



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

(11) PI 0910455-0 B1



(22) Data do Depósito: 22/04/2009

(45) Data de Concessão: 27/10/2020

(54) Título: ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEOSÍDEO 1-SUBSTITUÍDO PARA TRATAMENTO ANTIVIRAL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/395; A61K 31/41; A61K 31/4188; C07H 19/23; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2008 US 61/139,449; 23/04/2008 US 61/047,263.

(73) Titular(es): GILEAD SCIENCES, INC..

(72) Inventor(es): THOMAS BUTLER; AESOP CHO; CHOUNG U. KIM; JAY PARRISH; OLIVER L. SAUNDERS; LIJUN ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2009041447 de 22/04/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/132135 de 29/10/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/10/2010

(57) Resumo: ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEOSÍDEO 1'- SUBSTITUÍDO PARA TRATAMENTO ANTIVIRAL. A presente invenção refere-se a pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinila, imi- dazo[1,5-f][1,2,4]triazinila, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinila, e nucleosídeos de [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinila, fosfatos de nucleosídeo e profármacos dos mesmos, em que a posição 1' do açúcar de nucleosídeo é substituída. Os compostos, composições, e métodos fornecidos são úteis para o tratamento de infecções pelo vírus Flaviviridae , particularmente infecções da hepatite C. Fórmula (I), cada X 1 ou X 2 é independentemente C-R 10 ou N.

**ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEOSÍDEO 1'-SUBSTITUÍDO PARA TRATAMENTO
ANTIVIRAL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE**

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A invenção refere-se de um modo geral a compostos com atividade antiviral, mais particularmente nucleosídeos ativos contra infecções por *Flaviviridae* e mais particularmente a inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de vírus da hepatite C.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Viroses compreendendo a família *Flaviviridae* compreendem pelo menos três gêneros distinguíveis incluindo *pestiviruses*, *flaviviruses* e *hepacivirose*s (Calisher, *et al.*, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Ao mesmo tempo em que as *pestivirose*s causam muitas doenças animais economicamente importantes tais como vírus da diarreia viral bovina (BVDV), vírus da febre suína clássica (CSFV, cólera suína) e doença de *Border* de ovelha (BDV), sua importância em doença humana é menos bem caracterizada (Moennig, V., *et al.*, Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). *Flavivirose*s são responsáveis por importantes doenças humanas tais como febre da dengue e febre amarela, enquanto que as *hepacivirose*s causam infecções pelo vírus da hepatite C em humanos. Outras importantes infecções virais causadas pela família *Flaviviridae* incluem o vírus do Oeste do Nilo (WNV), vírus da encefalite japonesa (JEV), vírus da encefalite transmitida por carrapato, vírus Junjin, vírus da encefalite de Murray Valley, vírus da encefalite de St. Louis, vírus da febre hemorrágica de Omsk e vírus Zika. Infecções da família de vírus *Flaviviridae* combinadas causam mortalidade significativa, morbidez e perdas econômicas em todo o mundo. Portanto, existe uma necessidade de desenvolver tratamentos eficazes para infecções pelo vírus *Flaviviridae*.

[0003] O vírus da hepatite C (HCV) é a causa indutora de doença

hepática crônica mundialmente (Boyer, N. *et al.*, J Hepatol. 32:98-112, 2000) desse modo, um foco significativo de pesquisa antiviral corrente é direcionada ao desenvolvimento de métodos melhorados de tratamento de infecções por HCV crônica em humanos (Di Besceglie, A.M. e Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., *et al.*, J. Med. Chem. **2005**, 48, 1-20; Maradpour, D.; *et al.*, Nat. Rev. Micro. **2007**, 5(6), 453-463). Diversos tratamentos de HCV são revistos por Bymock *et al.*, em Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000).

[0004] A RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) é um dos melhores alvos estudados para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos de HCV. A NS5B polimerase é um alvo para inibidores em experiências clínicas humanas anteriores (Sommadosi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas foram extensivamente caracterizadas no nível bioquímico e estrutural, com ensaios de avaliação para identificar inibidores seletivos (De Clercq, E. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 297:1-10; De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22:73-89). Alvos bioquímicos tais como NS5B são importantes no desenvolvimento de terapias de HCV, visto que o HCV não se replica no laboratório e existem dificuldades no desenvolvimento de ensaios com base em célula e sistemas animais pré-clínicos.

[0005] Atualmente, existem primariamente dois compostos antivirais, ribavirina, um análogo de nucleosídeo e interferon-alfa (α) (IFN), que são usados para o tratamento de infecções por HCV crônicas em humanos. A ribavirina sozinha não é eficaz na redução de níveis de RNA viral, tem significativa toxicidade, e é conhecida por induzir a anemia. A combinação de IFN e Ribavirina foi reportada como sendo eficaz no controle de hepatite C crônica (Scott, L. J., *et al.*, Drugs **2002**, 62, 507-556), porém menos do que metade dos pacientes administrados com este tratamento mostram um

benefício persistente. Outros pedidos de patente descrevendo o uso de análogos de nucleosídeo para tratar o vírus da hepatite C incluem WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 e WO2008/141079, porém tratamentos adicionais para infecções por HCV ainda não se tornaram disponíveis para os pacientes. Portanto, fármacos tendo propriedades antivirais e farmacocinéticas melhoradas com atividade realçada contra o desenvolvimento de resistência ao HCV, biodisponibilidade oral melhorada, maior eficácia, efeitos colaterais indesejáveis menores e meia-vida *in vivo* efetiva estendida (De Francesco, R. *et al.*, (2003) *Antiviral Research* 58:1-16) são urgentemente necessários.

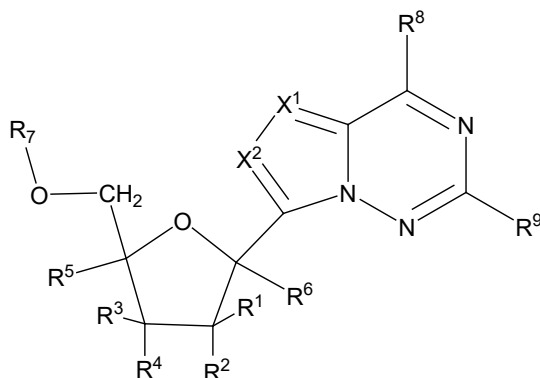
[0006] Certos ribosídeos das nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina e [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina foram descritos em *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterocycles* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; *Organic Letters* (2001), 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936; e *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5, Entretanto, estes compostos não foram descritos como úteis para o tratamento de HCV. Babu, Y. S., WO2008/089105 e WO2008/141079, descreve ribosídeos de nucleobases de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina com atividade antiviral, anti-HCV e anti-RdRp.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0007] A presente invenção fornece compostos que inibem viroses da família *Flaviviridae*. A invenção também compreende compostos que inibem polimerases de ácido nucleico virais, particularmente RNA polimerase

dependente de HCV RNA (RdRp), em vez de polimerases de ácido nucleico celulares. Portanto, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de infecções por *Flaviviridae* em humanos e outros animais.

[0008] Em um aspecto, esta invenção fornece um composto de fórmula I:



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que:

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , ou R^5 é independentemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila;

ou quaisquer dois R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , ou R^5 sobre átomos de carbono adjacentes quando tomados juntos são $-O(CO)O-$ ou quando tomados juntamente com os átomos de carbono de anel aos quais eles estão ligados formam uma ligação dupla;

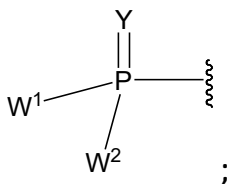
R^6 é OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída, ou aril (C_1-C_8) alquila ou R^6 e ou R^1 ou R^2 quando

tomados juntos são $-\text{O}(\text{CO})\text{O}-$;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

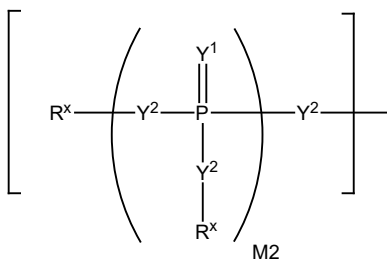
cada R^a é independentemente H, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alquila, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alquenila, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alquinila, aril $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alquila, $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ carbociclilalquila, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^7 é H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, ou



cada Y ou Y^1 é, independentemente, O, S, NR, $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, N(OR), $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, ou N–NR₂;

W^1 e W^2 , quando tomados juntos, são $-\text{Y}^3(\text{C}(\text{R}^y)_2)_3\text{Y}^3-$; ou um de W^1 ou W^2 juntamente com R^3 ou R^4 é $-\text{Y}^3-$ e o outro de W^1 ou W^2 é fórmula Ia; ou W^1 e W^2 são cada qual, independentemente, um grupo da fórmula Ia:



Fórmula Ia

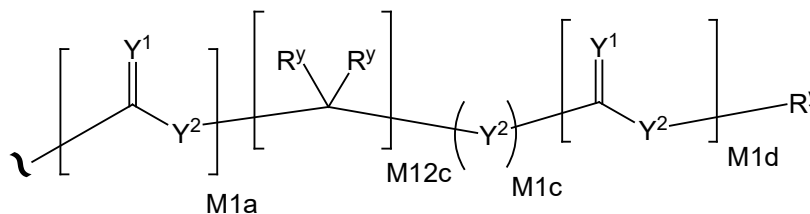
em que:

cada Y^2 é independentemente uma ligação, O, CR₂, NR, $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, N(OR), $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, N–NR₂, S, S–S, S(O) ou S(O)₂;

cada Y^3 é independentemente O, S ou NR;

M2 é 0, 1 ou 2;

cada R^x é independentemente R^y ou a fórmula:



em que:

cada M1a, M1c, e M1d é independentemente 0 ou 1;

M12c é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12;

cada R^y é independentemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, ou W^3 ; ou quando tomados juntos, dois R^y no mesmo átomo de carbono formam um anel carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R é independentemente H, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída, C_6-C_{20} arila, C_6-C_{20} arila substituída, C_2-C_{20} heterociclila, C_2-C_{20} heterociclila substituída, arilalquila ou arilalquila substituída;

W^3 é W^4 ou W^5 ; W^4 é R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, ou $-SO_2W^5$; e W^5 é um carbociclo ou um heterociclo, em que W^5 é independentemente substituído com 0 a 3 grupos R^y ;

cada X^1 ou X^2 é independentemente $C-R^{10}$ ou N;

cada R^8 é halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila, (C_4-C_8) carbocicliclilalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquila, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquila, aril(C_1-C_8) alquila, OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^9 ou R^{10} é independentemente H, halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} ;

cada R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquila, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquila ou aril (C_1-C_8) alquila; ou R^{11} e R^{12} tomados juntamente com um nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros, em que qualquer um átomo de carbono do referido anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com -O-, -S- ou $-NR^a$;

em que cada (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila ou aril (C_1-C_8) alquila de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} ou R^{12} é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidróxi, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ ou OR^a ; e, em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada referida (C_1-C_8) alquila podem ser opcionalmente substituídos com -O-, -S- ou $-NR^a$.

[0009] Em outro aspecto, a presente invenção inclui compostos de fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e todos os racematos, enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, polimorfos, pseudopolimorfos e formas amorfas dos mesmos.

[0010] Em outro aspecto, a presente invenção fornece novos compostos de fórmula I com atividade contra viroses por *Flaviviridae* infecciosas. Sem desejar ser ligado pela teoria, os compostos da invenção podem inibir RNA polimerase dependente de RNA e desse modo inibir a replicação do vírus. Eles são úteis para o tratamento de pacientes humanos infectados com um vírus humano tal como hepatite C.

[0011] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de

fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[0012] Em outra modalidade, o presente pedido fornece para combinação agente farmacêutico compreendendo:

a) uma primeira composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I; ou um sal, solvato, ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

b) uma segunda composição farmacêutica compreendendo pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado do grupo consistindo em interferons, análogos de ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de NS5a, inibidores de alfa-glicosidase 1, inibidores de ciclofilina, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídeos de HCV e outros fármacos para tratar HCV.

[0013] Em outra modalidade, o presente pedido provê um método para inibir HCV polimerase, compreendendo contatar uma célula infectada com HCV com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I; ou um sal, solvato, e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0014] Em outra modalidade, o presente pedido provê um método de inibição da HCV polimerase, compreendendo contatar uma célula infectada com HCV com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I; ou um sal, solvato, e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo; e pelo menos um agente terapêutico adicional.

[0015] Em outra modalidade, o presente pedido provê método de tratar e/ou prevenir uma doença causada por uma infecção viral, em que a infecção viral é causada por um vírus selecionado do grupo consistindo em vírus da dengue, vírus da febre amarela, vírus do Oeste do Nilo, vírus da encefalite japonesa, vírus da encefalite transmitida por carrapato, vírus Junjin,

vírus da encefalite de Murray Valley, vírus da encefalite de St. Louis, Vírus da febre hemorrágica de Omsk, vírus da diarreia viral bovina, vírus Zika e vírus da hepatite C; administrando a um indivíduo em necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0016] Em outra modalidade, o presente pedido provê método de tratar HCV em um paciente, compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I; ou um sal, solvato e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0017] Em outra modalidade, o presente pedido provê método de tratar HCV em um paciente, compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I; ou um sal, solvato e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo; e pelo menos um agente terapêutico adicional.

[0018] Outro aspecto da invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção dos sintomas ou efeitos de uma infecção de HCV em um animal infectado que compreende administrar a, isto é, tratar, o referido animal com uma composição ou formulação de combinação farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I e um segundo composto tendo propriedades anti-HCV.

[0019] Em outro aspecto, a invenção também fornece um método de inibir HCV, compreendendo administrar a um mamífero infectado com HCV uma quantidade de um composto de fórmula I, eficaz pra inibir a replicação de HCV em células infectadas no referido mamífero.

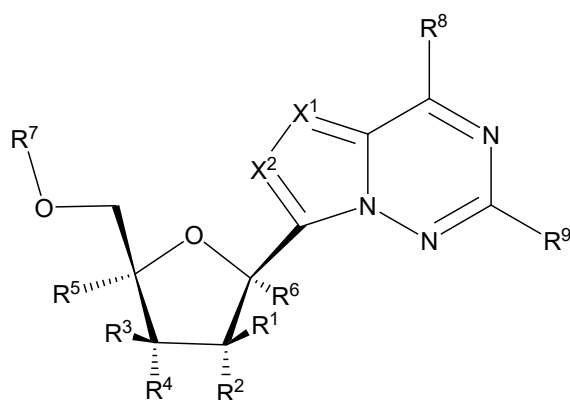
[0020] Em outro aspecto, a invenção também fornece processos e novos intermediários descritos aqui que são úteis para a preparação de compostos de fórmula I da invenção.

[0021] Em outros aspectos, novos métodos para a síntese, análise, separação, isolamento, purificação, caracterização, e teste dos compostos desta invenção são fornecidos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES EXEMPLARES

[0022] Referência será agora feita em detalhes a certas modalidades da invenção, exemplos das quais são ilustrados na descrição de acompanhamento, estruturas e fórmulas. Ao mesmo tempo em que a invenção será descrita em conjunto com as modalidades enumeradas, será entendido que eles não se destinam a limitar a invenção àquelas modalidades. Ao contrário, a invenção destina-se a abranger todas as alternativas, modificações, e equivalentes, que podem ser incluídos no escopo da presente invenção.

[0023] Em outro aspecto, os compostos de fórmula I são representados pela fórmula II:



Fórmula II

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que:

cada R¹, R², R³, R⁴, ou R⁵ é independentemente H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halogênio, (C₁–C₈) alquila, (C₄–C₈)carbociclilalquila, (C₁–C₈) alquila substituída, (C₂–C₈) alquenila, (C₂–C₈) alquenila substituída, (C₂–C₈) alquinila, (C₂–C₈) alquinila substituída, ou aril(C₁–C₈) alquila;

ou quaisquer dois R¹, R², R³, R⁴, ou R⁵ sobre átomos de carbono

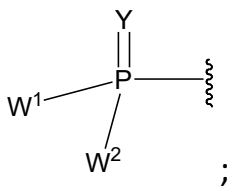
adjacentes quando tomados juntos são $-\text{O}(\text{CO})\text{O}-$ ou quando tomados juntamente com os átomos de carbono de anel aos quais eles estão ligados formam uma ligação dupla;

R^6 é OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila, ou R^6 e R^1 ou R^2 quando tomados juntos são $-\text{O}(\text{CO})\text{O}-$;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

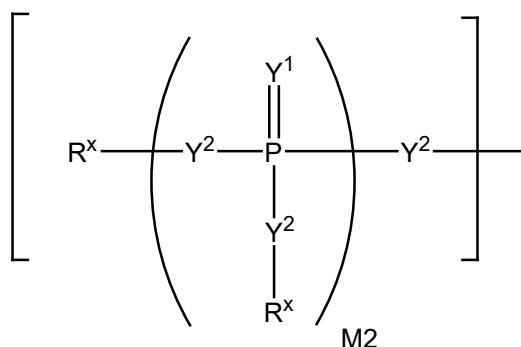
cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila, aril (C_1-C_8) alquila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^7 é H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ou



cada Y ou Y^1 é, independentemente, O, S, NR, $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$ ou $\text{N}-\text{NR}_2$;

W^1 e W^2 , quando tomados juntos, são $-\text{Y}^3(\text{C}(\text{R}^y)_2)_3\text{Y}^3-$; ou um de W^1 ou W^2 juntamente com R^3 ou R^4 é $-\text{Y}^3-$ e o outro de W^1 ou W^2 é fórmula Ia; ou W^1 e W^2 são cada qual, independentemente, um grupo da fórmula Ia:



Fórmula Ia

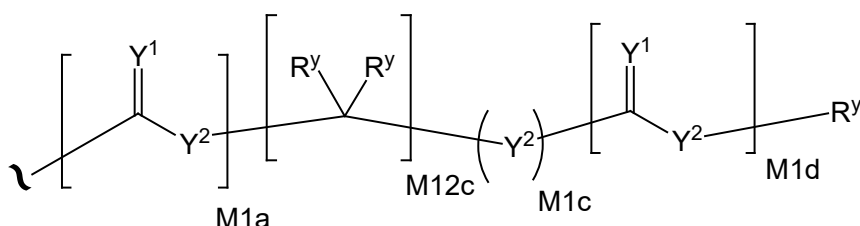
em que:

cada Y^2 é independentemente uma ligação, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) ou $S(O)_2$;

cada Y^3 é independentemente O, S ou NR;

M2 é 0, 1 ou 2;

cada R^x é independentemente R^y ou a fórmula:



em que:

cada M1a, M1c, e M1d é independentemente 0 ou 1;

M12c é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12;

cada R^y é independentemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^-N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, ou W^3 ; ou quando tomados juntos, dois R^y no mesmo átomo de carbono formam um anel carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R é independentemente H, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila

substituída, C₆–C₂₀ arila, C₆–C₂₀ arila substituída, C₂–C₂₀ heterociclila, C₂–C₂₀ heterociclila substituída, arilalquila ou arilalquila substituída;

W³ é W⁴ ou W⁵; W⁴ é R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, ou -SO₂W⁵; e W⁵ é um carbociclo ou um heterociclo, em que W⁵ é independentemente substituído com 0 a 3 grupos R^y;

X² é C-R¹⁰ e cada X¹ é independentemente C-R¹⁰ ou N;

cada R⁸ é independentemente halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁–C₈) alquila, (C₂–C₈) alquenila, (C₂–C₈) alquinila, (C₄–C₈)carbociclilalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -C(=O)(C₁–C₈) alquila, -S(O)_n(C₁–C₈) alquila, aril(C₁–C₈) alquila, OR¹¹ ou SR¹¹;

cada R⁹ ou R¹⁰ é independentemente H, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ ou SR¹¹;

cada R¹¹ ou R¹² é independentemente H, (C₁–C₈) alquila, (C₂–C₈) alquenila, (C₂–C₈) alquinila, (C₄–C₈)carbociclilalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -C(=O)(C₁–C₈) alquila, -S(O)_n(C₁–C₈) alquila ou aril(C₁–C₈) alquila; ou R¹¹ e R¹² tomados juntamente com um nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros, em que qualquer um átomo de carbono do referido anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com -O-, -S- ou -NR^a-;

em que cada (C₁–C₈) alquila, (C₂–C₈) alquenila, (C₂–C₈)alquinila ou aril(C₁–C₈) alquila de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ ou R¹² é, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidróxi, CN, N₃, N(R^a)₂ ou OR^a; e, em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada referido (C₁–C₈) alquila podem ser opcionalmente substituídos com -O-, -S- ou -NR^a-.

[0024] Em uma modalidade de a invenção de fórmula II, R^1 é (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila ou (C_2-C_8) alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^1 é (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R^1 é metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila. Em um aspecto preferido desta modalidade, R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^1 é H.

[0025] Em uma modalidade de fórmula II, R^2 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, ou (C_2-C_8) alquinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a ou halogênio. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 é H, OH, NH_2 , N_3 , CN ou halogênio. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 é OR^a ou halogênio e R^1 é H, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila ou (C_2-C_8) alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 é OR^a ou F e R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila. Em um aspecto preferido desta modalidade, R^2 é OH e R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^2 é OR^a e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^2 é OH e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^2 é F e R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^2 é OR^a e R^1 é metila. Em um aspecto particularmente preferido desta modalidade, R^2 é OH e R^1 é metila.

[0026] Em uma modalidade de fórmula II, R^3 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila ou (C_2-C_8) alquinila. Em um aspecto desta modalidade, R^3 é H ou F. Em um aspecto preferido desta modalidade, R^3 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^3 é H, R^2 é OR^a ou halogênio e R^1 é H, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila ou (C_2-C_8) alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H, R^2 é OR^a ou F, e R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H, R^2

é OR^a e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H, R^2 é OH e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H, R^2 é OR^a ou F e R^1 é H. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H, R^2 é OH e R^1 é H. Em outro aspecto desta modalidade, cada R^1 , R^3 e R^5 é H e R^2 é OH.

[0027] Em uma modalidade de fórmula II, R^4 é H, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquenila ou $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquinila. Em um aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a . Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou halogênio e R^1 é H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquenila ou $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquinila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou halogênio e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou halogênio, R^3 é H e R^1 é H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquenila ou $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquinila. Em outra modalidade preferida R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou F e R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou F, R^3 é H e R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são, independentemente, OR^a e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são, independentemente OR^a , R^3 é H e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 , tomados juntos são – $\text{O}(\text{CO})\text{O}-$, R^3 é H, e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, um de R^4 ou R^2 é OR^a e o outro de R^4 ou R^2 é OH. Em outro aspecto preferido desta modalidade, um de R^4 ou R^2 é OR^a , em que R^a não é H e o outro de R^4 ou R^2 é OH, R^3 é H, e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são OH, R^3 é H, e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou F, e cada R^1 e R^3 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são, independentemente, OR^a e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são, independentemente OR^a e cada R^1 e R^3 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 ,

tomados juntos, são $-O(CO)O-$, e cada R^1 , e R^3 é H.

[0028] Em uma modalidade de fórmula II, R^5 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila ou (C_2-C_8) alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila e R^5 é H, N_3 , CN, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila ou (C_2-C_8) alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila ou (C_2-C_8) alquinila substituída; R^5 é H, N_3 , CN, metila, etenila ou etinila; R^4 é OR^a e R^3 é H. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída, R^5 é H ou N_3 , R^4 é OR^a , R^3 é H, e R^2 é F ou OR^a . Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída, R^5 é H ou N_3 , R^4 é OR^a , R^3 é H, R^2 é OR^a e R^1 é metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou

etinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^3 e R^5 são H, R^2 e R^4 são, independentemente, OR^a , e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, cada R^1 , R^3 e R^5 é H, e R^2 e R^4 são, independentemente, OR^a . Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^3 e R^5 são H, R^2 e R^4 são OH, e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^1 , R^3 e R^5 são cada qual H e R^2 e R^4 são OH. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^3 e R^5 são H, R^2 e R^4 , tomados juntos, são $-O(CO)O-$, e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^1 , R^3 e R^5 são cada qual H e R^2 e R^4 , tomados juntos, são $-O(CO)O-$. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$,

$-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^1 e R^3 são cada qual H, R^2 e R^4 são independentemente OR^a e R^5 é N_3 ,

[0029] Em uma modalidade de fórmula II, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e pelo menos um de R^1 , R^3 , ou R^5 não é H. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e R^1 é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outra modalidade, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e R^3 é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e R^5 é OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e R^6 é OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 e R^4 são ambos OH e R^6 é OR^a , N_3 , CN , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila ou (C_2-C_8) alquinila substituída.

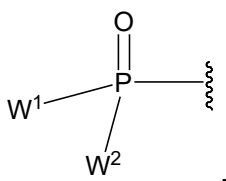
[0030] Em outra modalidade de fórmula II, cada R^1 e R^2 é H, um de R^3 ou R^4 é OR^a e o outro de R^3 ou R^4 é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8)

alquinila substituída ou aril(C₁-C₈) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, cada R¹ e R² é H, um de R³ ou R⁴ é OH e o outro de R³ ou R⁴ é (C₁-C₈) alquila, (C₁-C₈) alquila substituída, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquenila substituída, (C₂-C₈) alquinila, (C₂-C₈) alquinila substituída ou aril(C₁-C₈) alquila.

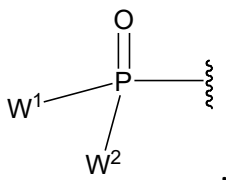
[0031] Em outra modalidade de fórmula II, R⁶ é OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halogênio, (C₁-C₈) alquila, (C₄-C₈)carbociclilalquila, (C₁-C₈)alquila substituída, (C₂-C₈)alquenila, (C₂-C₈)alquenila substituída, (C₂-C₈)alquinila, (C₂-C₈)alquinila substituída, ou aril(C₁-C₈)alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R⁵ é H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halogênio, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈)alquenila ou (C₂-C₈)alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R⁵ é H, N₃, CN, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈)alquenila ou (C₂-C₈)alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é H, metila, CH₂OH, CH₂F, etenila ou etinila. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é H, metila, CH₂OH, CH₂F, etenila, ou etinila e R² e R⁴ são cada qual OR^a. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é H, metila, CH₂OH, CH₂F, etenila, ou etinila; R² e R⁴ são cada qual OR^a; e R³ e R⁵ são cada qual H. Em outro aspecto desta modalidade, R⁵ é H, N₃, CN, metila, etenila ou etinila; R⁴ é OR^a e R³ é H. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída; R⁵ é H ou N₃; R⁴ é OR^a; R³ é H; e R² é OR^a. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída; R³ e R⁵ são H e R² e R⁴ são, independentemente, OR^a. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída; R³ e R⁵ são H; e R² e R⁴ são cada qual OH. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída,

etinila ou etinila substituída; R^3 e R^5 são H; e R^2 e R^4 , tomados juntos, são $-O(CO)O-$. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída; R^3 é H; R^2 e R^4 são independentemente OR^a e R^5 é N_3 . Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é N_3 , halogênio, CN, metila, hidroximetila, etenila ou etinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é N_3 , halogênio, CN, metila, hidroximetila, etenila ou etinila; R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila; e R^2 e R^4 são cada qual OR^a . Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é N_3 , halogênio, CN, metila, hidroximetila, etenila ou etinila; R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^3 e R^5 são cada qual H.

[0032] Em uma modalidade de fórmula II, R^7 é H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ ou



[0033] Em um aspecto preferido desta modalidade, R^7 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é $-C(=O)R^{11}$. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é $-C(=O)R^{11}$, em que R^{11} é (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é



[0034] Em uma modalidade de fórmula II, X^1 é N ou $C-R^{10}$. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é N. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é $C-R^{10}$. Em outro aspecto desta modalidade, X^2 é C-H. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é N e X^2 é C-H. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é $C-R^{10}$ e X^2 é CH. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é C-H e X^2 é CH. Em outro

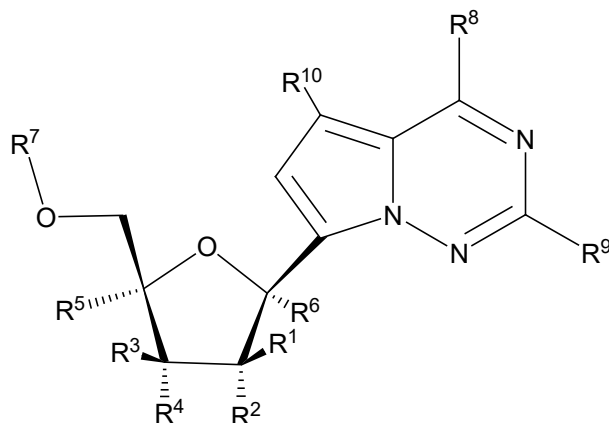
aspecto desta modalidade, X^1 é CR^{10} e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é CR^{10} ; X^2 é CH; e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é CR^{10} ; X^2 é CH; R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila, ou etinila; R^3 é H; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é $C-R^{10}$; X^2 é CH; R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila; cada R^3 e R^5 é H; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^6 é metila, hidroximetila, N_3 , halogênio ou CN. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é N e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é N; X^2 é CH; e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é N; X^2 é CH; R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila; R^3 é H; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, X^1 é N; X^2 é CH; R^1 é H, metila, CH_2OH , CH_2F , etenila ou etinila; cada R^3 e R^5 é H; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^6 é metila, hidroximetila, N_3 , halogênio ou CN.

[0035] Em outra modalidade de fórmula II, cada R^8 é independentemente halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila,

(C₄–C₈)carbociclilalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -C(=O)(C₁–C₈) alquila, -S(O)_n(C₁–C₈) alquila, aril(C₁–C₈) alquila, OR¹¹ ou SR¹¹. Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹. Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹ e R¹ é H, metila, CH₂OH, CH₂F, etenila, ou etinila. Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹ e R⁹ é H, halogênio, ou NR¹¹R¹². Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹ e R⁹ é H, halogênio, ou NR¹¹R¹² e R¹ é H, metila, CH₂OH, CH₂F, etenila ou etinila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ é NH₂ e R⁹ é H ou halogênio. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ é NH₂ e R⁹ é H ou halogênio e R¹ é H, metila, CH₂OH, CH₂F, etenila ou etinila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ e R⁹ são cada qual NH₂. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ e R⁹ são cada qual NH₂ e R¹ é H, metila, CH₂OH, CH₂F, etenila ou etinila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ é OH e R⁹ é NH₂. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ é OH e R⁹ é NH₂ e R¹ é H, metila, CH₂OH, CH₂F, etenila ou etinila.

[0036] Em outra modalidade de fórmula II, cada R¹⁰ é, independentemente, H, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ ou SR¹¹. Em outro aspecto desta modalidade, cada R¹⁰ é H, halogênio, CN ou heteroarila opcionalmente substituída.

[0037] Em outro aspecto, compostos de fórmula I são representados pela fórmula III:



Fórmula III

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que:

R^1 é H ou CH_3 ;

cada R^2 , R^3 , R^4 , ou R^5 é independentemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila;

ou quaisquer dois R^2 , R^3 , R^4 , ou R^5 sobre átomos de carbono adjacentes quando tomados juntos são $-O(CO)O-$ ou quando tomados juntamente com os átomos de carbono de anel aos quais eles estão ligados formam uma ligação dupla;

R^6 é OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila ou R^6 e R^2 quando tomados juntos são $-O(CO)O-$;

em que cada (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila ou aril (C_1-C_8) alquila de cada R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} ou R^{12} é, independentemente,

opcionalmente substituído com um ou mais halo, hidróxi, CN, N₃, N(R^a)₂ ou OR^a; e, em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada dita (C₁-C₈) alquila podem ser opcionalmente substituídos com -O-, -S- ou -NR^a-; e

todas as variáveis restantes são definidas como para a fórmula I.

[0038] Em uma modalidade de fórmula III, R¹ é H.

[0039] Em uma modalidade de fórmula III, R¹ é CH₃,

[0040] Em uma modalidade de fórmula III, R² é H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halogênio, (C₁-C₈) alquila, (C₁-C₈) alquila substituída, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquenila substituída, (C₂-C₈) alquinila, ou (C₂-C₈)alquinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, R² é H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a ou halogênio. Em outro aspecto desta modalidade, R² é H, OH, NH₂, N₃, CN ou halogênio. Em outro aspecto desta modalidade, R² é OR^a ou halogênio e R¹ é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R² é OR^a ou halogênio e R¹ é H. Em outro aspecto desta modalidade, R² é OR^a ou F e R¹ é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R² é OR^a ou F e R¹ é H. Em um aspecto preferido desta modalidade, R² é OH e R¹ é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R² é OR^a e R¹ é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R² é OH e R¹ é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R² é F. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R² é OR^a e R¹ é metila.

[0041] Em uma modalidade de fórmula III, R³ é H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halogênio, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈)alquenila ou (C₂-C₈)alquinila. Em um aspecto desta modalidade, R³ é H ou F. Em um aspecto preferido desta modalidade, R³ é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R³ é H, R² é OR^a ou halogênio e R¹ é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R³ é H, R² é OR^a ou halogênio e R¹ é H. Em outro aspecto desta modalidade, R³ é H, R² é OR^a ou F e R¹ é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R³ é H, R² é OR^a ou F e R¹ é H. Em outro aspecto desta modalidade, R³ é H, R² é OR^a e R¹ é

metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H, R^2 é OH e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H, R^2 é OR^a e R^1 é H. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H, R^2 é OH e R^1 é H. Em outro aspecto desta modalidade, cada R^1 , R^3 e R^5 é H e R^2 é OH.

[0042] Em uma modalidade de fórmula III, R^4 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila ou (C_2-C_8) alquinila. Em um aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a . Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou halogênio e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou halogênio e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou halogênio, R^3 é H e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou halogênio, R^3 é H e R^1 é H. Em outra modalidade preferida R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou F e R^1 é metila. Em outra modalidade preferida R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou F e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 é OR^a , R^2 é OR^a ou F, R^3 é H e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são, independentemente, OR^a e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são, independentemente OR^a , R^3 é H e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 , tomados juntos são $-O(CO)O-$, R^3 é H e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 , tomados juntos são $-O(CO)O-$, R^3 é H e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, um de R^4 ou R^2 é OR^a e o outro de R^4 ou R^2 é OH. Em outro aspecto preferido desta modalidade, um de R^4 ou R^2 é OR^a , em que R^a não é H e o outro de R^4 ou R^2 é OH, R^3 é H, e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, um de R^4 ou R^2 é OR^a , em que R^a não é H e o outro de R^4 ou R^2 é OH, R^3 é H, e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são OH, R^3 é H, e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são OH, R^3 é H, e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4

é OR^a , R^2 é OR^a ou F, e cada R^1 e R^3 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são, independentemente, OR^a e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^4 e R^2 são, independentemente OR^a e cada R^1 e R^3 é H.

[0043] Em uma modalidade de fórmula III, R^5 é H, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halogênio, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila ou $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogênio, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila, $(\text{C}_4\text{--}\text{C}_8)$ carbociclilalquila, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila substituída, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila substituída, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila substituída, ou aril $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila e R^5 é H, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halogênio, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila ou $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogênio, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila, $(\text{C}_4\text{--}\text{C}_8)$ carbociclilalquila, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila substituída, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila substituída, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila substituída, ou aril $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila e R^5 é H, N_3 , CN, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila ou $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogênio, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ alquila substituída, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquenila substituída, $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila, ou $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_8)$ alquinila substituída; R^5 é H, N_3 , CN, metila, etenila ou etinila; R^4 é OR^a e R^3 é H. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída, R^5 é H ou N_3 , R^4 é OR^a , R^3 é H, e R^2 é F ou OR^a . Em outro

aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^5 é H ou N_3 , R^4 é OR^a , R^3 é H, R^2 é OR^a e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^3 e R^5 são H, R^2 e R^4 são, independentemente, OR^a , e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^3 e R^5 são H, R^2 e R^4 são OH, e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída, R^1 , R^3 e R^5 são cada qual H e R^2 e R^4 são OH. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^3 e R^5 são H, R^2 e R^4 , tomados juntos, são $-O(CO)O-$, e R^1 é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída, R^1 , R^3 e R^5 são cada qual H e R^2 e R^4 , tomados juntos, são $-O(CO)O-$. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio,

metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída, R^1 e R^3 são cada qual H, R^2 e R^4 são independentemente OR^a e R^5 é N_3 .

[0044] Em uma modalidade de fórmula III, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e pelo menos um de R^1 , R^3 , ou R^5 não é H. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e R^1 metila. Em outra modalidade, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e R^3 é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e R^5 é OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 e R^4 são cada qual OR^a e R^6 é OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R^2 e R^4 são ambos OH e R^6 é OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, ou (C_2-C_8) alquinila substituída.

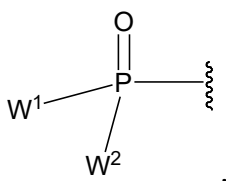
[0045] Em outra modalidade de fórmula III, cada R^1 e R^2 é H, um de R^3 ou R^4 é OR^a e o outro de R^3 ou R^4 é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila, (C_2-C_8) alquinila substituída ou aril (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, cada R^1 e R^2 é H, um de R^3 ou R^4 é OR^a e o outro de R^3 ou R^4 é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída,

(C₂–C₈) alquinila, (C₂–C₈) alquinila substituída ou aril(C₁–C₈) alquila.

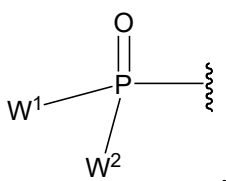
[0046] Em outra modalidade de fórmula III, R⁶ é OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halogênio, (C₁–C₈) alquila, (C₄–C₈)carbociclilalquila, (C₁–C₈) alquila substituída, (C₂–C₈) alquenila, (C₂–C₈) alquenila substituída, (C₂–C₈) alquinila, (C₂–C₈) alquinila substituída, ou aril(C₁–C₈) alquila. Em outro aspecto desta modalidade, R⁵ é H, N₃, CN, (C₁–C₈) alquila, (C₂–C₈)alquenila ou (C₂–C₈)alquinila. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é H. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é metila. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é H e R² e R⁴ são cada qual OR^a. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é metila e R² e R⁴ são cada qual OR^a. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é H; R² e R⁴ são cada qual OR^a; e R³ e R⁵ são cada qual H. Em outro aspecto desta modalidade, R¹ é metila; R² e R⁴ são cada qual OR^a; e R³ e R⁵ são cada qual H. Em outro aspecto desta modalidade, R⁵ é H, N₃, CN, metila, etenila ou etinila; R⁴ é OR^a e R³ é H. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída; R⁵ é H ou N₃; R⁴ é OR^a; R³ é H; e R² é OR^a. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída; R³ e R⁵ são H e R² e R⁴ são, independentemente, OR^a. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída; R³ e R⁵ são H; e R² e R⁴ são cada qual OH. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída; R³ e R⁵ são H; e R² e R⁴, tomados juntos, são -O(CO)O-. Em outro aspecto desta modalidade, R⁶ é OR^a, N₃, halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída; R³ é H; R²

e R^4 são independentemente OR^a e R^5 é N_3 , Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é N_3 , halogênio, CN, metila, hidroximetila, etenila ou etinila. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é N_3 , halogênio, CN, metila, hidroximetila, etenila ou etinila; R^1 é H; e R^2 e R^4 são cada qual OR^a . Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é N_3 , halogênio, CN, metila, hidroximetila, etenila ou etinila; R^1 é metila; e R^2 e R^4 são cada qual OR^a . Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é N_3 , halogênio, CN, metila, hidroximetila, etenila ou etinila; R^1 é H; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^3 e R^5 são cada qual H. Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é N_3 , halogênio, CN, metila, hidroximetila, etenila ou etinila; R^1 é metila; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^3 e R^5 são cada qual H.

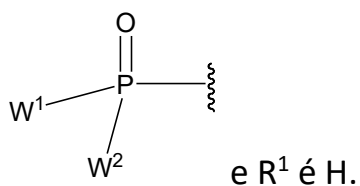
[0047] Em uma modalidade de fórmula III, R^7 é H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ ou



[0048] Em um aspecto preferido desta modalidade, R^7 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é H e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é $-C(=O)R^{11}$. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é $-C(=O)R^{11}$ e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é $-C(=O)R^{11}$, em que R^{11} é (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é $-C(=O)R^{11}$, em que R^{11} é (C_1-C_8) alquila e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é



[0049] Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^7 é



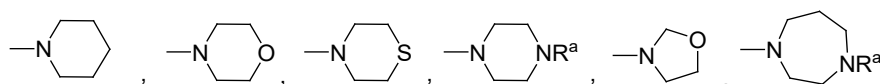
[0050] Em outra modalidade de fórmula III, cada R⁸ é independentemente halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₄-C₈)carbociclilalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -C(=O)(C₁-C₈) alquila, -S(O)_n(C₁-C₈) alquila, aril(C₁-C₈) alquila, OR¹¹ ou SR¹¹. Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹. Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹ e R¹ é H. Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹ e R¹ é metila. Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹ e R⁹ é H, halogênio, ou NR¹¹R¹². Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹ e R⁹ é H, halogênio, ou NR¹¹R¹² e R¹ é H. Em outro aspecto desta modalidade, cada R⁸ é, independentemente, halogênio, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹ e R⁹ é H, halogênio, ou NR¹¹R¹² e R¹ é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ é NH₂ e R⁹ é H ou halogênio. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ é NH₂ e R⁹ é H ou halogênio e R¹ é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ é NH₂ e R⁹ é H ou halogênio e R¹ é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ e R⁹ são cada qual NH₂. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R⁸ e R⁹ são cada qual NH₂ e R¹ é H. Em outro

aspecto preferido desta modalidade, R^8 e R^9 são cada qual NH_2 e R^1 é metila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^8 é OH e R^9 é NH_2 . Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^8 é OH e R^9 é NH_2 e R^1 é H. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^8 é OH e R^9 é NH_2 e R^1 é metila.

[0051] Em outra modalidade de fórmula III, cada R^{10} é, independentemente, H, halogênio, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} ou SR^{11} . Em outro aspecto desta modalidade, R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, cada R^{10} é H, halogênio, CN ou heteroarila opcionalmente substituída e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, R^{10} é H e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila, ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, R^3 é H; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^6 é OR^a , N_3 , halogênio, CN, metila, metila substituída, etenila, etenila substituída, etinila ou etinila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, cada R^3 e R^5 é H; R^2 e R^4 são cada qual OR^a ; e R^6 é metila, hidroximetila, N_3 , halogênio ou CN.

[0052] Em uma modalidade de fórmulas I-III, R^{11} ou R^{12} é independentemente H, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila, (C_4-C_8) carbociclilalquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alquila, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquila ou aril(C_1-C_8) alquila. Em outra modalidade, R^{11} e R^{12} tomados juntamente com um

nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros, em que qualquer um átomo de carbono do referido anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com -O-, -S- ou -NR^a-. Portanto, a título de exemplo e não limitação, a porção -NR¹¹R¹² pode ser representada pelos heterociclos:

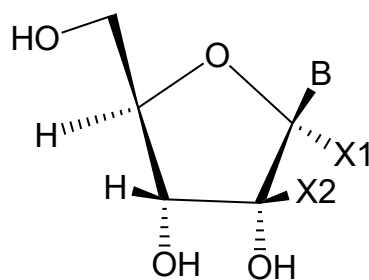


e similares.

[0053] Em outra modalidade de fórmulas I-III, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ ou R¹² é, independentemente, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila ou aril(C₁-C₈) alquila,, em que a referida (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila ou aril(C₁-C₈) alquila são, independentemente, opcionalmente substituídas com um ou mais halo, hidróxi, CN, N₃, N(R^a)₂ ou OR^a. Portanto, a título de exemplo e não limitação, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ ou R¹² podem representar porções tais como -CH(NH₂)CH₃, -CH(OH)CH₂CH₃, -CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CH(N₃)CH₃, -(CH₂)₆NH₂ e similares.

[0054] Em outra modalidade de fórmula I-III, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ ou R¹² é (C₁-C₈) alquila, em que um ou mais dos átomos de carbono não terminais de cada referida (C₁-C₈) alquila podem ser opcionalmente substituídos com -O-, -S- ou -NR^a-. Portanto, a título de exemplo e não limitação, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ ou R¹² podem representar porções tais como -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂SCH₃, -(CH₂)₆OCH₃, -(CH₂)₆N(CH₃)₂ e similares.

[0055] Em ainda outra modalidade, os compostos de fórmula I, fórmula II, ou fórmula III são nomeados abaixo em formato tabular (tabela 6) como os compostos de fórmula geral IV:



Fórmula IV

em que X1 e X2, representam substituintes ligados ao anel tetra-hidrofuranila como definido nas tabelas 1 a 2, abaixo; B é uma purina definida na tabela 4, abaixo; e X3 representa um elemento de anel da base purina B como descrito na tabela 3, abaixo.

