nuclear. Em uma concretização particular, o DNA nuclear codifica uma proteína envolvida no metabolismo de nucleotídeos. O desequilíbrio nas concentrações de nucleotídeos livres leva a distúrbios na replicação do mtDNA e, em consequência, à diminuição do número de cópias do mtDNA.

[00109] Em uma concretização particular, o método da presente invenção é útil no tratamento de uma doença ou distúrbio causado por um desequilíbrio do pool de desoxirribonucleosídeo trifosfato (dNTP). dTNPs são os precursores usados pelas DNA polimerases para replicação e reparo de DNA nuclear e mitocondrial em células animais. A concentração de dNTPs depende de um equilíbrio entre síntese, consumo e degradação.

[00110] A síntese precisa de DNA requer quantidades

adequadas de cada dNTP e pools de dNTP adequadamente equilibrados. Os tamanhos dos conjuntos celulares totais estão na faixa de 10-100 pmoles de cada dNTP / milhão de células durante a fase S, com os conjuntos mitocondriais representando no máximo 10% do total. Em células quiescentes ou diferenciadas, os pools são cerca de 10 vezes mais baixos tanto no citosol quanto na mitocôndria. Ao contrário do que pode ser esperado com base na abundância aproximadamente equimolar das 4 bases de nitrogênio no DNA, os quatro dNTPs estão presentes nos pools em proporções diferentes, com as pirimidinas frequentemente excedendo as purinas. As linhas celulares individuais podem exibir composições de pool diferentes, mesmo se forem derivadas da mesma espécie animal. Um aumento na concentração de um dNTP geralmente resulta na depleção de outro dNTP.

[00111] A síndrome de depleção de mtDNA pode envolver um determinado tecido ou órgão, por exemplo, o músculo, o fígado, o cérebro e / ou o trato GI. Em uma concretização particular, a síndrome de depleção de mtDNA é uma síndrome miopática ou hepato-cerebral.

[00112] Distúrbios exemplificativos caracterizados por conjuntos de nucleotídeos não balanceados incluem, mas não estão limitados a, deficiência de TK2, deficiências relacionadas a RRM2B (que codifica p53R2, a pequena subunidade induzível por p53 de ribonucleotídeo redutase, RNR) e mutações em TYMP (que codifica timidina fosforilase, TP) que causam encefalomiopatia mitocondrial neurogastrointestinal (MNGIE). Genes nucleares adicionais que rompem pools de dNTP mitocondrial incluem, mas não estão

limitados a SETCLA2, SETCLG1 e MPV17. Um defeito paralelo da desoxiguanosina quinase (dGK), devido a mutações autossômicas recessivas em DGETOK com deficiências em dGMP e dAMP, causa depleção de mtDNA tipicamente se manifestando como doença hepatocerebral de início na infância (Mandel, et al. 2001). As doenças relacionadas a esses genes também podem ser tratadas com os métodos aqui descritos.

[00113] Em uma concretização particular, o distúrbio é a deficiência de timidina quinase 2 (TK2). TK2 é uma enzima mitocondrial que participa no resgate de desoxirribonucleotídeos necessários para a replicação do DNA mitocondrial (mtDNA). O TK2 catalisa a primeira etapa da via de recuperação da desoxipirimidina, que limita a taxa. Mutações autossômicas recessivas em TK2 causam um espectro de doenças desde o início na infância até o início na idade adulta, manifestando-se principalmente como miopatia.

[00114] À medida que os mecanismos de outras formas de MDS e outros distúrbios se tornam elucidados, o (s) desoxinucleosídeo (s) adequado (s) para o tratamento podem ser determinados pelo médico experiente.

[00115] Por exemplo, para pacientes com deficiência de TK2, a administração de pró-fármacos de dC e / ou dT seria administrada. Em outro exemplo, para pacientes com deficiências de DGUOK, a administração de pró-fármacos de dG e / ou dA seria administrada.

[00116] Em uma concretização, o presente método inclui ainda a identificação de pacientes com uma doença ou distúrbio caracterizado por conjuntos de nucleotídeos não

balanceados. Em uma concretização, essa doença ou distúrbio é a deficiência de TK2. Pacientes que exibem o fenótipo discutido acima para deficiência de TK2, incluindo a apresentação mais típica de doença muscular progressiva caracterizada por hipotonia generalizada, fraqueza muscular proximal, perda de habilidades motoras adquiridas anteriormente, má alimentação e dificuldades respiratórias, podem ser testados para diagnosticar definitivamente a doença.