[0056] O ponto de ligação da ribose de estrutura núcleo é indicado em cada das estruturas de X1, X2, e B. O ponto de ligação da purina de estrutura núcleo é indicado em cada das estruturas X3. Cada estrutura nas tabelas 1 a 4 é representada por um "código" alfanumérico. Cada estrutura de um composto de fórmula IV pode desse modo ser designado em forma tabular combinando-se o "código" que representa cada porção estrutural, usando a seguinte sintaxe: X1.X2.X3.B. Desse modo, por exemplo, X1a.X2c.X3a.B1 representa a seguinte estrutura:

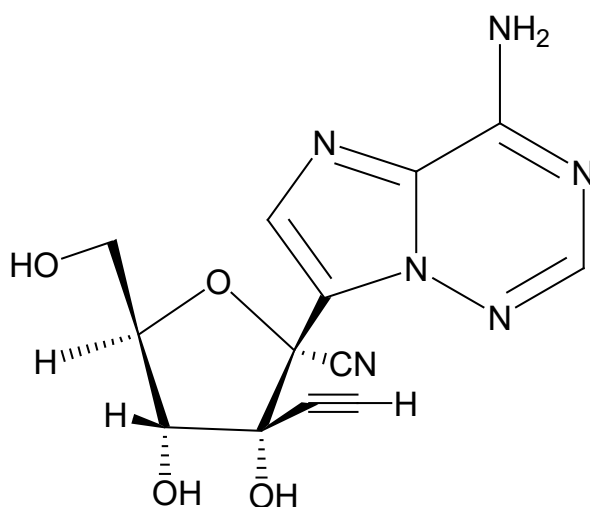


Tabela 1: X1 Estruturas

Código	Estrutura
--------	-----------

Código	Estrutura
X1a	CN
X1b	CH ₃
X1c	N ₃
X1d	CH ₂ OH

Tabela 2: X2 Estruturas

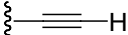
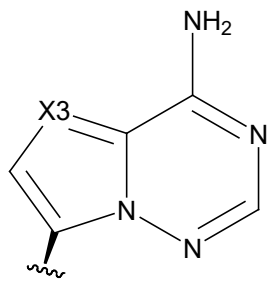
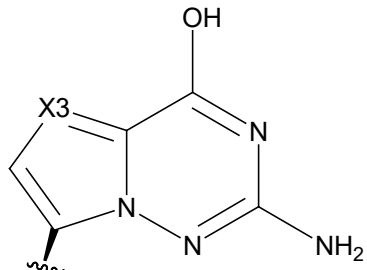
Código	Estrutura
X2a	H
X2b	CH ₃
X2c	

Tabela 3: X3 Estruturas

Código	Estrutura
X3a	-N=
X3b	-CH=
X3c	-CF=

Tabela 4: Estruturas B

Código	Estrutura
B1	
B2	

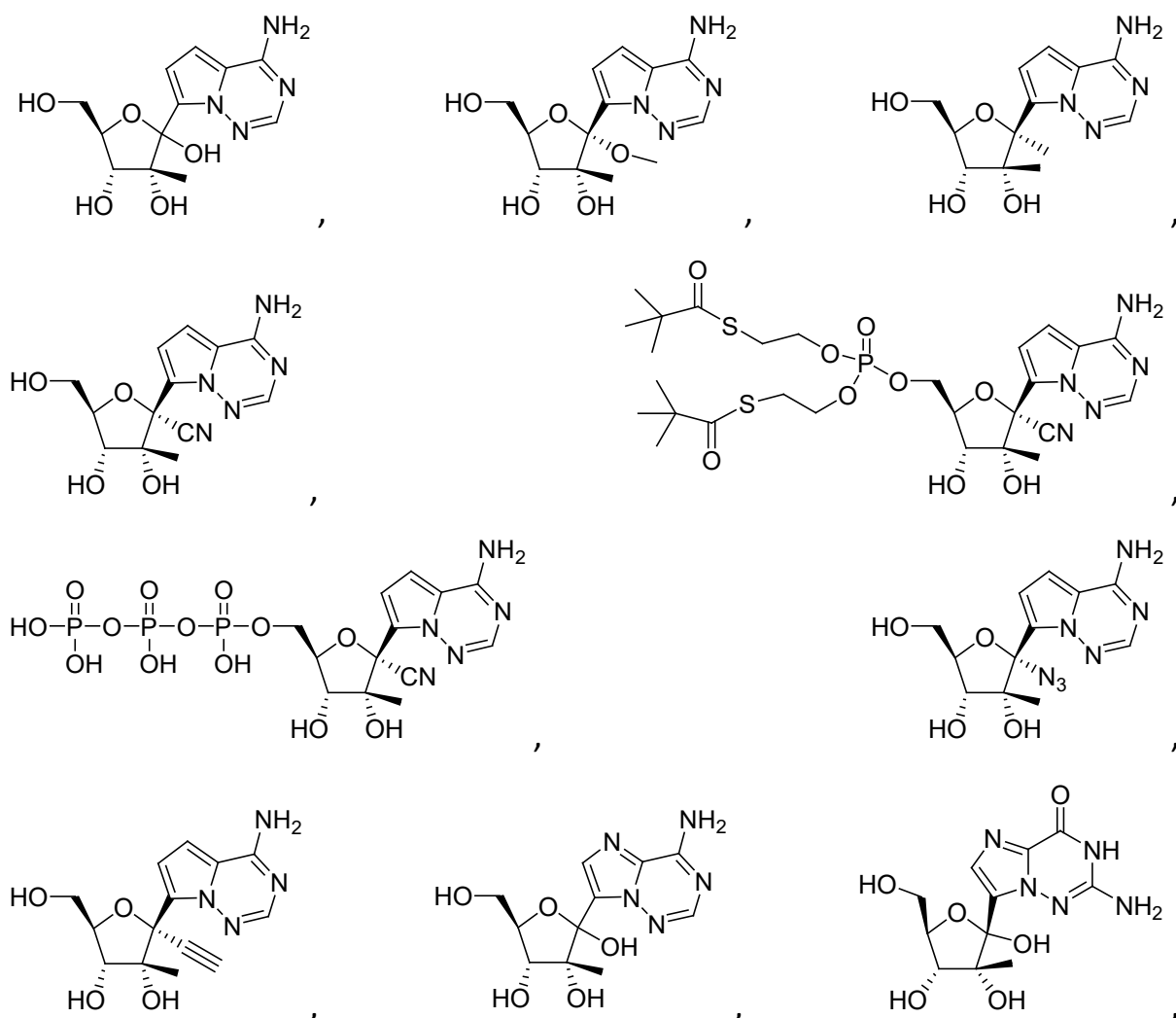
Código	Estrutura
B3	
B4	

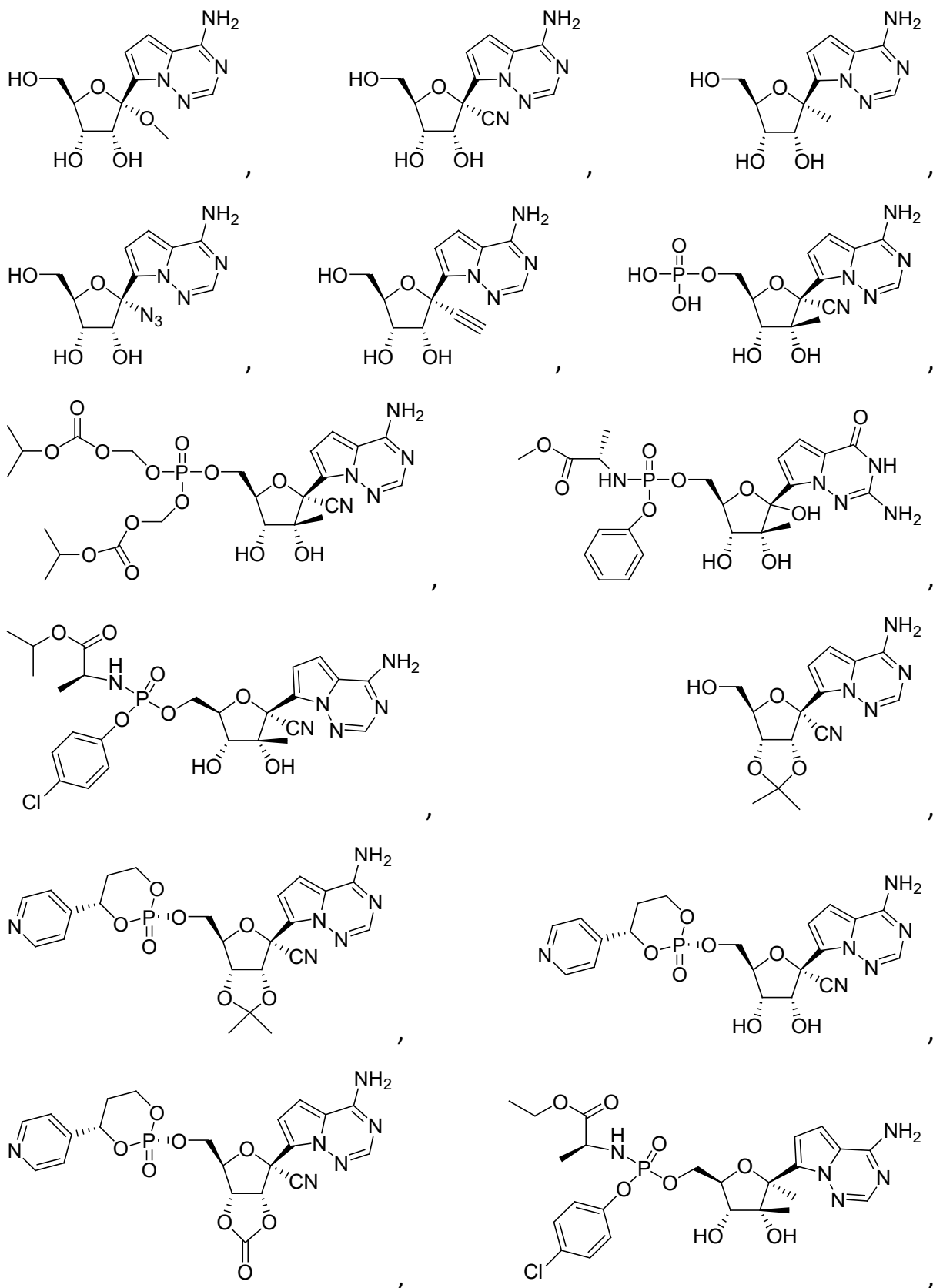
Tabela 6: Lista de compostos de fórmula IV

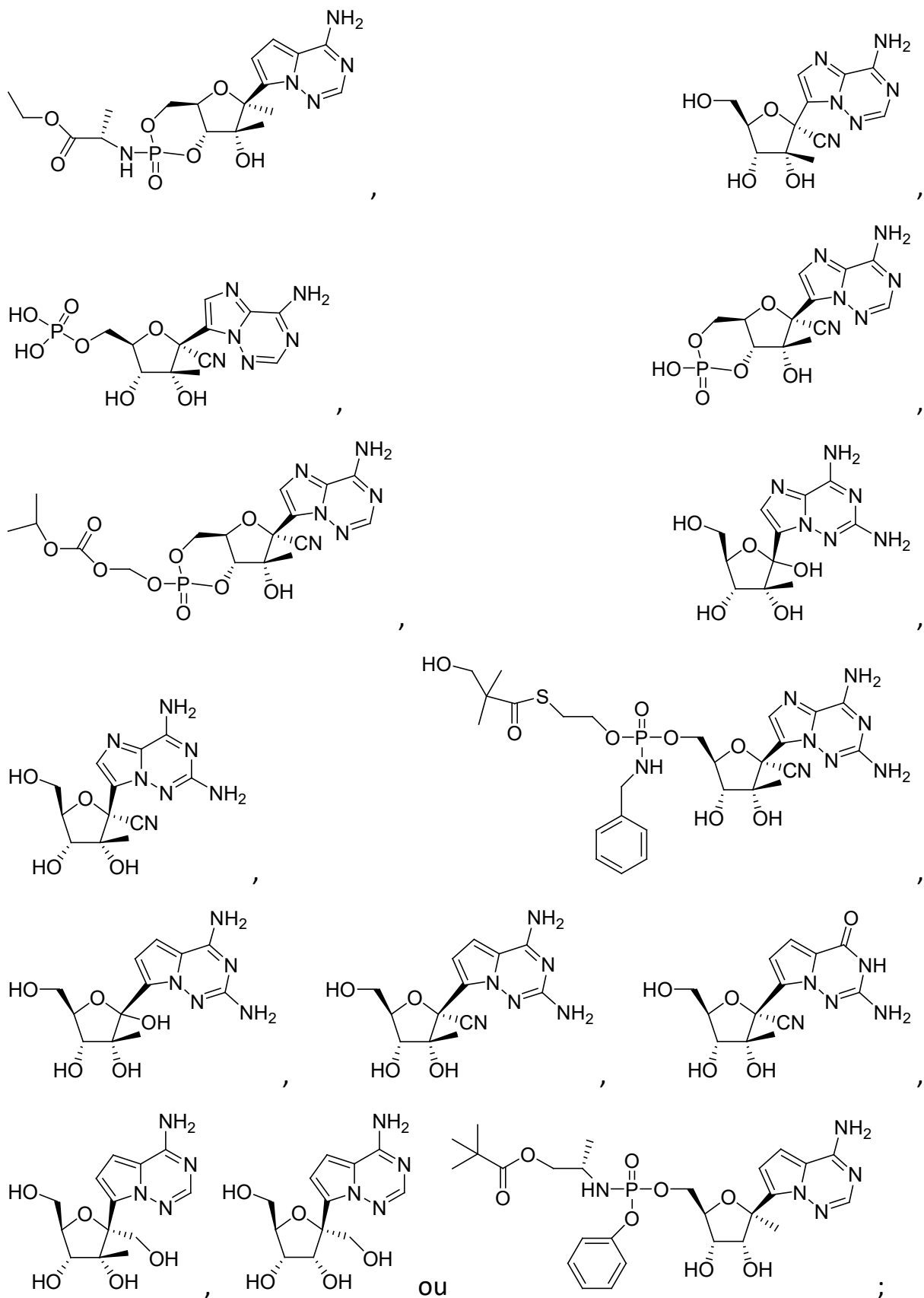
X1a.X2b.X3a.B1, X1a.X2b.X3a.B2, X1a.X2b.X3a.B3, X1a.X2b.X3a.B4,
 X1a.X2b.X3b.B1, X1a.X2b.X3b.B2, X1a.X2b.X3b.B3, X1a.X2b.X3b.B4,
 X1a.X2b.X3c.B1, X1a.X2b.X3c.B2, X1a.X2b.X3c.B3, X1a.X2b.X3c.B4,
 X1a.X2c.X3a.B1, X1a.X2c.X3a.B2, X1a.X2c.X3a.B3, X1a.X2c.X3a.B4,
 X1a.X2c.X3b.B1, X1a.X2c.X3b.B2, X1a.X2c.X3b.B3, X1a.X2c.X3b.B4,
 X1a.X2c.X3c.B1, X1a.X2c.X3c.B2, X1a.X2c.X3c.B3, X1a.X2c.X3c.B4,
 X1b.X2a.X3a.B1, X1b.X2a.X3a.B2, X1b.X2a.X3a.B3, X1b.X2a.X3a.B4,
 X1b.X2a.X3b.B1, X1b.X2a.X3b.B2, X1b.X2a.X3b.B3, X1b.X2a.X3b.B4,
 X1b.X2a.X3c.B1, X1b.X2a.X3c.B2, X1b.X2a.X3c.B3, X1b.X2a.X3c.B4,
 X1b.X2b.X3a.B1, X1b.X2b.X3a.B2, X1b.X2b.X3a.B3, X1b.X2b.X3a.B4,
 X1b.X2b.X3b.B1, X1b.X2b.X3b.B2, X1b.X2b.X3b.B3, X1b.X2b.X3b.B4,
 X1b.X2b.X3c.B1, X1b.X2b.X3c.B2, X1b.X2b.X3c.B3, X1b.X2b.X3c.B4,
 X1b.X2c.X3a.B1, X1b.X2c.X3a.B2, X1b.X2c.X3a.B3, X1b.X2c.X3a.B4,
 X1b.X2c.X3b.B1, X1b.X2c.X3b.B2, X1b.X2c.X3b.B3, X1b.X2c.X3b.B4,
 X1b.X2c.X3c.B1, X1b.X2c.X3c.B2, X1b.X2c.X3c.B3, X1b.X2c.X3c.B4,
 X1c.X2a.X3a.B1, X1c.X2a.X3a.B2, X1c.X2a.X3a.B3, X1c.X2a.X3a.B4,
 X1c.X2a.X3b.B1, X1c.X2a.X3b.B2, X1c.X2a.X3b.B3, X1c.X2a.X3b.B4,

X1c.X2a.X3c.B1, X1c.X2a.X3c.B2, X1c.X2a.X3c.B3, X1c.X2a.X3c.B4,
 X1c.X2b.X3a.B1, X1c.X2b.X3a.B2, X1c.X2b.X3a.B3, X1c.X2b.X3a.B4,
 X1c.X2b.X3b.B1, X1c.X2b.X3b.B2, X1c.X2b.X3b.B3, X1c.X2b.X3b.B4,
 X1c.X2b.X3c.B1, X1c.X2b.X3c.B2, X1c.X2b.X3c.B3, X1c.X2b.X3c.B4,
 X1c.X2c.X3a.B1, X1c.X2c.X3a.B2, X1c.X2c.X3a.B3, X1c.X2c.X3a.B4,
 X1c.X2c.X3b.B1, X1c.X2c.X3b.B2, X1c.X2c.X3b.B3, X1c.X2c.X3b.B4,
 X1c.X2c.X3c.B1, X1c.X2c.X3c.B2, X1c.X2c.X3c.B3, X1c.X2c.X3c.B4,
 X1d.X2a.X3a.B1, X1d.X2a.X3a.B2, X1d.X2a.X3a.B3, X1d.X2a.X3a.B4,
 X1d.X2a.X3b.B1, X1d.X2a.X3b.B2, X1d.X2a.X3b.B3, X1d.X2a.X3b.B4,
 X1d.X2a.X3c.B1, X1d.X2a.X3c.B2, X1d.X2a.X3c.B3, X1d.X2a.X3c.B4,

[0057] Em outra modalidade, fórmulas I-III é um composto selecionado do grupo consistindo em







ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

DEFINIÇÕES

[0058] A menos que de outro modo estabelecido, os seguintes termos e frases como usados aqui se destinam a ter os seguintes significados:

quando nomes comerciais são usados aqui, os requerentes pretendem independentemente incluir o produto de nome comercial e o(s) ingrediente(s) farmacêutico(s) ativo(s) do produto de nome comercial.

[0059] Como usado aqui, “um composto da invenção” ou “um composto de fórmula I” significa um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Similarmente, em relação aos intermediários isoláveis, a frase “um composto de fórmula (número)” significa um composto daquela fórmula e sais farmaceuticamente aceitáveis, do mesmo.

[0060] “Alquila” é hidrocarboneto contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos. Por exemplo, um grupo alquila pode ter 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C₁-C₂₀ alquila), 1 a 8 átomos de carbono (isto é, C₁-C₈ alquila), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C₁-C₆ alquila). Exemplos de grupos alquila adequados incluem, porém não são limitados a, metila (Me, -CH₃), etila (Et, -CH₂CH₃), 1-propila (n-Pr, n-propila, -CH₂CH₂CH₃), 2-propila (i-Pr, i-propila, -CH(CH₃)₂), 1-butila (n-Bu, n-butila, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propila (i-Bu, i-butila, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butila (s-Bu, s-butila, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propila (t-Bu, t-butila, -C(CH₃)₃), 1-pentila (n-pentila, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentila (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentila (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butila (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butila (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butila (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butila (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexila (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexila (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexila (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentila (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentila (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentila (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentila (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentila (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-

dimetil-2-butila $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 3,3-dimetil-2-butila $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, e octila $(-\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$.

[0061] “Alcóxi” significa um grupo tendo a fórmula $-\text{O}$ -alquila, em que um grupo alquila, como definido acima, é ligado à molécula origem por meio de um átomo de oxigênio. Uma porção alquila de um grupo alcóxi pode ter 1 a 20 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alcóxi), 1 a 12 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alcóxi), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi). Exemplos de grupos alcóxi adequados incluem, porém não são limitados a, metóxi $(-\text{O}-\text{CH}_3$ ou $-\text{OMe}$), etóxi $(-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{OEt}$), t-butóxi $(-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ou $-\text{OtBu}$) e similares.

[0062] “Haloalquila” é um grupo alquila, como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo alquila são substituídos com um átomo de halogênio. Uma porção alquila de um grupo haloalquila pode ter 1 a 20 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ haloalquila), 1 a 12 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ haloalquila), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila). Exemplos de grupos haloalquila adequados incluem, porém não são limitados a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ e similares.

[0063] “Alquenila” é um hidrocarboneto contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um sítio de insaturação, isto é um carbono-carbono, ligação dupla de sp^2 . Por exemplo, um grupo alquenila pode ter 2 a 20 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ alquenila), 2 a 8 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquenila), ou 2 a 6 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila). Exemplos de grupos alquenila adequados incluem, porém não são limitados a, etileno ou vinila $(-\text{CH}=\text{CH}_2)$, alila $(-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)$, ciclopentenila $(-\text{C}_5\text{H}_7)$, e 5-hexenila $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)$.

[0064] “Alquinila” é um hidrocarboneto contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um sítio

de insaturação, isto é um carbono-carbono, ligação tripla de *sp*. Por exemplo, um grupo alquinila pode ter 2 a 20 átomos de carbono (isto é, C₂-C₂₀ alquinila), 2 a 8 átomos de carbono (isto é, C₂-C₈ alquenila), ou 2 a 6 átomos de carbono (isto é, C₂-C₆ alquinila). Exemplos de grupos alquinila adequados incluem, porém não são limitados a, acetilênico (-C≡CH), propargila (-CH₂C≡CH), e similares.

[0065] “Alquileno” refere-se a uma cadeia saturada, ramificada ou linear ou radical hidrocarboneto cíclico tendo dois centros radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de um alceno origem. Por exemplo, um grupo alquileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Radicais alquileno típicos incluem, porém não são limitados a, metileno (-CH₂-), 1,1-etila (-CH(CH₃)-), 1,2-etila (-CH₂CH₂-), 1,1-propila (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propila (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propila (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butila (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), e similares.

[0066] “Alquenileno” refere-se a uma cadeia insaturada, ramificada ou linear ou radical hidrocarboneto cíclico tendo dois centros radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de um alceno origem. Por exemplo, um grupo alquenileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Radicais alquenileno típicos incluem, porém não são limitados a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

[0067] “Alquinileno” refere-se a uma cadeia insaturada, ramificada ou linear ou radical hidrocarboneto cíclico tendo dois centros radicais monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de uma alquina origem. Por exemplo, um grupo alquinileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10

átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Radicais alquinileno típicos incluem, porém não são limitados a, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargila ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), e 4-pentinila ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

[0068] “Amino” refere-se geralmente a um radical de nitrogênio que pode ser considerado um derivado de amônia, tendo a fórmula $-\text{N}(\text{X})_2$, onde cada “X” é independentemente H, alquila substituída ou não substituída, carbociclila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, etc. A hibridização do nitrogênio é aproximadamente sp^3 . Tipos não limitantes de amino incluem $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquila})_2$, $-\text{NH}(\text{alquila})$, $-\text{N}(\text{carbociclila})_2$, $-\text{NH}(\text{carbociclila})$, $-\text{N}(\text{heterociclila})_2$, $-\text{NH}(\text{heterociclila})$, $-\text{N}(\text{arila})_2$, $-\text{NH}(\text{arila})$, $-\text{N}(\text{alquila})(\text{arila})$, $-\text{N}(\text{alquila})(\text{heterociclila})$, $-\text{N}(\text{carbociclila})(\text{heterociclila})$, $-\text{N}(\text{arila})(\text{heteroarila})$, $-\text{N}(\text{alquila})(\text{heteroarila})$, etc. O termo “alquilamino” refere-se a um grupo amino substituído com pelo menos um grupo alquila. Exemplos não limitantes de grupos amino incluem $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{fenila})$, $-\text{N}(\text{fenila})_2$, $-\text{NH}(\text{benzila})$, $-\text{N}(\text{benzila})_2$, etc. Alquilamino substituído refere-se geralmente a grupos alquilamino, como definido acima, em que pelo menos uma alquila substituída, como definido aqui, é ligada ao átomo de nitrogênio amino. Exemplos não limitantes de alquilamino substituído incluem $-\text{NH}(\text{alquilenoc}(\text{O})-\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{alquilenoc}(\text{O})-\text{O}-\text{alquila})$, $-\text{N}(\text{alquilenoc}(\text{O})-\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{alquilenoc}(\text{O})-\text{O}-\text{alquila})_2$, etc.

[0069] “Arila” significa um radical de hidrocarboneto aromático derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono simples de um sistema de anel aromático origem. Por exemplo, um grupo arila pode ter 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, ou 6 a 10 átomos de carbono. Grupos arila típicos incluem, porém não são limitados a, radicais derivados de benzeno (por exemplo, fenila), benzeno substituído,

naftaleno, antraceno, bifenila, e similares.

[0070] “Arilalquila” refere-se a um radical alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou Sp^3 , é substituído com um radical arila. Grupos arilalquila típicos incluem, porém não são limitados a, benzila, 2-feniletan-1-ila, naftilmetila, 2-naftiletan-1-ila, naftobenzila, 2-naftofeniletan-1-ila e similares. O grupo arilalquila pode compreender 7 a 20 átomos de carbono, por exemplo, uma porção alquila é de 1 a 6 átomos de carbono e uma porção arila é de 6 a 14 átomos de carbono.

[0071] “Arilalquenila” refere-se a um radical alquenila acíclica em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou Sp^3 , porém também um átomo de carbono sp^2 , é substituído com um radical arila. Uma porção arila da arilalquenila pode incluir, por exemplo, qualquer dos grupos arila descritos aqui, e uma porção alquenila da arilalquenila pode incluir, por exemplo, qualquer dos grupos alquenila descritos aqui. O grupo arilalquenila pode compreender 8 a 20 átomos de carbono, por exemplo, uma porção alquenila é de 2 a 6 átomos de carbono e uma porção arila é de 6 a 14 átomos de carbono.

[0072] “Arilalquinila” refere-se a um radical alquinila acíclica em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou Sp^3 , porém também um átomo de carbono sp , é substituído com um radical arila. Uma porção arila da arilalquinila pode incluir, por exemplo, qualquer dos grupos arila descritos aqui, e uma porção alquinila da arilalquinila pode incluir, por exemplo, qualquer dos grupos alquinila descritos aqui. O grupo arilalquinila pode compreender 8 a 20 átomos de carbono, por exemplo, uma porção alquinila é de 2 a 6 átomos de carbono e uma porção arila é de 6 a 14 átomos de carbono.

[0073] O termo “substituído” em referência a alquila, alquilenos, arila, arilalquila, alcóxi, heterociclila, heteroarila, carbociclila, etc., por exemplo, “alquila substituída”, “alquilenos substituído”, “arila substituída”, “arilalquila substituída”, “heterociclila substituída” e “carbociclila substituída” significa alquila, alquilenos, arila, arilalquila, heterociclila, carbociclila respectivamente, em que um ou mais átomos de hidrogênio são cada qual independentemente substituídos com um substituinte de não hidrogênio. Substituintes típicos incluem, porém não são limitados a, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^{b_2}$, $-N^+R^{b_3}$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^{b_2}$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^{b_2}$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(OSR^b)$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^{b_2}$, $-C(S)NR^{b_2}$, $-C(=NR^b)NR^{b_2}$, onde cada X é independentemente um halogênio: F , Cl , Br , ou I ; e cada R^b é independentemente H , alquila, arila, arilalquila, um heterociclo, ou um grupo de proteção ou porção de pró-fármaco. Grupos alquilenos, alquenilenos, e alquinilenos podem também ser substituídos similarmente. A menos que de outro modo indicado, quando o termo “substituído” é usado em conjunção com grupos tal como arilalquila, que tem duas ou mais porções capazes de substituição, os substituintes podem ser ligados a uma porção arila, uma porção alquila, ou ambas.

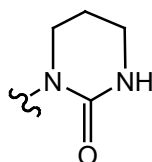
[0074] O termo “pró-fármaco” como usado aqui refere-se a qualquer composto que quando administrado a um sistema biológico gera a substância de fármaco, isto é, ingrediente ativo, como um resultado de reação(ões) química(s) espontânea(s), reação(ões) química(s) catalizada(s) por enzima(s), fotólise, e/ou reação(ões) química(s) metabólica(s). Um pró-fármaco é desse modo um análogo covalentemente modificado ou forma latente de um

composto terapeuticamente ativo.

[0075] Alguém versado na técnica reconhecerá que substituintes e outras porções dos compostos de fórmula I-III devem ser selecionados a fim de fornecer um composto que é suficientemente estável para fornecer um composto farmacologicamente útil que pode ser formulado em uma composição estável farmacologicamente aceitável. Compostos de fórmula I-III que têm tais estabilidades são contemplados como incluídos no escopo da presente invenção.

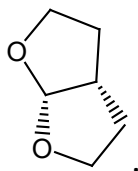
[0076] “Heteroalquila” refere-se a um grupo alquila onde um ou mais átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo, tais como, O, N, ou S. Por exemplo, se átomo de carbono do grupo alquila que é ligado à molécula origem é substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S) os grupos heteroalquila resultantes são, respectivamente, um grupo alcóxi (por exemplo, $-\text{OCH}_3$, etc.), uma amina (por exemplo, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), ou um grupo tioalquila (por exemplo, $-\text{SCH}_3$). Se um átomo de carbono não terminal do grupo alquila que não é ligado à molécula origem é substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S) os grupos heteroalquila resultantes são, respectivamente, um alquil éter (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), um alquil amina (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), ou um tioalquil éter (por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Se um átomo de carbono terminal do grupo alquila é substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S), os grupos heteroalquila resultantes são, respectivamente, um grupo hidroxialquila (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), um grupo aminoalquila (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), ou um grupo alquil tiol (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Um grupo heteroalquila pode ter, por exemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquila significa um grupo heteroalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono.

[0077] “Heterociclo” ou “heterociclila” como usados aqui incluem a título de exemplo e não são limitados aqueles heterociclos descrito em Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), particularmente capítulos 1, 3, 4, 6, 7, e 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1950 até o momento), em particular volumes 13, 14, 16, 19, e 28; e *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566, Em uma modalidade específica de uma invenção “heterociclo” inclui um “carbociclo” como definido aqui, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4) átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S). Os termos “heterociclo” ou “heterociclila” incluem anéis saturados, anéis parcialmente insaturados, e anéis aromáticos (isto é, anéis heteroaromáticos). Heterociclilas substituídas incluem, por exemplo, anéis heterocíclicos substituídos com qualquer dos substituintes descritos aqui incluindo grupos carbonila. Um exemplo não limitante de uma heterociclila substituída por carbonila é:



[0078] Exemplos de heterociclos incluem a título de exemplo e não limitação piridila, diidroipiridila, tetra-hidropiridila (piperidila), tiazolila, tetra-hidrotiofenila, tetra-hidrotiofenila oxidada por enxofre, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tetrazolila, benzofuranila, tianaftalenila, indolila, indolnila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, piperidinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, 2-pirrolidonila, pirrolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, decaidroquinolinila, octaidroisoquinolinila, azocinila, triazinila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, tienila, tiantrenila, piranila, isobenzofuranila, cromenila, xantenila,

fenoxatinila, 2H-pirrolila, isotiazolila, isoxazolila, pirazinila, piridazinila, indolizinila, isoindolila, 3H-indolila, 1H-indazoli, purinila, 4H-quinolizinila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinnolinila, pteridinila, 4aH-carbazolila, carbazolila, β -carbolinila, fenantridinila, acridinila, pirimidinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, furazanila, fenoxazinila, isocromanila, cromanila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, pirazolinila, piperazinila, indolinila, isoindolinila, quinuclidinila, morfolinila, oxazolidinila, benzotriazolila, benzisoxazolila, oxindolila, benzoxazolinila, isatinoila, e bis-tetra-hidrofuranila:



[0079] A título de exemplo e não limitação, heterociclos ligados por carbono são ligados na posição 2, 3, 4, 5, ou 6 de uma piridina, posição 3, 4, 5, ou 6 de uma piridazina, posição 2, 4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5, ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4, ou 5 de um furano, tetra-hidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetra-hidropirrol, posição 2, 4, ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, posição 3, 4, ou 5 de um isoxazol, pirazol, ou isotiazol, posição 2 ou 3 de uma aziridina, posição 2, 3, ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de um quinolina ou posição 1, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma isoquinolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados por carbono incluem 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 5-piridila, 6-piridila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-piridazinila, 6-piridazinila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2-pirazinila, 3-pirazinila, 5-pirazinila, 6-pirazinila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, ou 5-tiazolila.

[0080] A título de exemplo e não limitação, heterociclos ligados por nitrogênio são ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-

imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posição 2 de um isoindol, ou isoindolina, posição 4 de uma morfolina, e posição 9 de um carbazol, ou β -carbolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados por nitrogênio incluem 1-aziridila, 1-azetedila, 1-pirrolila, 1-imidazolila, 1-pirazolila e 1-piperidinila.

[0081] “Heterociclilalquila” refere-se a um radical alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou Sp^3 , é substituído com um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alquileno-). Grupos heterociclil alquila Típicos incluem, porém não são limitados a, heterociclil- CH_2 , 2-(heterociclila)etan-1-ila, e similares, em que a porção "heterociclila" inclui qualquer dos grupos heterociclila descrito acima, incluindo aqueles descritos em Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Alguém versado na técnica também compreenderá que o grupo heterociclila pode ser ligado a uma porção alquila da heterociclil alquila por meio de uma ligação de carbono-carbono ou uma ligação de carbono-heteroátomo, com a condição que o grupo resultante seja quimicamente estável. O grupo heterociclil alquila compreende 3 a 20 átomos de carbono, por exemplo, uma porção alquila do grupo arilalquila é 1 a 6 átomos de carbono e a porção heterociclila é de 2 a 14 átomos de carbono. Exemplos de heterociclilalquilas incluem a título de exemplo e não limitação enxofre de 5 membros, oxigênio e/ou nitrogênio contendo heterociclos tais como tiazolilmetila, 2-tiazoliletan-1-ila, imidazolilmetila, oxazolilmetila, tiadiazolilmetila, etc., enxofre de 6 membros, oxigênio, e/ou nitrogênio contendo heterociclos tais como piperidinilmetila, piperazinilmetila, morfolinilmetila, piridinilmetila, piridizilmetila, pirimidilmetila, pirazinilmetila, etc.

[0082] “Heterociclilalquenila” refere-se a um radical alquenila

acíclica em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou Sp^3 , porém também um átomo de carbono sp^2 , são substituídos com um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alquenileno-). A porção heterociclila do grupo heterociclil alquenila inclui qualquer dos grupos heterociclila descrito aqui, incluindo aqueles descritos em Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, e uma porção alquenila do grupo heterociclil alquenila inclui qualquer dos grupos alquenila descritos aqui. Alguém versado na técnica também compreenderá que o grupo heterociclila pode ser ligado a uma porção alquenila da heterociclil alquenila por meio de uma ligação de carbono-carbono ou uma ligação de carbono-heteroátomo, com a condição que o grupo resultante é quimicamente estável. O grupo heterociclil alquenila compreende 4 a 20 átomos de carbono, por exemplo, uma porção alquenila do grupo heterociclil alquenila é 2 a 6 átomos de carbono e a porção heterociclila é 2 a 14 átomos de carbono.

[0083] “Heterociclilalquinila” refere-se a um radical alquinila acíclica em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou Sp^3 , porém também um átomo de carbono sp , são substituídos com um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alquinileno-). A porção heterociclila do grupo heterociclil alquinila inclui qualquer dos grupos heterociclila descrito aqui, incluindo aqueles descritos em Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, e uma porção alquinila do grupo heterociclil alquinila inclui qualquer dos grupos alquinila descritos aqui. Alguém versado na técnica também compreenderá que o grupo heterociclila pode ser ligado a uma porção alquinila da heterociclil alquinila por meio de uma ligação de carbono-carbono ou uma ligação de carbono-heteroátomo, com a condição que o grupo resultante é quimicamente estável. O grupo heterociclil alquinila compreende 4 a 20 átomos de carbono,

por exemplo, uma porção alquinila do grupo heterociclil alquinila é 2 a 6 átomos de carbono e a porção heterociclila é 2 a 14 átomos de carbono.

[0084] “Heteroarila” refere-se a uma heterociclila aromática tendo pelo menos um heteroátomo no anel. Exemplos não limitantes de heteroátomos adequados que podem ser incluídos no anel aromático incluem oxigênio, enxofre e nitrogênio. Exemplos não limitantes de anéis heteroarila incluem todos aqueles anéis aromáticos listados na definição de “heterociclila”, incluindo piridinila, pirrolila, oxazolila, indolila, isoindolila, purinila, furanila, tienila, benzofuranila, benzotiofenila, carbazolila, imidazolila, tiazolila, isoxazolila, pirazolila, isotiazolila, quinolila, isoquinolila, piridazila, pirimidila, pirazila, etc.

[0085] “Carbociclo” ou “carbociclila” refere-se a um saturado (isto é, cicloalquila), parcialmente insaturado (por exemplo, cicloalquenila, cicloalcadienila, etc.) ou anel aromático tendo 3 a 7 átomos de carbono como um monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como um biciclo, e até aproximadamente 20 átomos de carbono como um policiclo. Os carbociclos monocíclicos têm 3 a 7 átomos de anel, ainda mais tipicamente 5 ou 6 átomos de anel. Os carbociclos bicíclicos têm 7 a 12 átomos de anéis, por exemplo, dispostos como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6], ou 9 ou 10 átomos de anéis dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6], ou anéis espirofundido. Exemplos não limitantes de carbociclos monocíclicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 1-ciclopent-1-enila, 1-ciclopent-2-enila, 1-ciclopent-3-enila, cicloexila, 1-cicloex-1-enila, 1-cicloex-2-enila, 1-cicloex-3-enila, e fenila. Exemplos não limitantes de carbociclos biciclo incluem naftila, tetra-hidronaftaleno e decalina.

[0086] “Carbociclilalquila” refere-se a um radical alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono é

substituído com um radical de carbocíclica como descrito aqui. Típico, porém não limitante, exemplos de grupos carbocíclicálquila incluem ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila e cicloexilmetila.

[0087] “Arileteroalquila” refere-se a uma heteroalquila como definido aqui, em que um átomo de hidrogênio (que pode ser ligado ou a um átomo de carbono ou a um heteroátomo) foi substituído com um grupo arila como definido aqui. Os grupos arila podem ser ligados a um átomo de carbono do grupo heteroalquila ou a um heteroátomo do grupo heteroalquila, contanto que o grupo arileteroalquila resultante forneça uma porção quimicamente estável. Por exemplo, um grupo arileteroalquila pode ter as fórmulas gerais -alquilen-O-arila, -alquilen-O-alquilen-arila, -alquilen-NH-arila, -alquilen-NH-alquilen-arila, -alquilen-S-arila, -alquilen-S-alquilen-arila, etc. Além disso, qualquer das porções alquilen nas fórmulas gerais acima podem ser também substituídas com qualquer dos substituintes definidos ou exemplificados aqui.

[0088] “Heteroarilalquila” refere-se a um grupo alquila, como definido aqui, em que um átomo de hidrogênio foi substituído com um grupo heteroarila como definido aqui. Exemplos não limitantes de heteroaril alquila inclui -CH₂-piridinila, -CH₂-pirrolila, -CH₂-oxazolila, -CH₂-indolila, -CH₂-isoindolila, -CH₂-purinila, -CH₂-furanila, -CH₂-tienila, -CH₂-benzofuranila, -CH₂-benzotiofenila, -CH₂-carbazolila, -CH₂-imidazolila, -CH₂-tiazolila, -CH₂-isoxazolila, -CH₂-pirazolila, -CH₂-isotiazolila, -CH₂-quinolila, -CH₂-isoquinolila, -CH₂-piridazila, -CH₂-pirimidila, -CH₂-pirazila, -CH(CH₃)-piridinila, -CH(CH₃)-pirrolila, -CH(CH₃)-oxazolila, -CH(CH₃)-indolila, -CH(CH₃)-isoindolila, -CH(CH₃)-purinila, -CH(CH₃)-furanila, -CH(CH₃)-tienila, -CH(CH₃)-benzofuranila, -CH(CH₃)-benzotiofenila, -CH(CH₃)-carbazolila, -CH(CH₃)-imidazolila, -CH(CH₃)-tiazolila, -CH(CH₃)-isoxazolila, -CH(CH₃)-pirazolila, -CH(CH₃)-isotiazolila, -CH(CH₃)-quinolila, -CH(CH₃)-isoquinolila, -CH(CH₃)-

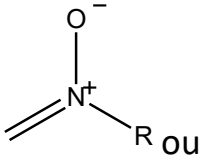
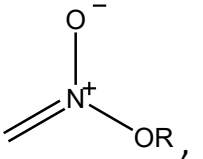
piridazila, -CH(CH₃)-pirimidila, -CH(CH₃)-pirazila, etc.

[0089] O termo “opcionalmente substituído” em referência à porção particular do composto de fórmula I-III (por exemplo, um grupo arila opcionalmente substituída) refere-se a uma porção, em que todos os substituintes são hidrogênio ou, em que um ou mais dos hidrogênios de uma porção podem ser substituídos por substituintes tais como aqueles listados sob a definição de “substituído”.

[0090] O termo “opcionalmente substituído” com referência à porção particular do composto de fórmula I-III (por exemplo, os átomos de carbono da referida (C₁-C₈) alquila pode ser opcionalmente substituído por -O-, -S- ou -NR^a-) significa que um ou mais dos grupos metileno do (C₁-C₈) alquila podem ser substituídos por 0, 1, 2, ou mais dos específicos grupos (por exemplo, -O-, -S- ou -NR^a-).

[0091] O termo “átomo(s) de carbono(s) não terminais” em referência a uma porção alquila, alquenila, alquinila, alquileno, alquenileno, ou alquinileno refere-se a átomos de carbono em uma porção que intervém entre o primeiro átomo de carbono de uma porção e o último átomo de carbono em uma porção. Portanto, a título de exemplo e não limitação, em uma porção alquila -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ ou porção alquileno -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂- os átomos C^{*} seriam considerados ser os átomos de carbono não terminal.

[0092] Certas alternativas Y e Y¹ são óxidos de nitrogênio tal como ⁺N(O)(R) ou ⁺N(O)(OR). Estes óxidos de nitrogênio, como mostrados aqui ligados a um átomo de carbono, podem também ser representados por grupos

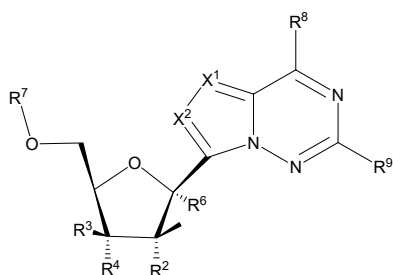
separados de carga tais como  ou , respectivamente, e destinam-se a ser equivalentes às representações anteriormente mencionadas

para os propósitos de descrição desta invenção.

[0093] “Ligador” ou “ligação” significa uma porção química compreendendo uma ligação covalente ou uma cadeia de átomos. Ligadores incluem repetir unidades de alquilóxi (por exemplo, polietilenoóxi, PEG, polimetilenoóxi) e alquilamino (por exemplo, polietilenoamino, JeffaminaTM); e éster de diácido e amidas incluindo succinato, succinamida, diglicolato, malonato e caproamida.

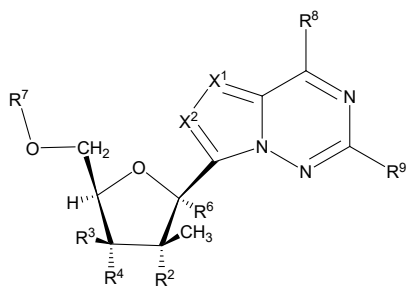
[0094] Os termos tais como “ligado a oxigênio”, “ligado a nitrogênio”, “ligado a carbono”, “ligado a enxofre” ou “ligado a fósforo” significa que se uma ligação entre duas porções pode ser formada usando mais que um tipo de átomo em uma porção, em seguida a ligação formada entre as porções é através do átomo especificado. Por exemplo, um aminoácido ligado a nitrogênio seria ligado através de um átomo de nitrogênio do aminoácido em vez de através de um átomo de carbono ou oxigênio do aminoácido.

[0095] A menos que de outro modo especificado, os átomos de carbono dos compostos de fórmula I-III destinam-se a ter uma valência de quatro. Nas mesmas representações de estrutura química onde os átomos de carbono não têm um número suficiente de variáveis ligadas para produzir uma valência de quatro, os substituintes de carbono restantes necessários para fornecer uma valência de quatro devem ser assumidas serem hidrogênio. Por



exemplo,

tem o mesmo significado de



[0096] "Grupo de proteção" refere-se a uma porção de um composto que mascara ou altera as propriedades de um grupo funcional ou as propriedades do composto como um todo. A subestrutura química de um grupo de proteção varia amplamente. Uma função de um grupo de proteção é serve como um intermediário na síntese da substância de fármaco origem. Grupos de proteção químicos e estratégias para proteção/desproteção são bem conhecidos na técnica. Vide: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1991). Os grupos de proteção são frequentemente utilizados para mascarar a reatividade de certos grupos funcionais, para auxiliar na eficiência de reações químicas desejadas, por exemplo, fazendo e rompendo ligações químicas de um modo ordenado e planejado. A proteção de grupos funcionais de um composto altera outras propriedades físicas além da reatividade do grupo funcional protegido, tais como a polaridade, lipofilicidade (hidrofobicidade), e outras propriedades que podem ser medidas por ferramentas analíticas comuns. Intermediários quimicamente protegidos podem em si ser biologicamente ativos ou inativos.

[0097] Os compostos protegidos podem também exibir propriedades alteradas, e em alguns casos, otimizadas *in vitro* e *in vivo*, tais como passagem através de membranas celulares e resistência à degradação enzimática ou sequestro. Neste papel, compostos protegidos com os efeitos terapêuticos pretendidos podem ser referidos como pró-fármacos. Outra função de um grupo de proteção é converter o fármaco origem em um pró-

fármaco, por meio do qual o fármaco origem é liberado na conversão do pró-fármaco *in vivo*. Porque os pró-fármacos ativos podem ser absorvidos mais eficazmente do que o fármaco origem, os pró-fármacos podem possuir potência maior *in vivo* do que o fármaco origem. Os grupos de proteção são removidos *in vitro*, no caso de intermediários químicos, ou *in vivo*, no caso de pró-fármacos. Com intermediários químicos, não é particularmente importante que os produtos resultantes após desproteção, por exemplo, álcoois, sejam fisiologicamente aceitáveis, embora em geral seja mais desejável que os produtos sejam farmacologicamente inofensivos.

[0098] “Porção de pró-fármaco” significa um grupo funcional lábil que se separa dos compostos inibitórios ativos durante o metabolismo, sistemicamente, dentro de uma célula, por hidrólise, clivagem enzimática, ou por algum outro processo (Bundgaard, Hans, "Design e Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen e h. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Enzimas que são capazes de um mecanismo de ativação enzimática com os compostos de pró-fármaco de fosfonato da invenção incluem, porém não são limitados a, amidases, esterases, enzimas microbianas, fosfolipases, colinesterases, e fosfatases. Porções de pró-fármaco podem servir para realçar a solubilidade, absorção e lipofilicidade para otimizar a liberação, biodisponibilidade e eficácia do fármaco.

[0099] A porção de pró-fármaco pode incluir um metabólito ativo ou o próprio fármaco.

[00100] Porções de pró-fármaco exemplares incluem os aciloximetil ésters hidroliticamente sensíveis ou lábeis $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ e carbonatos de aciloximetila $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ onde R^{30} é $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquila substituída, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ arila ou $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ arila substituída. O aciloxialquil éster foi

usado como uma estratégia de pró-fármaco para ácidos carboxílicos e em seguida aplicado a fosfatos e fosfonatos por Farquhar *et al.* (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; também as Patentes dos Estados Unidos Nos. 4816570, 4968788, 5663159 e 5792756. Em certos compostos da invenção, uma porção de pró-fármaco é parte de um grupo de fosfato. O aciloxialquil éster pode ser usado para liberar ácidos fosfóricos através de membranas celulares e para realçar a biodisponibilidade oral. Uma variante próxima do aciloxialquil éster, o alcóxicarboniloxialquil éster (carbonato), pode também realçar a biodisponibilidade oral como uma porção de pró-fármaco nos compostos de combinações da invenção. Um aciloximetil éster exemplar é pivaloiloimetóxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Uma porção de carbonato de aciloximetila exemplar de pró-fármaco é pivaloiloimetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[00101] O grupo fosfato pode ser uma porção de pró-fármaco de fosfato. Uma porção de pró-fármaco pode ser sensível à hidrólise, tal como, porém não limitado àqueles compreendendo um carbonato de pivaloiloimetila (POC) ou grupo POM. Alternativamente, a porção de pró-fármaco pode ser sensível à clivagem potenciada enzimática, tal como um éster de lactato ou um grupo fosfonamidato-éster.

[00102] Aril ésteres de grupos fosforosos, especialmente fenil ésteres, são relatados para realçar a biodisponibilidade oral (DeLambert *et al.* (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Fenil ésteres contendo um éster carboxílico orto ao fosfato foram também descritos (Khamnei e Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Benzil ésteres são relatados gerarem o ácido fosfônico origem. Em alguns casos, substituintes na posição orto ou para podem acelerar a hidrólise. Análogos de benzila com um fenol acilado ou um fenol alquilado podem gerar o composto fenólico através da ação de enzimas, por exemplo,

esterases, oxidases, etc., que por sua vez sofre clivagem na ligação C–O benzílica para gerar o ácido fosfórico e o intermediário de metida de quinona. Exemplos desta classe de pró-fármacos são descritos por Mitchell *et al.* (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345; Brook *et al.* WO 91/19721. Ainda outros pró-fármacos benzílicos foram descritos contendo um grupo contendo éster carboxílico ligado ao metileno benzílico (Glazier *et al.* WO 91/19721). Pró-fármacos contendo Tio são relatados ser úteis para a liberação intracelular de fármacos de fosfonato. Estes proésteres contêm um grupo etiltio em que o grupo tiol é esterificado com um grupo acila ou combinado com outro grupo tiol para formar um dissulfeto. Desesterificação ou redução do dissulfeto gera o intermediário de tio livre que subsequentemente esgota-se ao ácido fosfórico e epissulfeto (Puech *et al.* (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria *et al.* (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). Ésteres de fosfonato cíclicos foram também descritos como pró-fármacos de compostos contendo fósforo (Erion *et al.*, Patente dos Estados Unidos N°. 6312662).

[00103] Deve-se observar que todos os enantiômeros, diastereômeros, e misturas racêmicas, tautômeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compostos no escopo de fórmula I, fórmula II, ou fórmula III e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são abrangidos pela presente invenção. Todas as misturas de tais enantiômeros e diastereômeros incluem-se no escopo da presente invenção.

[00104] Um composto de fórmula I-III e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem existir como diferentes polimorfos ou pseudopolimorfos. Como usado aqui, polimorfismo cristalino significa a habilidade de um composto cristalino para existir em diferentes estruturas cristais. O polimorfismo cristalino pode resultar de diferenças em embalagem de cristal (polimorfismo de embalagem) ou diferenças em embalagem entre

diferentes conformadores da mesma molécula (polimorfismo conformacional). Como usado aqui, pseudopolimorfismo cristalino significa a habilidade de um hidrato ou solvato de um composto para existir em diferentes estruturas cristais. Os pseudopolimorfos da presente invenção podem existir devido a diferenças em embalagem de cristal (pseudopolimorfismo de embalagem) ou devido a diferenças em embalagem entre diferentes conformadores da mesma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). A presente invenção compreende todos os polimorfos e pseudopolimorfos dos compostos de fórmula I-III e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[00105] Um composto de fórmula I-III e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também existir como um sólido amorfo. Como usado aqui, um sólido amorfo é um sólido em que não existe nenhuma ordem de faixa longa das posições dos átomos no sólido. Esta definição aplica-se também quando o tamanho do cristal é de dois nanômetros ou menos. Aditivos, incluindo solventes, podem ser usados para criar as formas amorfas da presente invenção. A presente invenção compreende todas as formas amorfas dos compostos de fórmula I-III e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[00106] Substituintes selecionados compreendendo os compostos de fórmula I-III estão presentes em um grau recursivo. Neste contexto, “substituinte recursivo” significa que um substituinte pode relacionar outro caso de si próprio. Por causa da natureza recursiva de tais substituintes, teoricamente, um grande número de compostos pode estar presente em qualquer determinada modalidade. Por exemplo, R^x compreende um substituinte R^y . R^y pode ser R. R pode ser W^3 , W^3 pode ser W^4 e W^4 pode ser R ou compreender substituintes compreendendo R^y . Uma pessoa versada na técnica de química medicinal entende que o número total de tais substituintes é razoavelmente limitado pelas propriedades desejadas do composto

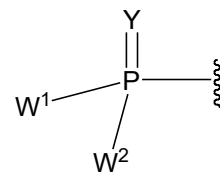
pretendido. Tais propriedades incluem, a título de exemplo e não limitação, propriedades físicas tais como peso molecular, solubilidade ou log P, propriedades de aplicação tal como atividade contra o alvo pretendido, e propriedades práticas tal como facilidade de síntese.

[00107] A título de exemplo e não limitação, W^3 e R^y são substituintes recursivos em certas modalidades. Tipicamente, cada substituinte recursivo pode independentemente ocorrer 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, ou 0, vezes em uma determinada modalidade. Mais tipicamente, cada substituinte recursivo pode independentemente ocorrer 12 ou menos vezes em uma determinada modalidade. Ainda mais tipicamente, cada substituinte recursivo pode independentemente ocorrer 3 ou menos vezes em uma determinada modalidade. Por exemplo, W^3 ocorrerá 0 a 8 vezes, R^y ocorrerá 0 a 6 vezes em uma determinada modalidade. Ainda mais tipicamente, W^3 ocorrerá 0 a 6 vezes e R^y ocorrerá 0 a 4 vezes em uma determinada modalidade.

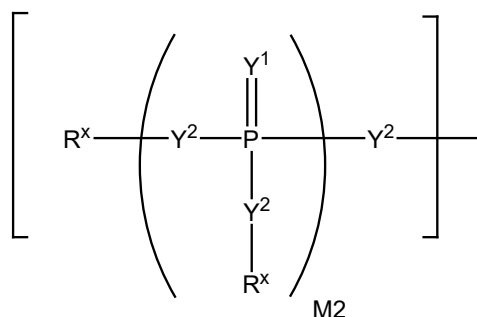
[00108] Substituintes recursivos são um aspecto pretendido da invenção. Alguém versado na técnica de química medicinal entende a versatilidade de tais substituintes. Para o grau em que substituintes recursivos estão presentes em uma modalidade da invenção, o número total será determinado como mencionado acima.

[00109] O modificador “cerca de” usado com relação a uma quantidade é inclusivo do valor estabelecido e tem o significado ditado pelo contexto (por exemplo, inclui o grau de erro associado com medição da quantidade particular).

[00110] Os compostos da fórmula I-III podem compreender um



grupo fosfato como R^7 , que pode ser uma porção pró-fármaco , em que cada Y ou Y^1 é, independentemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, ou N-NR₂; W^1 e W^2 , quando tomados juntos, são $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; ou um de W^1 ou W^2 juntamente com R^3 ou R^4 é $-Y^3-$ e o outro de W^1 ou W^2 é fórmula Ia; ou W^1 e W^2 são cada qual, independentemente, um grupo de fórmula Ia:



em que:

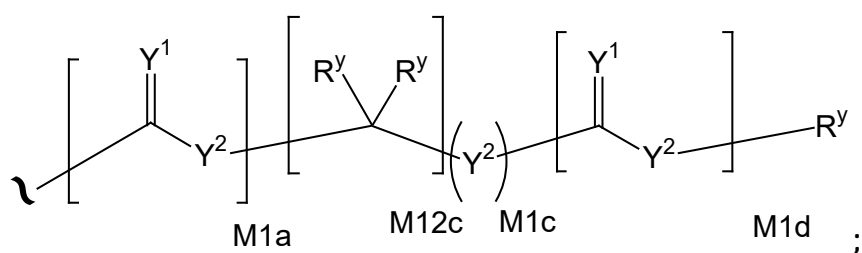
cada Y^2 é independentemente uma ligação, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) ou S(O)₂;

cada Y^3 é independentemente O, S ou NR;

M2 é 0, 1 ou 2;

cada R^y é independentemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^-N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, ou $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, um grupo de proteção ou W^3 ; ou quando tomados juntos, dois R^y no mesmo átomo de carbono formam um anel carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R^x é independentemente R^y , um grupo de proteção, ou a fórmula:



em que:

M1a, M1c, e M1d são independentemente 0 ou 1;

M12c é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12;

cada R é H, halogênio, (C₁-C₈)alquila, (C₁-C₈)alquila substituída, (C₂-C₈)alquenila, (C₂-C₈)alquenila substituída, (C₂-C₈)alquinila, (C₂-C₈)alquinila substituída, C₆-C₂₀arila, C₆-C₂₀arila substituída, C₂-C₂₀heterociclo, C₂-C₂₀heterociclila substituída, arilalquila, arilalquila substituída ou um grupo de proteção;

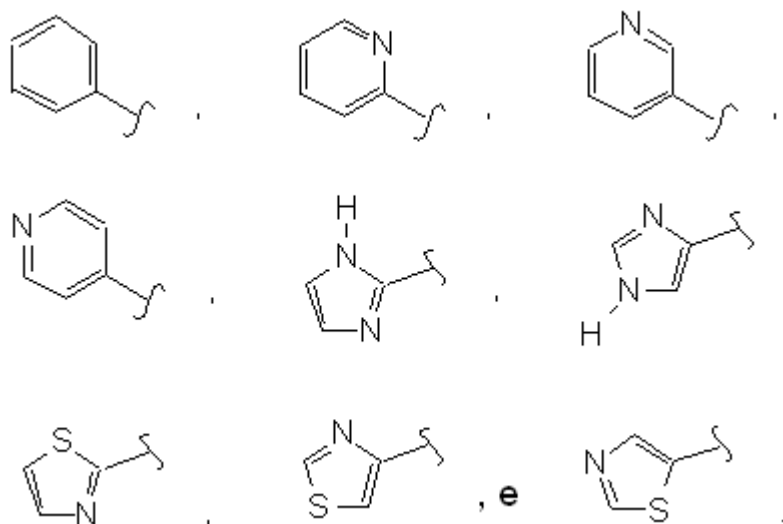
W³ é W⁴ ou W⁵; W⁴ é R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, ou -SO₂W⁵; e W⁵ é um carbociclo ou um heterociclo, em que W⁵ é independentemente substituído com 0 a 3 grupos R^y.

[00111] Carbociclos W⁵ e heterociclos W⁵ podem ser independentemente substituídos com 0 a 3 grupos R^y. W⁵ pode ser um anel saturado, insaturado ou aromático compreendendo um carbociclo ou heterociclo mono- ou bicíclico. W⁵ pode ter 3 a 10 átomos de anel, por exemplo, 3 a 7 átomos de anel. Os aneis W⁵ são saturados quando contêm 3 átomos de anel, saturado ou mono-insaturado quando contêm 4 átomos de anel, saturado, ou mono- ou di-insaturado quando contêm 5 átomos de anel, e saturado, mono- ou di-insaturado, ou aromático quando contêm 6 átomos de anel.

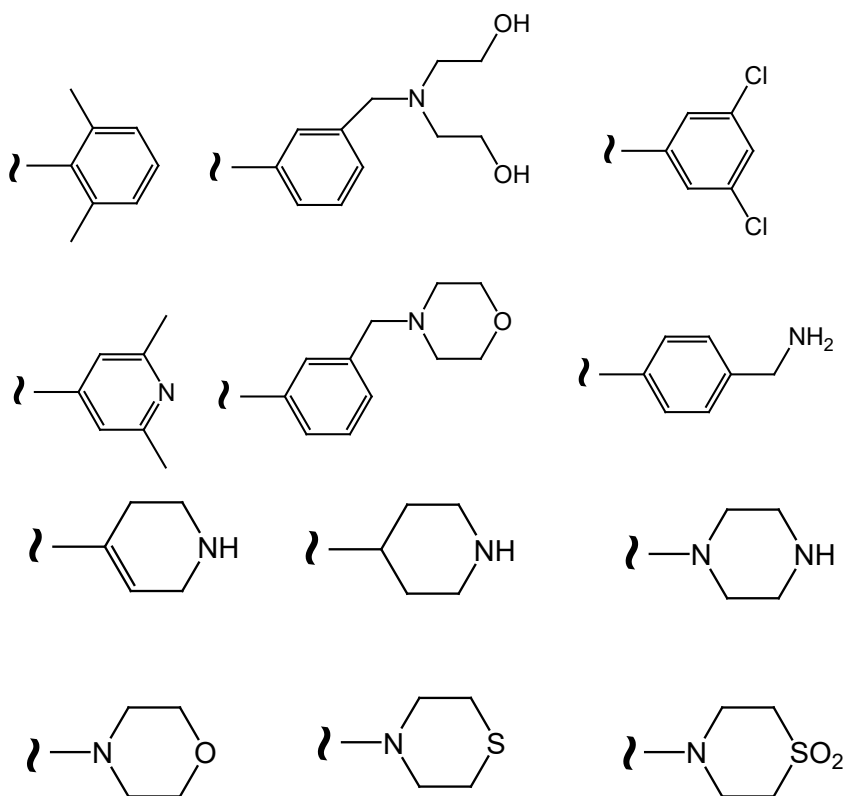
[00112] Um heterociclo W⁵ pode ser um monociclo tendo 3 a 7 membros de anel (2 a 6 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O, P e S) ou um biciclo tendo 7 a 10 membros de anel (4 a 9 átomos de

carbono e 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O, P e S). Monociclos heterocíclicos W^5 podem ter 3 a 6 átomos de anel (2 a 5 átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, O e S); ou 5 ou 6 átomos de anel (3 a 5 átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados de N e S). Biciclos heterocíclicos W^5 têm 7 a 10 átomos de anel (6 a 9 átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, O e S) dispostos como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], ou [6,6]; ou 9 a 10 átomos de anel (8 a 9 átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados de N e S) dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6]. O heterociclo W^5 pode ser ligado ao Y^2 através de um carbono, nitrogênio, enxofre ou outro átomo por uma ligação covalente estável.

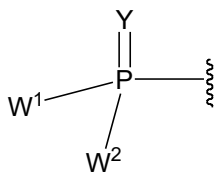
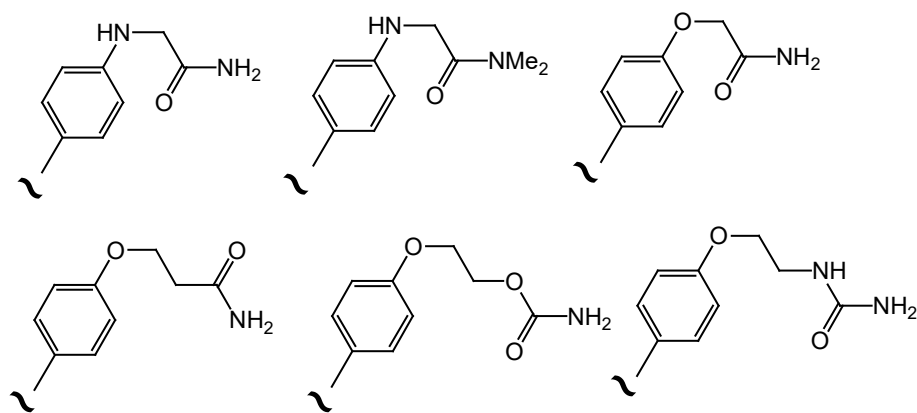
[00113] Heterociclos W^5 incluem por exemplo, piridila, isômeros de diidropiridila, piperidina, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, s-triazinila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, isoxazolila, pirazolila, isotiazolila, furanila, tiofuranila, tienila e pirrolila. W^5 também inclui, porém não é limitado a, exemplos tais como:



[00114] Carbociclos e heterociclos W^5 podem ser independentemente substituídos com 0 a 3 grupos R, como definido acima. Por exemplo, carbociclos W^5 substituídos incluem:

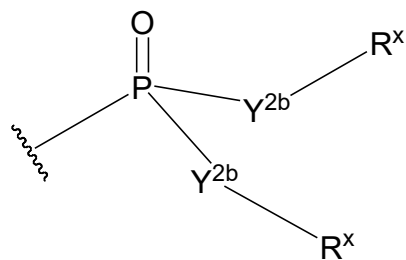


[00115] Exemplos de carbociclos de fenila substituída incluem:

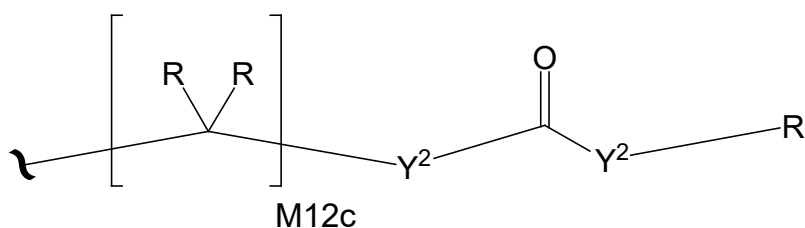


[00116] Modalidades de de compostos de fórmula I-III

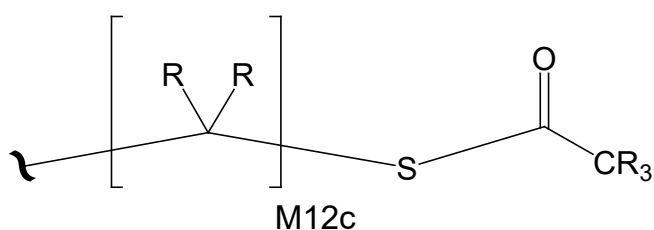
incluem subestruturas tal como:



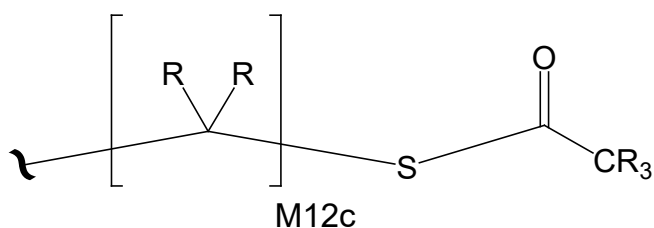
em que cada Y^{2b} é, independentemente, O ou N(R). Em um aspecto preferido desta modalidade, cada Y^{2b} é O e cada R^x é independentemente:



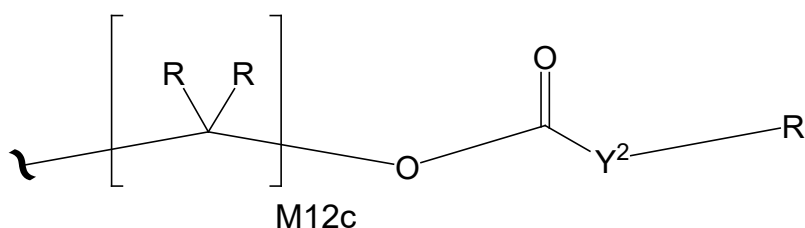
em que M12c é 1, 2 ou 3 e cada Y^2 é independentemente uma ligação, O, CR_2 , ou S. Em outro aspecto preferido desta modalidade, um $Y^{2b}-R^x$ é NH(R) e o outro $Y^{2b}-R^x$ é O- R^x , em que R^x é:



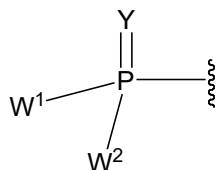
em que M12c é 2. Em outro aspecto preferido desta modalidade, cada Y^{2b} é O e cada R^x é independentemente:

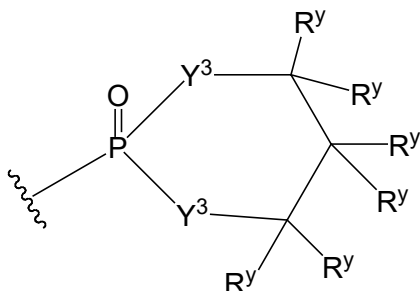


em que M12c é 2. Em outro aspecto preferido desta modalidade, cada Y^{2b} é O e cada R^x é independentemente:

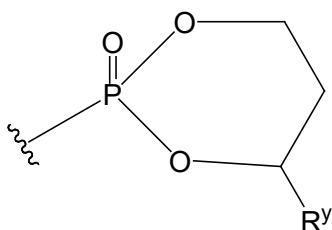


em que M12c é 1 e Y^2 é uma ligação, O ou CR_2 .

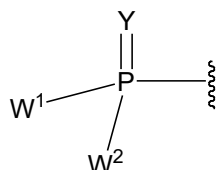
[00117] Outras modalidades de  de compostos de fórmulas I-III incluem subestruturas tal como:

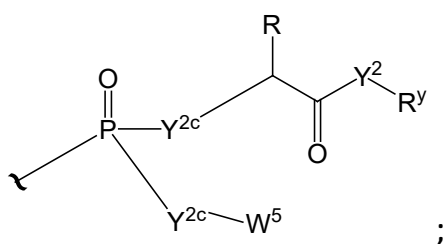


em que cada Y^3 é, independentemente, O ou N(R). Em um aspecto preferido desta modalidade, cada Y^3 é O. Em outro aspecto preferido desta modalidade, a subestrutura é:

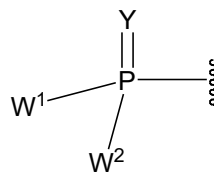


em que R^Y é W^5 como definido aqui.

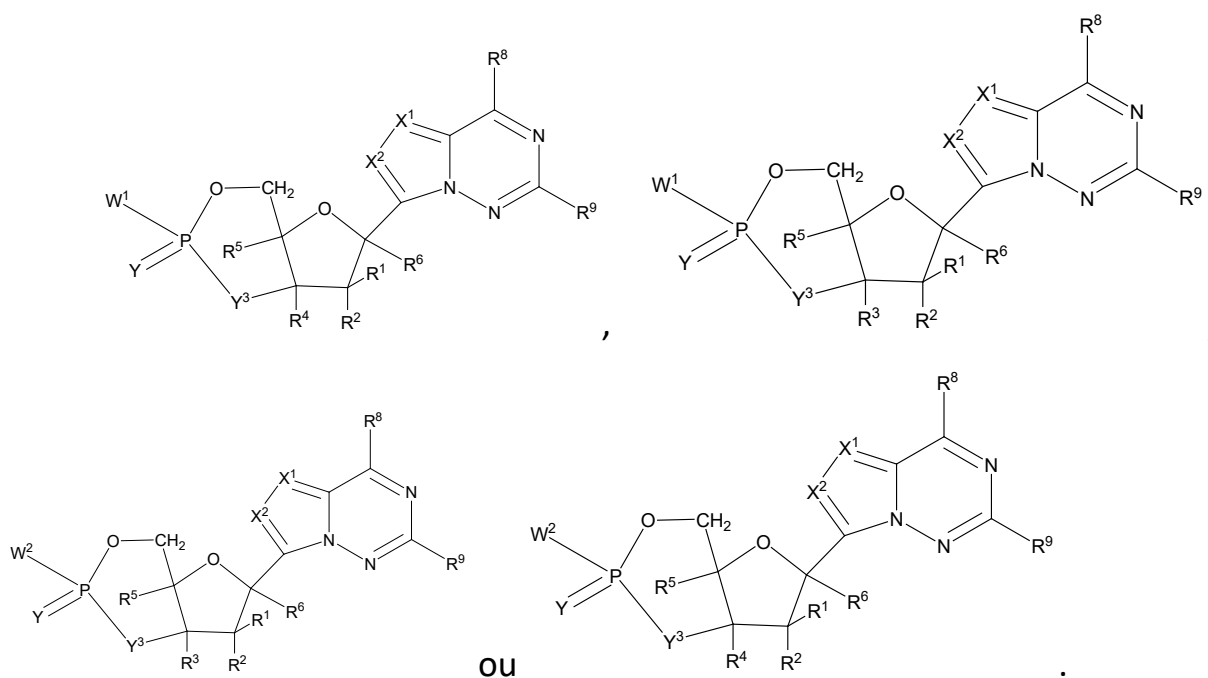
[00118] Outra modalidade de  de fórmula I-III inclui as subestruturas:



em que cada Y^{2c} é, independentemente, O, N(R^Y) ou S.

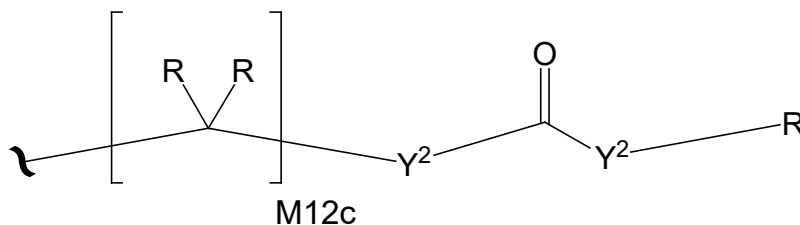


[00119] Outra modalidade de de compostos de fórmula I-III inclui as subestruturas, em que um de W^1 ou W^2 juntamente com R^3 ou R^4 é $-Y^3-$ e o outro de W^1 ou W^2 é fórmula Ia. Uma tal modalidade é representada por um composto de fórmula Ib selecionado de:

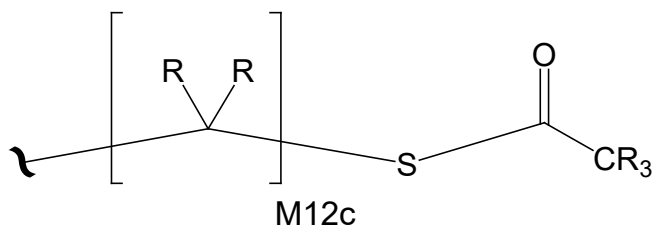


Fórmula Ib

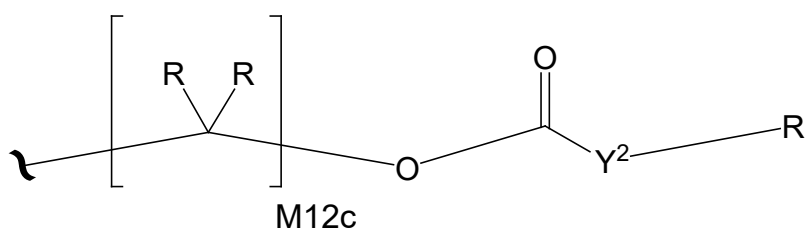
[00120] Em um aspecto preferido da modalidade de fórmula Ib, cada Y e Y^3 é O. Em outro aspecto preferido da modalidade de fórmula Ib, W^1 ou W^2 é $Y^{2b}-R^x$; cada Y, Y^3 e Y^{2b} é O e R^x é:



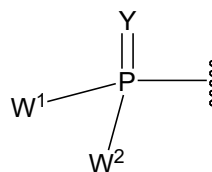
em que M12c é 1, 2 ou 3 e cada Y^2 é independentemente uma ligação, O, CR_2 , ou S. Em outro aspecto preferido da modalidade de fórmula Ib, W^1 ou W^2 é $Y^{2b}-R^x$; cada Y, Y^3 e Y^{2b} é O e R^x é:



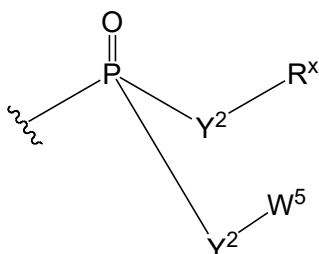
em que M12c é 2, em outro aspecto preferido da modalidade de fórmula Ib, W¹ ou W² é Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} é O e R^x é:



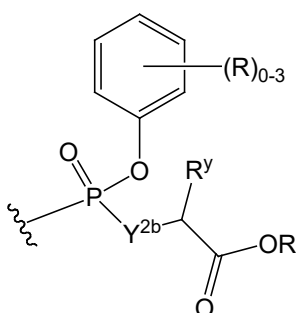
em que M12c é 1 e Y² é uma ligação, O ou CR₂.



[00121] Outra modalidade de de compostos de fórmula I-III inclui a subestrutura:

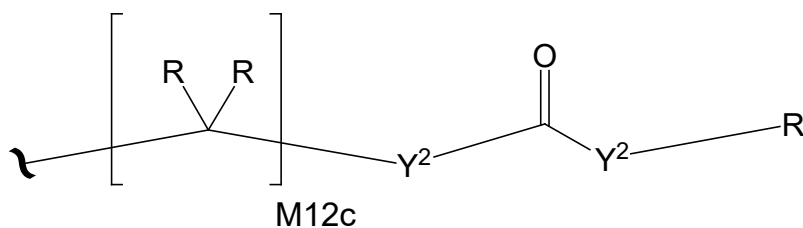


em que W⁵ é um carbociclo tais como fenila ou fenila substituída. Em outro aspecto desta modalidade, a subestrutura é:

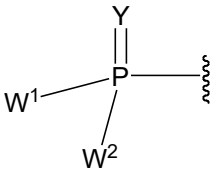


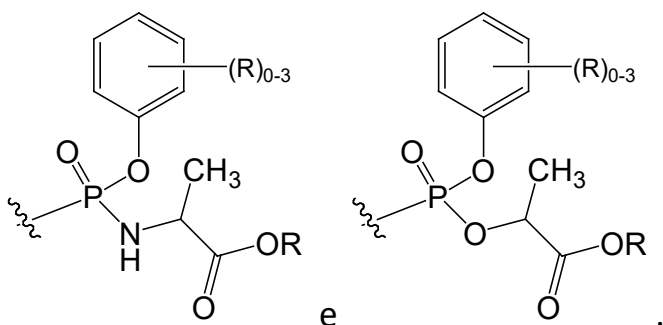
em que Y^{2b} é O ou N(R) e o carbociclo de fenila é substituído com 0 a 3

grupos R. Em outro aspecto desta modalidade da subestrutura, R^x é:

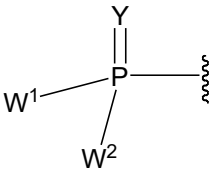


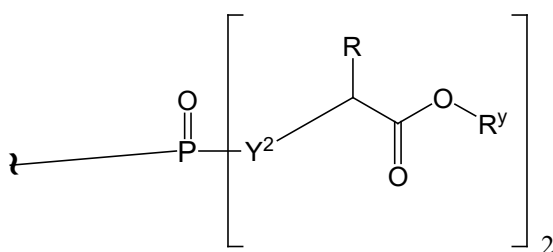
em que M12c é 1, 2 ou 3 e cada Y² é independentemente uma ligação, O, CR₂ ou S.

[00122] Outra modalidade de  de fórmula I-III inclui subestruturas:



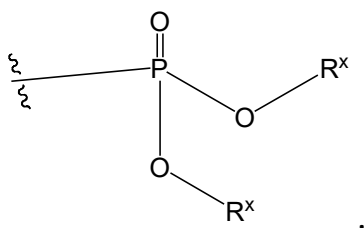
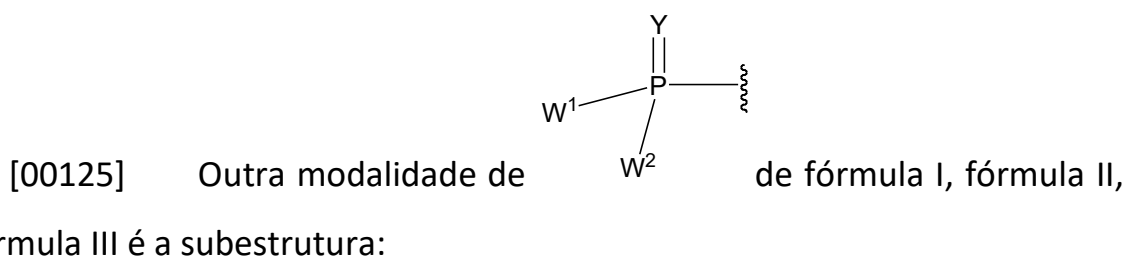
[00123] O carbono quiral do aminoácido e porções de lactato podem ser uma configuração *R* ou *S* ou uma mistura racêmica.

[00124] Outra modalidade de  de fórmula I-III é subestrutura:

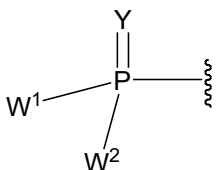


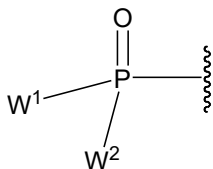
em que cada Y² é, independentemente, -O- ou -NH-. Em outro aspecto

preferido desta modalidade, R^y é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila ou (C_2-C_8) alquinila substituída. Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^y é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila ou (C_2-C_8) alquinila substituída; e R é CH_3 . Em outro aspecto preferido desta modalidade, R^y é (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquenila substituída, (C_2-C_8) alquinila ou (C_2-C_8) alquinila substituída; R é CH_3 ; e cada Y^2 é $-NH-$. Em um aspecto preferido desta modalidade, W^1 e W^2 são, independentemente, aminoácidos de ocorrência natural ligados por nitrogênio ou ésteres de aminoácido de ocorrência natural. Em outro aspecto preferido desta modalidade, W^1 e W^2 são, independentemente, ácidos 2-hidróxi carboxílico de ocorrência natural ou ésteres de ácido 2-hidróxi carboxílico de ocorrência natural, em que o ácido ou éster é ligado ao P através do grupo 2-hidróxi.



[00126] Em um aspecto preferido desta modalidade, cada R^x é, independentemente, (C_1-C_8) alquila. Em outro aspecto preferido desta modalidade, cada R^x é, independentemente, C_6-C_{20} arila ou C_6-C_{20} arila substituída.

[00127] Outra modalidade de  de fórmulas I-III é a subestrutura



em que W^1 e W^2 são independentemente selecionados de uma das fórmulas nas tabelas 20.1 – 20.37 e Tabela 30.1 abaixo. As variáveis usadas nas tabelas 20.1-20.37 (por exemplo, W^{23} , R^{21} , etc.) pertencem apenas às tabelas 20,1-20,37, a menos que de outro modo indicado.

[00128] As variáveis usadas nas tabelas 20.1 a 20.37 têm as seguintes definições:

cada R^{21} é independentemente H ou (C_1-C_8) alquila;

cada R^{22} é independentemente H, R^{21} , R^{23} ou R^{24} , em que cada R^{24} é independentemente substituído com 0 a 3 R^{23} ;

cada R^{23} é independentemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} ou R^{23d} , contanto que quando R^{23} for ligado a um heteroátomo, então R^{23} será R^{23c} ou R^{23d} ;

cada R^{23a} é independentemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 ou $-NO_2$;

cada R^{23b} é independentemente Y^{21} ;

cada R^{23c} é independentemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, ou $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

cada R^{23d} é independentemente $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ ou $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

cada R^{2x} é independentemente H, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8)

alquinila, arila, heteroarila; ou dois R^{2x} tomados juntamente com um nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros, em que qualquer um átomo de carbono do referido anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com -O-, -S- ou $-NR^{21-}$; e, em que um ou mais dos átomos de carbono não-terminais de cada referida (C_1-C_8) alquila podem ser opcionalmente substituídos com -O-, -S- ou $-NR^{21-}$;

cada R^{24} é independentemente (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, ou (C_2-C_8)alquinila;

cada R^{25} é independentemente R^{24} , em que cada R^{24} é substituído com 0 a 3 grupos R^{23} ;

cada R^{25a} é independentemente (C_1-C_8) alquilenos, (C_2-C_8)alquenileno, ou (C_2-C_8)alquinileno em qualquer um dos quais o referido (C_1-C_8) alquilenos, (C_2-C_8)alquenileno, ou (C_2-C_8)alquinileno é substituído com 0 a 3 grupos R^{23} ;

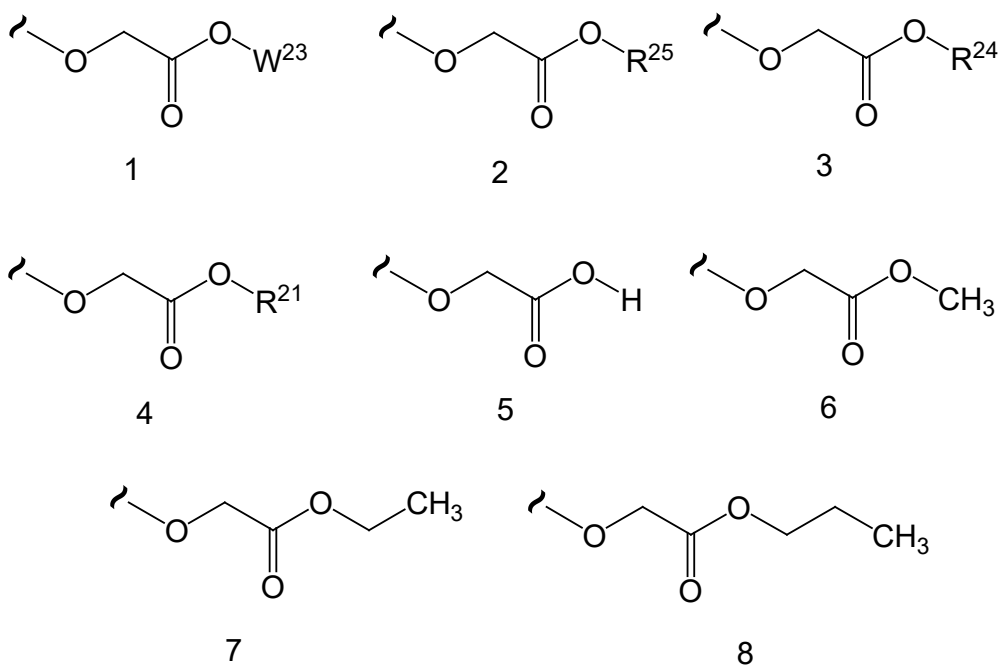
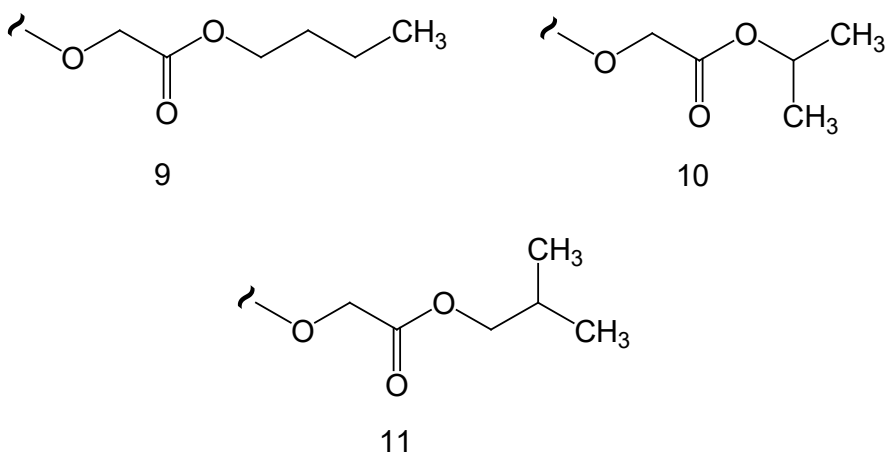
cada W^{23} é independentemente W^{24} ou W^{25} ;

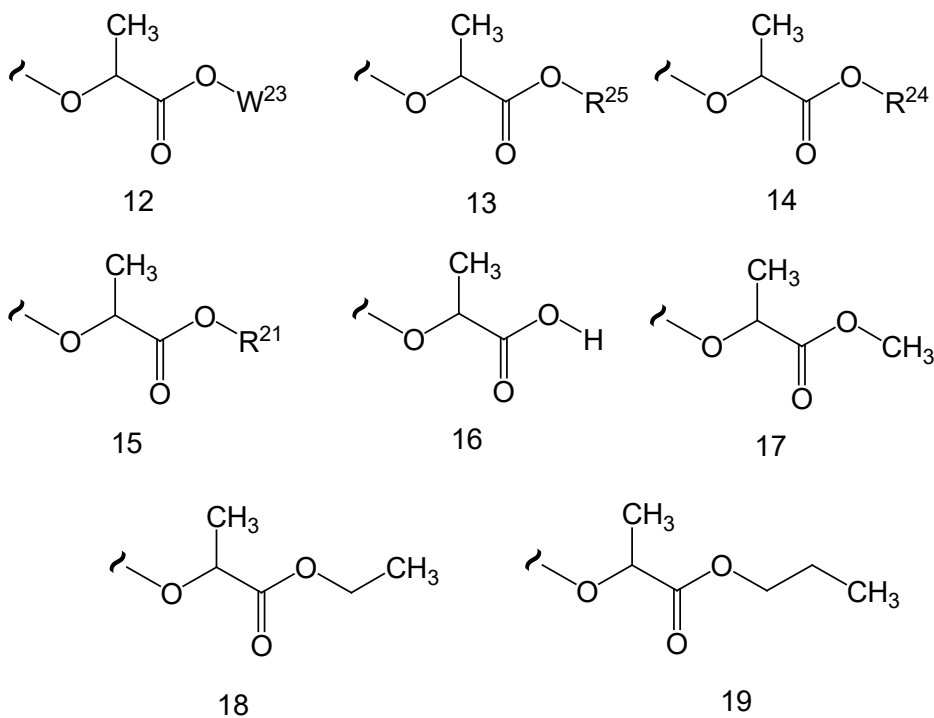
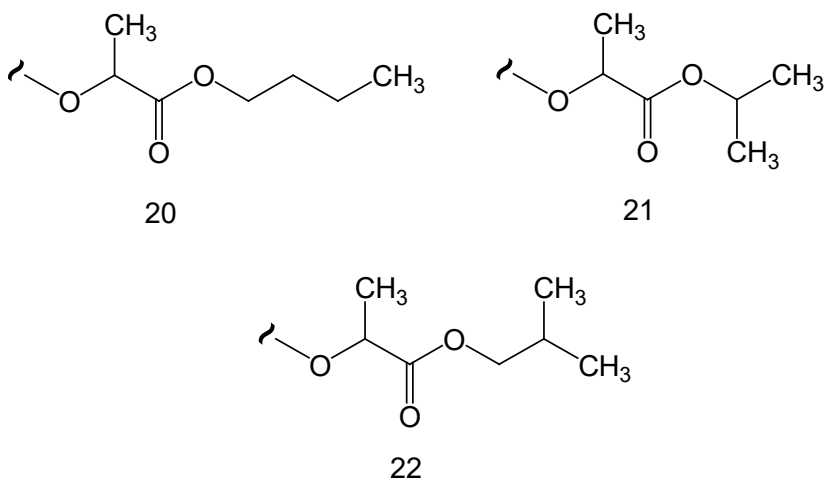
cada W^{24} é independentemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$, ou $-SO_2W^{25}$;

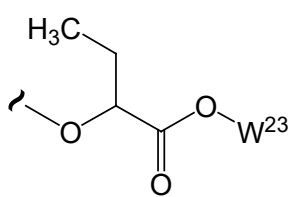
cada W^{25} é independentemente carbociclo ou heterociclo, em que W^{25} é independentemente substituído com 0 a 3 grupos R^{22} ; e

cada Y^{21} é independentemente O ou S.