[00117] O teste genético molecular usando um painel de genes conhecidos por causar a síndrome de depleção de mtDNA deve ser realizado (Chanprasert, et al. 2012) também pode ser usado para identificar pacientes com uma doença ou distúrbio caracterizado por pools de nucleotídeos não balanceados.

[00118] O gene TK2 é o único gene no qual as mutações são conhecidas por causar a síndrome de depleção do DNA mitocondrial relacionada a TK2. Este teste pode incluir uma análise de sequência de toda a codificação e regiões de junção de exon / íntron de TK2 para variantes de sequência e exclusão / duplicação. Se mutações deletérias heterozigotas ou homozigotas compostas forem identificadas na análise de sequência, o diagnóstico de deficiência de TK2 é confirmado e, portanto, o sujeito se beneficiaria da terapia com desoxinucleosídeo. Se a análise de sequência não identificar duas mutações deletérias heterozigotas ou homozigóticas, a análise de deleção / duplicação deve ser considerada para determinar e / ou confirmar um diagnóstico de deficiência de TK2.

[00119] Outros testes para determinar e / ou confirmar um diagnóstico de deficiência de TK2 podem incluir o teste de concentração de creatina quinase (CK) sérica, eletromiografia, histopatologia no músculo esquelético, conteúdo de DNA mitocondrial (mtDNA) (número de cópias) e atividade da cadeia de transporte de elétrons (ETC) em músculo esquelético. Se um ou mais dos itens a seguir forem encontrados nesses testes, a deficiência de TK2 é determinada e / ou confirmada. A concentração elevada de CK em comparação com controles saudáveis pode indicar deficiência de TK2. Uma biópsia do músculo esquelético pode ser realizada e, em seguida, uma análise do conteúdo do mtDNA no músculo esquelético pode ser realizada. Se a biópsia do músculo esquelético mostrar variação proeminente no tamanho da fibra, vacúolos sarcoplasmáticos variáveis, tecido conjuntivo variável aumentado e fibras vermelhas irregulares, bem como atividade aumentada de succinato desidrogenase (SDH) e atividade de citocromo c oxidase (COX) baixa ou ausente e cópia do número de mtDNA é severamente reduzido (normalmente menos de 20% dos controles saudáveis de mesma idade e tecido), um diagnóstico de deficiência de TK2 pode ser determinado e / ou confirmado (Chanprasert, et al. 2012).

[00120] Além disso, a deficiência de TK2 é herdada de maneira autossômica recessiva. Assim, um irmão de um paciente afetado pode ser testado o mais cedo possível após o nascimento para diagnosticar a doença.

[00121] A administração pode ser por qualquer via incluindo, mas não se limitando a, intratecal, parental,

mucosa e transdérmica.

[00122] Em uma concretização, a administração é oral. As formas de dosagem oral exemplares incluem, mas não estão limitadas a, cápsulas, comprimidos, pós, grânulos, soluções, xaropes, suspensões (em líquidos não aquosos ou aquosos) ou emulsões. Os comprimidos ou cápsulas de gelatina dura podem compreender lactose, amido ou seus derivados, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose, carbonato de magnésio, ácido esteárico ou seus sais. As cápsulas de gelatina mole podem compreender óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semissólidos ou líquidos. Soluções e xaropes podem compreender água, polióis e açúcares. Os pró-fármacos aqui descritos podem ser adicionados a qualquer forma de líquido que um paciente consumiria, incluindo, mas não se limitando a, leite, leite de vaca e de peito humano, fórmula infantil e água. O pró-fármaco pode ser revestido ou misturado com um material que retarda a desintegração e / ou absorção no trato gastrointestinal. Assim, a liberação sustentada pode ser alcançada ao longo de muitas horas.

[00123] Em outra concretização, a administração é intratecal. A administração intratecal envolve a injeção do medicamento no canal espinhal, mais especificamente no espaço subaracnóideo, de modo que alcance o líquido cefalorraquidiano. Esse método é comumente usado para anestesia espinhal, quimioterapia e analgésicos. A administração intratecal pode ser realizada por punção lombar (injeção em bolus) ou por um sistema port-cateter (*bolus* ou infusão). O cateter é mais comumente inserido entre as lâminas das vértebras lombares e a ponta é rosqueada no

espaço tecal até o nível desejado (geralmente L3-L4). As formulações intratecais mais comumente usam água e solução salina como excipientes, mas EDTA e lipídios também têm sido usados.