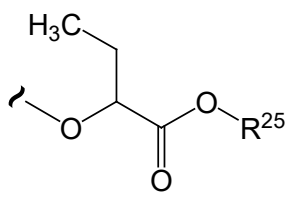
Tabela 20.1

Tabela 20.2Tabela 20.3

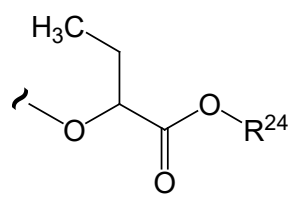
Tabela 20.4Tabela 20.5



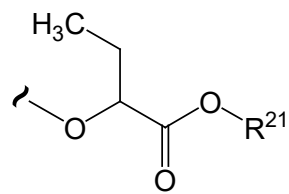
23



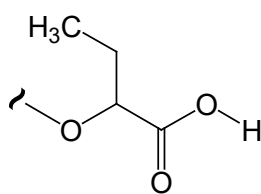
24



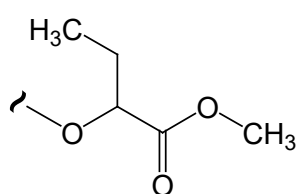
25



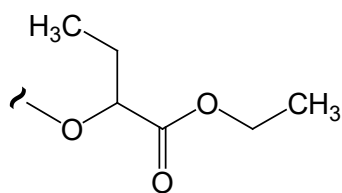
26



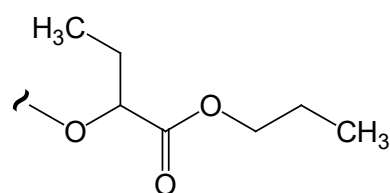
27



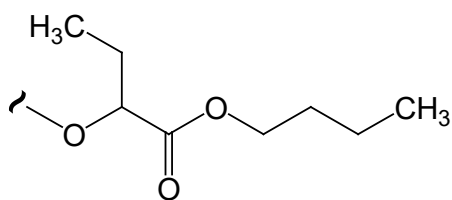
28



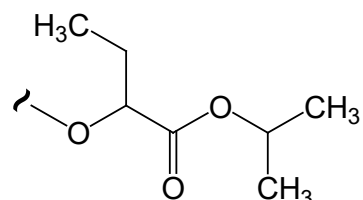
29



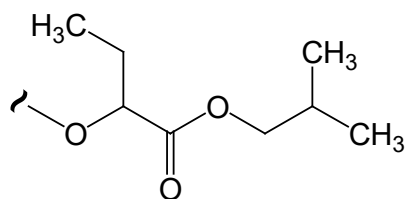
30

Tabela 20.6

31

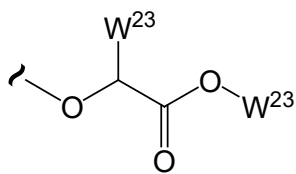


32

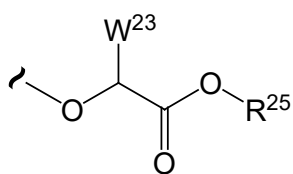


33

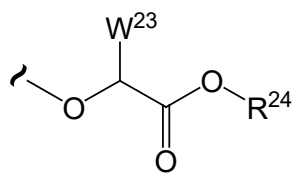
Tabela 20.7



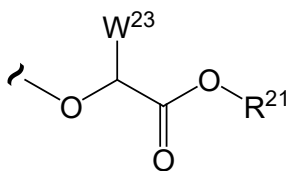
34



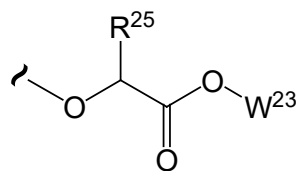
35



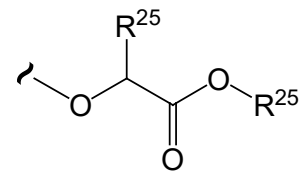
36



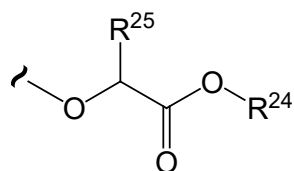
37



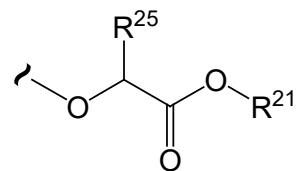
38



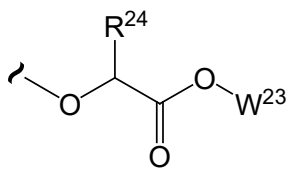
39



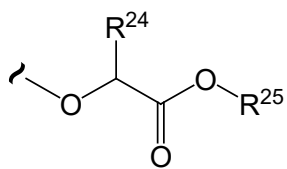
40



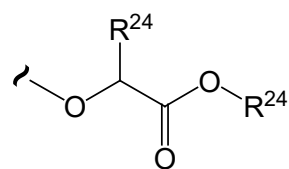
41

Tabela 20.8

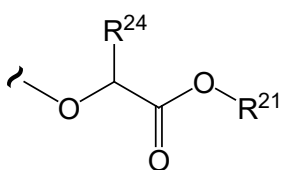
42



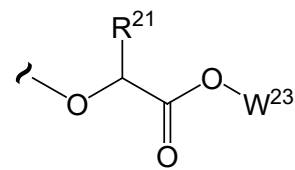
43



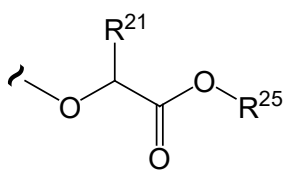
44



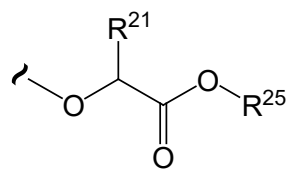
45



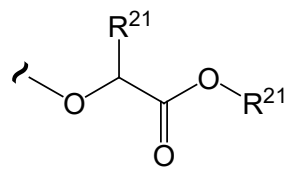
46



47



48



49

Tabela 20.9

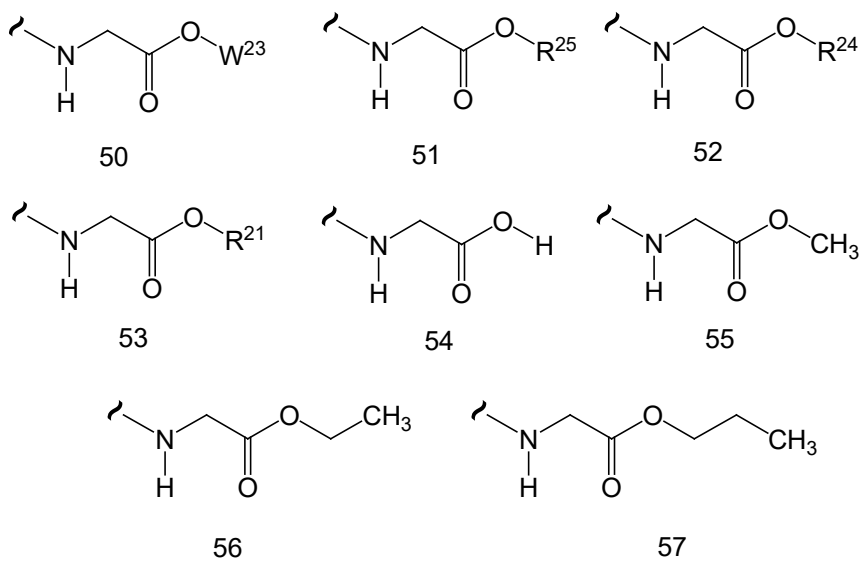
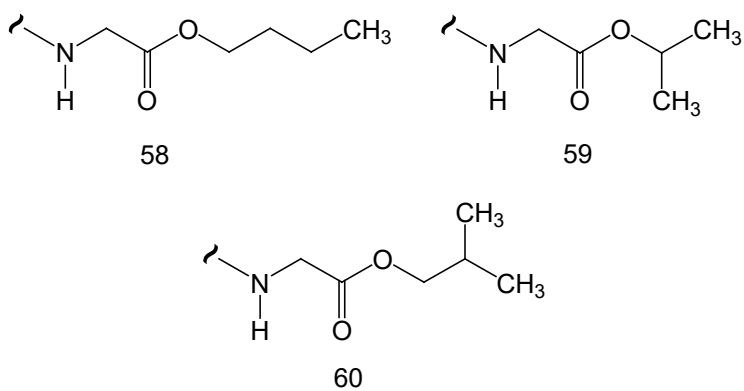
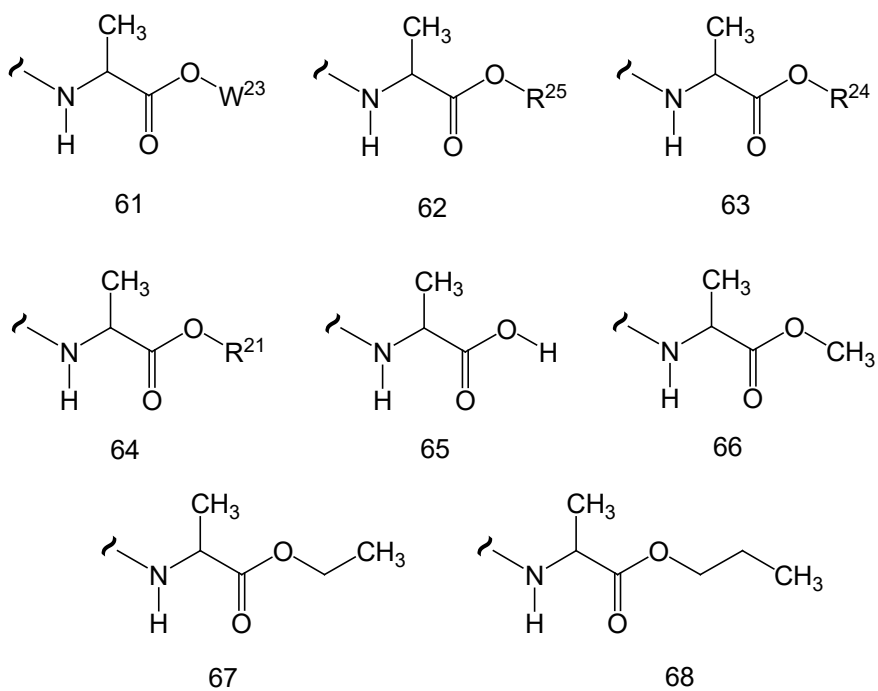
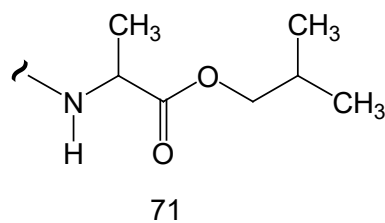
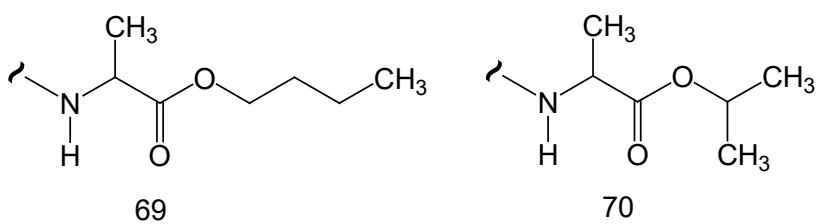
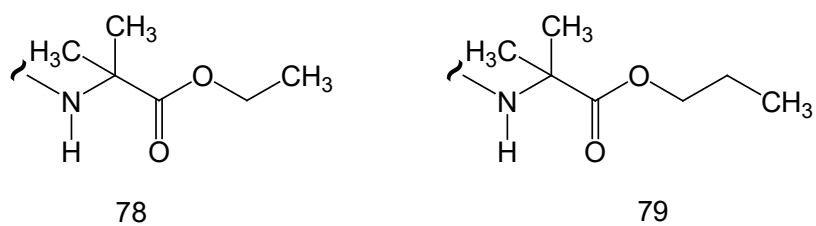
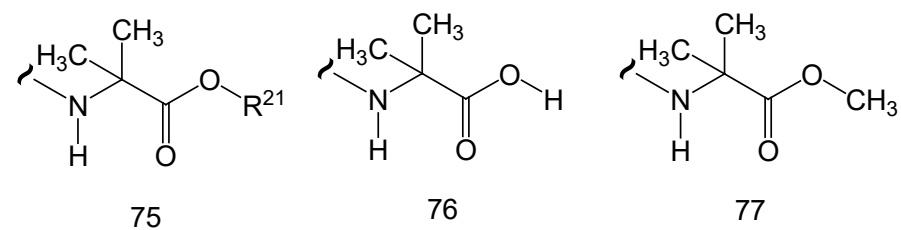
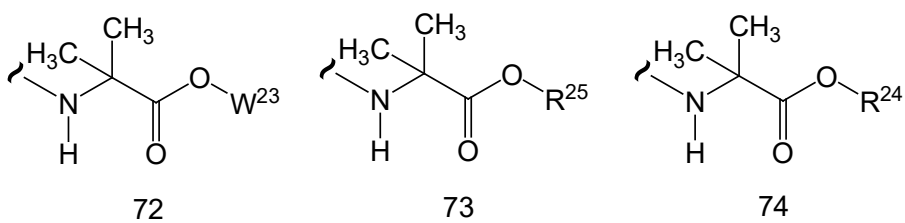
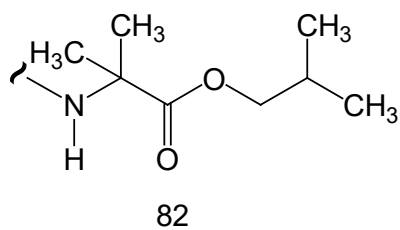
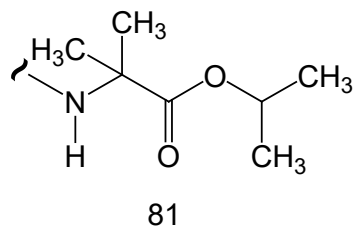
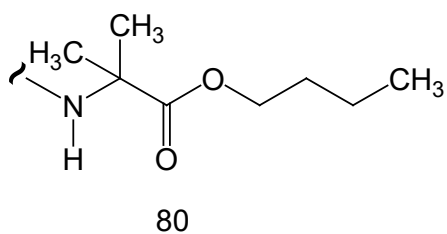
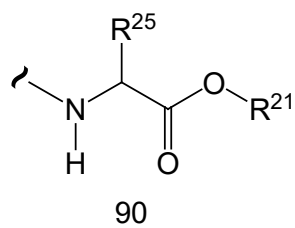
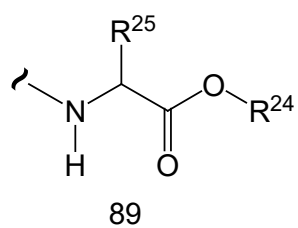
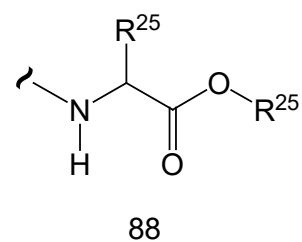
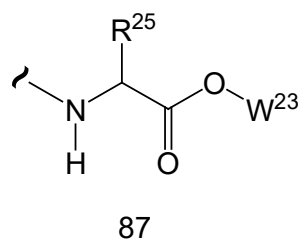
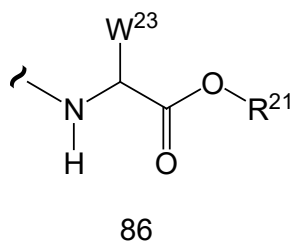
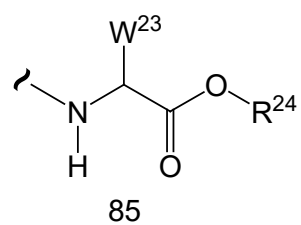
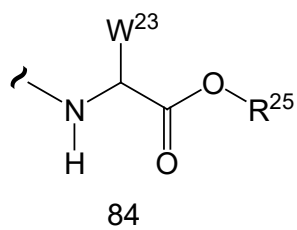
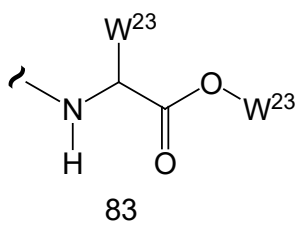
Tabela 20.10Tabela 20.11

Tabela 20.12Tabela 20.13Tabela 20.14

Tabela 20.15Tabela 20.16

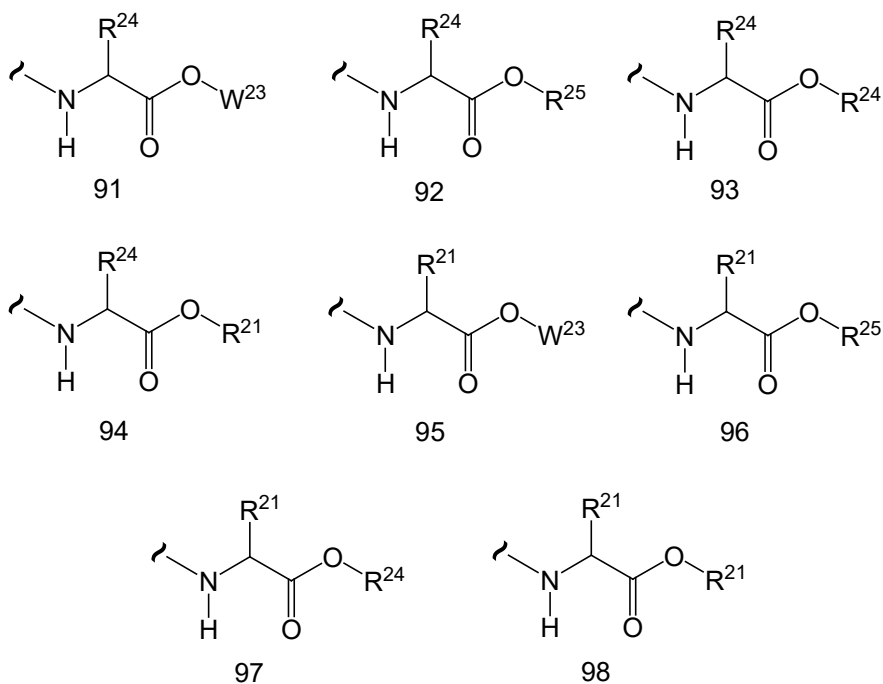
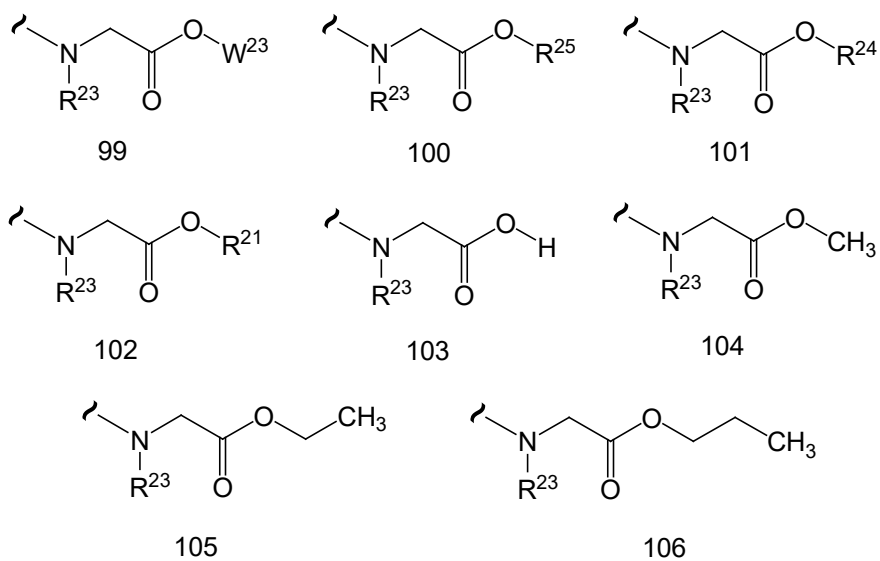
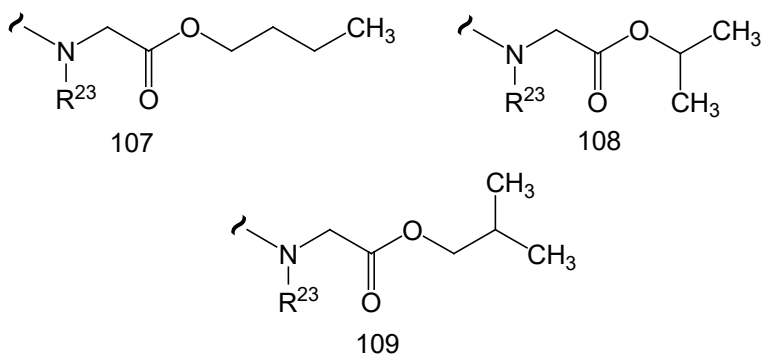
Tabela 20.17Tabela 20.18

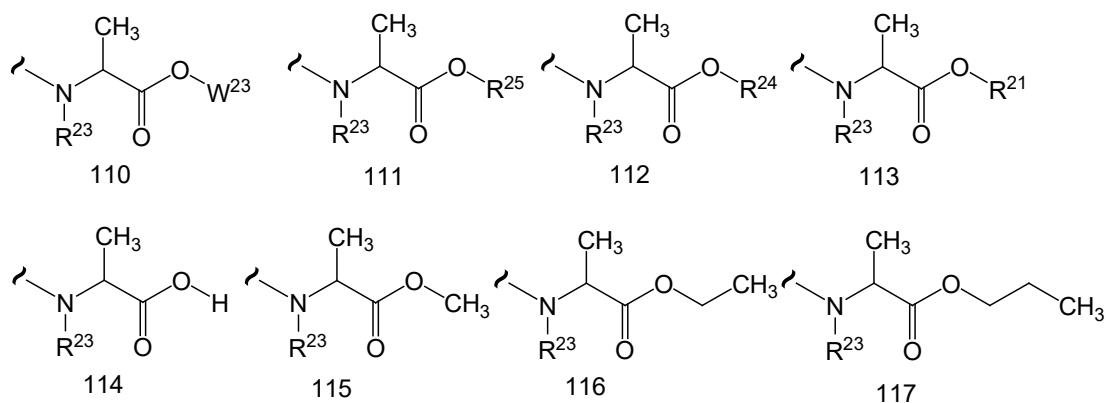
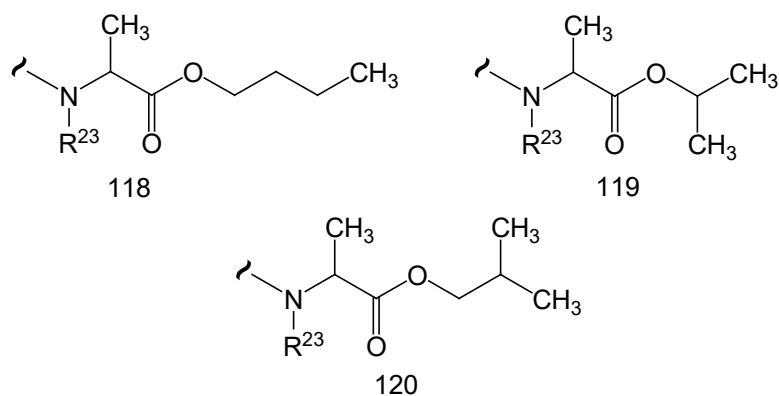
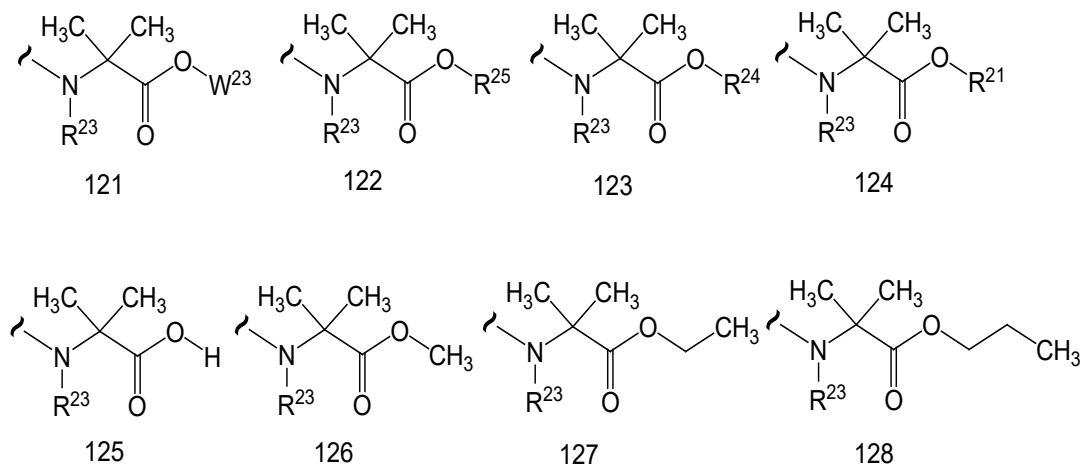
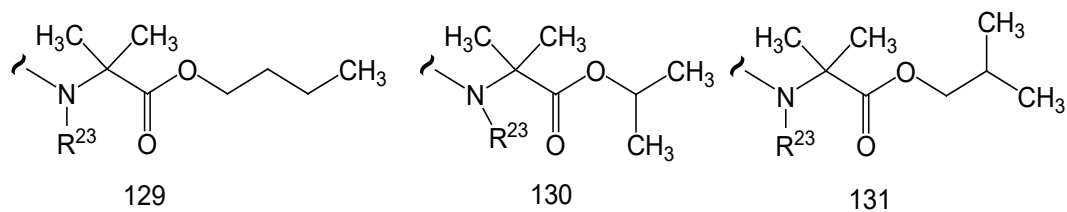
Tabela 20.19Tabela 20.20Tabela 20.21Tabela 20.22

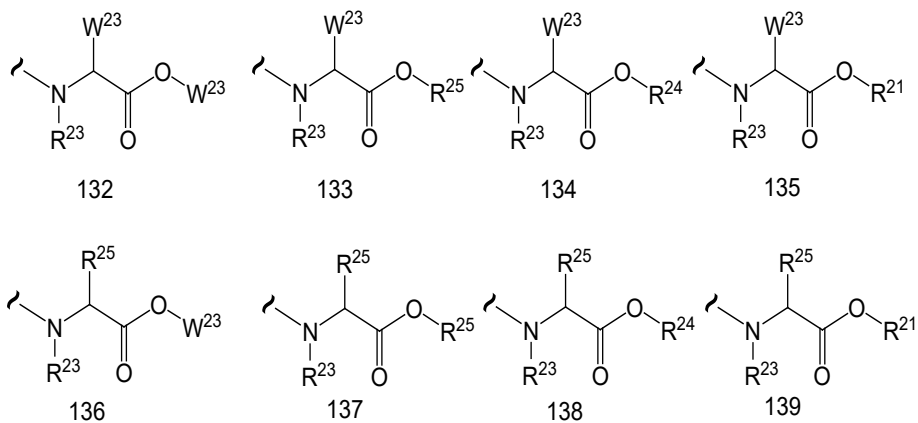
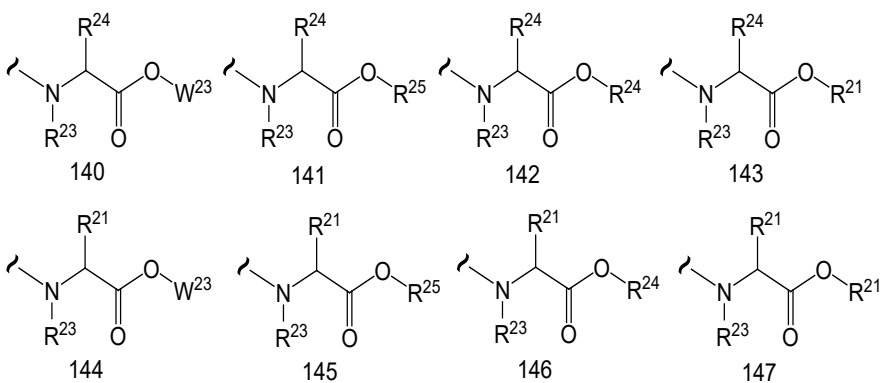
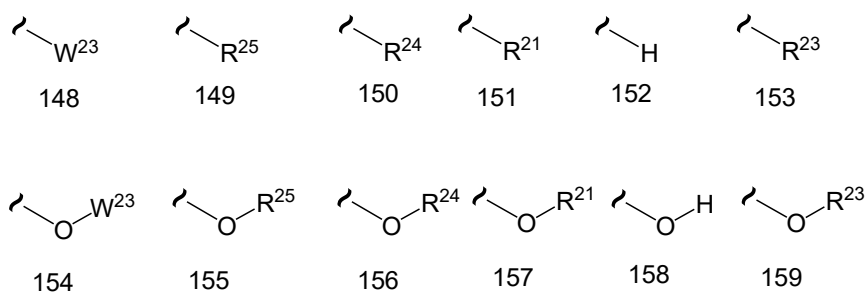
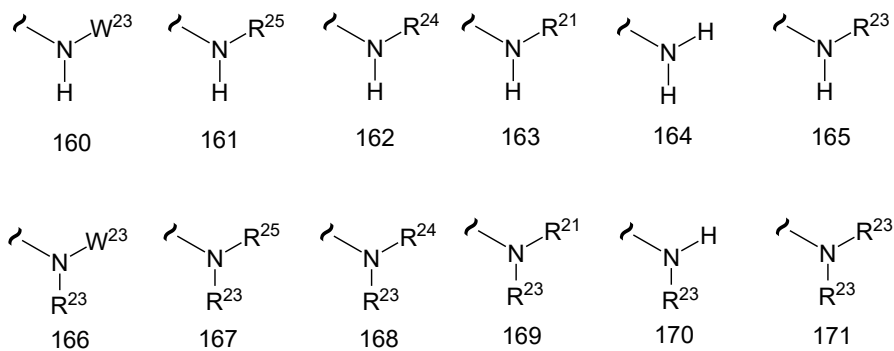
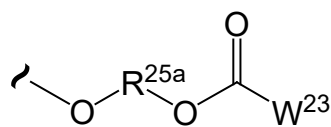
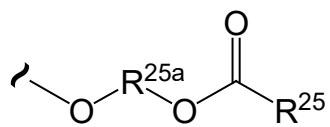
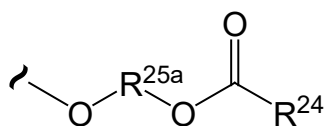
Tabela 20.23Tabela 20.24Tabela 20.25Tabela 20.26

Tabela 20.27

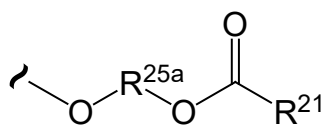
172



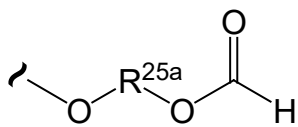
173



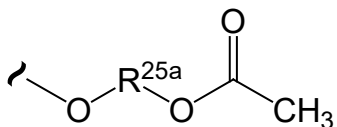
174



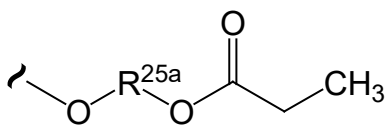
175



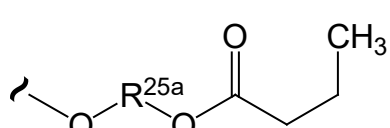
176



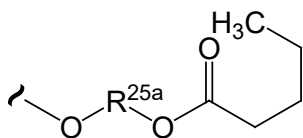
177



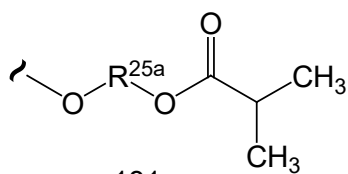
178



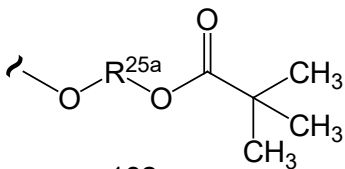
179

Tabela 20.28

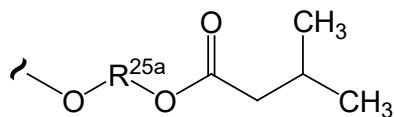
180



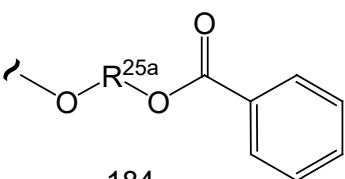
181



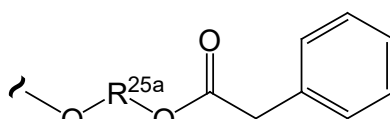
182



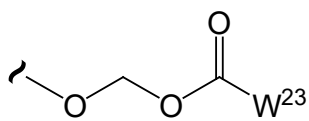
183



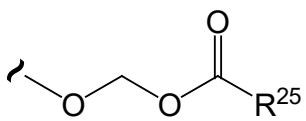
184



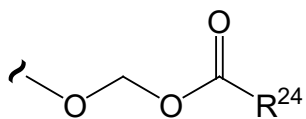
185

Tabela 20.29

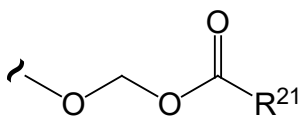
186



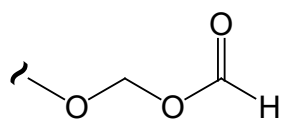
187



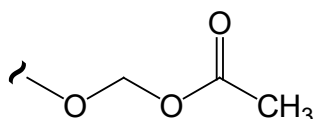
188



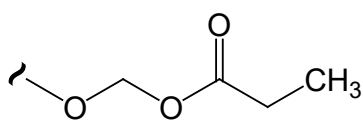
189



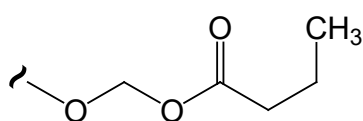
190



191



192



193

Tabela 20.30

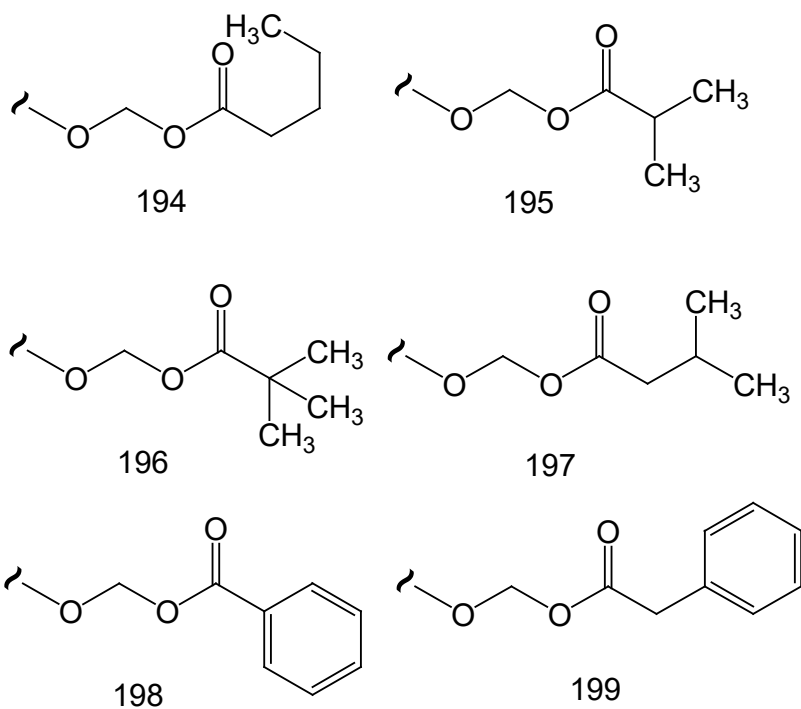
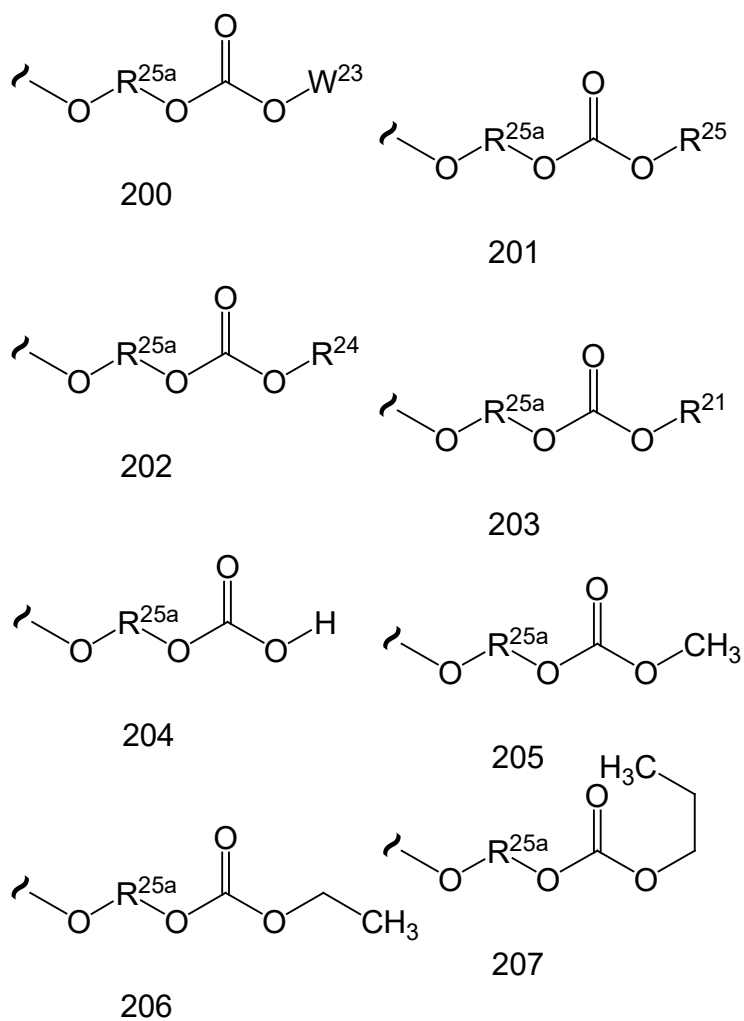
Tabela 20.31

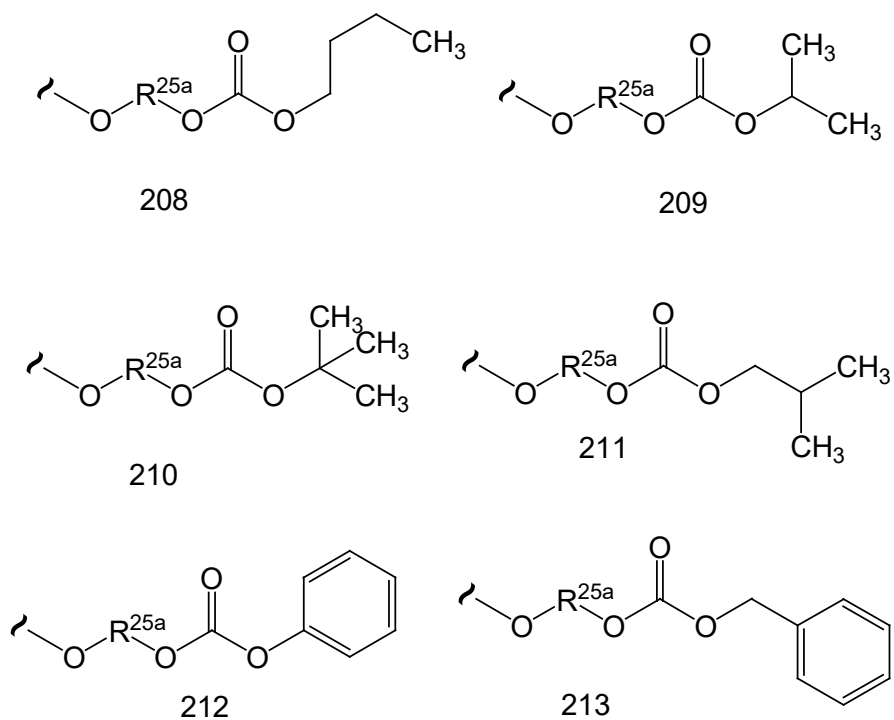
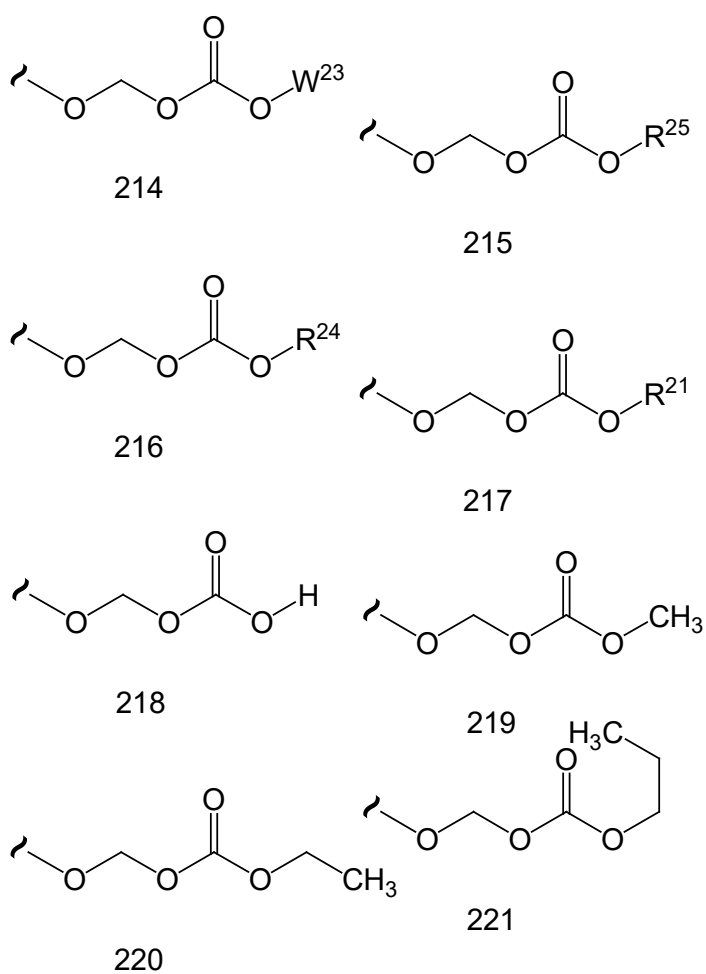
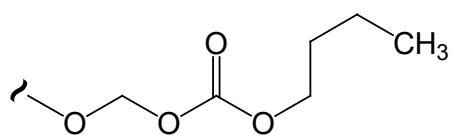
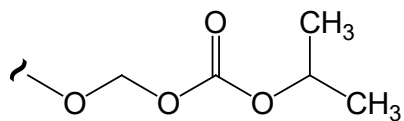
Tabela 20.32Tabela 20.33

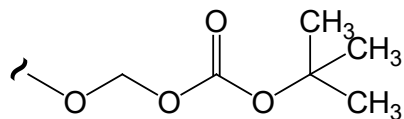
Tabela 20.34



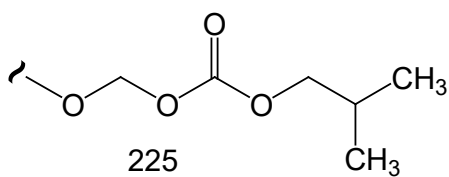
222



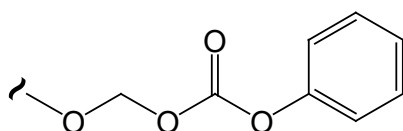
223



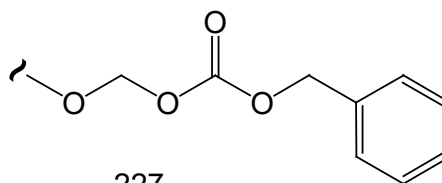
224



225

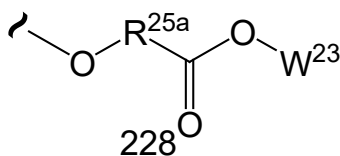


226

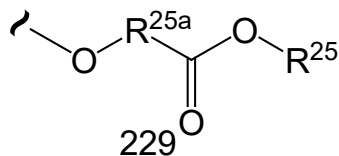


227

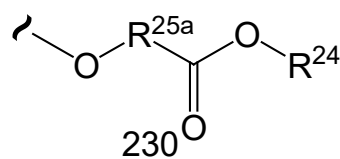
Tabela 20.35



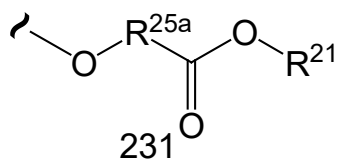
228



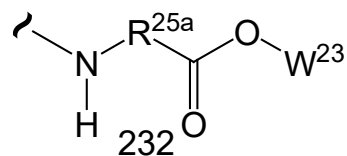
229



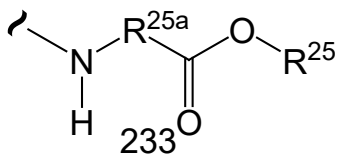
230



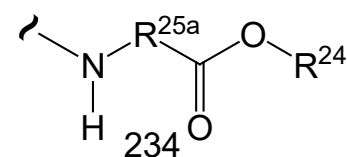
231



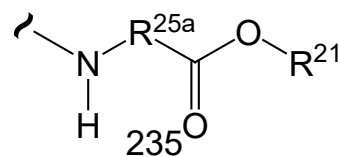
232



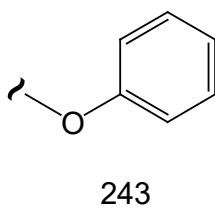
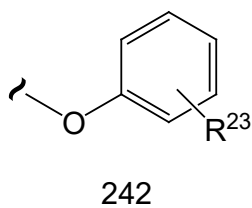
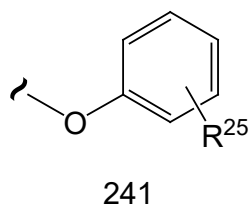
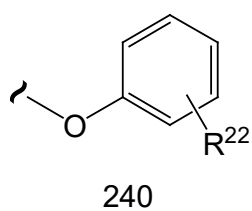
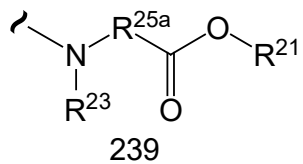
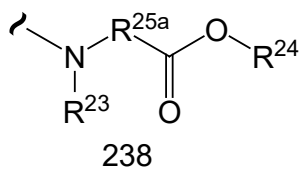
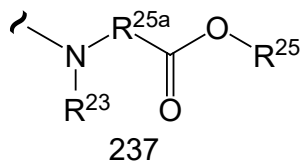
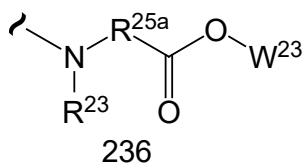
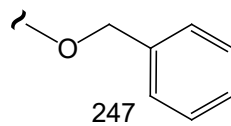
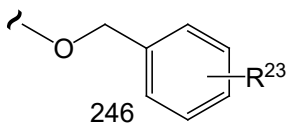
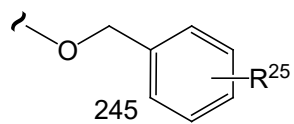
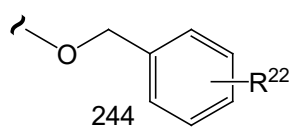
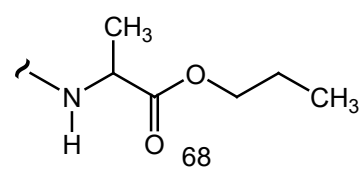
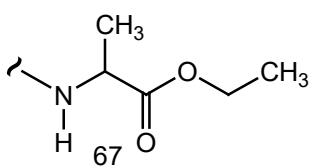
233

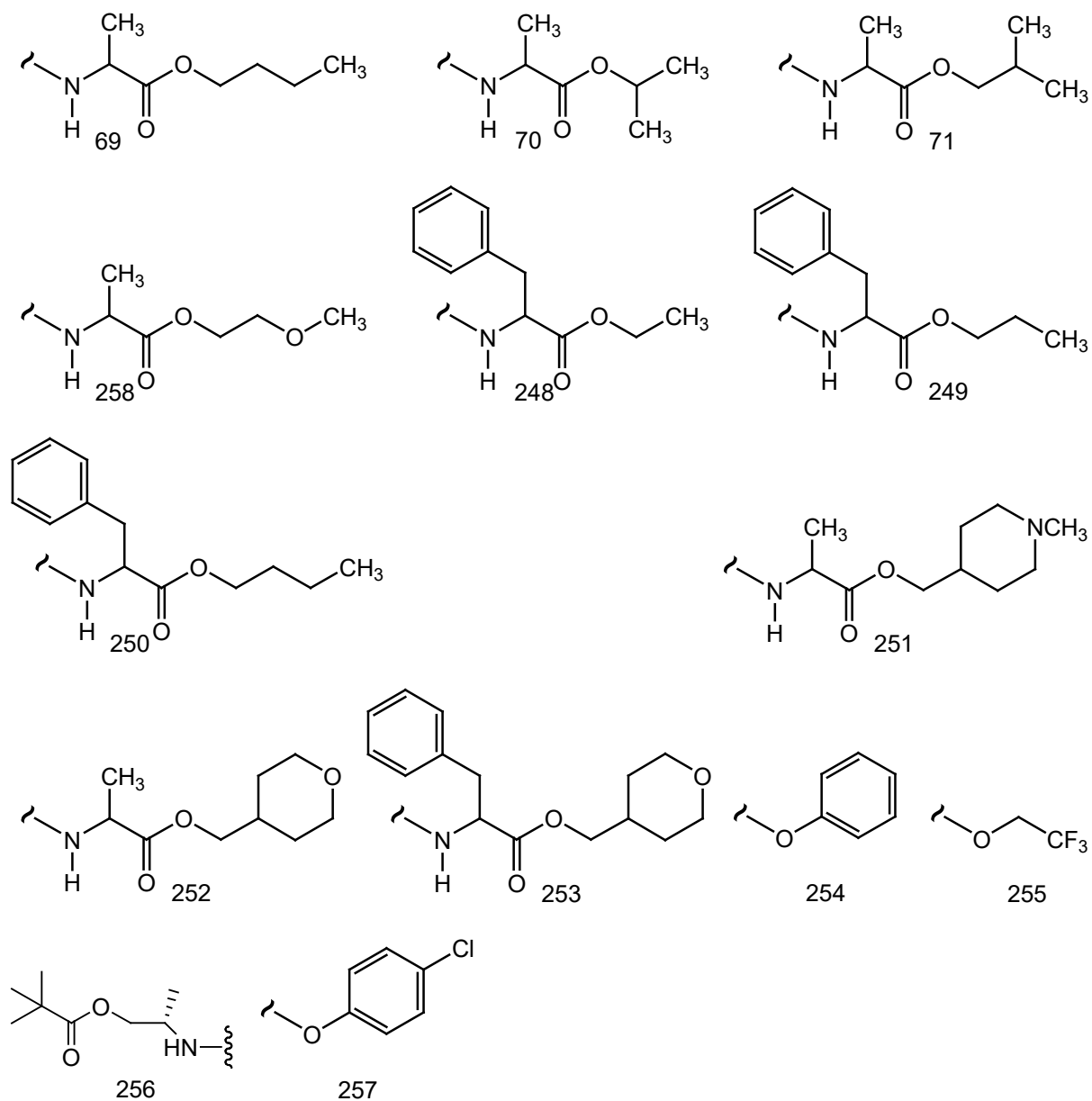


234



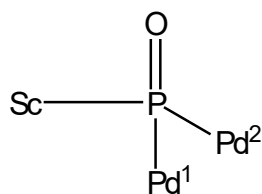
235

Tabela 20.36Tabela 20.37Tabela 30.1



Modalidades de fosfato de compostos de fórmula I-IV

[00129] A título de exemplo e não limitação, as modalidades de fosfato de fórmula I-IV podem ser representadas pela fórmula geral "MBF":

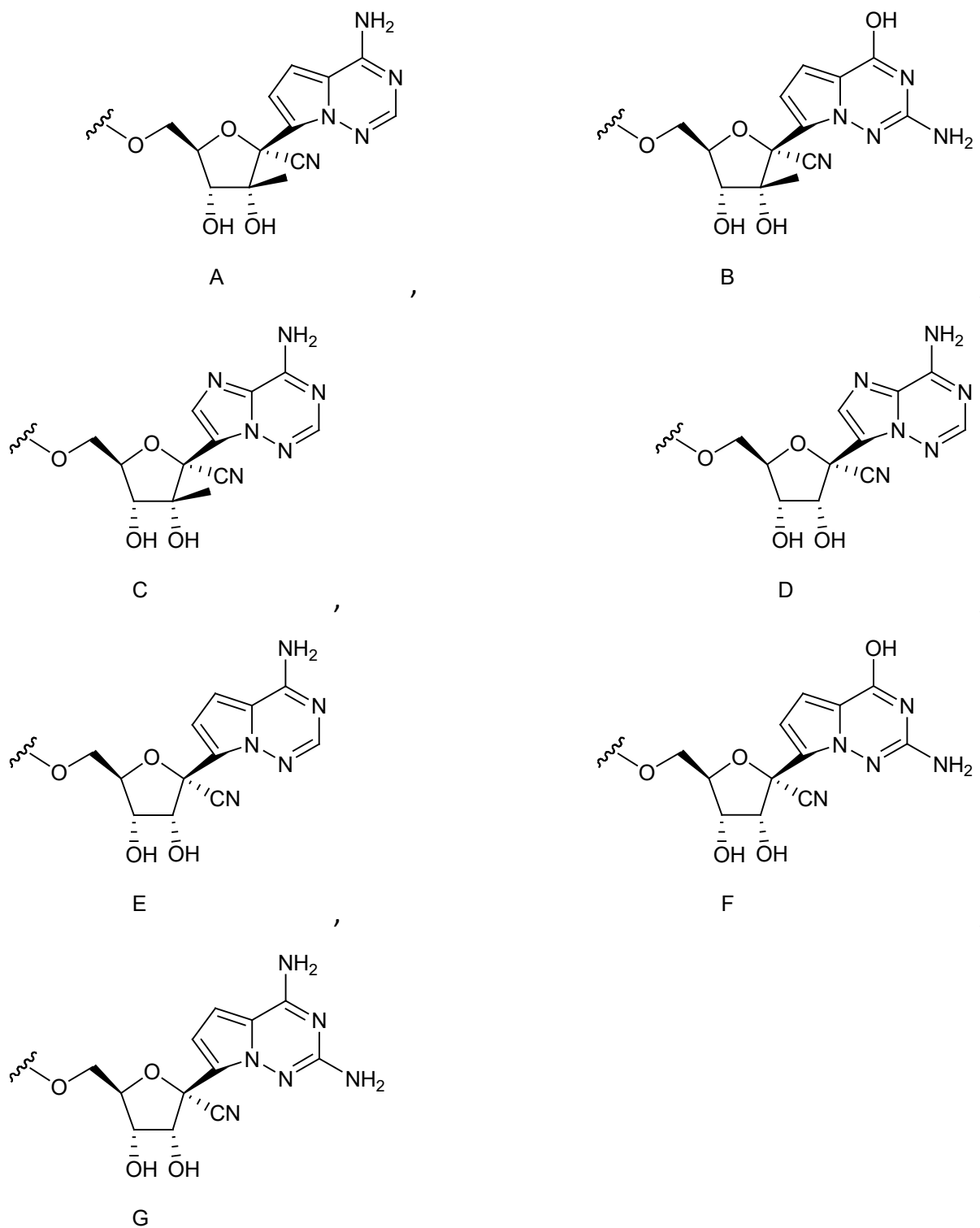


MBF

[00130] Cada modalidade de MBF é representada como um núcleo

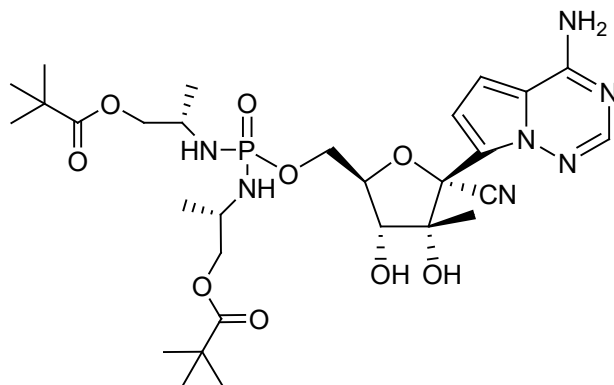
substituído (Sc). Sc é descrito nas fórmulas A-G da tabela 1.1 abaixo, em que Sc é uma fórmula genérica para um composto de fórmula I, fórmula II, ou fórmula III e o ponto de ligação a $-P(O)Pd^1Pd^2$ é indicado com uma linha ondulada.

Tabela 1.1



[00131] Combinações de “Sc” e Pd^1 e Pd^2 , independentemente

selecionadas da tabela 30.1, podem ser expressas na forma de $Sc.Pd^1.Pd^2$, onde Sc é representado pela letra respectiva A-G da tabela 1,1 e Pd^1 e Pd^2 são representados pelo número respectivo da tabela 30.1. Desse modo, A.256.256 representa o seguinte composto:



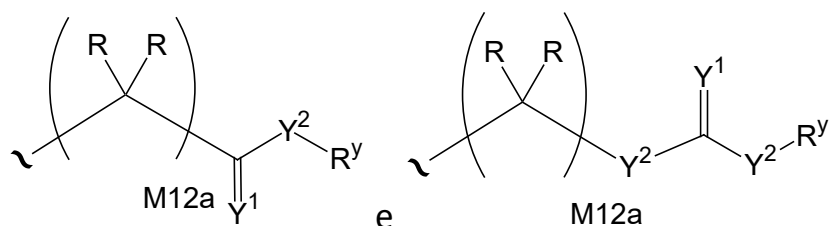
[00132] Desse modo, a tabela 7 lista muitos exemplos específicos de pró-fármacos de fosfato de fórmula I-IV.

Tabela 7: Lista de compostos de MBF

A.254.67, A.254.68, A.254.69, A.254.70, A.254.71, A.254.258, A.254.248, A.254.249, A.254.250, A.254.251, A.254.252, A.254.253, B.254.67, B.254.68, B.254.69, B.254.70, B.254.71, B.254.258, B.254.248, B.254.249, B.254.250, B.254.251, B.254.252, B.254.253, C.254.67, C.254.68, C.254.69, C.254.70, C.254.71, C.254.258, C.254.248, C.254.249, C.254.250, C.254.251, C.254.252, C.254.253, D.254.67, D.254.68, D.254.69, D.254.70, D.254.71, D.254.258, D.254.248, D.254.249, D.254.250, D.254.251, D.254.252, D.254.253, E.254.67, E.254.68, E.254.69, E.254.70, E.254.71, E.254.258, E.254.248, E.254.249, E.254.250, E.254.251, E.254.252, E.254.253, F.254.67, F.254.68, F.254.69, F.254.70, F.254.71, F.254.258, F.254.248, F.254.249, F.254.250, F.254.251, F.254.252, F.254.253, G.254.67, G.254.68, G.254.69, G.254.70, G.254.71, G.254.258, G.254.248, G.254.249, G.254.250, G.254.251, G.254.252, G.254.253, A.255.67, A.255.68, A.255.69, A.255.70, A.255.71, A.255.258, A.255.248, A.255.249, A.255.250, A.255.251, A.255.252, A.255.253, B.255.67, B.255.68,

B.255.69, B.255.70, B.255.71, B.255.258, B.255.248, B.255.249, B.255.250,
 B.255.251, B.255.252, B.255.253, C.255.67, C.255.68, C.255.69, C.255.70,
 C.255.71, C.255.258, C.255.248, C.255.249, C.255.250, C.255.251, C.255.252,
 C.255.253, D.255.67, D.255.68, D.255.69, D.255.70, D.255.71, D.255.258,
 D.255.248, D.255.249, D.255.250, D.255.251, D.255.252, D.255.253, E.255.67,
 E.255.68, E.255.69, E.255.70, E.255.71, E.255.258, E.255.248, E.255.249,
 E.255.250, E.255.251, E.255.252, E.255.253, F.255.67, F.255.68, F.255.69,
 F.255.70, F.255.71, F.255.258, F.255.248, F.255.249, F.255.250, F.255.251,
 F.255.252, F.255.253, G.255.67, G.255.68, G.255.69, G.255.70, G.255.71,
 G.255.258, G.255.248, G.255.249, G.255.250, G.255.251, G.255.252, G.255.253,
 A.67.67, A.68.68, A.69.69, A.70.70, A.71.71, A.258.258, A.248.248, A.249.249,
 A.250.250, A.251.251, A.252.252, A.253.253, B.67.67, B.68.68, B.69.69, B.70.70,
 B.71.71, B.258.258, B.248.248, B.249.249, B.250.250, B.251.251, B.252.252,
 B.253.253, C.67.67, C.68.68, C.69.69, C.70.70, C.71.71, C.258.258, C.248.248,
 C.249.249, C.250.250, C.251.251, C.252.252, C.253.253, D.67.67, D.68.68,
 D.69.69, D.70.70, D.71.71, D.258.258, D.248.248, D.249.249, D.250.250,
 D.251.251, D.252.252, D.253.253, E.67.67, E.68.68, E.69.69, E.70.70, E.71.71,
 E.258.258, E.248.248, E.249.249, E.250.250, E.251.251, E.252.252, E.253.253,
 F.67.67, F.68.68, F.69.69, F.70.70, F.71.71, F.258.258, F.248.248, F.249.249,
 F.250.250, F.251.251, F.252.252, F.253.253, G.67.67, G.68.68, G.69.69, G.70.70,
 G.71.71, G.258.258, G.248.248, G.249.249, G.250.250, G.251.251, G.252.252,
 G.253.253, A.256.257, B.256.257, C.256.257, D.256.257, E.256.257, F.256.257,
 G.256.257, A.256.254, B.256.254, C.256.254, D.256.254, E.256.254, F.256.254,
 G.256.254, A.256.250, B.256.250, C.256.250, D.256.250, E.256.250, F.256.250,
 G.256.250, A.256.69, B.256.69, C.256.69, D.256.69, E.256.69, F.256.69,
 G.256.69, A.256.71, B.256.71, C.256.71, D.256.71, E.256.71, F.256.71, G.256.71,
 A.256.255, B.256.255, C.256.255, D.256.255, E.256.255, F.256.255, G.256.255.

[00133] As modalidades de R^x incluem grupos ésteres, carbamatos, carbonatos, tioésteres, amidas, tioamidas e ureia:



[00134] Qualquer referência aos compostos da invenção descritos aqui também inclui uma referência a um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos. Os exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos da invenção incluem sais derivados de uma base apropriada, tal como um metal alcalino ou um alcalino terroso (por exemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} e Mg^{+2}), amônio e NR_4^+ (em que R é definido aqui). Os sais fisiologicamente aceitáveis de um átomo de nitrogênio ou um grupo amino incluem (a) sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácidos sulfâmico, ácido fosfórico, ácido nítrico e similares; (b) sais formados com ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glicônico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiônico, ácido lactobiônico, ácido tânico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftalenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido poligalacturônico, ácido malônico, ácido sulfossalicílico, ácido glicólico, 2-hidróxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanossulfônico, lisina, arginina, ácido glutâmico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina e similares; e (c) sais formados de ânions elementares, por exemplo, cloro, bromo, e iodo. Os sais fisiologicamente

aceitáveis de um composto de um grupo hidróxi inclui o ânion de referido composto em combinação com um cátion adequado tal como Na^+ e NR_4^+ .

[00135] Para uso terapêutico, os sais de ingredientes ativos dos compostos da invenção serão fisiologicamente aceitáveis, isto é, eles serão sais derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável. Entretanto, os sais de ácidos ou bases que não são fisiologicamente aceitáveis podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto fisiologicamente aceitável. Todos os sais, se ou não forma derivada de um ácido ou base fisiologicamente aceitável, incluem-se no escopo da presente invenção.

[00136] Finalmente, deve ser entendido que as composições aqui compreendem compostos da invenção em sua forma não ionizada, bem como zwitteriônica, e combinações com quantidades estequiométricas de água como em hidratos.

[00137] Os compostos da invenção, exemplificados pela Fórmula I-III podem ter centros quirais, por exemplo, carbono quiral ou átomos fosforosos. Os compostos da invenção, desse modo, incluem misturas racêmicas de todos os estereoisômeros, incluindo enantiômeros, diastereômeros e atropisômeros. Além disso, os compostos da invenção incluem isômeros ópticos enriquecidos ou resolvidos em qualquer ou todos os átomos quirais, assimétricos. Em outras palavras, os centros quirais evidentes das representações são referidos como os isômeros quirais ou misturas racêmicas. Tanto misturas racêmicas quanto diastereoméricas, bem como os isômeros ópticos individuais isolados ou sintetizados, substancialmente livres de seus pares anantioméricos ou diastereoméricos, estão todos incluídos no escopo da invenção. As misturas racêmicas são separadas em seus isômeros substancialmente opcionalmente puros, individuais através de técnicas bem conhecidas tal como, por exemplo, a

separação de sais diastereoméricos formados com adjuntos opcionalmente ativos, por exemplo, ácidos ou bases seguidos por conversão posterior em substâncias opcionalmente ativas. Na maioria dos exemplos, o isômero óptico opcional é sintetizado por meio de reações estereoespecíficas, começando com estereoisômero apropriado do material de partida desejado.

[00138] O termo “quiral” refere-se a moléculas que têm a propriedade de não sobreposição do par de imagem de espelho, ao mesmo tempo em que o termo “aquiral” refere-se a moléculas que são sobreponíveis sobre seu parceiro de imagem de espelho.

[00139] O termo “estereoisômeros” refere-se a compostos que têm constituição química idêntica, porém diferem com relação à disposição dos átomos ou grupos no espaço.

[00140] “Diastereômero” refere-se a um estereoisômero com dois ou mais centros de quiralidade e cujas moléculas não são imagens de espelho um do outro. Os diastereômeros têm propriedades físicas diferentes, por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, propriedades espectrais, e reatividades. As misturas de diastereômeros podem se separar sob procedimentos analíticos de alta resolução tais como eletroforese e cromatografia.

[00141] “Enantiômeros” refere-se a dois estereoisômeros de um composto que são imagens de espelho não sobreponíveis um do outro.

[00142] As definições e convenções estereoquímicas usadas aqui geralmente seguem S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; e Eliel, E. e Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muitos compostos orgânicos existem em formas opcionalmente ativas, isto é, elas têm a capacidade de girar o plano de luz polarizada plana. Na

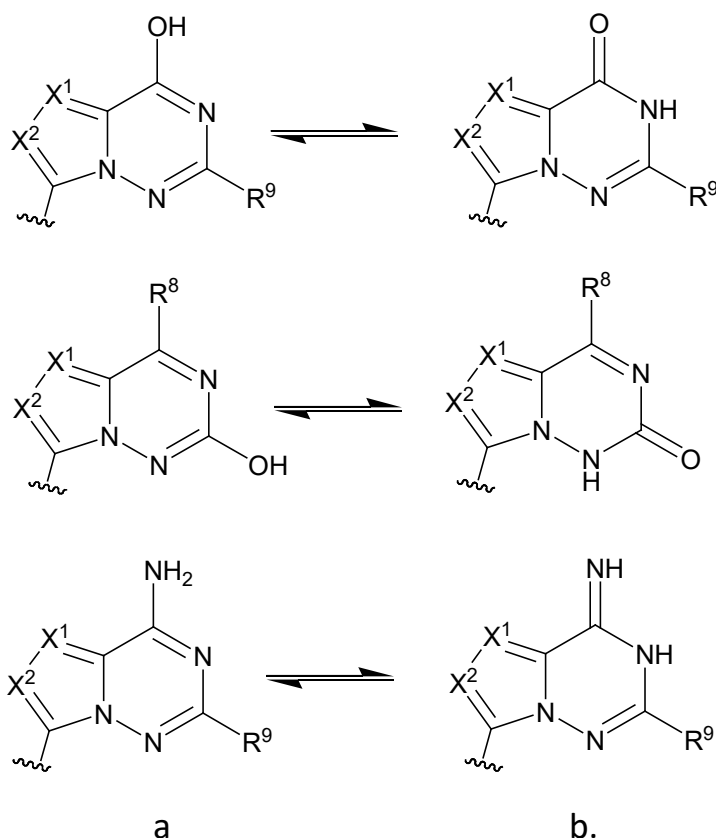
descrição de um composto opcionalmente ativo, os prefixos D e L ou R e S são usados para indicar a configuração absoluta da molécula em torno de seu centro(s) quiral(ais). Os prefixos d e l, D e L, ou (+) e (-) são empregados para indicar o sinal de rotação de luz polarizada plana pelo composto, com S, (-), ou 1 significando que o composto é levogiratório ao mesmo tempo em que um composto prefixado com R, (+), ou d é dextrógiratório. Para uma determinada estrutura química, estes estereoisômeros são idênticos exceto que eles são imagens de espelho um do outro. Um estereoisômero específico pode também ser referido como um enantiômero, e uma mistura de tais isômeros é frequentemente denominada uma mistura enantiomérica. Uma mistura de 50:50 de enantiômeros é referida como uma mistura racêmica ou um racemato, que pode ocorrer onde não houve nenhuma estereoespecificação ou estereoespecificidade em uma reação ou processo químico. Os termos "mistura racêmica" e "racemato" referem-se a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, desprovida de atividade óptica.

[00143] Quando um composto descrito aqui é substituído com mais do que um do mesmo grupo indicado, por exemplo, "R" ou "R¹", em seguida será entendido que os grupos podem ser iguais ou diferentes, isto é, cada grupo é independentemente selecionado. As linhas onduladas, ~~~~~, indicam o sítio de uniões de ligação covalente às estruturas, grupos, porções, ou átomos adjacentes.

[00144] Os compostos da invenção podem também existir como isômeros tautoméricos em certos casos. Ainda que apenas uma estrutura de ressonância deslocalizada possa ser representada, todas as formas são contempladas dentro do escopo da invenção. Por exemplo, tautômeros de eneamina podem existir para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, e tetrazol e todas as formas tautoméricas possíveis

incluem-se no escopo da invenção.

[00145] Alguém versado na técnica reconhecerá que os nucleosídeos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina, e [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina podem existir em formas tautoméricas. A título de exemplo, porém não de limitação, as estruturas (a) e (b) podem ter formas tautoméricas equivalentes como mostrado abaixo:



[00146] Todos as formas tautoméricas possíveis dos heterociclos em todas das modalidades descritas aqui incluem-se no escopo da invenção.

Métodos de inibição de HCV polimerase

[00147] Outro aspecto da invenção refere-se a métodos de inibir a atividade de HCV polimerase compreendendo a etapa de tratamento de uma amostra suspeita de conter HCV com uma composição da invenção.

[00148] As composições da invenção podem agir como inibidores de HCV polimerase, como intermediários para tais inibidores ou ter outras utilidades como descrito abaixo. Os inibidores ligar-se-ão a locais sobre a

superfície ou em um poço de HCV polimerase tendo uma geometria única para a HCV polimerase. A HCV polimerase de ligação de composições pode ligar-se com variação dos graus de reversibilidade. Aqueles compostos de ligação substancialmente irreversíveis são candidatos ideais para uso neste método da invenção. Uma vez rotuladas, as composições de ligação substancialmente irreversíveis são úteis como sondas para a detecção de HCV polimerase. Consequentemente, a invenção refere-se a métodos de detecção de HCV polimerase em uma amostra suspeita de conter HCV polimerase compreendendo as etapas de: tratar uma amostra suspeita de conter HCV polimerase com uma composição compreendendo um composto da invenção ligado a um rótulo; e observar o efeito da amostra na atividade do rótulo. Os rótulos adequados são bem conhecidos no campo de diagnósticos e incluem radicais livres estáveis, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminescentes e cromógenos. Os compostos aqui são rotulados de modo convencional usando grupos funcionais tal como hidroxila, carboxila, sulfidril ou amino.

[00149] Dentro do contexto da invenção, as amostras suspeitas de conter HCV polimerase incluem materiais naturais ou feitos pelo homem tais como organismos vivos; tecido ou cultura celular; amostras biológicas tais como amostras de material biológico (sangue, soro, urina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, amostras de tecido, e similares); amostras de laboratório; amostras de alimento, água, ou ar; amostras de bioproduto tais como extratos de células, células particularmente recombinantes sintetizando uma glicoproteína desejada; e similares. Tipicamente a amostra será suspeita de conter um organismo que produza HCV polimerase, frequentemente um organismo patogênico tal como HCV. As amostras podem estar contidas em um meio incluindo água e misturas de

solvente/água orgânicas. As amostras incluem organismos vivos tais como humanos, e materiais feitos pelo homem tais como culturas celulares.

[00150] A etapa de tratamento da invenção compreende adicionar a composição da invenção à amostra ou compreende adicionar um precursor da composição à amostra. A etapa de adição compreende qualquer método de administração como descrito acima.

[00151] Se desejado, a atividade de HCV polimerase após a aplicação da composição pode ser observada por qualquer método incluindo métodos diretos e indiretos de detectar atividade de HCV polimerase. Os métodos quantitativos, qualitativos, e semiquantitativos de determinar a atividade de HCV polimerase são todos contemplados. Tipicamente um dos métodos de análise descrito acima é aplicado, entretanto, qualquer outro método tal como observação das propriedades físicas de um organismo vivo é também aplicável.

[00152] Os organismos que contêm HCV polimerase incluem o vírus HCV. Os compostos desta invenção são úteis no tratamento ou profilaxia de infecções de HCV em animais ou no homem.

[00153] Entretanto, em compostos de análise capazes de inibir viroses da imunodeficiência humana, deve-se ter em mente que os resultados de ensaios de enzima não podem correlacionar-se com ensaios de cultura celulares. Desse modo, um ensaio com base em célula deve ser a primeira ferramenta de análise.

Análises para Inibidores de HCV.

[00154] As composições da invenção são analisadas quanto à HCV polimerase agonista de atividade inibidora por quaisquer das técnicas convencionais para avaliar a atividade de enzima. Dentro do contexto da invenção, tipicamente as composições são primeiramente analisadas quanto à inibição de HCV polimerase *in vitro* e composições mostrando atividade

inibidora são em seguida analisadas *in vivo*. As composições tendo K_i *in vitro* (constantes inibidoras) de pelo menos em seguida de cerca de 5×10^{-6} M, tipicamente menor do que cerca de 1×10^{-7} M e preferivelmente menor do que cerca de 5×10^{-8} M são preferidas para uso *in vivo*.

[00155] As análises *in vitro* úteis foram descritas em detalhe e não serão elaboradas aqui. Entretanto, os exemplos descrevem ensaios *in vitro* adequados.

Formulações Farmacêuticas

[00156] Os compostos desta invenção são formulados com veículos e excipientes convencionais, que serão selecionados de acordo com a prática ordinária. Os comprimidos conterão excipientes, deslizantes, enchimentos, aglutinantes e similares. As formulações aquosas são preparadas em forma estéril, e quando destinadas a liberação diferente de administração oral geralmente serão isotônicas. Todas as formulações opcionalmente conterão em excipientes tais como aqueles apresentados no “Handbook of Pharmaceutical Excipients” (1986). Os excipientes incluem ácido ascórbico e outros antioxidantes, agentes de quelação tal como EDTA, carboidratos tal como dextrano, hidroxialquilcelulose, hidroxialquilmetilcelulose, ácido esteárico e similares. O pH das formulações variam de cerca de 3 a cerca de 11, porém é usualmente de cerca de 7 a 10,

[00157] Ao mesmo tempo em que é possível os ingredientes ativos serem administrados sozinhos pode ser possível apresentá-los como formulações farmacêuticas. As formulações, tanto para uso veterinário quanto para humano, da invenção compreendem pelo menos um ingrediente ativo, como acima definido, juntamente com um ou mais veículos aceitáveis do mesmo e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. O(s) veículo(s) deve ser “aceitável” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da

formulação e fisiologicamente inócuos ao recipiente do mesmo.

[00158] As formulações incluem aquelas adequadas para as rotinas de administração antecedentes. As formulações podem convenientemente estar presentes em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. As técnicas e formulações geralmente são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tais métodos incluem a etapa de introduzir em associação o ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas uniformemente e intimamente introduzindo-se em associação o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e em seguida, se necessário, dando-se forma ao produto.

[00159] As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem estar presentes como unidades separadas tais como cápsulas, selos ou comprimidos cada contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente ativo pode também ser administrado como um bolo, eletuário ou pasta.

[00160] Um comprimido é feito por compressão ou modelagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos prensados podem ser preparados comprimindo-se em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, preservativo, agente ativo de superfície ou dispersante. Os comprimidos modelados podem ser feitos modelando-se em uma máquina adequada uma

mistura do ingrediente ativo pulverizado umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcados e opcionalmente são formulados para fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo a partir disto.

[00161] Para as infecções do olho ou outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como um unguento ou creme tópico contendo o ingrediente ativo(s) em uma quantidade de, por exemplo, 0,075 a 20% em peso/peso (incluindo ingrediente ativo(s) em uma faixa entre 0,1 % e 20 % em aumentos de 0,1% em peso/peso tais como 0,6 % em peso/peso, 0,7 % em peso/peso, etc.), preferivelmente 0,2 a 15 % em peso/peso e mais preferivelmente 0,5 a 10 % em peso/peso. Quando formulado em um unguento, os ingredientes ativos podem ser empregados com uma base de unguento parafínica ou uma miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com uma base de creme de óleo em água.

[00162] Se desejado, a fase aquosa da base em creme pode incluir, por exemplo, pelo menos 30 % em peso/peso de um álcool poli-hídrico, isto é, um álcool tendo dois ou mais grupos hidróxi tais como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol (incluindo PEG 400) e misturas do mesmo. As formulações tópicas podem desejavelmente incluir um composto que realça a absorção ou penetração do ingrediente ativo por meio da pele ou outras áreas afetadas. Os exemplos de tais realçadores de penetração dérmica incluem sulfóxido de dimetila e análogos relacionados.

[00163] A fase oleosa das emulsões desta invenção pode ser constituída de ingredientes conhecidos de uma maneira conhecida. Ao mesmo tempo em que a fase pode compreender meramente um emulsificante (de outra forma conhecido como um emulgente), ela desejavelmente compreende

uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo ou com tanto uma gordura quanto um óleo. Preferivelmente, um emulsificante hidrofílico é incluído juntamente com um emulsificante lipofílico que age como um estabilizante. É também preferido incluir tanto um óleo quanto uma gordura. Juntamente, o emulsificante(s) com ou sem estabilizante(s) prepara a assim chamada cera emulsificantes(s), e a cera juntamente com o óleo e a gordura prepara a assim chamada base de unguento emulsificante que forma a fase dispersa oleosa das formulações de creme.

[00164] Os emulgentes e estabilizantes de emulsão adequados para uso na formulação da invenção incluem Tween[®] 60, Span[®] 80, álcool cetoestearílico, álcool benzílico, álcool de miristílico, monoestearato de glicerila e sulfato de laurila de sódio.

[00165] A escolha de óleo ou gorduras adequados para a formulação é com base na obtenção das propriedades cosméticas desejadas. O creme deve preferivelmente ser um produto não gorduroso, de não manchamento, e lavável com consistência adequada para evitar vazamento de tubos ou outros recipientes. Alquil ésteres mono- ou dibásicos, de cadeia linear ou ramificada tais como di-isoadipato, estearato de isoacetila, propileno glicol diéster of ácidos graxos de côco, miristato de isopropila, oleato de decila, palmitato de isopropila, estearato de butila, palmitato de 2-etilexila ou uma mistura de ésteres de cadeia ramificada conhecidos como Crodamol CAP podem ser usados, os três últimos sendo ésteres preferidos. Estes podem ser usados sozinhos ou em combinação dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lipídeos de alto ponto de fusão tais como parafina mole branca e/ou parafina líquido ou outros óleos minerais são usados.

[00166] As formulações farmacêuticas de acordo com a presente invenção compreendem uma combinação de acordo com uma invenção

juntamente com um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis e opcionalmente outros agentes terapêuticos. As formulações farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem ser em qualquer forma adequada ao método pretendido de administração. Quando usadas oralmente, por exemplo, comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, xaropes ou elixires podem ser preparados. As composições destinadas ao uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido à técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes incluindo agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, com a finalidade de fornecer uma formulação apetitosa. Os comprimidos contendo o ingrediente ativo em mistura com excipiente farmacêuticamente aceitável não tóxico que são adequados para fabricação de comprimidos são aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio ou sódio, lactose, fosfato de cálcio ou sódio; agentes de granulação e desintegradores, tal como amido de milho, ou ácido algínico; agentes de ligação, tal como amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou tal. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas incluindo microencapsulamento para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, desse modo, fornecem uma ação prolongada durante um período maior. Por exemplo, um material de retardamento tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila sozinho ou com uma cera pode ser empregado.

[00167] As formulações para uso oral podem ser também apresentadas como cápsulas de gelatina duras onde o ingrediente ativo é

misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, fosfato de cálcio ou caulim, ou cápsulas de gelatina macias, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, tais como óleo de amendoim, parafina líquido ou óleo de oliva.

[00168] As suspensões aquosas da invenção contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes incluem um agente de suspensão, tais como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, alginato de sódio, polvinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia, e agentes de dispersão ou umectantes tais como um fosfatídeo de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto de condensação de um oxido de alquilenos com um ácido graxo (por exemplo, estearato de polioxietileno), um produto de condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetileno-oxicetanol), um produto de condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido graxo e um anidrido de hexitol (por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitano). A suspensão aquosa pode também conter um ou mais preservativos tais como p-hidróxi-benzoato de etila ou N-propila, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

[00169] As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo-se o ingrediente ativo em um óleo vegetal, tal como óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de côco, ou em um óleo mineral tal como parafina líquido. As suspensões orais podem conter um agente espessante, tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool acetílico. Os agentes adoçantes, tais como aqueles apresentados acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral apetitosa. Estas composições

podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

[00170] Os pós e grânulos dispersíveis da invenção adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou umectante, a um agente de suspensão, e um ou mais preservativos. Os agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles descritos acima. Os excipientes, por exemplo, agentes adoçantes, aromatizantes e corantes, podem também estar presentes.

[00171] As composições farmacêuticas da invenção podem também ser na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tais como óleo de oliva ou óleo de amendoim, um óleo mineral, tal como parafina líquida, ou uma mistura destes. Os agentes emulsificantes adequados incluem gomas de ocorrência natural, tais como goma acácia e goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, tais como lecitina de feijão de soja, ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tais como mono-oleato de sorbitano, e produtos de condensação destes ésteres parciais com óxido de etileno, tais como mono-oleato de polioxietileno sorbitano. A emulsão pode também conter agentes adoçantes e aromatizantes. Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, tais como glicerol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem também conter um demulcente, um preservativo, um agente aromatizante ou um corante.

[00172] As composições farmacêuticas da invenção podem ser na forma de uma preparação injetável estéril, tal como uma suspensão oleaginosa ou aquosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando aqueles agentes dispersantes ou umectantes e

agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução injetável estéril ou suspensão em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, tal como uma solução em 1,3-butano-diol ou preparada como um pó liofilizado. Entre veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados são água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, os óleos fixos estéreis podem convencionalmente ser empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para esta finalidade qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono-, diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tal como ácido oleico podem igualmente ser usados na preparação de injetáveis.

[00173] A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o material veículo para produzir uma forma de dosagem única variar-se-á dependendo do hospedeiro tratada e do modo particular de administração. Por exemplo, uma formulação de liberação com o tempo destinada à administração oral a humanos pode conter aproximadamente 1 a 1000 mg de material ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de material veículo que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95 % das composições totais (peso:peso). A composição farmacêutica pode ser preparada para fornecer quantidades facilmente mensuráveis para administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada à infusão intravenosa pode conter de cerca de 3 a 500 µg do ingrediente ativo por mililitro de solução com a finalidade de que a infusão de um volume adequado em uma taxa de cerca de 30 mL/hora possa ocorrer.

[00174] As formulações adequadas para administração tópica ao olho também incluem gotas de olho, em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um portado adequado, especialmente um solvente aquoso para o

ingrediente ativo. O ingrediente ativo está preferivelmente presente em tais formulações em uma concentração de 0,5 a 20 %, vantajosamente 0,5 a 10 %, e particularmente de cerca de 1,5 % em peso/peso.

[00175] As formulações adequadas para administração tópica na boca incluem pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base aromatizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tais como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e antissépticos bucais compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

[00176] As formulações para administração retal podem estar presentes como um supositório com uma base adequada compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau ou um salicilato.

[00177] As formulações adequadas para administração intrapulmonar ou nasal têm um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 0,1 a 500 microns, tais como 0,5, 1, 30, 35 etc., que é administrado por inalação rápida através das passagens nasais ou por inalação através da boca para alcançar os sacos aveolares. As formulações adequadas incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. As formulações adequadas para aerossol ou administração de pó seco podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e podem ser liberadas com outros agentes terapêuticos tais como compostos até agora usados no tratamento ou profilaxia de infecções de HCV como descrito abaixo.

[00178] As formulações adequadas para administração podem estar presentes como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas, ou formulações de *spray* contendo, além do ingrediente ativo, tais veículos como são conhecidos na técnica como apropriado.

[00179] As formulações adequadas para administração parenteral

incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes.

[00180] As formulações são apresentadas em recipientes de dose única ou múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos selados, e podem ser armazenadas em uma condição de congelamento (liofilizadas) requerendo apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeção, imediatamente antes do uso. As soluções e suspensões de injeção extemporâneas são preparadas de pós, grânulos e comprimidos estéreis da espécie anteriormente descrita. As formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose diária ou uma unidade de subdose diária, como aqui acima relacionado, ou uma fração apropriada da mesma, do ingrediente ativo.

[00181] Deve-se entender que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações desta invenção podem incluir outros agentes convencionais na técnica levando em consideração o tipo de formulação em questão, por exemplo, aquelas adequadas para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

[00182] A invenção também fornece composições veterinárias compreendendo pelo menos um ingrediente ativo como acima definido juntamente com um veículo veterinário do mesmo.

[00183] Os veículos veterinários são materiais úteis para o propósito de administração da composição e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos que são de outro modo inertes ou aceitáveis na técnica veterinária e são compatíveis com o ingrediente ativo. Estas composições veterinárias podem ser administradas oralmente, parenteralmente ou por qualquer outra

rotina desejada.

[00184] Os compostos da invenção são usados para fornecer formulações farmacêuticas de liberação controlada contendo como ingrediente ativo um ou mais compostos da invenção ("formulações de liberação controlada") em que a liberação do ingrediente ativo é controlada ou regulada para permitir menos frequência de dosagem ou para melhorar o perfil de toxicidade ou farmacocinético de um determinado ingrediente ativo.

[00185] A dose eficaz de ingrediente ativo depende pelo menos da natureza da condição sendo tratada, toxicidade, se o composto que estiver sendo usado profilaticamente (doses inferiores) ou contra uma infecção viral ativa, do método de liberação, e da formulação farmacêutica, e será determinada pelo clínico usando estudos de aumento progressivo de dose. Pode ser esperado que seja de cerca de 0,0001 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia; tipicamente, de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia; mais tipicamente, de cerca de 0,1 a cerca de 5 mg/kg de peso corporal por dia; mais tipicamente, de cerca de .05 a cerca de 0,5 mg/kg de peso corporal por dia. Por exemplo, a dose candidata diária para um ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferivelmente entre 5 mg e 500 mg, e pode assumir a forma de doses únicas ou múltiplas.

Rotinas de administração

[00186] Um ou mais compostos da invenção (aqui referidos como os ingredientes ativos) são administrados por qualquer rotina apropriada para a condição a ser tratada. Rotinas adequadas incluem oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal e parenteral (incluindo subcutâneas, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural), e similares. Será apreciado que a rotina preferida pode variar, por exemplo, com a

condição do receptor. Uma vantagem dos compostos desta invenção é que eles são oralmente biodisponíveis e podem ser dosados oralmente.

Terapia de Combinação

[00187] As composições da invenção são também usadas em combinação com outros ingredientes ativos. Preferivelmente, os outros ingredientes ou agentes terapêuticos ativos são interferons, análogos de ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de NS5a, inibidores de alfa-glicosidase 1, inibidores de ciclofilina, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídeos de HCV e outros fármacos para tratar HCV.

[00188] Combinações dos compostos de fórmula I-III são tipicamente selecionados com base na condição a ser tratada, interações de ingredientes e propriedades de fármaco da combinação. Por exemplo, quando tratando uma infecção (por exemplo, HCV), as composições da invenção são combinadas com outros agentes terapêuticos ativos (tais como aqueles descritos aqui).

[00189] Agentes ou ingredientes terapêuticos ativos adequados que podem ser combinados com os compostos de fórmula I-III podem incluir interferons, por exemplo, rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a peguilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta peguilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, rIFN-beta, infergen + actimune, IFN-ômega com DUROS, e albuferon; análogos de ribavirina, por exemplo, rebetol, copegus, VX-497, e viramidina (taribavirina); inibidores de NS5a, por exemplo, A-831, A-689 e BMS-790052; inibidores de NS5b polimerase, por exemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, e XTL-2125; inibidores de NS3 protease, por exemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, e BILN-2065; inibidores de alfa-glicosidase 1, por exemplo, MX-3253 (celgosivir) e

UT-231B; hepatoprotetores, por exemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, e LB-84451; inibidores não nucleosídeos de HCV, por exemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, e derivados de fenilalanina; e outros fármacos para tratar HCV, por exemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, e NIM811.

[00190] Todavia, em outra modalidade, o presente pedido descreve composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal, solvato, e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00191] De acordo com a presente invenção, o agente terapêutico usado em combinação com o composto da presente invenção pode ser qualquer agente tendo um efeito terapêutico quando usado em combinação com o composto da presente invenção. For exemplo, o agente terapêutico usado em combinação com o composto da presente invenção pode ser interferons, análogos de ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de NS5a, inibidores de alfa-glicosidase 1, inibidores de ciclofilina, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídeos de HCV e outros fármacos para tratar HCV.

[00192] Em outra modalidade, o presente pedido fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal, solvato, e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado do grupo consistindo em rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a

peguilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta peguilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, rIFN-beta, infergen + actimune, IFN-ômega com DUROS, albuferon, rebetol, copegus, VX-497, viramidina (taribavirin), A-831, A-689, NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, e BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, e LB-84451, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, e derivados de fenilalanina, zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, e NIM811 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00193] Todavia, em outra modalidade, o presente pedido fornece um agente farmacêutico de combinação compreendendo:

a) uma primeira composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal, solvato, ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

b) uma segunda composição farmacêutica compreendendo pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado do grupo consistindo em compostos inibidores de HIV protease, inibidores de HIV não nucleosídeos de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, interferons, análogos de ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de NS5a, inibidores de alfa-glicosidase 1, inibidores de

ciclofilina, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídeos de HCV e outros fármacos para tratar HCV, e combinações dos mesmos.

[00194] Combinações dos compostos de fórmula I-III e agentes terapêuticos ativos adicionais podem ser selecionados para tratar pacientes infectados com HCV e outras condições tais como infecções de HIV. Consequentemente, os compostos de fórmula I-III podem ser combinados com um ou mais compostos úteis no tratamento de HIV, por exemplo, compostos inibidores de HIV protease, inibidores de HIV não nucleosídeos de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, interferons, análogos de ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de NS5a, inibidores de alfa-glicosidase 1, inibidores de ciclofilina, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídeos de HCV e outros fármacos para tratar HCV.