[00124] Em ainda outra concretização, a administração é parenteral, incluindo intravenosa. As composições farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções ou suspensões injetáveis estéreis aquosas e não aquosas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam as composições substancialmente isotônicas com o sangue do sujeito. Outros componentes que podem estar presentes em tais composições incluem água, álcoois, polióis, glicerina e óleos vegetais. As composições adaptadas para administração parental podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou multi-dose, tais como ampolas e frascos selados, e podem ser armazenadas em uma condição de liofilizada (liofilizada) exigindo apenas a adição de um transportador estéril, imediatamente antes de usar. Soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis. Os veículos adequados que podem ser usados para fornecer as formas de dosagem parenteral da invenção são bem conhecidos dos versados na técnica. Os exemplos incluem: Água para Injeção USP; veículos aquosos tais como cloreto de sódio para injeção, injeção de Ringer, injeção de dextrose, injeção de dextrose e cloreto de sódio e injeção de lactato de Ringer; veículos miscíveis em água, tais como álcool etílico, polietilenoglicol e polipropilenoglicol; e veículos não

aquosos, tais como óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, oleato de etila, miristato de isopropila e benzoato de benzila. Além disso, uma vez que alguns pacientes podem estar recebendo nutrição enteral no momento em que o tratamento começa, o (s) pró-fármaco (s) podem ser administrados através de um tubo de alimentação por gastronomia ou outro meio de nutrição enteral.

[00125] As composições farmacêuticas adaptadas para administração nasal e pulmonar podem compreender veículos sólidos, como pós, que podem ser administrados por inalação rápida pelo nariz. As composições para administração nasal podem compreender veículos líquidos, como *sprays* ou gotas. Alternativamente, a inalação direta pelos pulmões pode ser realizada por inalação profunda ou instalação através de um bocal. Estas composições podem compreender soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. As composições para inalação podem ser fornecidas em dispositivos especialmente adaptados, incluindo, mas não se limitando a, aerossóis pressurizados, nebulizadores ou insufladores, que podem ser construídos de modo a fornecer dosagens predeterminadas do ingrediente ativo.

[00126] As composições farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser fornecidas como supositórios ou enemas. As composições farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser fornecidas como preçários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em *spray*.

[00127] As composições farmacêuticas adaptadas para

administração transdérmica podem ser fornecidas como pensos discretos destinados a permanecer em contato íntimo com a epiderme do receptor durante um período de tempo prolongado.

[00128] A quantidade de pelo menos um pró-fármaco ou composição compreendendo o mesmo administrado pode ser de cerca de 25 mg / kg / dia a cerca de 1.000 mg / kg / dia. Uma outra dose preferida varia de cerca de 200 mg / kg / dia a cerca de 800 mg / kg dia. Uma outra dose preferida varia de cerca de 100 mg / kg / dia a cerca de 600 mg / kg / dia, tal como, por exemplo, de cerca de 250 mg / kg / dia a cerca de 500 mg / kg / dia, de cerca de 300 mg / kg / dia a cerca de 500 mg / kg / dia ou de cerca de 400 mg / kg / dia a cerca de 500 mg / kg / dia.

[00129] Em uma concretização, a dose é de cerca de 20% equimolar a cerca de 100% equimolar para o nucleosídeo canônico (dT, dC, dG, dA), por exemplo, de cerca de 20% a cerca de 80%, de cerca de 20% a cerca de 50%, de cerca de 50% a cerca de 80% ou cerca de 50% a cerca de 100%. Em uma concretização particular, a dose é cerca de 20% equimolar em relação ao nucleosídeo canônico. Em outra concretização particular, a dose é cerca de 50% equimolar em relação ao nucleosídeo canônico. Em ainda outra concretização, a dose é cerca de 100% equimolar em relação ao nucleosídeo canônico.

[00130] A administração de pelo menos um pró-fármaco ou composição compreendendo o mesmo pode ser uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia, cinco vezes ao dia, até seis vezes ao dia, de preferência em intervalos regulares. As doses também podem ser reduzidas se forem administradas por via intravenosa ou intratecal. As

gamas de dosagem preferidas para tal administração vão de cerca de 50 mg / kg / dia a cerca de 500 mg / kg / dia.

[00131] Em concretizações em que a composição compreende mais de um pró-fármaco, a proporção dos pró-fármacos pode variar. Por exemplo, se dois pró-fármacos forem administrados, eles podem estar em uma proporção de 50/50, ou em proporções de cerca de 5/95, 10/90, 15/85, 20/80, 25/75, 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 e 95/5.

[00132] Em uma concretização, o método compreende ainda monitorar o sujeito para melhoria de sua condição antes de aumentar a dosagem. A resposta de um sujeito à administração terapêutica pode ser monitorada observando-se a força e o controle muscular de um sujeito e a mobilidade, bem como as mudanças na altura e no peso. Se um ou mais desses parâmetros aumentarem após a administração, o tratamento pode ser continuado. Se um ou mais desses parâmetros permanecerem iguais ou diminuir, a dosagem pode ser aumentada.

[00133] Em outra concretização, o método compreende ainda monitorar o sujeito quanto a reações adversas antes de diminuir a dosagem. Efeitos adversos exemplares incluem, mas não estão limitados a diarreia, distensão abdominal e outras manifestações gastrointestinais.

[00134] Os pró-fármacos da presente invenção também podem ser coadministrados com outros agentes.

[00135] Esses agentes incluiriam agentes terapêuticos para tratar os sintomas da forma particular de MDS. Em particular, para a deficiência de TK2, outros agentes incluem

um inibidor de enzimas catabólicas de nucleosídeos ubíquos, incluindo, mas não se limitando a inibidores de enzimas, como tetrahidrouridina (inibidor de citidina desaminase) e imucilina H (inibidor de nucleosídeo purina fosforilase) e tipiracil (inibidor da timidina fosforilase). Esses inibidores são conhecidos e usados no tratamento de alguns tipos de câncer.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Modelo de camundongo de deficiência de TK2

[00136] A eficácia dos pró-fármacos aqui descritos foi acessada por meio de um modelo de camundongo. Um camundongo mutante knock-in homozigoto Tk2 H126N (7¾27) que manifesta um fenótipo surpreendentemente semelhante à encefalomiopatia infantil humana foi relatado anteriormente (Akman, et al. 2008). Entre os dias 10 e 13 pós-natal, os camundongos Tk2V desenvolvem rapidamente encefalomiopatia fatal caracterizada por diminuição da deambulação, marcha instável, tremor grosso, retardo de crescimento e rápida progressão para morte precoce aos 14 a 16 dias. Análises moleculares e bioquímicas do modelo de camundongo demonstraram que a patogênese da doença é devido à perda de atividade enzimática e desequilíbrios de pool dNTP subsequentes com níveis de dTTP diminuídos no cérebro e níveis de dTTP e dCTP no fígado, que, por sua vez, produz depleção de mtDNA e defeitos de enzimas da cadeia respiratória contendo subunidades codificadas por mtDNA, mais proeminentemente no cérebro e na medula espinhal.

[00137] Os pró-fármacos foram administrados em 50 µl de fórmula do leite Esbilac para pequenos animais de

estimação (Pet-Ag) por gavagem oral diária para camundongos knockin Tk2 H126N (*Tk2*^{-/-}) e controles pareados com idade (*Tk2*⁺). Uma mistura 50/50 de 3 e 4 foi doseada a 580 mg / kg / dia. Uma mistura 50/50 de 5 e 6 foi administrada de 120 mg / kg / dia a 430 mg / kg / dia.

[00138] Todos os tratamentos foram administrados desde o dia pós-natal 4 a 29 dias. Aos 21 dias de idade, os camundongos foram separados da mãe e o tratamento foi continuado por administração oral. Camundongos *Tk2*⁺ mutantes e de controle foram pesados e observados de perto para comparação.

[00139] Os camundongos foram acompanhados e pesados diariamente (já foi observado que a incapacidade de ganhar peso é o primeiro sinal de doença).

[00140] As misturas de pró-fármacos aumentaram a sobrevivência de camundongos *tk2*^{-/-} de maneira equipotente aos nucleosídeos canônicos e tiveram uma melhora não estatisticamente significativa no peso.

EXEMPLO 2: Fibroblastos derivados de paciente com deficiência de dGK

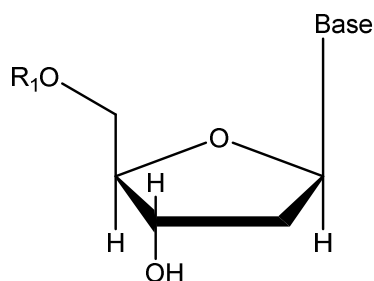
[00141] Os pró-fármacos foram testados em fibroblastos derivados de pacientes com deficiência de dGK para determinar seu efeito no número de cópias do mtDNA. Uma vantagem de trabalhar com fibroblastos deficientes em dGK é que eles sofrem depleção de mtDNA espontaneamente depois que a quiescência é induzida sem a adição de agentes que danificam o DNA. Foi demonstrado anteriormente que a suplementação do meio de cultura de células com dGuo (50 mM) foi suficiente para prevenir este esgotamento. As células