[00195] Mais especificamente, um ou mais compostos da presente invenção podem ser combinados com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em 1) inibidores de HIV protease, por exemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, e GW640385X, DG17, PPL-100, 2) um inibidor de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, por exemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, e TMC-120, TMC-278 (rilpivirine), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) um inibidor de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, por exemplo,

zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxila, fosalvudina tidoxila, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) um inibidor de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, por exemplo, tenofovir, fumarato de disoproxila tenofovir + emtricitabina, fumarato de disoproxila de tenofovir + emtricitabina + efavirenz, e adefovir, 5) um inibidor de HIV integrase, por exemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, e L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) um inibidor de gp41, por exemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, e REP 9, 7) a CXCR4 in-ibitor, por exemplo, AMD-070, 8) um inibidor de entrada, por exemplo, SP01A, TNX-355, 9) um inibidor de gp120, por exemplo, BMS-488043 e BlockAide/CR, 10) um inibidor de G6PD e NADH-oxidase, por exemplo, imunitina, 10) um inibidor de CCR5, por exemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, e Maraviroc, 11) um interferon, por exemplo, rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a peguilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta peguilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, rIFN-beta, infergen + actimune, IFN-ômega com DUROS, e albuferon, 12) análogos de ribavirina, por exemplo, rebetol, copegus, VX-497, e viramidina (taribavirin) 13) inibidores de NS5a, por exemplo, A-831,

A-689 e BMS-790052, 14) inibidores de NS5b polimerase, por exemplo, NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, e XTL-2125, 15) inibidores de NS3 protease, por exemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, e BILN-2065, 16) inibidores de alfa-glicosidase 1, por exemplo, MX-3253 (celgosivir) e UT-231B, 17) hepatoprotetores, por exemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, e LB-84451, 18), inibidores não nucleosídeos de HCV, por exemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, e derivados de fenilalanina, 19) outros fármacos para tratar HCV, por exemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, e NIM811, 19) realçadores farmacocinéticos, por exemplo, BAS-100 e SPI452, 20) inibidores de RNase H, por exemplo, ODN-93 e ODN-112, 21) outros agentes anti-HIV, por exemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolina, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, e PA-1050040,

[00196] É também possível combinar qualquer composto da invenção com um ou mais outros agentes terapêuticos ativos em uma forma de dosagem unitária para administração simultânea ou sequencial a um paciente. A terapia de combinação pode ser administrada como um regime simultâneo ou sequencial. Quando administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações.

[00197] A coadministração de um composto da invenção com um ou mais outros agentes terapêuticos ativos geralmente refere-se à administração simultânea ou sequencial de um composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos, tal que as quantidades terapeuticamente eficazes do

composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos ativos estão ambos presentes no corpo do paciente.

[00198] A coadministração inclui a administração de dosagens unitárias dos compostos da invenção antes ou após a administração de dosagens unitárias de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos, por exemplo, a administração dos compostos da invenção em segundos, minutos, ou horas da administração de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos. Por exemplo, a dose unitária de um composto da invenção pode ser administrada primeiro, seguido em segundos ou minutos pela administração de uma dose unitária de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos. Alternativamente, uma dose unitária de um ou mais outros agentes terapêuticos pode ser administrada primeiro, seguido pela administração de uma dose unitária de um composto da invenção em segundos ou minutos. Em alguns casos, pode ser desejável administrar uma dose unitária de um composto da invenção primeiro, seguido, após um período de horas (por exemplo, 1 a 12 horas), pela administração de uma dose unitária de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos. Em outros casos, pode ser desejável administrar uma dose unitária de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos primeiro, seguido, após um período de horas (por exemplo, 1 a 12 horas), pela administração de uma dose unitária de um composto da invenção.

[00199] A terapia de combinação pode fornecer “sinergia” e “sinérgico”, isto é, o efeito obtido quando os ingredientes ativos são usados juntos é maior do que a soma dos efeitos que resulta do uso dos compostos separadamente. Um efeito sinérgico pode ser alcançado quando os ingredientes ativos são: (1) coformulados e administrados ou liberados simultaneamente em uma formulação combinada; (2) liberados por alternância ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por algum outro regime.

Quando liberado em terapia de alternância, um efeito sinérgico pode ser alcançado quando os compostos são administrados ou liberados sequencialmente, por exemplo, em comprimidos separados, pílulas ou cápsulas, ou por diferentes injeções em seringas separadas. Em geral, durante a terapia de alternância, uma dosagem eficaz de cada ingrediente ativo é administrada sequencialmente, isto é, serialmente, ao passo que em terapia de combinação, dosagens eficazes de dois ou mais ingredientes ativos são administradas juntas. Um efeito antiviral sinérgico denota um efeito antiviral que é maior do que os efeitos puramente aditivos preditos dos compostos individuais da combinação.

[00200] Em todavia ainda outra modalidade, o presente pedido provê métodos de inibição da HCV polimerase em uma célula, compreendendo: contatar uma célula infectada com HCV com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I-III, ou um sal, solvato, e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, pelo qual a HCV polimerase é inibida.

[00201] Todavia, em ainda outra modalidade, o presente pedido provê métodos de inibição da HCV polimerase em uma célula, compreendendo: contatar uma célula infectada com HCV com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I-III, ou um sal, solvato, e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico ativo adicional, pelo qual a HCV polimerase é inibida.

[00202] Todavia, em ainda outra modalidade, o presente pedido provê métodos de inibição da HCV polimerase em uma célula, compreendendo: contatar uma célula infectada com HCV com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I-III, ou um sal, solvato, e/ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico ativo adicional selecionado do grupo consistindo em interferons, análogos de

ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de NS5a, inibidores de alfa-glicosidase 1, inibidores de ciclofilina, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídeos de HCV e outros fármacos para tratar HCV.

[00203] Todavia, em ainda outra modalidade, o presente pedido provê métodos de tratar HCV em um paciente, compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I-III, ou um sal, solvato, e/ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00204] Todavia, em ainda outra modalidade, o presente pedido provê métodos de tratar HCV em um paciente, compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I-III, ou um sal, solvato, e/ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico ativo adicional, pelo qual a HCV polimerase é inibida.

[00205] Todavia, em ainda outra modalidade, o presente pedido provê métodos de tratar HCV em um paciente, compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I-III, ou um sal, solvato, e/ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico ativo adicional selecionado do grupo consistindo em interferons, análogos de ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de NS5a, inibidores de alfa-glicosidase 1, inibidores de ciclofilina, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídeos de HCV e outros fármacos para tratar HCV.

[00206] Todavia, em ainda outra modalidade, o presente pedido provê o uso de um composto da presente invenção, ou um sal, solvato, e/ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento para o tratamento uma infecção de HCV em um paciente.

Metabólitos dos compostos da invenção

[00207] Incluem-se também no escopo desta invenção os produtos metabólicos *in vivo* dos compostos descritos aqui, na medida em que tais produtos são novos e não óbvios durante a técnica anterior. Tais produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, esterificação e similares do composto administrado, primeiramente devido a processos enzimáticos. Consequentemente, a invenção inclui novos e não óbvios compostos produzidos por um processo que compreende contatar um composto desta invenção com um mamífero durante um período suficiente de tempo para produzir um produto metabólico do mesmo. Tais produtos tipicamente são identificados preparando-se um composto radiorrotulado (por exemplo, ^{14}C ou ^3H) da invenção, administrando-o parenteralmente em uma dose detectável (por exemplo, maior do que cerca de 0,5 mg/kg) a um animal tal como rato, camundongo, cobaia, macaco, ou ao homem, permitindo tempo suficiente para a ocorrência do metabolismo (tipicamente cerca de 30 segundos a 30 horas) e isolando seus produtos de conversão a partir da urina, sangue ou outras amostras biológicas. Estes produtos são facilmente isolados, visto que eles são rotulados (outros são isolados pelo uso de anticorpos capazes de ligar epítopos sobreviventes no metabólito). As estruturas de metabólito são determinadas de modo convencional, por exemplo, por análise de MS ou RMN. Em general, a análise de metabólitos é feita da mesma maneira que os estudos de metabolismo de fármaco convencional bem conhecido por aqueles versados na técnica. Os produtos de conversão, contanto que eles não sejam de outro modo encontrados *in vivo*, são úteis em ensaios diagnósticos para dosagem terapêutica dos compostos da invenção mesmo se eles não possuírem nenhuma atividade inibitória da HCV polimerase deles.

[00208] Receitas e Métodos para determinar a estabilidade de compostos em secreções gastrointestinais substitutas são conhecidos. Os

compostos são definidos aqui como estáveis no trato gastrointestinal onde menos do que cerca de 50 moles percentuais dos grupos protegidos são desprotegidos em juco intestinal substituto ou gástrico na incubação durante 1 hora a 37°C. Simplesmente por que os compostos são estáveis ao trato gastrointestinal não significa que eles não podem ser hidrolisados *in vivo*. Os pró-fármacos da invenção tipicamente serão estáveis no sistema digestivo, porém podem ser substancialmente hidrolisados para o fármaco origem no lúmen digestivo, fígado ou outro órgão metabólico, ou dentro das células em general.

Exemplos

[00209] Certas abreviações e acrônimos são usados na descrição dos detalhes experimentais. Embora a maioria desses fosse entendido por aqueles versados na técnica, tabela 1 contém uma lista de muitas destas abreviações e acrônimos.

Tabela 1. Lista de abreviações e acrônimos.

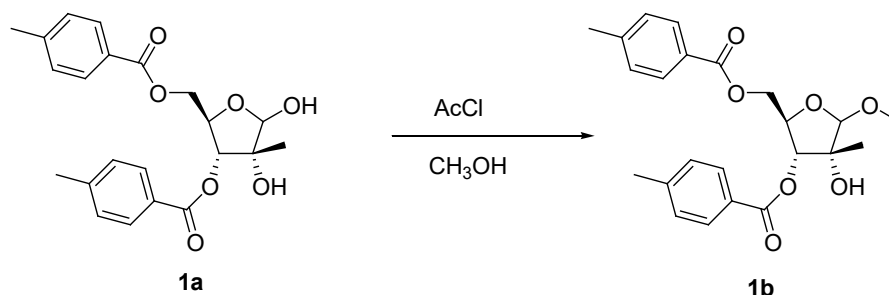
Abreviação	Significado
Ac ₂ O	anidrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrila)
Bn	benzila
BnBr	benzilbrometo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloreto de benzoíla
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

Abreviação	Significado
DBU	1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5
DCA	dicloroacetamida
DCC	Diciclo-hexilcarbodi-imida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloreto de dimetoxitritila
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritila
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etila
ESI	Ionização por eletrospray
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
LDA	Di-isopropilamida de lítio
LRMS	espectro de massa de baixa resolução
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrila
MeOH	metanol
MMTC	Cloreto de monometoxitritila
m/z ou m/e	Relação de massa para carga
MH ⁺	Massa positiva 1

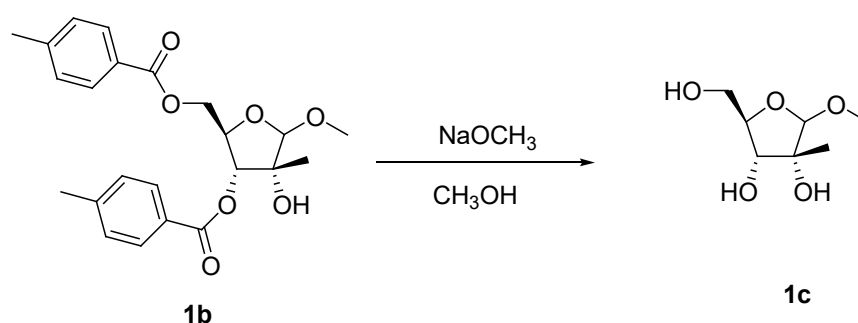
Abreviação	Significado
MH ⁻	Massa negativa 1
MsOH	ácido metanossulfônico
MS ou ms	Espectro de massa
NBS	N-bromosuccinimida
rt ou R.t.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutilamônio
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	iodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributylamina
TBAP	pirofosfato de tributilamônio
TBSCI	cloreto de t-butildimetilsilila
TEAB	Bicarbonato de triethylamônio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC ou tlc	cromatografia de camada fina
Tr	trifenilmetila
Tol	4-metilbenzoíla
δ	partes por milhão ajustantes de tetrametilsilano

Preparação de compostos

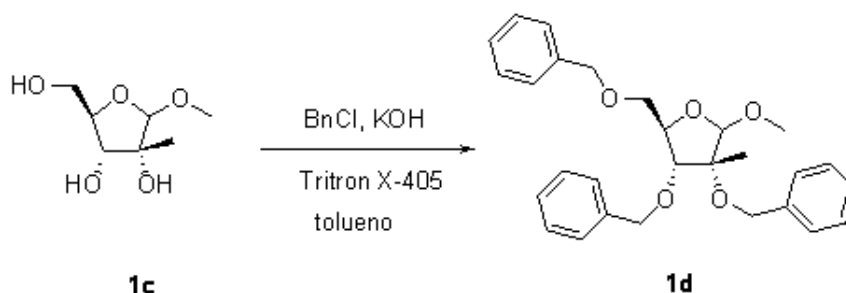
Composto 1a-1f



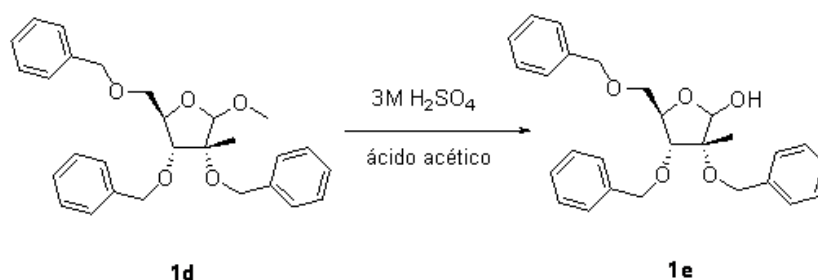
[00210] A uma solução de **1a** (22,0 g, 54,9 mmols, preparada de acordo com os procedimentos descritos em *J.O.C.*, **2004**, 6257) em metanol (300 mL) foi adicionado gota a gota cloreto de acetila (22 mL) a 0°C usando um funil de gotejamento durante um período de 30 min. e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi concentrada, novamente dissolvida em acetato de etila (400 mL), lavada com NaOH a 2 N resfriado, e concentrada até a secura, produzindo o éter de metila bruto **1b** como um óleo. MS = 437,2 (M + Na⁺).



[00211] A uma solução de **1b** (obtida a partir da etapa anterior) em metanol (300 mL) foi adicionada solução de metóxido de sódio a 0,5 M em metanol (20 mL, 10 mmols), e agitada durante 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi extinguida com solução de HCl a 4,0 N em dioxano (2,5 mL, 10 mmols). A mistura foi em seguida concentrada, produzindo o **1c** bruto. MS = 201,0 (M + Na⁺).

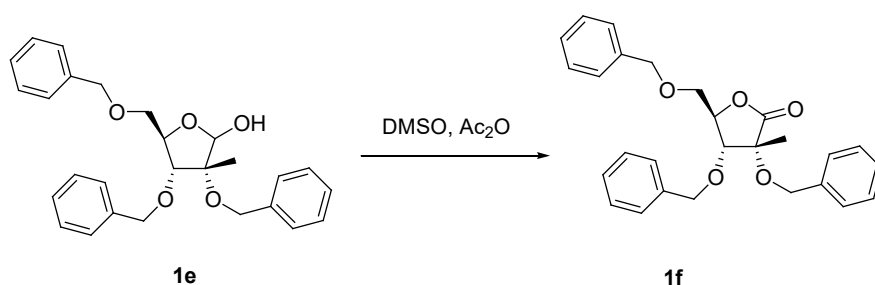


[00212] Uma mistura de **1c** (obtida a partir da etapa anterior), Tritron X-405 (70% em água, 6,0 g), 50% de KOH (em água, 85 g) em tolueno (500 mL) foi aquecida ao refluxo com uma armadilha Dean-Stark conectada. Após 1 hora coletando ~25 mL de água, cloreto de benzila (33 g, 260 mmols) foi adicionado e continuado ao refluxo com agitação durante 16 horas. A mistura foi em seguida resfriada e dividida entre acetato de etila (400 mL) e água (300 mL). A camada orgânica foi lavada com água (300 mL), e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (~20% de EtOAc/hexanos), fornecendo o éter de metila **1d** como um óleo (22,0 g, 89% em três etapas). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,3 (m, 15H), 4,5 - 4,9 (m, 7H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).



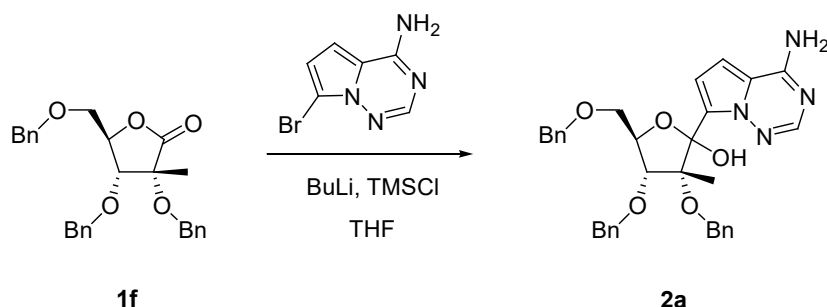
[00213] A uma solução de **1d** (22,0 g, 49,0 mmols) em ácido acético (110 mL) foi adicionado ácido sulfúrico a ~3 M (preparado misturando 4,8 g de ácido sulfúrico concentrado com 24 mL de água) e agitado a 70°C durante 8 horas. A mistura foi concentrada para um volume de ~20 mL, e dividida entre acetato de etila e NaOH a 2 N resfriado. A camada de acetato de etila foi concentrada, e purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel (~35% de

EtOAc / hexanos), fornecendo **1e** como um óleo (17,0 g, 80%). MS = 457,2 (M + Na⁺).



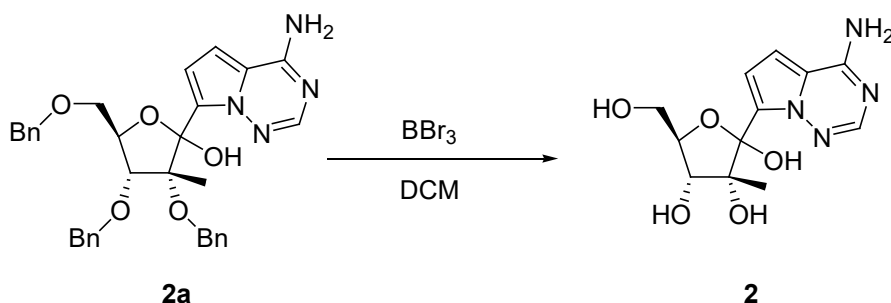
[00214] A uma solução de **1e** (45 g, 104 mmols) em DMSO (135 mL) foi adicionado gota a gota anidrido acético (90 mL, 815 mmols) em temperatura ambiente sob argônio. A mistura foi agitada durante 16 horas em temperatura ambiente, e em seguida vertida em gelo-água (1 L) ao mesmo tempo que agitando. Após gelo ser completamente derretido (~30 min), acetato de etila (~500 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi separada. Este processo de extração foi repetido três vezes (3x500 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (~20% de EtOAc =/hexanos), fornecendo **1f** como um óleo (39 g, 88%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,3 (m, 15H), 4,4 - 4,8 (m, 7H), 4,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 2,4, 11,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 5,4, 11,4 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H).

Composto 2



[00215] A um frasco de base redonda purgado com argônio seco (100 mL) foram adicionados 7-bromo-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (234 mg, 1,10 mmol) (preparado de acordo com WO2007056170) e THF anidro (1,5

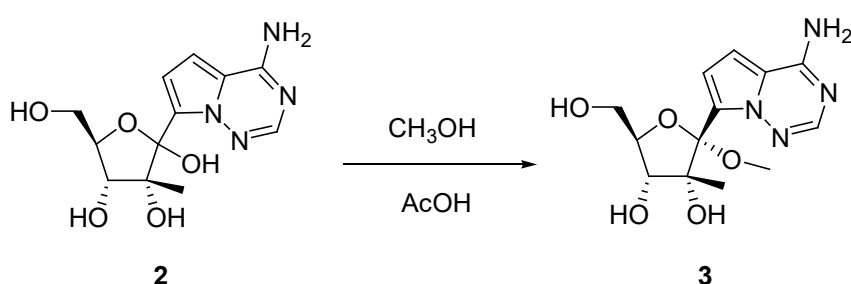
mL). TMSCl (276 μ L, 2,2 mmols) foi em seguida adicionado e a mistura reacional agitada durante 2 horas. O frasco foi colocado em um banho de acetona/gelo seco ($\sim -78^{\circ}\text{C}$) e BuLi (2,5 mL, 4,0 mmols, 1,6M em hexanos) foi adicionado gota a gota. Após 1 hora, uma solução de **1f** (432,5 mg, 1,0 mmol) em THF foi resfriada para 0°C e em seguida adicionada ao frasco reacional gota a gota. Após 1 hora de agitação a -78°C , o frasco foi aquecido para 0°C e NH_4Cl sat. (5 mL) foi adicionado para extinguir a reação. Os orgânicos foram extraídos usando EtOAc (3 x 10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas usando MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado usando cromatografia rápida (hexanos/EtOAc). 560 mg (99 %) de **2a** foram isolados como uma mistura de dois anômeros. LC/MS = 567,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (m, 1H), 7,27 (m, 15H), 7,01 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,66 (m, 8H), 4,40 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 1,62 (s, 2'- CH_3 de um anômero), 1,18 (s, 2'- CH_3 do outro anômero).



[00216] A um frasco de base redonda purgado com argônio seco (50 mL) foram adicionados composto **2a** (185 mg, 0,33 mmol) e diclorometano anidro (10 mL). O frasco foi colocado em um banho de acetona/gelo seco ($\sim -78^{\circ}\text{C}$) e a solução agitada durante 10 minutos. BBr_3 (0,25 mL, 0,25 mmol, 1,0 M em DCM) foi em seguida adicionado e a reação continuada agitar a -78°C até o completo desaparecimento do material de partida. Após 1 hora, uma solução de piridina (2 mL) em MeOH (10 mL) foi adicionada e o frasco foi aquecido para a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o

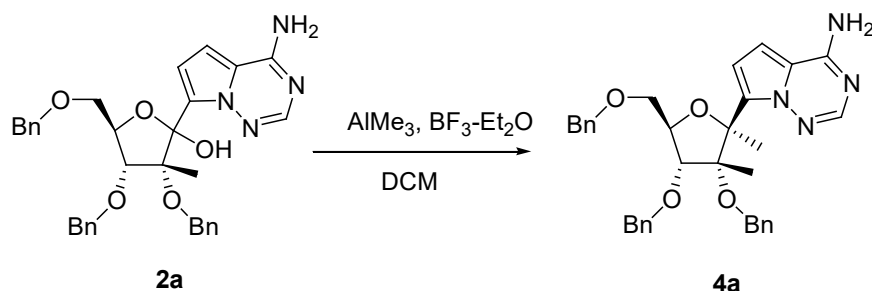
material bruto foi novamente dissolvido em MeOH. Após este processo ser repetido mais duas vezes, o material bruto foi em seguida dissolvido em água e purificado usando um sistema de HPLC preparatório Gilson (acetonitrila / H₂O). 49 mg (50%) de composto **2** foram isolados como uma mistura isomérica. LC/MS = 297,1 (M + H⁺). ¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,68 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 1,30 (s, 2'-CH₃), 0,80 (s, 2'-CH₃).

Composto 3

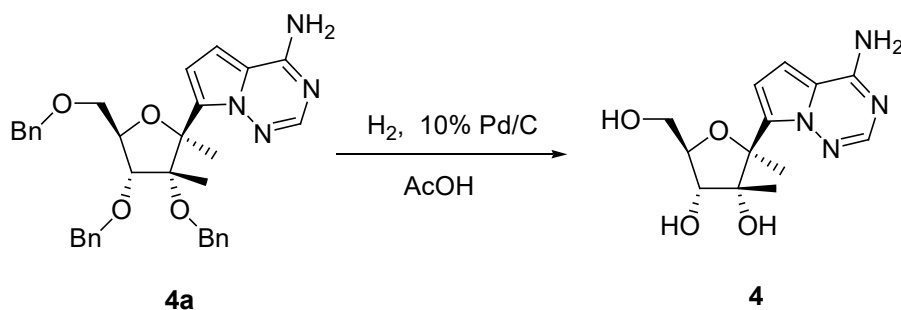


[00217] A um frasco de base redonda purgado com argônio seco (100 mL) foram adicionados composto **2** (12 mg, 0,04 mmol) (**2**) e MeOH anidro (5 mL). Ácido acético (5 mL) foi em seguida adicionado e a reação agitada durante a noite em temperatura ambiente. NaHCO₃ saturado foi adicionado para neutralizar a mistura reacional e o material bruto foi purificado usando um sistema de HPLC preparatório Gilson (acetonitrila-H₂O). 2 mg (16%) do composto material desejado **3** foram isolados. LC/MS = 311,2 (M + H⁺). ¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,71 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,62 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 0,76 (s, 3H). O outro alfa-isômero foi também isolado; ¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,65 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,77 (dd, 1H), 3,59 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Composto 4



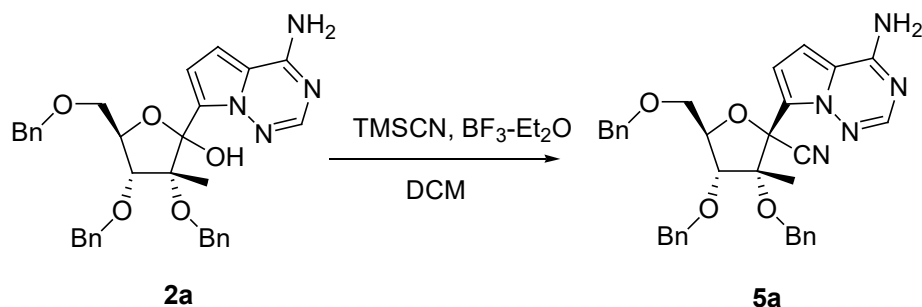
[00218] A um frasco de base redonda purgado com argônio seco (50 mL) foram adicionados composto **2a** (220 mg, 0,39 mmol) e diclorometano anidro (10 mL). O frasco foi colocado em um banho de acetona/gelo seco ($\sim -78^\circ\text{C}$) e a solução agitada durante 10 minutos. $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0,10 mL) foi adicionado gota a gota e a reação agitada durante 10 minutos. AlMe_3 (0,58 mL, 1,16 mmol, 2,0 M em tolueno) foi em seguida adicionado. Após alguns minutos, o banho de acetona/gelo seco foi removido e a mistura reacional aquecida para a temperatura ambiente durante 4 horas. Uma solução de piridina (2mL) em MeOH (10 mL) foi adicionada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado usando cromatografia rápida (hexanos/EtOAc). 164 mg (74 %) do material desejado **4a** foram isolados. LC/MS = 565,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (s, 1H), 7,32 (m, 15H), 7,02 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,62 (m, 8H), 4,21 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).



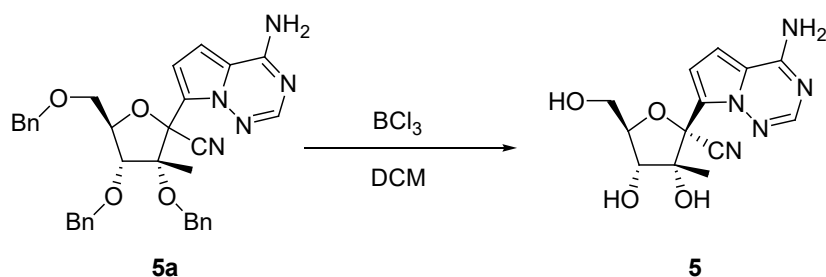
[00219] A um frasco de base redonda purgado com argônio seco (50 mL) foram adicionados composto **4a** (164 mg, 0,29 mmol) e ácido acético glacial (10 mL). Pd/C (100 mg, 10% por peso) foi em seguida adicionado e o frasco foi equipado com um balão contendo gás de hidrogênio. O frasco foi

purgado duas vezes para garantir que todo o argônio fosse substituído com hidrogênio. A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi em seguida neutralizada usando NaHCO_3 e filtrada para remover o catalisador. O material bruto foi purificado usando um sistema de HPLC preparatório Gilson (acetonitrila/ H_2O). 6 mg (7 %) do composto material desejado **4** foram isolados. LC/MS = 295,1 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,66 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Composto 5

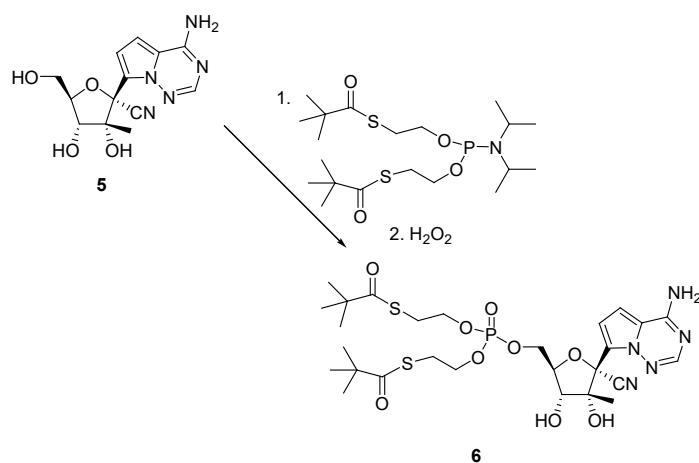


[00220] A uma solução de composto **2a** (1 g, 1,77 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C foi adicionado TMSCN (1,4 mL, 10,5 mmols) e $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 mL, 8,1 mmols). A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 0,5 h, em seguida em temperatura ambiente durante mais 0,5 h. A reação foi extinguida com NaHCO_3 a 0°C , e diluída com $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluído com $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ -hexanos (1:1 a 2:1), para fornecer o composto desejado **5a** (620 mg, 61%) como uma mistura isomérica. MS = 576,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).



[00221] A uma solução de composto **5a** (150 mg, 0,26 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) a -78°C foi adicionado BCl_3 (2 mL, 1M em CH_2Cl_2). A mistura reacional foi agitada a -78°C durante 1 h. A reação foi extinguida a -78°C por adição gota a gota de TEA (2 mL) e MeOH (5 mL). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente, evaporada, e coevaporada com MeOH diversas vezes. O resíduo foi tratado com NaHCO_3 (1 g em 10 mL H_2O), concentrado e purificado por HPLC para fornecer o produto desejado composto **5** (48 mg, 60%). ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,74 (s 1H), 6,76 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 0,84 (s, 3H). MS = 305,9 ($\text{M} + \text{H}^+$). O outro alfa-anômero foi também obtido (9 mg, 11%): ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,70 (s 1H), 6,8 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6,7 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 1,6 (s, 3H). MS = 306,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Composto 6

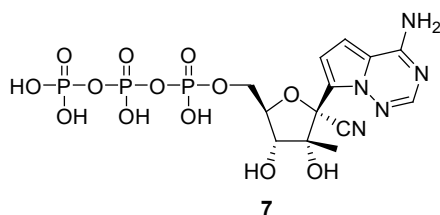


[00222] A uma solução de composto **5** (30 mg, 0,098 mmol) e 1H-tetrazol (30 mg, 0,43 mmol) em CH_3CN anidro (1 mL) a 0°C foi adicionado éster de S-(2-{di-isopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etóxi]-fosfanilóxi}-etil) de ácido 2,2-dimetil-tiopropiônico (90 mg, 0,2 mmol) (descritos em *J. Med. Chem.*, **1995**, 3941). A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 1 h, em seguida H_2O_2 (30%, 80 μL) foi adicionado e agitado durante 0,5 h a 0°C . A reação foi extinguida com tiosulfato de sódio (1 M, 1 mL) e NaHCO_3 , diluído

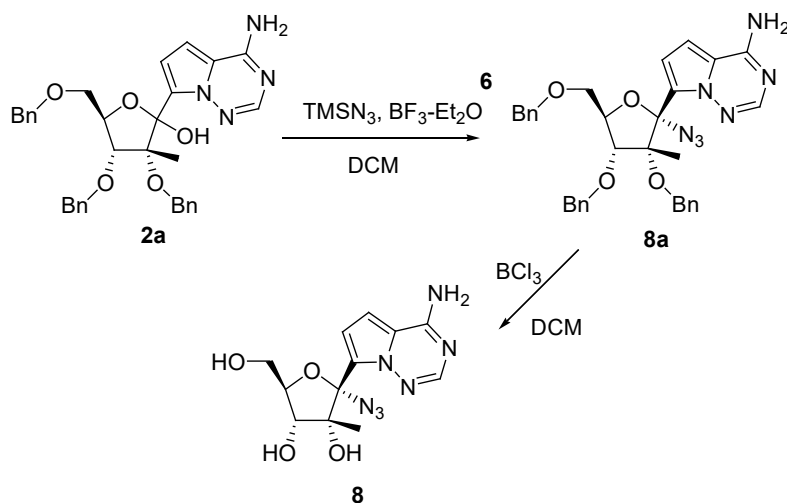
com $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC para fornecer o composto desejado **6** (28 mg, 42%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,0 (brs, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,1 (m, 4H), 4,0 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,15 (m, 4H), 1,24 (s, 18H), 0,99 (s, 3H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ -1,825. MS = 673,9 ($\text{M} + \text{H}^+$), 672,1 ($\text{M} - \text{H}^-$).

Procedimento geral para preparação de um trifosfato de nucleosídeo:

[00223] A um frasco em forma de pera (5-15 mL) é carregado com um nucleosídeo (~20 mg). Fosfato de trimetila (0,5-1,0 mL) é adicionado. A solução é resfriada com banho de gelo-água. POCl_3 (40-45 mg) é adicionado e agitado a 0°C até a reação ser completada (1 a 4 horas; um progresso da reação é monitorado por HPLC de permuta de íon; amostras analíticas são preparadas tomando ~3 μL da mistura reacional e diluindo-os com $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ a 1,0 M (30-50 μL)). Uma solução de pirofosfato- Bu_3N (250 mg) e Bu_3N (90-105 mg) em acetonitrila ou DMF (1-1,5 mL) é em seguida adicionada. A mistura é agitada a 0°C durante 0,3 a 2,5 h, e em seguida a reação é extinguida com $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ a 1,0 M (~5 mL). A mistura resultante é agitada durante mais 0,5-1 h ao mesmo tempo em que aquecendo para a temperatura ambiente. A mistura é concentrada até a secura, novamente dissolvida em água (4 mL), e purificada por HPLC de permuta de íon. As frações contendo o produto desejado são concentradas até a secura, dissolvidas em água (~5 mL), concentradas até a secura, e novamente dissolvidas em água (~5 mL). NaHCO_3 (30-50 mg) é adicionado e concentrado até a secura. O resíduo é dissolvido em água e concentrado até a secura novamente. Este processo é repetido 2-5 vezes. O resíduo é em seguida submetido a purificação de HPLC C-18, fornecendo o produto desejado como um sal de sódio.

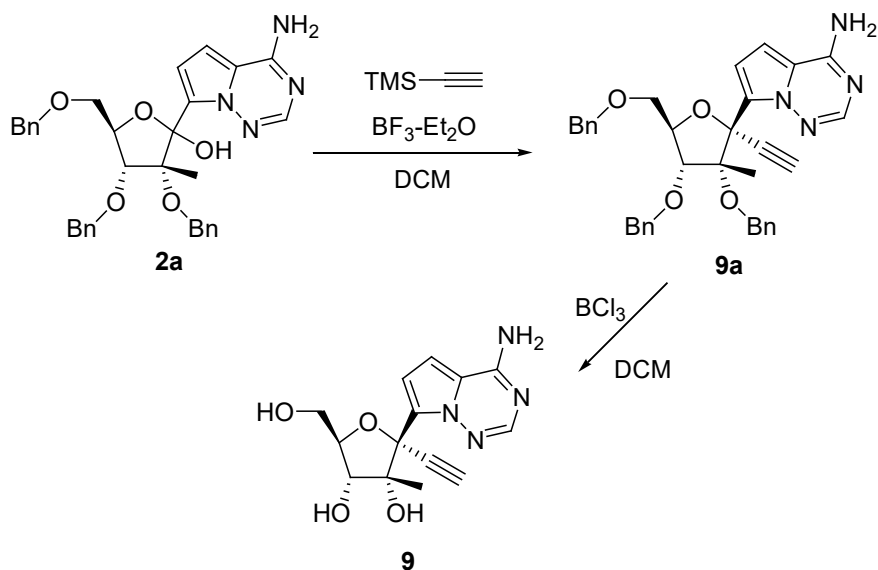
Composto 7

[00224] O **composto 7** foi preparado pelo método geral usando o composto **5** como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,76 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,25 (m, 3H), 4,0 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 0,92 (s, 3H). ^{31}P RMN (300 MHz, D_2O): δ -5,6, -10,7, -21,4. MS = 545,8 ($\text{M} + \text{H}^+$), 544,0 ($\text{M} - \text{H}^-$).

Composto 8

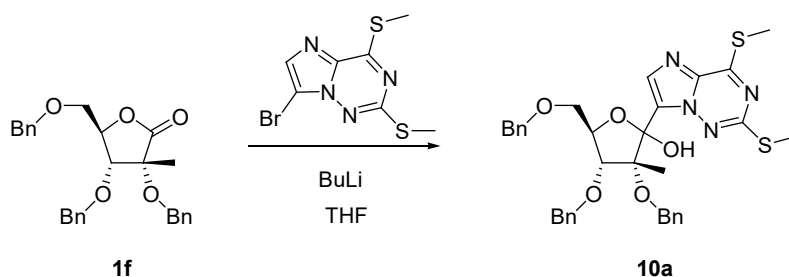
[00225] O **composto 8** pode ser obtido de **2a** em uma maneira similar àquela descrita em preparação do composto **5**, exceto usando TMSN_3 em lugar de TMSCN .

Composto 9

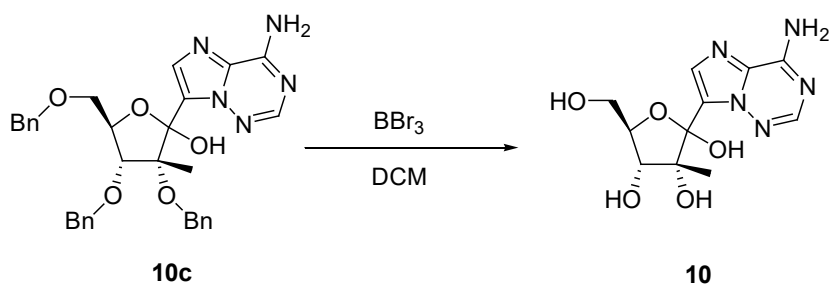


[00226] O **composto 9** pode ser obtido de **2a** em uma maneira similar àquela descrita em preparação do composto **5**, exceto usando TMS-acetileno em lugar de TMSCN.

Composto 10

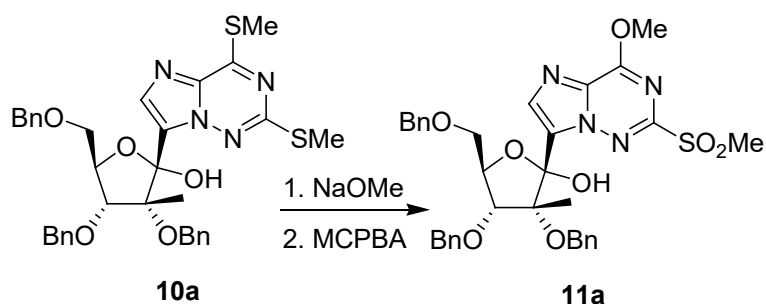


[00227] A uma suspensão de 7-bromo-2,4-bis-metilsulfanil-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada de acordo com WO2008116064, 600 mg, 2,06 mmol) em THF anidro (6 mL) foi adicionado gota a gota BuLi (1,6 M em hexanos, 1,75 mL, 2,81 mmols) a -78°C. A suspensão tornou-se solução marrom avermelhada após 5 min, e em seguida **1f** em THF (0,6 mL) foi adicionado gota a gota à mistura. A mistura foi em seguida deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após 30 min, NH₄Cl saturado foi adicionado para extinguir a reação. A mistura foi diluída com acetato de etila; a camada orgânica foi lavada com salmoura e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (~40% de EtOAc / hexanos),

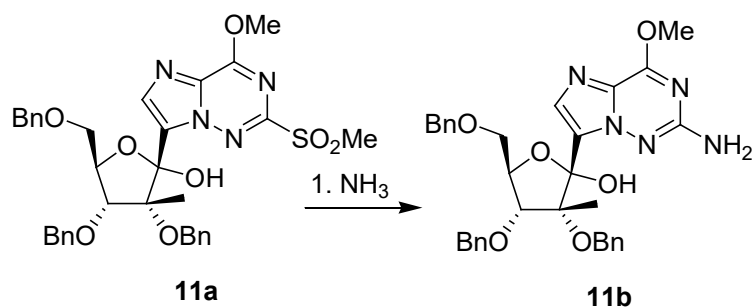


[00230] O **composto 10c** pode ser tratado com BBr_3 em uma maneira similar àquela descrita em preparação do composto **2** para fornecer o composto **10**.

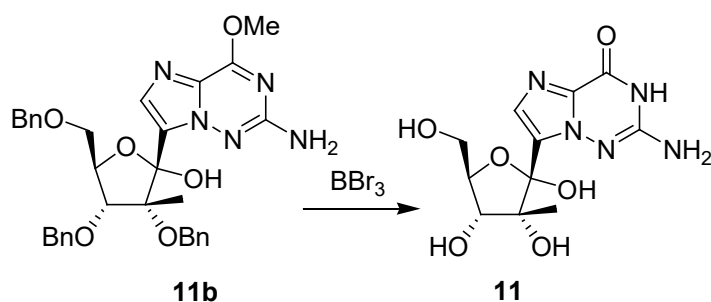
Composto 11



[00231] **10a** é tratado com cerca de um a dez equivalentes mol de um sal de metal de alcáli de metanol em um solvente adequado tal como dioxano para cerca de uma a 48 horas. A mistura pode também, ser aquecida de cerca de 60 a cerca de 110°C em cerca de uma a 24 horas até a conclusão da reação. A mistura é neutralizada com um ácido forte e os intermediários são isolados por extração e cromatografia. Os intermediários são dissolvidos em DCM e tratados com cerca de dois a cerca de quatro equivalentes mol de MCPBA durante cerca de uma a cerca de 24 horas. A mistura é tratada com NaHCO_3 saturada e a solução é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com NaHCO_3 saturada e salmoura e secada sobre MgSO_4 . O solvente é removido em vácuo e a mistura é purificada por cromatografia para fornecer **11a**.

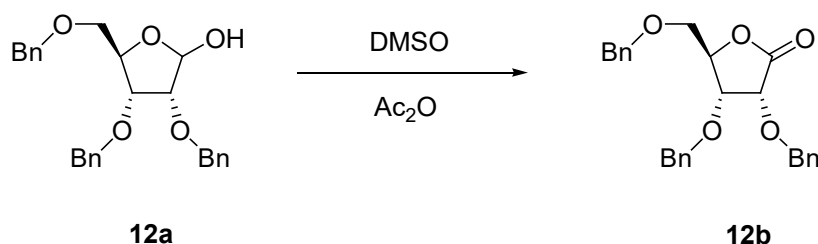


[00232] Uma solução de **11a** em um solvente adequado tal como metanol ou THF é tratado com cerca de cinco a dez equivalentes mol de NH₃ em metanol ou THF. A reação é seguida por TLC. Após cerca de uma a 48 horas, o solvente é evaporado e **11b** são isolados por cromatografia. Alternativamente, a mistura de **11a** e NH₃ é aquecida em um tubo de vidro selado ou bomba Parr para cerca de 60 a cerca de 120°C durante cerca de uma a cerca de 48 horas e subsequentemente isolada da mesma maneira como descrito.

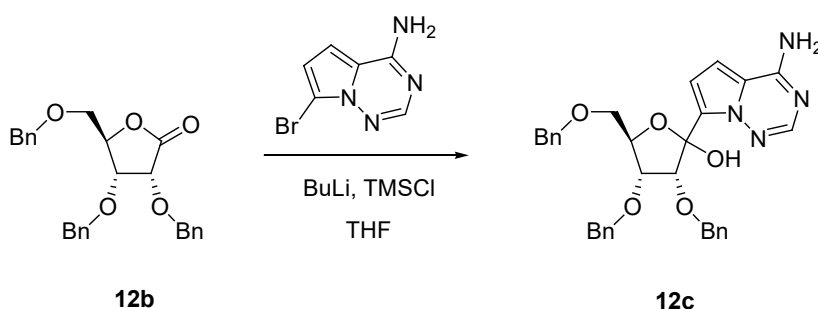


[00233] **11b** em DCM é resfriada para cerca de -78°C e tratada com cerca de quatro a 10 equivalentes mol de BBr_3 durante cerca de uma a cerca de 24 horas. A mistura é tratada com cerca de 4:1 de MeOH–piridina e a solução foi aquecida para a temperatura ambiente. O solvente é removido em vácuo e a mistura é tratada com NH_4OH concentrada seguida por remoção de solvente ($\times 3$). A mistura é purificada por HPLC de fase reversa para fornecer **11**.

Composto 12

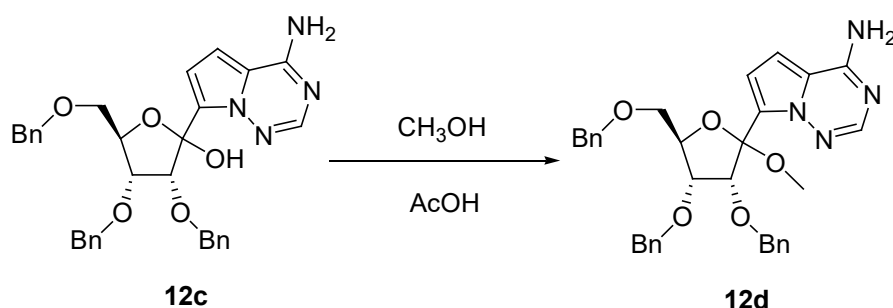


[00234] O composto **12a** (preparada de acordo com *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4605; 10,0 g, 23,8 mmols) foi dissolvido em DMSO anidro (30 mL) e colocado sob nitrogênio. Anidrido acético (20 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 48 h em temperatura ambiente. Quando a reação foi completada por LC/MS, ela foi vertida em 500 mL de água gelada e agitada durante 20 min. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água (3 x 200 mL). As camadas aquosas foram descartadas e o orgânico foi secado sobre MgSO₄ anidro e evaporado até a secura. O resíduo foi apreendido em DCM e carregado em uma coluna de sílica-gel. O produto final **12b** foi purificado por eluição com 25% de EtOAc / hexanos; 96% de rendimento. ¹H-RMN (CD₃CN): δ 3,63-3,75 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 4,50-4,57 (m, 3H), 4,65 (s, 3H), 4,69-4,80 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (m, 13H).