criaram até a confluência. A quiescência foi induzida reduzindo o FBS no meio para 0,1%. Três dias mais tarde (dia 0), suplementamos o meio de cultura celular com 50 pM de dGuo (desoxiguanosina) ou pró-fármaco da presente invenção. As células foram mantidas nas mesmas condições até 18 dias com adição regular de meio fresco. O número de cópias do mtDNA foi avaliado em diferentes pontos de tempo ao longo do experimento (dia 4, 9 e 18). Os resultados foram expressos como a média + DP de duplicatas experimentais, e plotados como as razões mtDNA / nDNA em relação aos valores médios obtidos para três controles saudáveis não tratados cultivados em paralelo.

[00142] As concentrações equimolares de dGuo e os outros pró-fármacos de dG disponíveis (50 pM) foram testadas em paralelo em condições semelhantes. Os resultados mostraram que uma mistura 50/50 de 7 e 8 a 50 pM preveniu a depleção de mtDNA.

REIVINDICAÇÕES

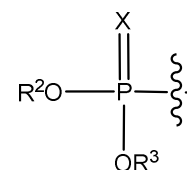
1. Método para tratar uma doença ou distúrbio **caracterizado pelo** fato de que agrupamento de nucleotídeos não balanceados em um sujeito em necessidade compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um pró-fármaco de Fórmula I:



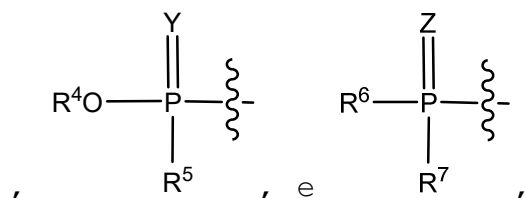
Fórmula I

em que Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

R¹ selecionado a partir do grupo que consiste em acil,



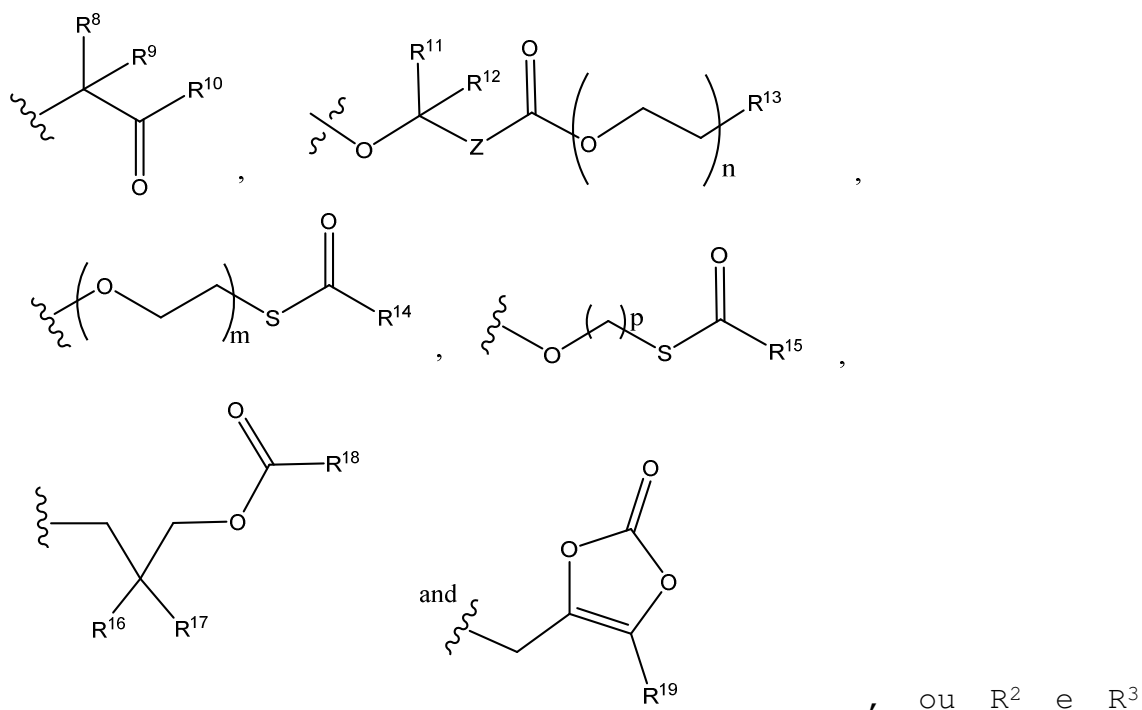
aminoácido ligado a O opcionalmente substituído,