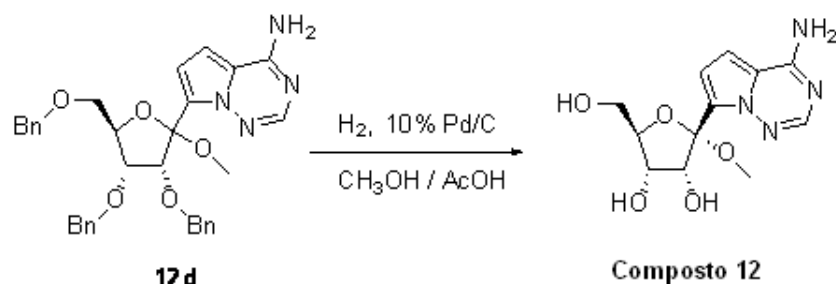


[00235] 7-Bromo-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (preparada de acordo com WO2007056170, 0,5 g, 2,4 mmols) foi suspensa em THF anidro (10 mL). Sob nitrogênio com agitação, TMSCl (0,668 mL, 5,28 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 20 min. em temperatura ambiente. A reação foi em seguida resfriada para -78°C e uma solução de BuLi (6,0 mL, 1,6 N em

hexanos) foi adicionada lentamente. A reação foi agitada durante 10 minutos a -78°C e em seguida a lactona **12b** foi adicionado por meio de seringa. Quando a reação foi completada por LC/MS, ácido acético foi adicionado para extinguir. Solventes foram removidos por evaporação rotatória e o resíduo foi apreendido em uma mistura de 50:50 diclorometano / água (100 mL). A camada orgânica foi coletada e lavada com 50 mL adicionais de água, secada sobre MgSO_4 anidro e filtrada. Evaporação e purificação por cromatografia de coluna (0 -50% de EtOAc: hexanos) forneceu uma mistura de 1:1 de anômeros **12c**; 25% de rendimento. LC/MS (m/z : 553, $\text{M} + \text{H}^+$).

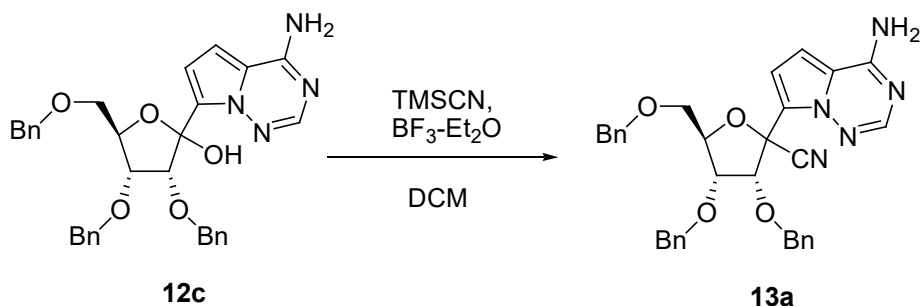


[00236] O composto **12c** (0,4 g, 0,725 mmol) foi agitado em uma mistura de 1:1 de ácido acético e metanol (10 mL) durante 12 h. Quando a reação foi completada por LC/MS, solventes foram removidos por vácuo elevado. O resíduo foi apreendido em diclorometano e carregado em uma coluna de sílica-gel. Uma mistura de anômeros foi eluída usando um gradiente de 0-75% de acetato de etila e hexanos; 51,4% de rendimento de composto **12d**. ^1H -RMN (CD_3CN): δ 2,87 (s, 3H), 3,58-3,79 (dd, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,23-4,33 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 4,49-4,60 (m, 3H), 4,68-4,73 (m, 2H), 6,22 (bs, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,39 (m, 13H), 7,84 (s, 1H).



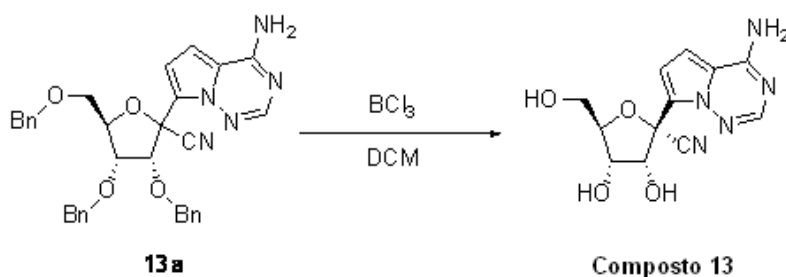
[00237] O composto **12d** (0,150 g, 0,265 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 1:1 de metanol e ácido acético (20 mL). 10% de Pd/C (150 mg) foi adicionado e a reação foi estimulada com nitrogênio três vezes. Com agitação, gás de hidrogênio foi introduzido. A reação foi agitada sob hidrogênio durante 16 horas. Quando a reação foi completada por LC/MS, o catalisador foi filtrado e os solventes removidos sob vácuo. O resíduo foi novamente dissolvido em uma mistura de água e TEA (para manter o pH em ~10), e ambos os anômeros foram purificados por HPLC preparativo sob condições neutras; um total de 51% de rendimento. ^1H -RMN de composto **12** (D_2O): δ 3,16 (s, 3H), 3,69-3,84 (dd, 2H), 4,07-4,10 (m, 1H), 4,22-4,24 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,70 (s, 1H). ^1H -RMN do outro alfa-anômero (D_2O): δ 2,87 (s, 3H), 3,58-3,84 (dd, 2H), 3,99-4,09 (m 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H).

Composto 13



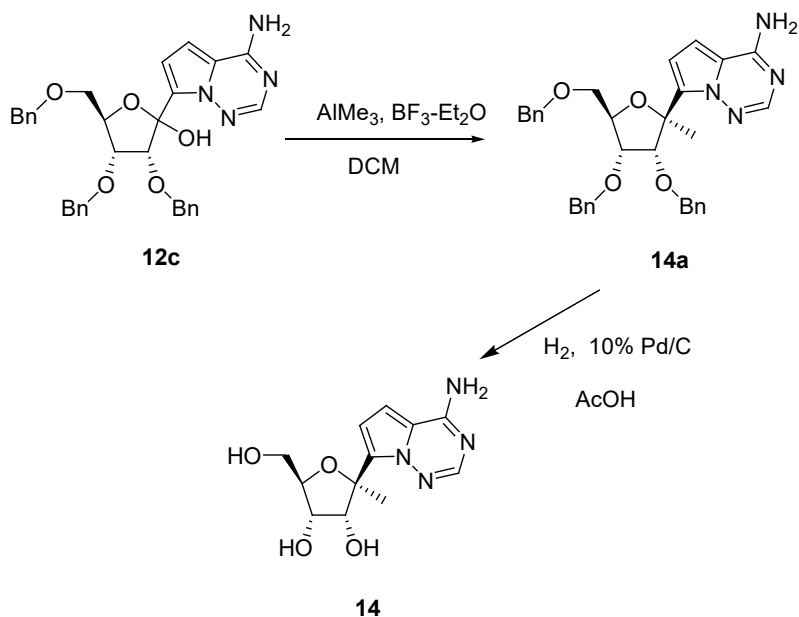
[00238] O composto **12c** (0,28 g, 0,51mmol) foi dissolvido em diclorometano anidro e colocado sob nitrogênio. Cianeto de trimetilsilila (0,35 mL) foi adicionado e a mistura foi resfriada para 0°C. Após agitação durante 10

minutos, eterato de trifluoreto de boro (50 μ l) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Quando a reação foi completada por LC/MS, trietilamina foi adicionada para extinguir e solventes foram removidos por evaporação rotatória. O resíduo foi apreendido em diclorometano e carregado em uma coluna de sílica-gel. Uma mistura de anômeros foi eluída usando um gradiente de 0-75% de acetato de etila e hexanos; 37% de rendimento de **13a**. ^1H -RMN (CD_3CN): δ 3,61-3,90 (m, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 4,30-4,88 (m, 7H), 4,96 (d, 0,5H), 5,10 (d, 0,5H), 6,41 (bs, 2H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,39 (m, 13H), 7,86 (s, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H).



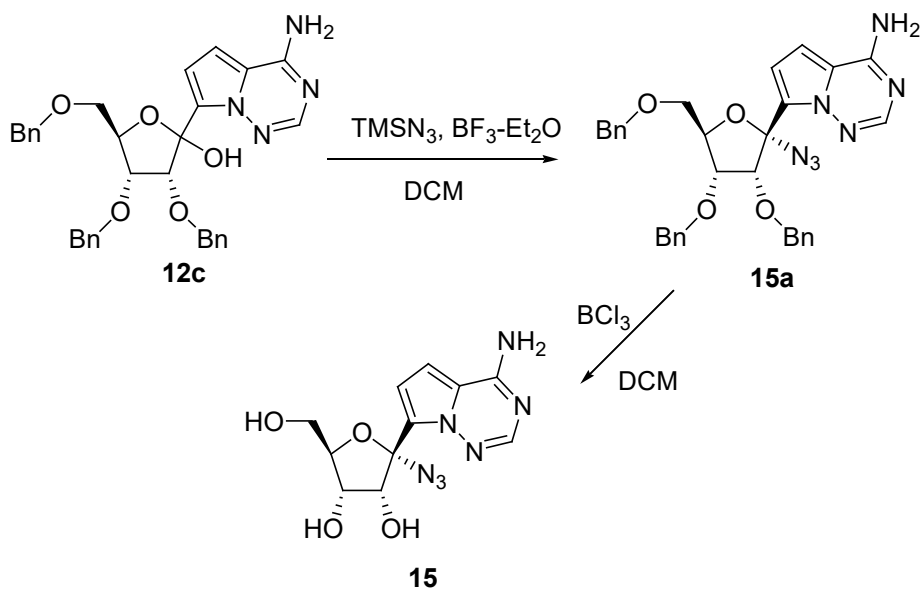
[00239] O composto **13a** (0,70 mg, 0,124 mmol) foi dissolvido em diclorometano anidro (2 ml), colocado sob nitrogênio, e resfriado a -78°C . Uma solução de tricloreto de boro a 1 N em diclorometano (0,506 ml) foi adicionado e a reação agitada durante 1 h a -78°C . Quando a reação foi completada por LC/MS, metanol foi adicionado para extinguir. A reação foi deixada elevar para temperatura ambiente e solventes foram removidos por evaporação rotatória. Os anômeros do produto foram purificados por HPLC-prep; um total de 74% de rendimento. ^1H -RMN de composto **13** (D_2O): δ 3,65-3,75 (dd, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,29 (q, 1H), 4,80 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,93 (s, 1H). ^1H -RMN do outro alfa-anômero (D_2O): δ 3,72-3,93 (dd, 2H), 4,16-4,19 (m, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 5,01 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

Composto 14



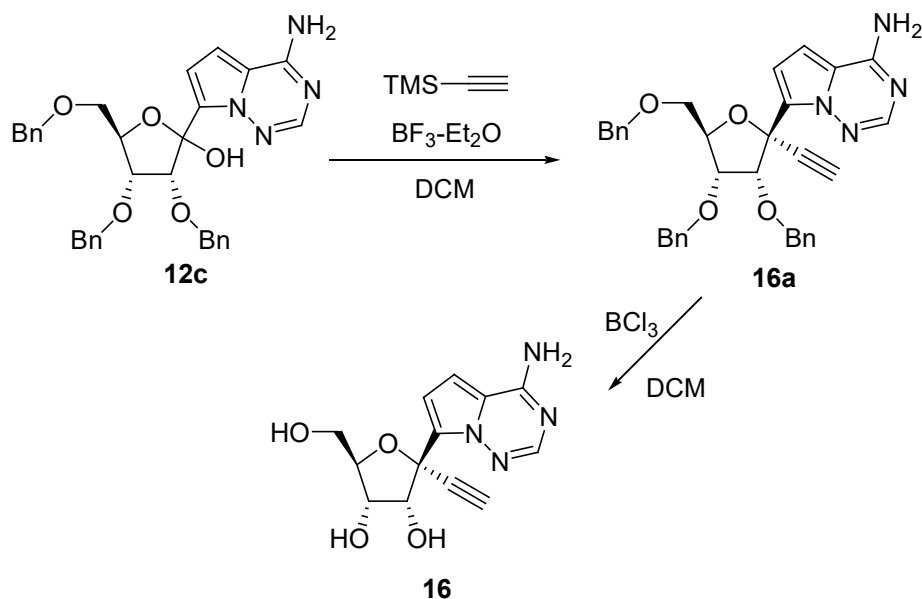
[00240] O **composto 14** pode ser obtido de **12c** em uma maneira similar ao método usado para sintetizar composto **4**.

Composto 15



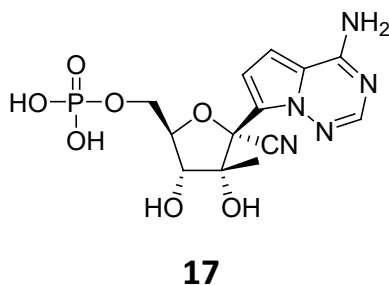
[00241] O **composto 15** pode ser obtido de **12c** em uma maneira similar àquela descrita em preparação do composto **13**, exceto usando TMSN_3 em lugar de TMSCN .

Composto 16



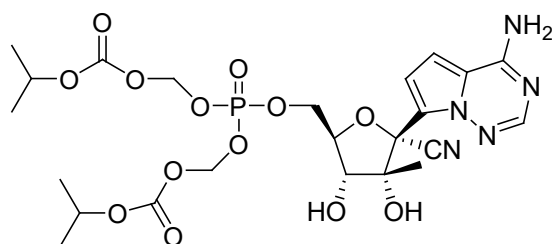
[00242] O **composto 16** pode ser obtido de **12c** em uma maneira similar àquela descrita em preparação do composto **13**, exceto usando TMS-acetileno em lugar de TMSCN.

Composto 17



[00243] Uma mistura de cerca de 0,05 mmol de composto **5** e cerca de 0,5 mL de trimetilfosfato é selado em um recipiente durante cerca de uma a cerca de 48 horas. A mistura é resfriada para cerca de -10 a cerca de 10°C e cerca de 0,075 mmol de oxicloreto de fósforo é adicionado. Após cerca de uma a cerca de 24 horas, a reação é extinguida com cerca de 0,5 mL de bicarbonato de tetraetilamônio a 1 M e a fração desejada é isolada por cromatografia de permuta de íon. As frações apropriadas são em seguida dessalgadas por cromatografia de fase reversa para fornecer composto **17**.

Composto 18

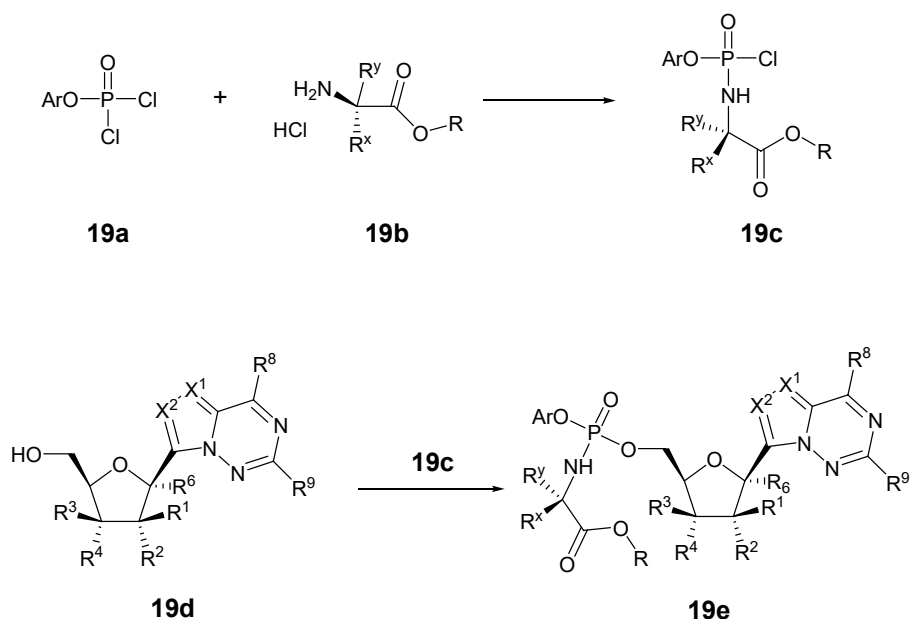
**18**

[00244] O **composto 17** (cerca de 1,19 mmol) é secado sobre pentóxido de fósforo em um vácuo durante aproximadamente uma noite. O material seco é suspenso em cerca de 4 mL de DMF anidro e cerca de 4,92 mmols DIPEA. Cerca de 7,34 mmols de carbonato de clorometil de iso-propila (*Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 8:557 (1997)) são adicionados e a mistura é aquecida a cerca de 25 a cerca de 60°C durante cerca de 30min a cerca de 24 horas. O aquecimento é removido durante cerca de uma a cerca de 48 horas e a reação filtrada. O filtrado é diluído com água, o composto **18** é separado em CH₂Cl₂, a solução orgânica é secada e evaporada, e o resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para isolar o composto **18**.

Pró-fármacos de Monofosforamidato

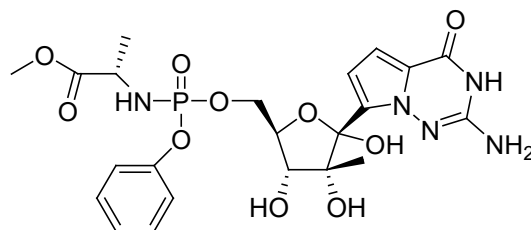
[00245] Exemplos não limitantes de pró-fármacos de monofosforamidato compreendendo a presente invenção podem ser preparados de acordo com esquema geral 1.

Esquema 1



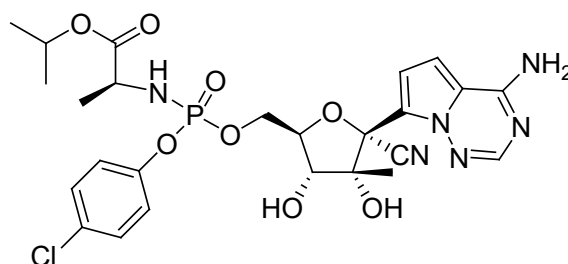
[00246] O procedimento geral compreende a reação de um sal de éster de aminoácido **19b**, por exemplo, sal de HCl, com um diclorofosfato de arila **19a** na presença de cerca de dois a dez equivalentes de uma base adequada para fornecer o fosforamidato **19c**. Bases adequadas incluem, porém não são limitadas a, imidazóis, piridinas tal como lutidina e DMAP, amidas terciárias tais como trietilamina e DABCO, e amidinas substituídas tal como DBN e DBU. Amidas terciárias são particularmente preferidas. Preferivelmente, o produto de cada etapa é usado diretamente nas etapas subsequentes sem recristalização ou cromatografia. Específico, porém não-limitado, exemplos de **19a**, **19b**, e **19c** podem ser encontrados em WO 2006/121820 que é por meio destes incorporado por referência em sua totalidade. Uma base de nucleosídeo **19d** reage com o fosforamidato **19c** na presença de uma base adequada. Bases adequadas incluem, porém não são limitadas a, imidazóis, piridinas tal como lutidina e DMAP, amidas terciárias tal como trietilamina e DABCO, e amidinas substituídas tal como DBN e DBU. O produto **19e** pode ser isolado por recristalização e/ou cromatografia.

Composto 20

**20**

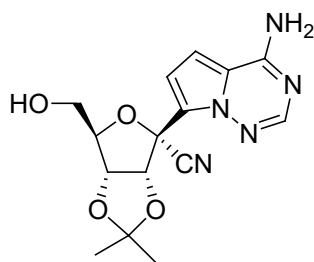
[00247] Cerca de 3,1 mmols de fosforocloridato de fenila metoxialaninila (preparada de acordo com McGuigan *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) em cerca de 3 mL de THF é adicionado a uma mistura de cerca de 0,5 mmol de composto **11** e cerca de 3,8 mmol de N-metilimidazol em cerca de 3 mL THF. A reação é agitada durante cerca de 24 horas e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para fornecer o composto **20**.

Composto 21

**21**

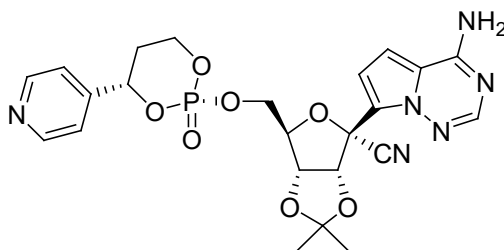
[00248] Cerca de 3,1 mmols de fosfocloridato de 2-propiloxialaninila de 4-clorofenila (preparada de acordo com McGuigan *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) em cerca de 3 mL de THF é adicionado a uma mistura de cerca de 0,5 mmol de composto **5** e cerca de 3,8 mmols de N-metilimidazol em cerca de 3 mL THF. A reação é agitada durante cerca de 24 horas e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para fornecer o composto **21**.

Composto 22

**22**

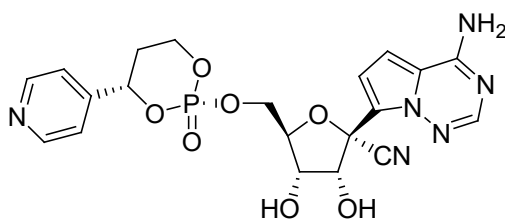
[00249] Uma mistura de cerca de 0,52 mmol de composto **13** e cerca de 12 mL de acetona seca, cerca de 0,7 mL de 2,2,-dimetoxipropano e cerca de 1,28 mmol de ácido di-p-nitrofenilfosfórico é agitado durante cerca de 24 horas a cerca de sete dias. A mistura reacional é neutralizada com cerca de 20 mL de NaHCO₃ a 0,1 N e a acetona é evaporada. O material desejado é separado em clorofórmio, a solução de clorofórmio é secada, e o solvente é evaporado. O composto **22** é purificado do resíduo por métodos convencionais.

Composto 23

**23**

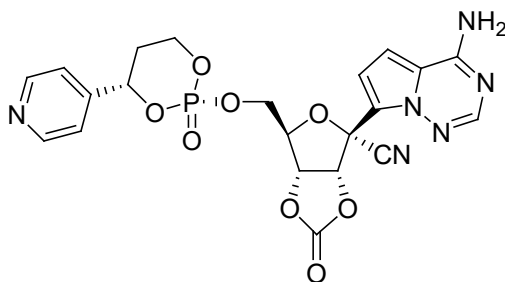
[00250] Uma solução de cerca de 0,53 mmol de composto **22** em cerca de 5 mL de DMF é tratada com cerca de 1 mL de uma solução a 1 M de cloreto de t-butilmagnésio em THF. Após cerca de 30 min para cerca de 5 horas, uma solução de cerca de 0,65 mmol de *trans*-4-[(*S*)-piridin-4-il]-2-(4-nitrofenóxi)-2-oxo-1,3,2-dioxafosforinano (Reddy, *Tetrahedron Letters* **2005**, 4321-4324) é adicionada e a reação é agitada durante cerca de uma a cerca de 24 horas. A solução é concentrada em um vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer composto **23**.

Composto 24

**24**

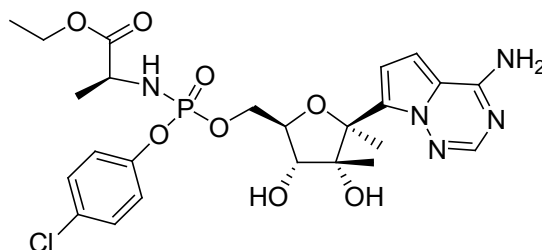
[00251] Uma solução de cerca de 70% de ácido trifluoroacético aquoso é resfriada a 0°C e é tratada com cerca de 0,32 mmol de composto **23** para cerca de uma a 24 horas. A solução é concentrada e o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer composto **24**.

Composto 25

**25**

[00252] Uma solução de cerca de 1,56 mmol de composto **24** em cerca de 15 mL de THF é tratada com cerca de 4,32 mmols de CDI. Após cerca de uma durante cerca de 24 horas, o solvente é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer composto **25**.

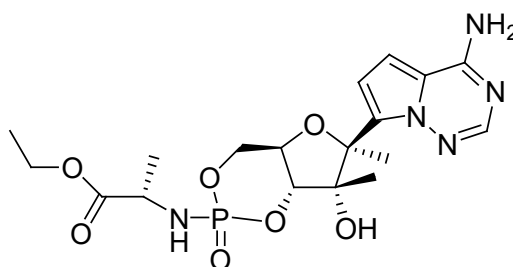
Composto 26

**26**

[00253] Cerca de 3,1 mmols de fosforocloridato de 2-etoxialaninila de 4-clorofenila (preparada de acordo com McGuigan *et al.*, *J. Med. Chem.*

1993, 36, 1048–1052) em cerca de 3 mL de THF é adicionado a uma mistura de cerca de 0,5 mmol do composto **4** e cerca de 3,8 mmols de N-metilimidazole em cerca de 3 mL THF. A reação é agitada a cerca de 24 horas e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para fornecer o composto **26**.

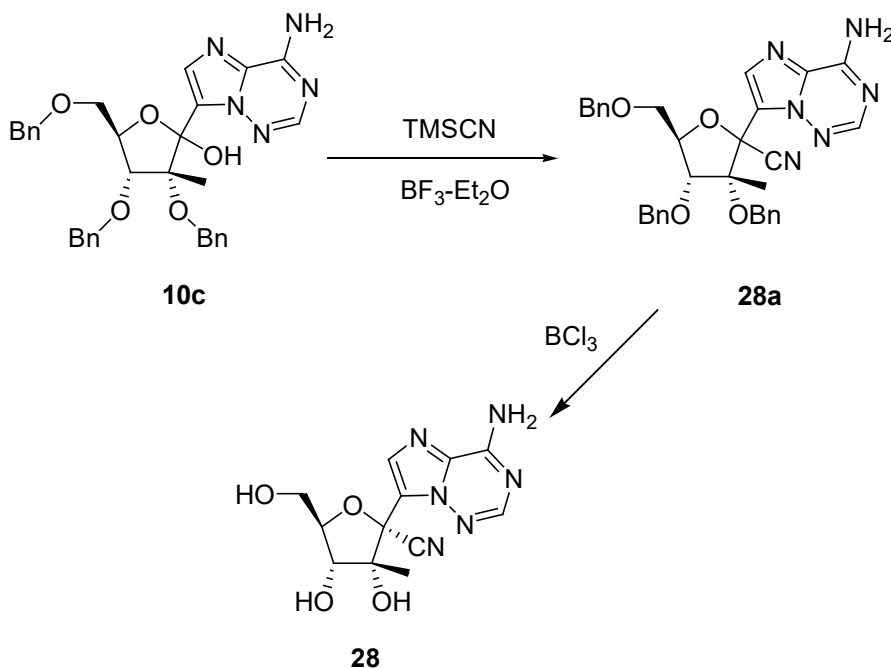
Composto 27



27

[00254] Uma solução de composto **26** em DMSO é tratada com cerca de 3 equivalentes mol de t-butóxido de potássio a cerca de 15 min a 24 horas. A reação é extinguida com HCl a 1N e o composto **27** é isolado por HPLC de fase reversa.

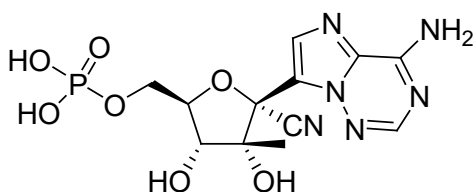
Composto 28



[00255] O **composto 28** é preparado da mesma maneira como o

composto **5**, porém usando o composto **10c** como um material de partida.

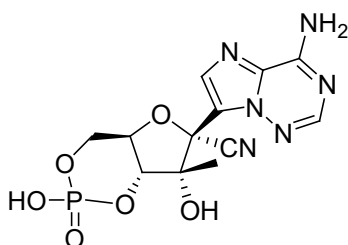
Composto 29



29

[00256] O **composto 29** é preparado da mesma maneira como o composto **17** usando o composto **28** como um material de partida.

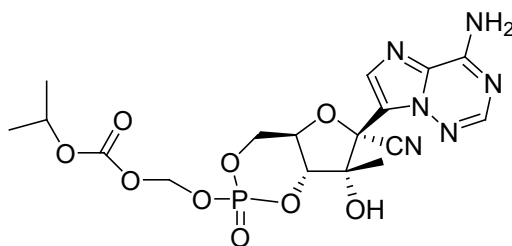
Composto 30



30

[00257] O **composto 30** é preparado tratando o composto **29** com cerca de uma a cerca de cinco equivalentes de DCC em piridina e aquecendo a reação até o refluxo durante cerca de uma a cerca de 24 horas. O composto **30** é isolado por permuta de íon convencional e HPLC de fase reversa.

Composto 31

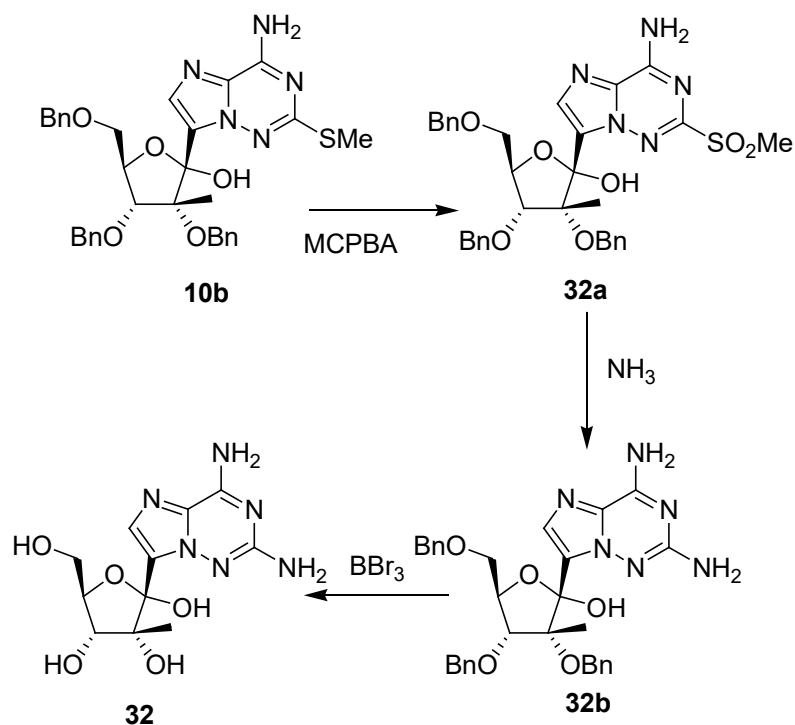


31

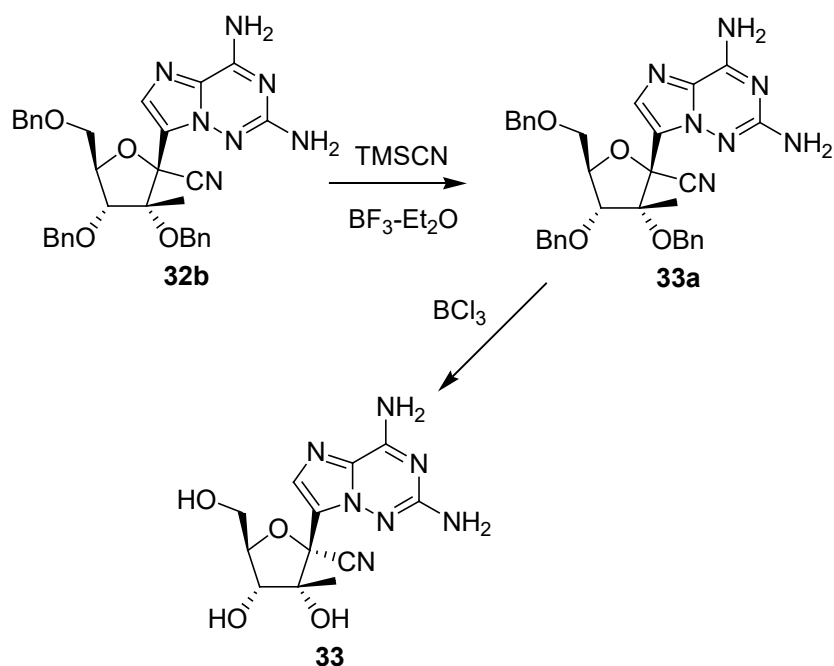
[00258] Uma solução de cerca de 0,4 mmol de composto **30** em cerca de 10 mL de DMF é tratada com cerca de 0,8 mmol de DIPEA e cerca de 0,8 mmol de carbonato de isopropil de clorometila (WO2007/027248). A

reação é aquecida a cerca de 25 a cerca de 80°C para cerca de 15 min a cerca de 24 horas. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo é purificado por HPLC para fornecer o composto **31**.

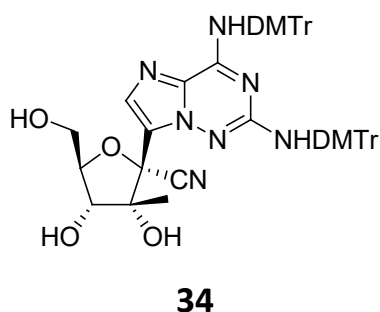
Composto 32



[00259] O **composto 10b** é dissolvido em DCM e tratado com cerca de dois a cerca de quatro equivalentes mol de MCPBA durante cerca de uma a cerca de 24 horas. A mistura é tratada com NaHCO₃ saturado e a solução é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura e secada sobre MgSO₄. O solvente é removido em vácuo e a mistura é purificada por cromatografia para fornecer **32a**. O composto **32a** é transferido para um reator de bomba de aço, e é resfriada a -78°C. Amônia líquida é coletada a -78°C e é adicionada ao reator de bomba. O reator de bomba é firmemente selado e é aquecido para a temperatura ambiente. A mistura é aquecida a cerca de 50 °C a cerca de 24 h. O gás é liberado e **32b** é isolado por cromatografia. O composto **32b** é convertido no composto **32** da mesma maneira como para a conversão do composto **2a** em **composto 2**.

Composto 33

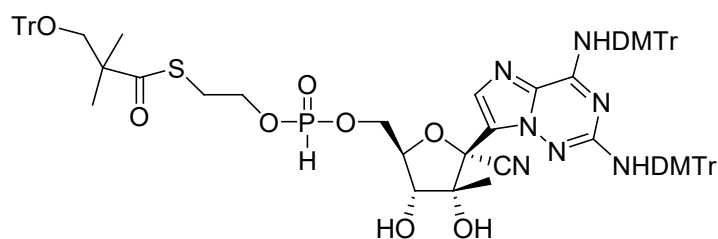
[00260] O **composto 32b** é convertido no composto **33** da mesma maneira como a conversão do composto **2a** em composto **5**.

Composto 34

[00261] O **composto 33** (cerca de 0,22 mmmol) é dissolvido em piridina anidrosa (cerca de 2 mL) e clorotrimetilsilano (cerca de 0,17 mL) é adicionado. A mistura é agitada a cerca de 0 a cerca de 25°C durante cerca de uma a cerca de 24 horas. Mais clorotrimetilsilano (cerca de 0,1 mL) é adicionado e a reação é agitada durante cerca de uma a cerca de 24 horas. Cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (cerca de 0,66 mmol) e DMAP (cerca de 0,11 a cerca de 0,22 mmol) é sequencialmente adicionado. A mistura é agitada durante cerca de uma a cerca de 24 horas. Uma solução de TBAF (1,0 M, cerca

de 0,22 mL) em THF é adicionada e a reação é agitada durante cerca de uma a cerca de 24 horas. A mistura é dividida entre acetato de etila e água. A camada de acetato de etila é secada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer o **composto 34** que pode ser uma mistura de compostos de mono- e di-dimetoxitritilados.

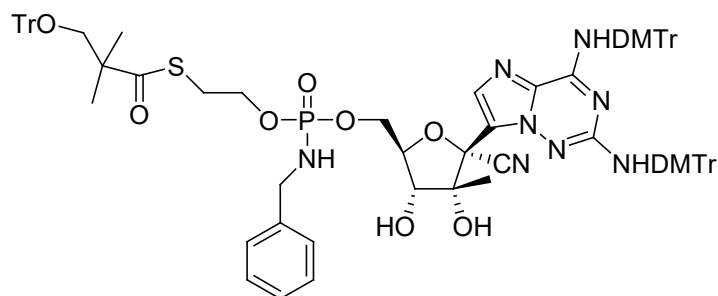
Composto 35



35

[00262] Uma mistura de cerca de 1,25 mmol de **composto 34** e cerca de 1,9 mmol de trietilamônio fosfonato de 2-(2,2-dimetil-3-(tritolóxi)propanoiltio)etila (WO2008082601) é dissolvida em piridina anidro (cerca de 19 mL). Cloreto de pivaloila (cerca de 2,5 mmols) é adicionada gota a gota a cerca de -30 a cerca de 0°C e a solução é agitada durante cerca de 30 min a cerca de 24 horas. A reação é diluída com cloreto de metileno e é neutralizada com cloreto de amônio aquoso (cerca de 0,5M). A fase de cloreto de metileno é evaporada e o resíduo é secado e é purificado por cromatografia para fornecer o **composto 35** que pode ser uma mistura de compostos de mono- e di-dimetoxitritilados.

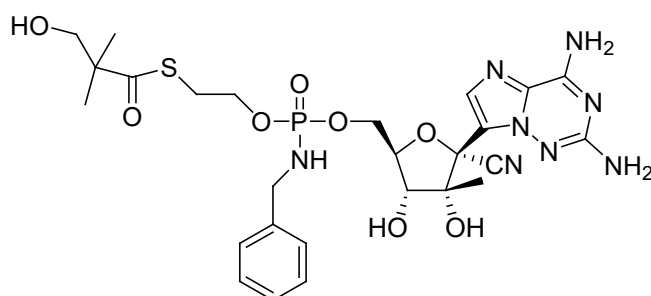
Composto 36



36

[00263] A uma solução de cerca de 0,49 mmol de **composto 35** em tetracloreto de carbono anidro (cerca de 5 mL) é adicionado gota a gota benzilamina (cerca de 2,45 mmols). A mistura reacional é agitada durante cerca de uma a cerca de 24 horas. O solvente é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer o **composto 36** que pode ser uma mistura de compostos de mono- e di-dimetoxitritilados.

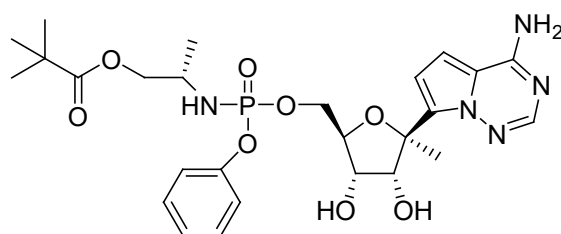
Composto 37



37

[00264] Uma solução de cerca de 2 mmol de **composto 36** em cloreto de metileno (cerca de 10 mL) é tratada com uma solução aquosa de ácido trifluoroacético (90%, cerca de 10 mL). A mistura reacional é agitada a cerca de 25 a cerca de 60°C durante cerca de uma a cerca de 24 horas. A mistura reacional é diluída com etanol, os voláteis são evaporados e o resíduo é purificado por cromatografia para fornecer **composto 37**.

Composto 38

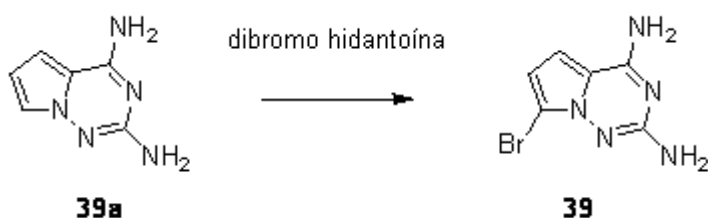


38

[00265] Cerca de 90 mM o **composto 14** em THF é resfriado a cerca de -78°C e cerca de 2,2 a cerca de 4,4 equivalentes de cloreto de t-butilmagnésio (cerca de 1 M em THF) é adicionado. A mistura é aquecida a

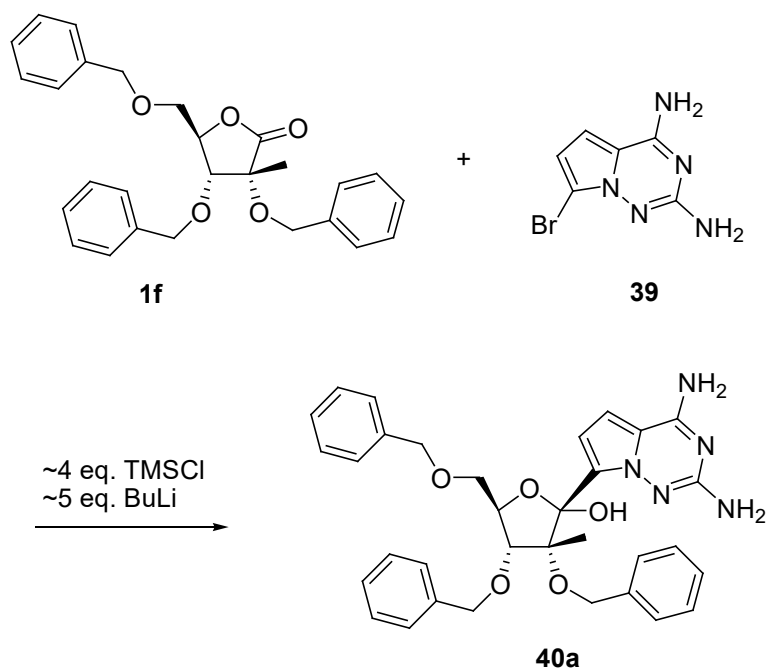
cerca de 0°C a cerca de 30 min e é novamente resfriada para cerca de -78°C. Uma solução de pivalato de (2S)-2-[[cloro(1-fenóxi)fosforil]amino]propila (WO2008085508) (1 M em THF, cerca de 2 equivalentes) é adicionada gota a gota. O resfriamento é removido e a reação é agitada durante cerca de uma a cerca de 24 horas. A reação é extinguida com água e a mistura é extraída com acetato de etila. Os extratos são secados e evaporados e o resíduo purificado por cromatografia para fornecer **composto 38**.

Composto 39

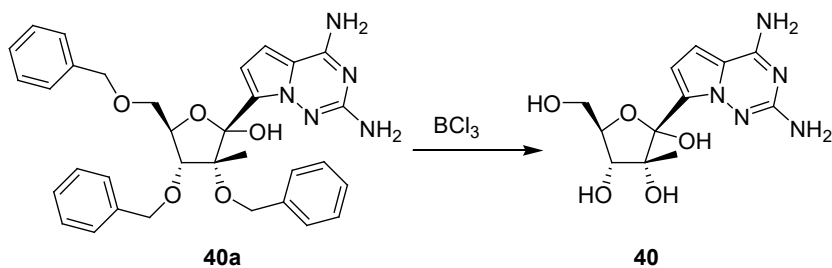


[00266] Uma solução de cerca de uma parte do **composto 39a** (Patil, *et al.*; *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1994**, 31(4), 781-6) em DMF anidro é resfriada a cerca de -20°C e cerca de 0,5 parte de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína é adicionado em porções. Após cerca de uma a cerca de 24 horas, uma solução de bissulfeto de sódio aquosa saturada é adicionada e os sólidos são coletados por filtração. Os sólidos são divididos entre acetato de etila e carbonato de sódio aquoso diluído. A fase orgânica é lavada com carbonato de sódio diluído em seguida secado e concentrado para fornecer o **composto 39**.

Composto 40



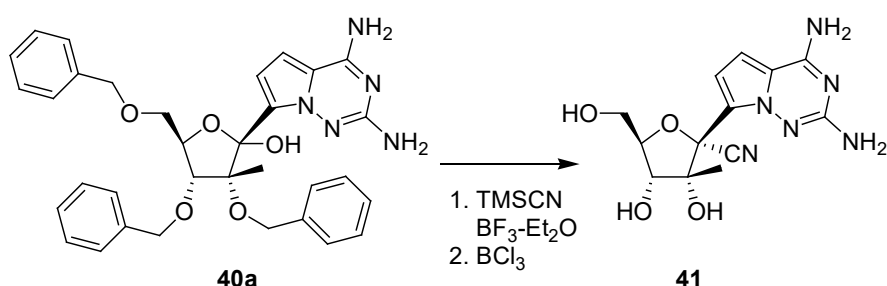
[00267] Uma solução de cerca de uma parte de **39** e cerca de quatro partes de trimetilsililcloro em THF é agitado a cerca de 20 a cerca de 60°C durante cerca de 30 minutos a cerca de seis horas. A solução é resfriada a cerca de -70 a cerca de -100°C e uma solução de cerca de cinco partes de butillítio em hexanos é adicionado. Após cerca de 30 min. a cerca de três horas, a reação é deixada para aquecer a cerca de 0°C durante cerca de três horas. A reação é extinguida com NaHCO₃ saturado e a mistura é extraída com éter. Os extratos de éter são lavados com salmoura, secados, e o solvente evaporado para fornecer **40a** que pode ser também purificado por cromatografia.