X, Y e Z são cada um independentemente selecionado de O e S;

R², R³ e R⁴ são cada um independentemente selecionado de

hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído, cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, aril(C₁₋₆)alquil opcionalmente substituído,



podem ser tomados juntos para formar uma porção cíclica;

R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um independentemente selecionado de C₁₋₂₄ alquil opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído, cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído, NR²⁰R²¹, aminiácido N-ligado opcionalmente substituído, éster de aminoácido N-ligado opcionalmente substituído;

R⁸, R⁹, R¹¹ e R¹² são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído e aril opcionalmente substituído;

R¹⁰ e R¹³ são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído e aril opcionalmente substituído, um alquil -O-C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, um -O-aril opcionalmente substituído, um-O-heteroaril opcionalmente substituído, um-O-monocíclico heterocíclico opcionalmente substituído;

R¹⁴, R¹⁵ e R¹⁹ são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, um alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído e um aril opcionalmente substituído;

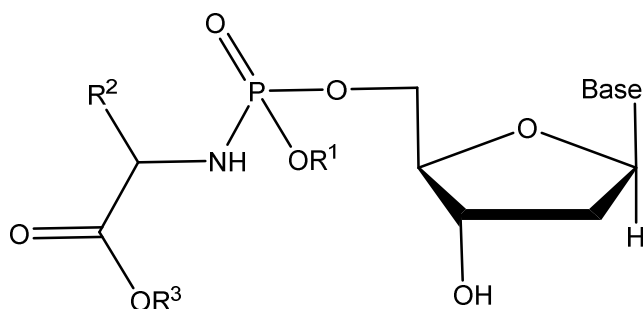
R¹⁶ e R¹⁷ são cada um independentemente selecionado de -CN, C₂₋₈ organilcarbonil opcionalmente substituído, C₂₋₈ alcoxicarbonil e C₂₋₈ organilaminocarbonil;

R¹⁸ é selecionado de hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído; cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído e cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído;

R²⁰ e R²¹ são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquil C₁₋₂₄ opcionalmente substituído, alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído, alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente substituído; cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituído e cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente substituído l; e

n, m e p são cada um independentemente selecionado de 0, 1, 2, ou 3.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o pró-fármaco é um composto de Fórmula Ia:

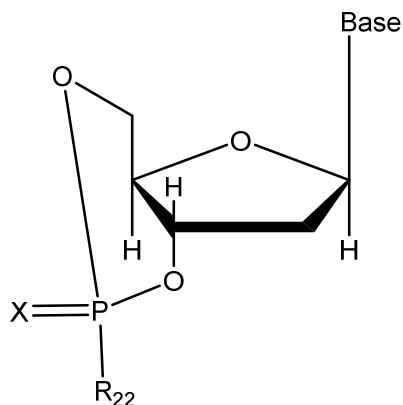


Formula Ia

em que cada um de R^1 , R^2 e R^3 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquil C_{1-24} opcionalmente substituído, alquenil C_{2-24} opcionalmente substituído, alquinil C_{2-24} opcionalmente substituído, cicloalquil C_{3-6} opcionalmente substituído, cicloalquenil C_{3-6} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído e aril (C_{1-6}) alquil opcionalmente substituído.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de que R^1 é aril, R^2 é C_{1-24} alquil e R^3 é C_{1-24} alquil.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o pró-fármaco é um composto de Fórmula II:

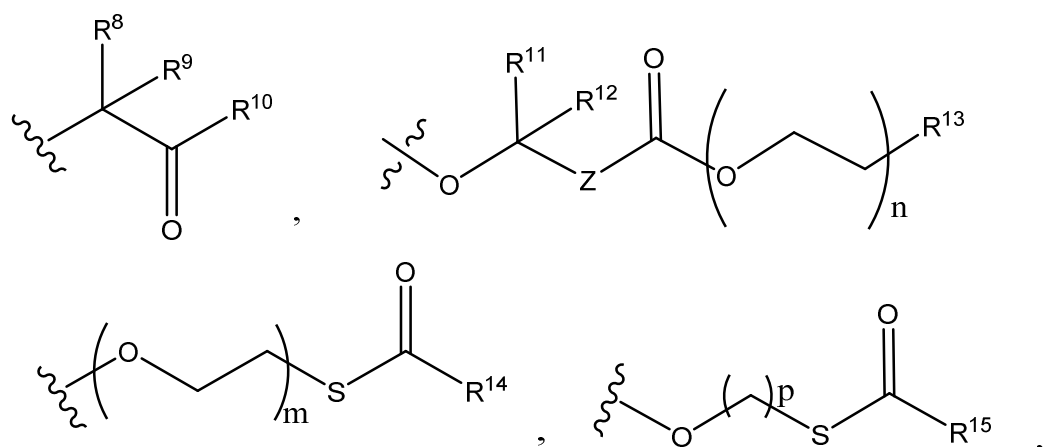


Formula II

em que Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

X é selecionado de S e O; e

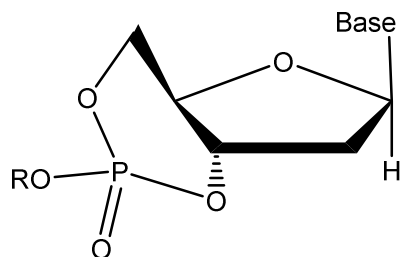
R²² é selecionado a partir de -O-, -OH, -O-alquil, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente substituído,



aminoácido ligado a N opcionalmente substituído e éster de aminoácido ligado a N opcionalmente substituído;

em que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, n, m e p são como definidos acima.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** fato de que o pró-fármaco é um composto de Fórmula IIa:

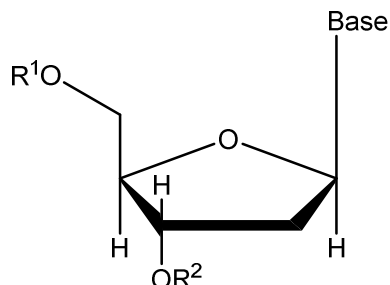


Formula IIa

em que R é alquil C₁₋₄.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que o pró-fármaco é um composto de Fórmula III:

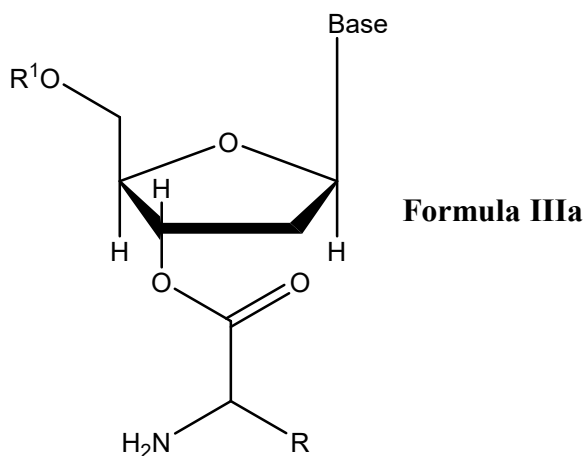


Formula III

em que Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido;

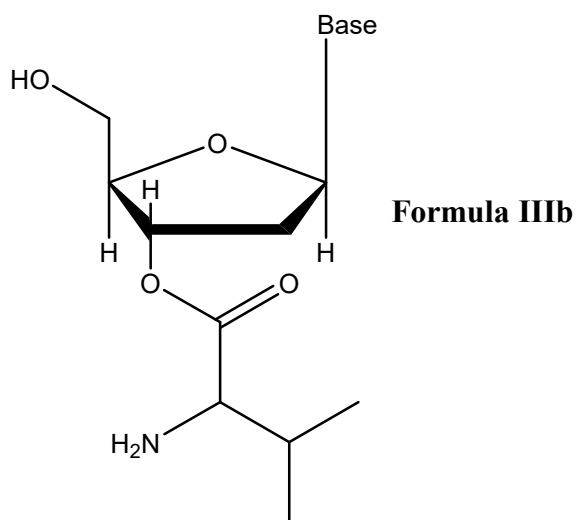
R¹ e R² são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato e os fosfatos modificados de Fórmula I); alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil; CO-alquil, CO-alcoxialquil; CO-ariloxialquil, aril substituído com CO, éster sulfonato; alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídio; um fosfolipídio; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo e colesterol.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que a pró-droga é um composto de Fórmula IIIa:



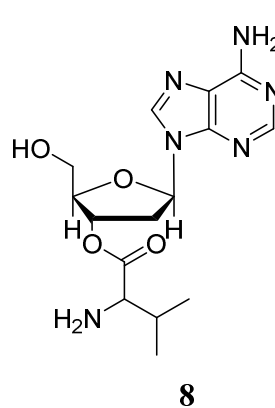
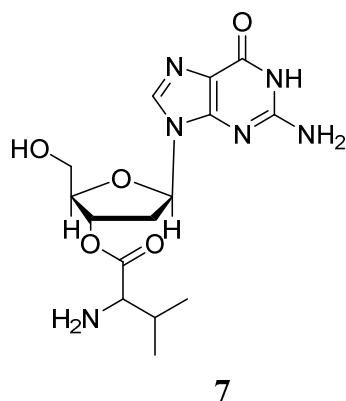
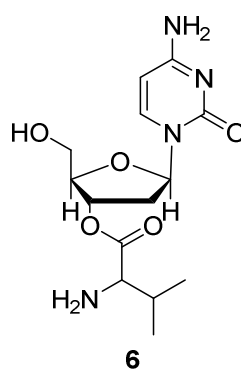
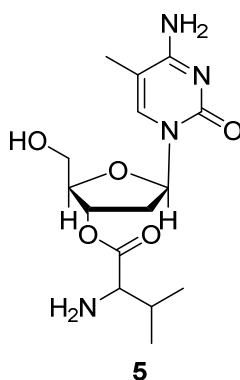
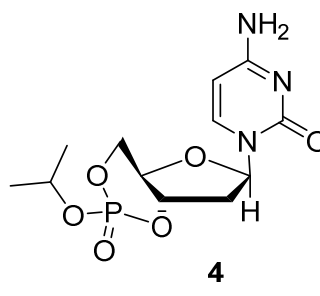
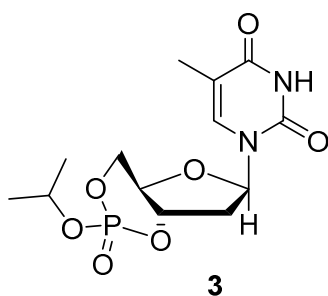
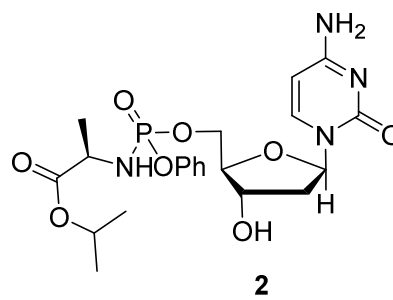
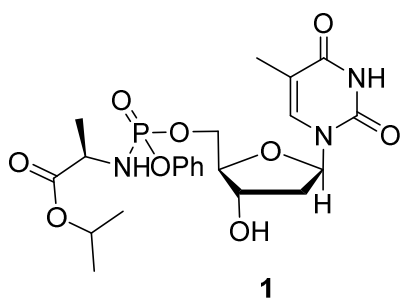
em que R é a cadeia lateral de um aminoácido.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que a pró-droga é um composto de Fórmula IIIb:



em que Base se refere a uma base heterocíclica opcionalmente substituída ou uma base heterocíclica opcionalmente substituída com um grupo amino protegido.

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos um pró-fármaco é selecionado do seguinte:



10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos dois pró-fármacos são administrados.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10,

caracterizado pelo fato de que os dois pró-fármacos são selecionados de (i) 1 e 2, (ii) 3 e 4, (iii) 5 e 6, (iv) 7 e 8.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 ou 11, **caracterizado pelo** fato de que a razão em peso de um pró-fármaco para outro pró-fármaco é 50/50, 5/95, 10/90, 15/85, 20/80, 25/75, 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 ou 95/5.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado pelo** fato de que o pró-fármaco é administrado na forma de uma composição farmacêutica.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo** fato de que a doença ou distúrbio é selecionado do grupo que consiste em deficiência de TK2, deficiência de RRM2B, mutações em TYMP, deficiência de SUCLA2, deficiência de SUCLG1, deficiência de MPV17 e mutações de DGUOK.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo** fato de que o método de administração é oral.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado pelo** fato de que a dose administrada é de cerca de 200 mg / kg / dia a cerca de 1.000 mg / kg / dia.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado pelo** fato de que o pró-fármaco ou composição compreendendo o mesmo é administrado

pelo menos uma vez por dia.

RESUMO

**PRÓ-FÁRMACOS DE DESOXINUCLEOSÍDEOS PARA TRATAMENTO DE
DOENÇAS CAUSADAS POR AGRUPAMENTOS DE NUCLEOTÍDEOS NÃO
BALANCEADOS**

Pró-fármacos desoxinucleotídicos para o tratamento de doenças caracterizadas por conjuntos de nucleotídeos não balanceados são fornecidos aqui.