[00268] Uma solução de uma parte de **40a** em diclorometano é resfriada a cerca de -100 a cerca de -70°C. Uma solução a 1,0 M de BCl₃ em diclorometano (cerca de 10 a 20 partes) é adicionada e a reação é agitada a cerca de 30 min a cerca de 3 horas. Uma mistura de piridina e metanol (cerca

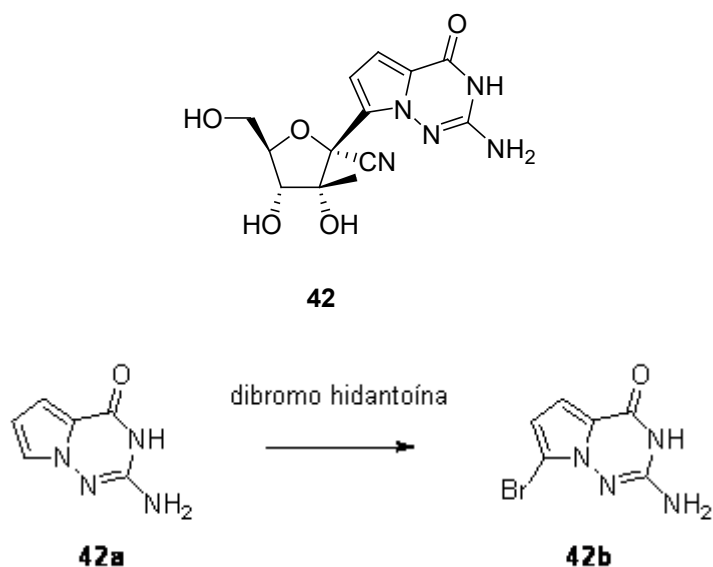
de 1:2) é em seguida adicionada para extinguir a reação. A mistura resultante é lentamente aquecida para a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo é suspenso em cerca de 27% de hidróxido de amônio e concentrado. Este processo é repetido duas vezes. O resíduo é novamente dissolvido em metanol e concentrado. Este processo é repetido uma vez. O resíduo é purificado por RP-HPLC para fornecer **40**.

Composto 41



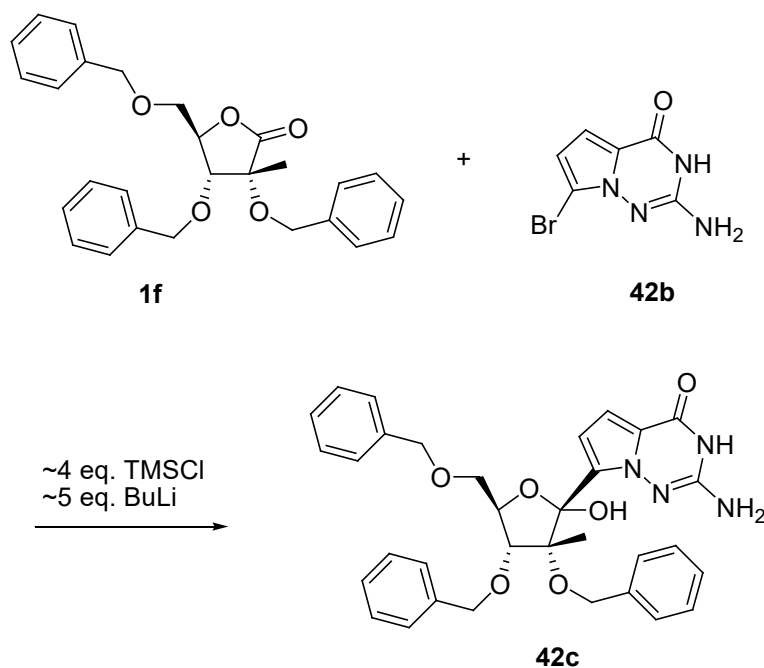
[00269] O **composto 41** pode ser preparado do composto **40a** da mesma maneira como o composto **5** foi preparado de composto **2a**.

Composto 42

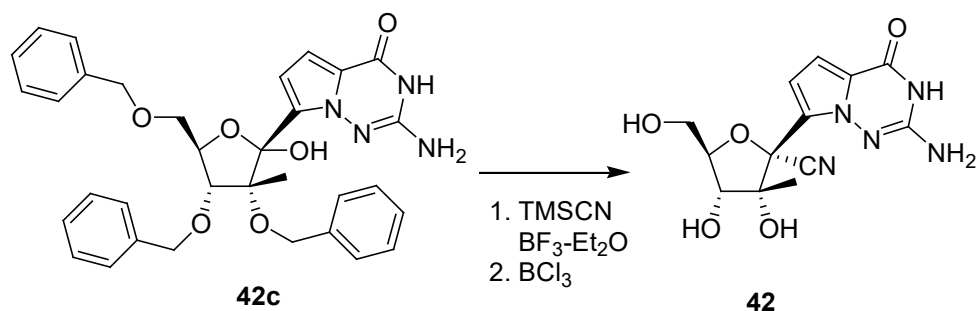


[00270] Uma solução de cerca de uma parte do **composto 42a** (Patil, *et al.*, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1994**, 31(4), 781-6) em DMF anidro é resfriada a cerca de -20°C e cerca de 0,5 parte de 1,3-diromo-5,5-dimetilhidantoína é adicionada em porções. Após cerca de uma a cerca de 24

horas, uma solução de bissulfeto de sódio aquosa saturada é adicionada e os sólidos são coletados por filtração. Os sólidos são divididos entre acetato de etila e carbonato de sódio aquoso diluído. A fase orgânica é lavada com carbonato de sódio diluído em seguida secada e concentrada para fornecer o composto **42b**.

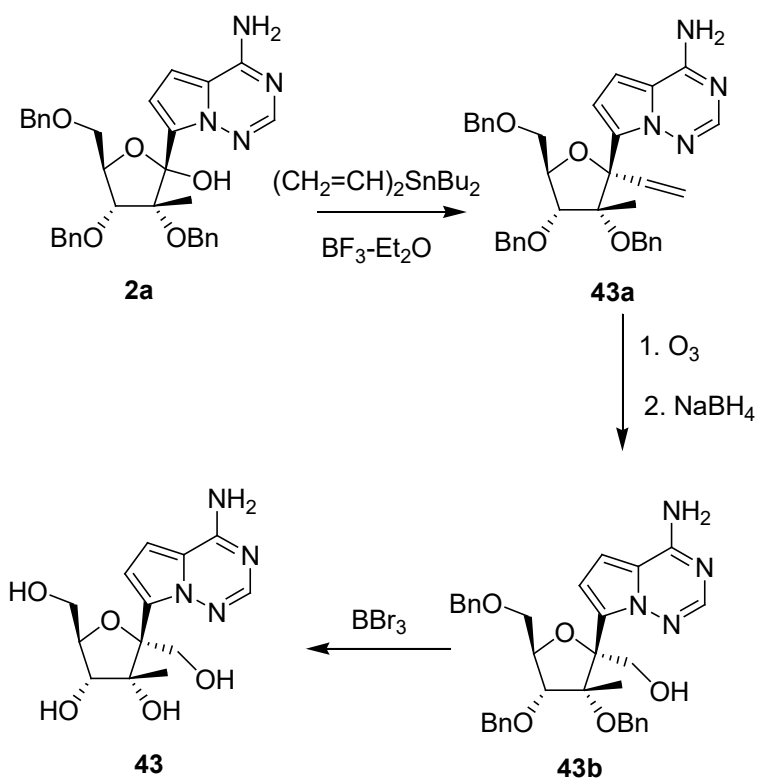


[00271] Uma solução de cerca de uma parte de **42b** e cerca de quatro partes de trimetilsililcloro em THF é agitada a cerca de 20 a cerca de 60°C durante cerca de 30 min a cerca de seis horas. A solução é resfriada a cerca de -70 a cerca de -100°C e uma solução de cerca de cinco partes de butillítio em hexanos é adicionada. Após cerca de 30 min. a cerca de três horas, a reação é deixada para aquecer a cerca de 0°C durante cerca de três horas. A reação é extinguida com NaHCO₃ saturado e a mistura é extraída com éter. Os extratos de éter são lavados com salmoura, secados, e o solvente evaporado para fornecer **42c** que pode ser também purificada por cromatografia.



[00272] O **composto 42** pode ser preparado do **composto 42a** da mesma maneira como o **composto 5** foi preparado do **composto 2a**.

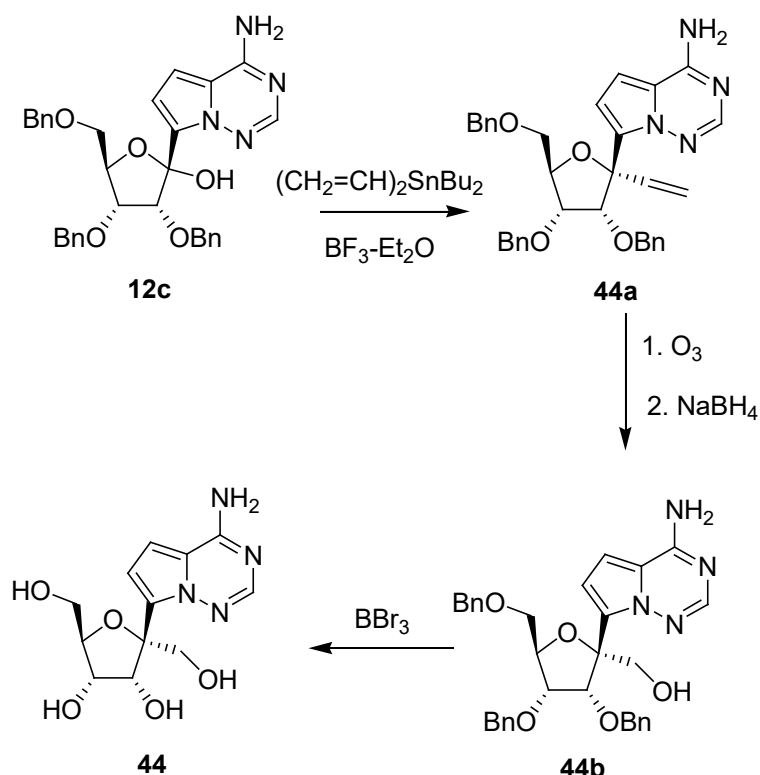
Composto 43



[00273] Uma solução de uma parte de **composto 2a** em CH_2Cl_2 é tratada com cerca de duas partes de BF_3OEt_2 a cerca de -78°C sob uma atmosfera de argônio e cerca de três partes de $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{SnBu}_2$. A temperatura de reação é gradualmente elevada para temperatura ambiente durante cerca de uma a quatro horas. A preparação extrativa usual seguida por purificação por cromatografia fornecerá o **composto 43a**. O **composto 43a** é dissolvido em metanol e diclorometano e resfriado a cerca de -78°C . O Ozônio

é borbulhado na solução agitada a cerca de 1,5 horas a -78°C . A solução é em seguida estimulada com nitrogênio para remover o ozônio. Boroidreto de sódio (cerca de 8 equivalentes) é em seguida adicionado em pequenas porções durante cerca de 5 minutos a -78°C . Metanol é adicionado e a reação é lentamente aquecida a cerca de 0°C . Após cerca de 1,5 horas, a reação é extinguida com solução de bicarbonato saturada e extraída com CH_2Cl_2 . Os orgânicos combinados são lavados com salmoura, secados, filtrados e o solvente é removido em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia para fornecer o composto **43b**. O composto **43b** pode ser desbenzilado da mesma maneira como o composto **2a** para fornecer o composto **43** que pode ser também purificado por cromatografia.

Composto 44



[00274] O **composto 44** pode ser obtido da mesma maneira do composto **43**, começando com o composto **12c**.

Atividade antiviral

[00275] Outro aspecto da invenção refere-se a métodos de inibição de infecções virais, compreendendo a etapa de tratar uma amostra ou indivíduo suspeito de necessitar de tal inibição com uma composição da invenção.

[00276] Dentro do contexto da invenção amostras suspeitas de conter um vírus incluem materiais naturais ou preparados pelo homem, tais como organismos vivos; tecido ou culturas celulares; amostras biológicas tais como amostras de material biológico (amostras de sangue, soro, urina, fluido cerebroespinhal, lágrimas, esputo, saliva, tecido, e similares); amostras de laboratório; alimento, água, ou amostras de ar; amostras bioproducto tais como extratos de células, particularmente células recombinantes sintetizando uma glicoproteína desejada; e similares. Tipicamente a mostra será suspeita de conter um organismo que induz uma infecção viral, frequentemente um organismo patogênico tal como um vírus de tumor. As amostras podem estar contidas em qualquer meio incluindo água e misturas de solvente orgânico\água. As amostras incluem organismos vivos, tais como seres humanos, e materiais preparados pelo homem, tais como culturas celulares.

[00277] Se desejado, a atividade antivírus de um composto da invenção após aplicação da composição pode ser observada por qualquer método incluindo métodos diretos e indiretos de detecção de tal atividade. Métodos quantitativos, qualitativos, e semiquantitativos de determinação de tal atividade são todos contemplados. Tipicamente um dos métodos de avaliação descritos acima são aplicados. Entretanto, quaisquer outros métodos, tal como observação das propriedades fisiológicas de um organismo vivo, são também aplicáveis.

[00278] A atividade antiviral de um composto da invenção pode ser medida usando protocolos de avaliação padrão que são conhecidos. Por exemplo, a atividade antiviral de um composto pode ser medida usando os

seguintes protocolos gerais.

Ensaio de Imunodeteção de Flavivírus com base em Célula

[00279] Células BHK21 ou A549 são tripsinizadas, contadas e diluídas para 2×10^5 células/mL em meios Hams F-12 (células A549) ou meios RPMI-1640 (células BHK21) suplementadas com soro bovino fetal a 2% (FBS) e 1% de penicilina/estreptomicina. 2×10^4 células são dispensadas por cavidade em uma placa de cultura de tecido de 96 poços e colocadas a 37°C, CO₂ a 5% durante a noite. No dia seguinte, as células foram infectadas com viroses em multiplicidade de infecção (MOI) de 0,3 na presença de concentrações variadas de compostos testes durante 1 hora a 37°C e CO₂ a 5% durante mais 48 horas. As células são lavadas uma vez com PBS e fixadas com metanol frio durante 10 minutos. Após lavar duas vezes com PBS, as células fixadas são bloqueadas com PBS contendo 1% de FBS e 0,05% de Tween-20 durante 1 hora em temperatura ambiente. A solução de anticorpo primária (4G2) é em seguida adicionada em uma concentração de 1:20 a 1:100 em PBS contendo 1% de FBS e 0,05% de Tween-20 durante 3 horas. As células são em seguida lavadas três vezes com PBS seguido por uma hora de incubação com IgG anti-camundongo conjugado à peroxidase de rábano silvestre (HRP) (Sigma, diluição de 1:2000). Após lavar três vezes com PBS, 50 microlitros de solução de substrato de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) são adicionados a cada cavidade durante dois minutos. A reação é interrompida pela adição de 0,5 M de ácido sulfúrico. As placas são lidas a 450 nm de absorvência para quantificação da carga viral. Após medição, as células são lavadas três vezes com PBS seguido por incubação com iodeto de propídio durante 5 minutos. A placa é lida em uma leitora Tecan Safire® (excitação de 537 nm, emissão de 617 nm) para a quantificação do número celular. As curvas de dose-resposta são plotadas a partir da absorvência média versus o log da concentração de compostos testes. A EC₅₀ é

calculada por análise de regressão não linear. Um controle positivo tal como N-nonil-deoxinojirimicina pode ser usado.

Ensaio do efeito citopático do Flavivírus com base na célula

[00280] Para testar com respeito ao vírus do Oeste do Nilo ou vírus da encefalite japonesa, as células BHK21 são tripsinizadas e diluídas para uma concentração de 4×10^5 células/mL em meios RPMI-1640 suplementados com 2% FBS e 1% penicilina/estreptomicina. Para testar com respeito ao vírus da dengue, células Huh7 são tripsinizadas e diluídas para uma concentração de 4×10^5 células/mL em meios DMEM suplementados com 5% de FBS e 1% de penicillina/estreptomicina. 50 microlitros de suspensão celular (2×10^4 células) são dispensados por poço em uma placa com base em polímero PIT de base ótica de 96 poços (Nunc). As células são desenvolvidas durante a noite em meio de cultura a 37°C, 5% CO₂, e em seguida infectadas com o vírus do Oeste do Nilo (por exemplo, linhagem B956) ou o vírus da encefalite japonesa (por exemplo, linhagem Nakayama) a MOI = 0,3, ou com o vírus da dengue (por exemplo, linhagem DEN-2 NGC) a MOI = 1, na presença de diferentes concentrações de compostos testes. As placas contendo o vírus e os compostos são também incubadas a 37°C, CO₂ a 5% durante 72 horas. No término da incubação, 100 microlitros de reagente CellTiter-Glo® são adicionados em cada cavidade. Os conteúdos são misturados durante 2 minutos em uma agitadora orbital para induzir a lise celular. As placas são incubadas em temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar o sinal luminescente. Leitura luminescente é registrada usando uma leitora de placa. Um controle positivo tal como N-nonil-deoxinojirimicina pode ser usado.

Atividade Antiviral em um Modelo de Camundongo de Infecção da Dengue.

[00281] Os compostos são testados *in vivo* em um modelo de

camundongo de infecção do vírus da dengue (Schul *et al.*, J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Camundongos AG129 com seis a dez semanas de idade (B&K Universal Ltd, Hll, UK) são alojados em gaiolas ventiladas individualmente. Os camundongos são injetados intraperitonealmente com 0,4 mL de suspensão do vírus da dengue 2 TSV01. Amostras de sangue são tiradas por punção retro orbital sob anestesia de isoflurano. Amostras de sangue são coletadas em tubos contendo citrato de sódio para uma concentração final de 0,4%, e imediatamente centrifugadas durante 3 minutos a 6000g para obter o plasma. O plasma (20 microlitros) é diluído em 780 microlitros de meio RPMI-1640 e congelado instantaneamente em nitrogênio líquido para análise de ensaio de placa. O plasma restante é reservado para determinação do nível de citocina e proteína NS1. Os camundongos desenvolvem viremia da dengue elevando-se durante diversos dias, e atingindo o máximo no dia 3 após a infecção.

[00282] Para testar a atividade antiviral, um composto da invenção é dissolvido em fluído de veículo, por exemplo, 10% de etanol, 30% de PEG 300 e 60% de D5W (5% de dextrose em água; ou HCl a 6N (1,5 eq.): NaOH a 1N (pH ajustado para 3,5): tampão de citrato a 100 mM pH 3,5 (0,9% v/v : 2,5% v/v: 96,6% v/v). Trinta e seis camundongos AG129 com 6 a 10 semanas de idade são divididos em seis grupos de seis camundongos cada. Todos os camundongos são infectados com o vírus da dengue como descrito acima (dia 0). O grupo 1 é dosado por gavagem oral de 200 mL/camundongo com 0,2 mg/kg de um composto da invenção duas vezes ao dia (uma vez precocemente pela manhã e uma vez posteriormente à tarde) durante três dias consecutivos iniciando no dia 0 (a primeira dose exatamente antes da infecção da dengue). Os grupos 2, 3 e 4 são dosados do mesmo modo com 1 mg/kg, 5 mg/kg e 25 mg/kg do composto, respectivamente. Um controle positivo pode ser usado, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidróxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetraidro-

furan-3,4-diol, dosado por gavagem oral de 200 microlitros/camundongo da mesma maneira dos grupos anteriores. Um outro grupo é tratado com apenas fluído de veículo.

[00283] No dia 3 após a infecção, aproximadamente 100 microlitros de amostras de sangue (anticoagulado com citrato de sódio) são tirados dos camundongos por punção retro-orbital sob anestesia de isoflurano. O plasma é obtido de cada amostra de sangue por centrifugação e congelado instantaneamente em nitrogênio líquido para análise de ensaio de placa. As amostras de plasma coletadas são analisadas por ensaio de placa como descrito em Schul *et al.*, as citocinas são também analisadas como descrito por Schul. Os níveis de NS1 são analisados usando um kit Platelia® (BioRad Laboratories). Um efeito antiviral é indicado pela redução nos níveis de citocina e/ou níveis de proteína NS1.

[00284] Tipicamente, reduções em viremia de cerca de 5 a 100 vezes, mais tipicamente 10 a 60 vezes, mais tipicamente 20 a 30 vezes, são obtidos com 5 a 50 mg/kg bid de dosagens dos compostos da invenção.

Determinação de IC₅₀ de HCV

[00285] Protocolo de Ensaio: o ensaio de NS5b polimerase (40 µL) foi armado adicionando-se 28 µL de mistura de polimerase (concentração final: Tris-HCl a 50 mM em pH 7,5, KCL a 10 mM, MgCl₂ a 5 mM, DTT a 1 mM, EDTA a 10 mM, 4 ng/µL de padrão de RNA, e HCV a 75 nM Δ21 NS5b polimerase) às placas de ensaio seguidos por 4 µL de diluição de composto. A polimerase e composto foram pré-incubados a 35°C durante 10 minutos antes da adição de 8 µL de mistura de substrato de nucleotídeo (nucleotídeo de competição α-rotulado com 33P em K_M e 0,5 mM dos três nucleotídeos restantes). As placas de ensaio foram cobertas e incubadas a 35°C durante 90 minutos. As reações foram em seguida filtradas por meio de placas filtrantes DEAE-81 de 96

cavidades por meio de vácuo. As placas filtrantes foram em seguida lavadas sob vácuo com múltiplos volumes de NaHPO_4 a 0,125 M, água, e etanol para remover o rótulo não incorporado. As placas foram em seguida contadas em TopCount para estimar o nível de síntese de produto durante os controles de base. O valor IC_{50} é determinado usando o programa Prism fitting.

[00286] Preferivelmente, os compostos descritos aqui inibiram a NS5b polimerase com uma IC_{50} abaixo de 1000 μM , mais preferivelmente abaixo de 100 μM , e o mais preferido abaixo de 10 μM . Por exemplo, o composto 17 tem uma IC_{50} abaixo de 1 μM .

Determinação de EC_{50} de HCV

[00287] As células de replicon foram semeadas em placas de 96 poços em uma densidade de 8×10^3 células por cavidade em 100 μL de meio de cultura, excluindo Geneticina. O composto foi serialmente diluído em 100% de DMSO e em seguida adicionado às células em uma diluição de 1:200, obtendo a concentração final de 0,5% DMSO e um volume total de 200 μL . As placas foram incubadas a 37°C durante 3 dias, após o que o meio de cultura foi removido e as células foram lisadas em tampão de lise fornecido pelo sistema de ensaio de luciferase da Promega. Seguindo a instrução do fabricante, 100 μL de substrato de luciferase foram adicionados às células lisadas e a atividade de luciferase foi medida em um luminômetro TopCount. Preferivelmente, os compostos descritos aqui têm EC_{50} abaixo de 1000 μM , mais preferivelmente abaixo de 100 μM , e o mais preferido abaixo de 10 μM .

[00288] Exemplos representativos da atividade dos compostos de fórmula I a III são mostrados na tabela abaixo, em que A representa um EC_{50} abaixo de 1 μM , B representa uma EC_{50} entre 1 e 10 μM , e C representa uma EC_{50} entre 10 e 100 μM .

Exemplo No.	EC ₅₀ , µM
2	C
3	C
4	C
5	C
6	A
12	B
13	B

[00289] A citotoxicidade de um composto da invenção pode ser determinada usando o seguinte protocolo general.

A. Ensaio de Cultura Celular de Citotoxicidade (Determinação de CC50):

[00290] O ensaio é com base na avaliação do efeito citotóxico dos compostos testados usando um substrato metabólico.

Protocolo de ensaio para a determinação de CC50:

1. Manter células MT-2 em meio RPMI-1640 suplementado com soro bovino fetal a 5% e antibióticos.
2. Distribuir as células em uma placa de 96 poços (20.000 células em 100 µl de meios por poço) e adicionar várias concentrações do composto testado em triplicata (100 µl/poço). Incluir controle não tratado.
3. Incubar as células durante 5 dias a 37°C.
4. Preparar solução de XTT (6 ml por placa de ensaio) no escuro em uma concentração de 2 mg/ml em uma solução salina tamponada por fosfato, pH 7,4. Aquecer a solução em um banho de água a 55°C durante 5 minutos. Adicionar 50 µl de metassulfato de N-metilfenazônio (5 µg/ml) por 6 mL de solução de XTT.
5. Remover 100 µl de meios de cada poço na placa de ensaio e adicionar 100 µl da solução de substrato de XTT por poço. Incubar a 37°C durante 45 a 60 minutos em uma incubadora de CO₂.

6. Adicionar 20 µl de 2% de Triton X-100 por poço para interromper a conversão metabólica de XTT.

7. Ler a absorvência a 450 nm com subtração da base a 650 nm.

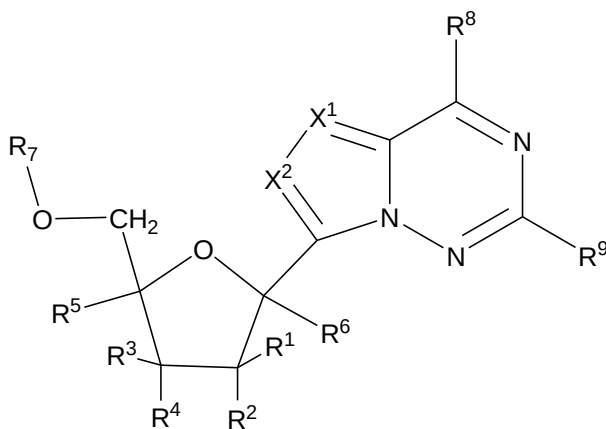
8. Plotar a percentagem de absorvência com relação ao controle não tratado e estimar o valor CC50 como concentração de fármaco resultando em uma inibição de 50% do crescimento celular. Considerar a absorvência sendo diretamente proporcional ao crescimento celular.

[00291] Todas as publicações, patentes, e documentos de patente citados aqui acima são incorporados por referência aqui, como se individualmente incorporados por referência.

[00292] A invenção foi descrita com referência a várias modalidades e técnicas específicas e preferidas. Entretanto, alguém versado na técnica entenderá que muitas variações e modificações podem ser feitas, ao mesmo tempo em que permanecendo dentro do espírito e escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de ser representado pela Fórmula I:



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que:

R^1 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, halogênio, (C_1-C_8) alquila ou (C_1-C_8) alquila substituída, em que a (C_1-C_8) alquila substituída é uma (C_1-C_8) alquila substituída com F ou OH;

R^2 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, halogênio ou (C_1-C_8) alquila;

R^3 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 ou (C_1-C_8) alquila;

R^4 é H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 ou (C_1-C_8) alquila;

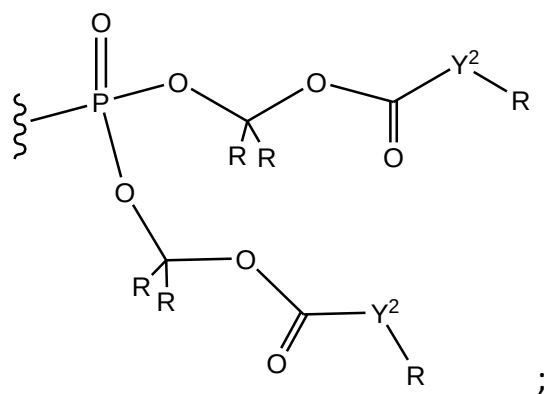
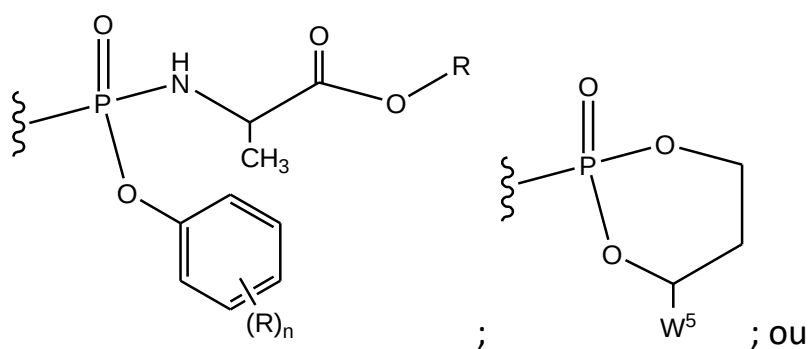
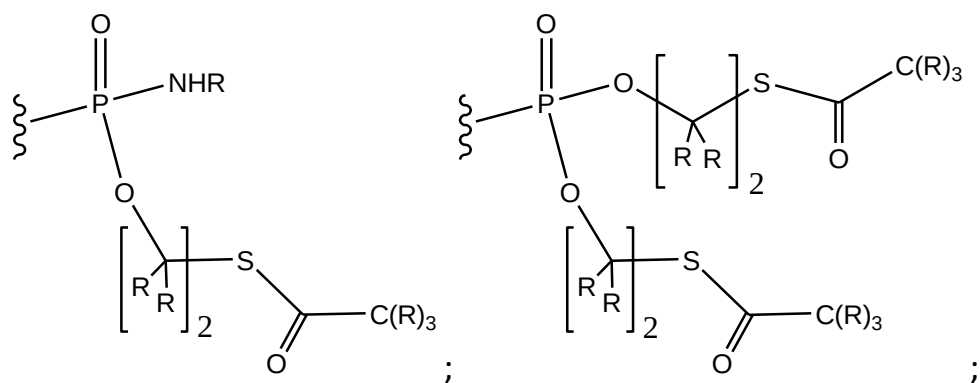
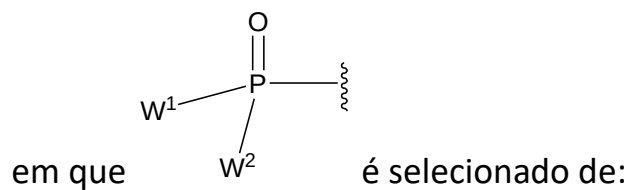
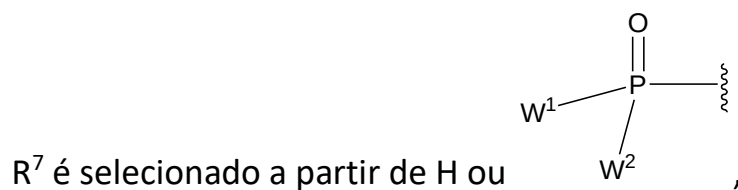
ou quaisquer dois de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 nos átomos de carbono adjacentes quando tomados juntos são $-O(CO)O-$ ou quando tomados juntamente com os átomos de carbono de anel aos quais estão ligados formam uma ligação dupla;

R^5 é H ou (C_1-C_8) alquila;

R^6 é OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_8) alquila substituída, (C_2-C_8) alquenila ou (C_2-C_8) alquinila, em que a (C_1-C_8) alquila substituída é uma (C_1-C_8) alquila substituída com halogênio ou OH;

cada R^a é independentemente H, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila, fenil (C_1-C_8) alquila, $-C(=O)R^{11}$ ou $-C(=O)OR^{11}$, em que R^{11} é H,

(C₁–C₈) alquila ou fenila opcionalmente substituída com halogênio ou (C₁–C₈) alquila;



em que Y² é independentemente uma ligação, O ou CR₂;

cada R é independentemente H, (C₁–C₈) alquila, C₆–C₂₀ arila, C₆–C₂₀ arila

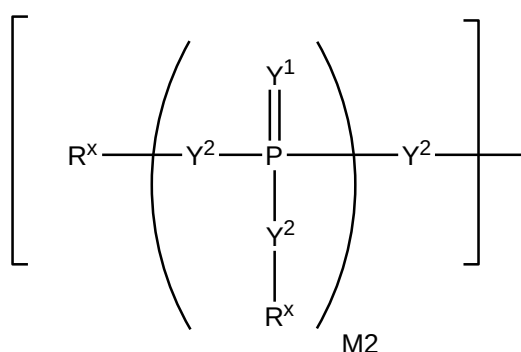
substituída, em que a C₆–C₂₀ arila substituída é uma C₆–C₂₀ arila substituída com halogênio, (C₆–C₂₀)arila(C₁–C₈)alquila ou (C₆–C₂₀)arila(C₁–C₈)alquila substituída com halogênio;

W⁵ é piridila;

ou

W¹ é OH; e

W² é de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

em que:

cada Y¹ é O;

M2 é 0, 1 ou 2;

cada R^x é H;

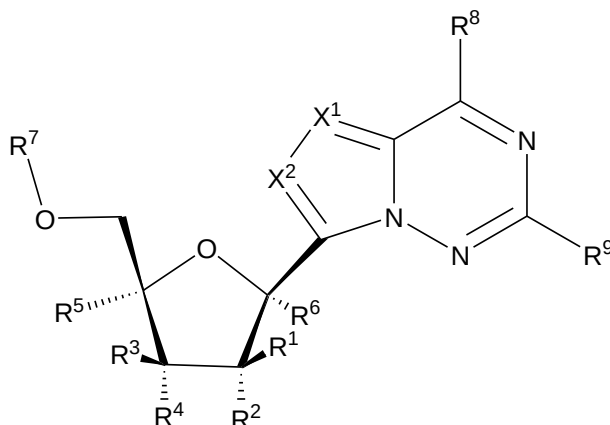
X¹ é C-R¹⁰ ou N; X² é C-R¹⁰; e R¹⁰ é H; ou

X¹ é C-R¹⁰; X² é C-R¹⁰ ou N; e R¹⁰ é H;

R⁸ é NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹, em que cada R¹¹ ou R¹² é independentemente H ou (C₁–C₈) alquila; e

R⁹ é H, NR¹¹R¹², OR¹¹ ou SR¹¹, em que cada R¹¹ ou R¹² é independentemente H ou (C₁–C₈) alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser representado pela Fórmula II:



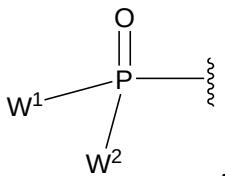
Fórmula II

em que X^2 é $C-R^{10}$ e cada Y e Y^1 é O .

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que R^8 é $NR^{11}R^{12}$ ou OR^{11} .

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R^9 é H ou $NR^{11}R^{12}$.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que R^7 é:



6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que R^6 é OR^a , N_3 , CN , metila, hidroximetila, metila substituída, etenila ou etinila, em que a metila substituída é uma metila substituída com halogênio ou OH .

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que X^2 é $C-H$, e R^3 e R^5 são cada um H .

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de R^2 ou R^4 é OR^a .

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8,

caracterizado pelo fato de que X^1 é N ou $C-R^{10}$, em que R^{10} é H.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que R^2 e R^4 são cada um OR^a .

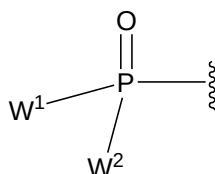
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 e R^4 são OH.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que X^1 é N.

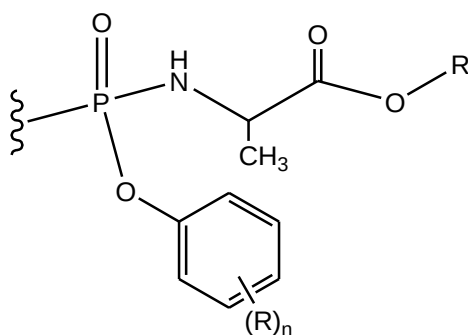
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que X^1 é C-H.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é H, metila, CH_2OH ou CH_2F .

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que:

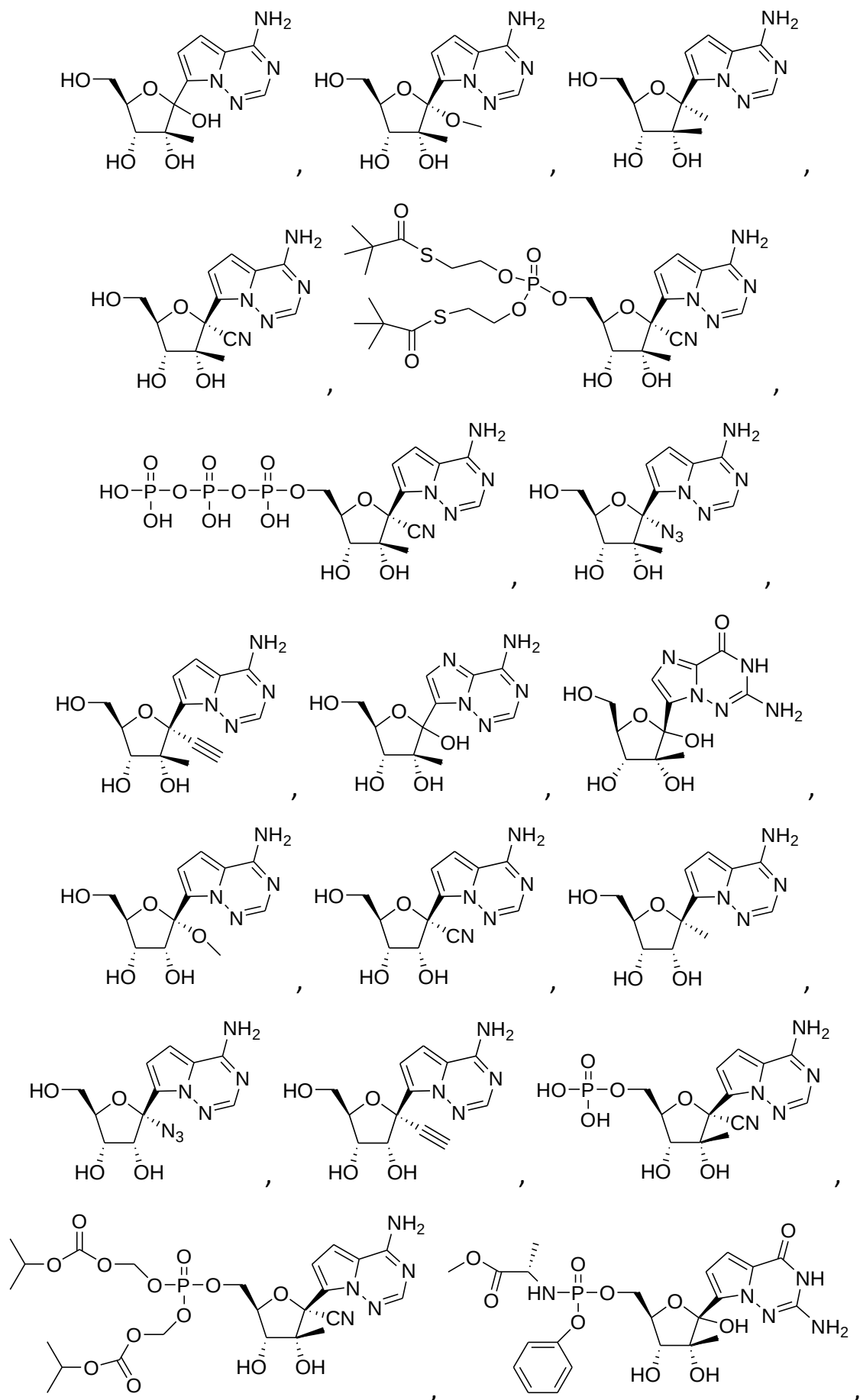


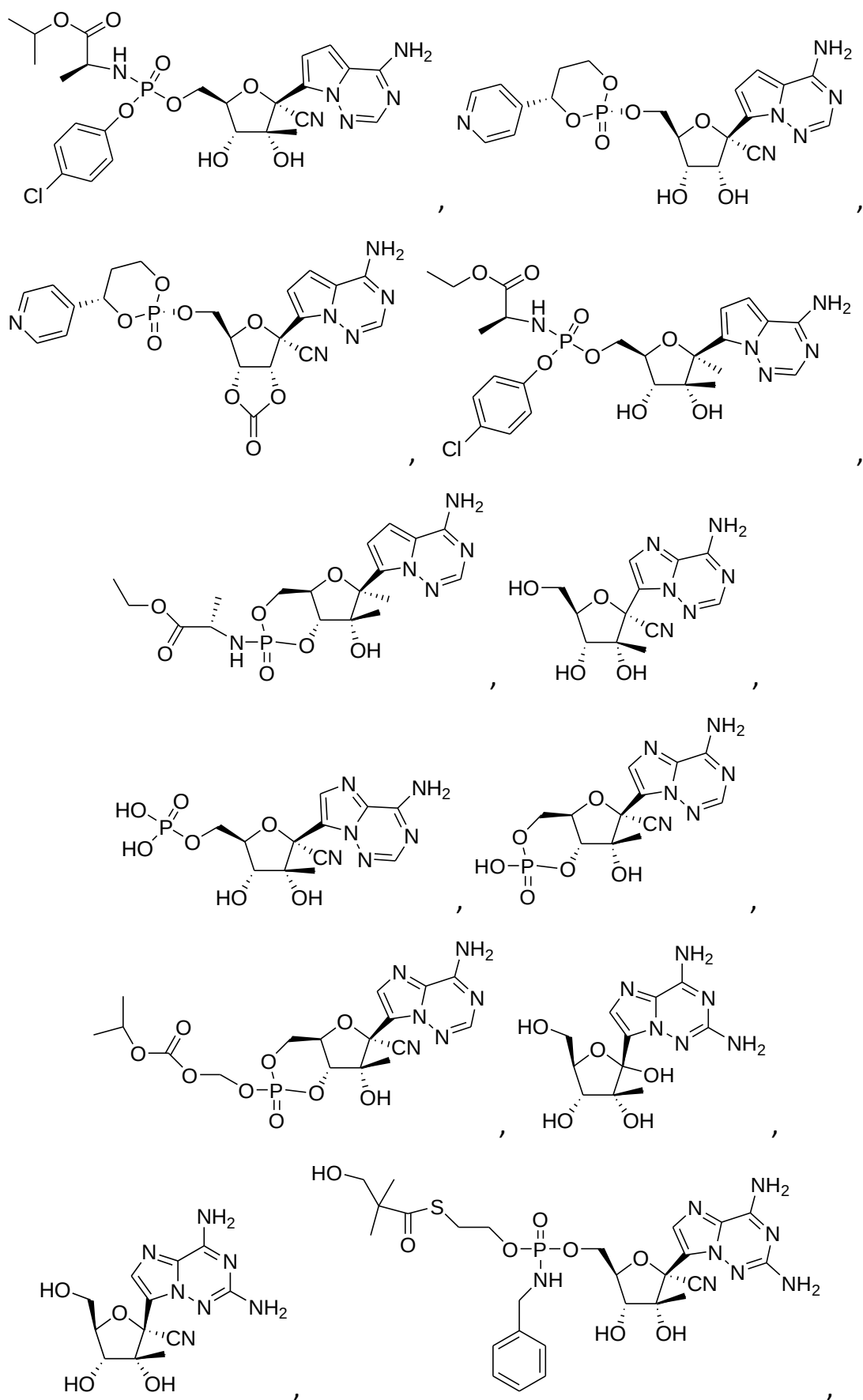
é:

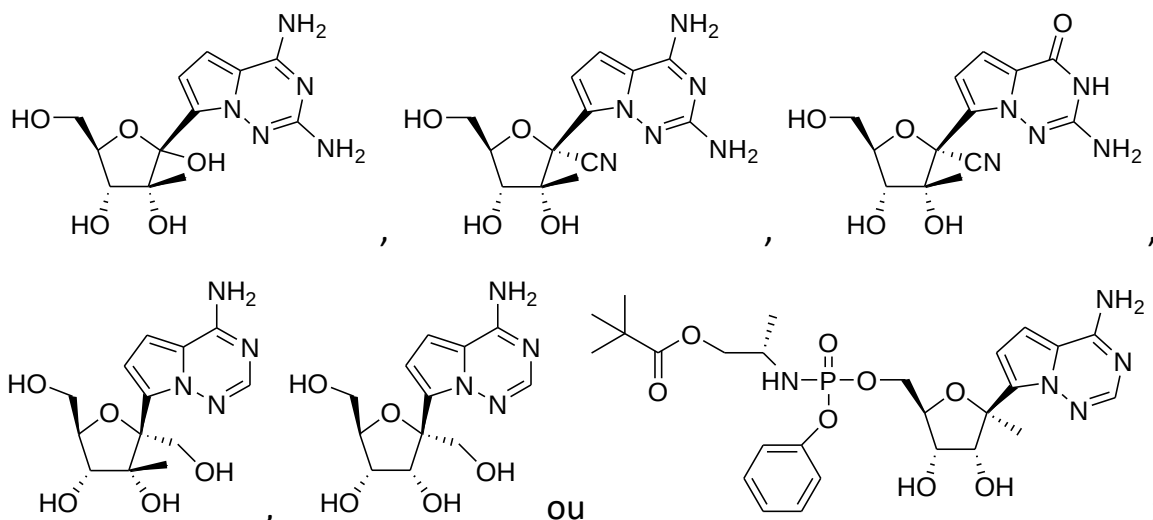


16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 6 a 14, **caracterizado** pelo fato de que R^7 é H.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser representado por uma das seguintes estruturas:

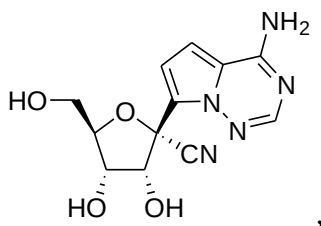






ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de ser representado pela estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

19. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, análogos de ribavirina, inibidores de NS3 protease, inibidores de NS5a, inibidores de NS5b polimerase, inibidores de alfa-glicosidase 1, inibidores de ciclofilina, hepatoprotetores, inibidores não nucleosídeos de HCV e outros fármacos para tratar HCV, em que:

(i) interferons são selecionados a partir do grupo que consiste em rIFN-

alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a peguilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta peguilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, rIFN-beta, infergen + actimune, IFN-ômega com DUROS e albuferon;

(ii) os análogos de ribavirina são selecionados a partir do grupo que consiste em rebetol, copegus, VX-497 e viramidina (taribavirina);

(iii) os inibidores de NS3 protease são selecionados a partir do grupo que consiste em SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 e BILN-2065;

(iv) os inibidores de NS5a são selecionados a partir do grupo que consiste em A-831, A-689 e BMS-790052;

(v) os inibidores de NS5b polimerase são selecionados a partir do grupo que consiste em NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 e XTL-2125;

(vi) os inibidores de alfa-glicosidase 1 são selecionados a partir do grupo que consiste em MX-3253 (celgosivir) e UT-231B;

(vii) os hepatoprotetores são selecionados a partir do grupo que consiste em IDN-6556, ME 3738, MitoQ e LB-84451;

(viii) os inibidores não nucleosídeos de HCV são selecionados a partir do grupo que consiste em derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina e derivados de fenilalanina; e

(ix) os outros fármacos para tratar HCV são selecionados a partir do grupo que consiste em zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18 e NIM811.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18,

caracterizado pelo fato de ser para uso na fabricação de um medicamento para tratar uma infecção viral causada por um vírus selecionado a partir do grupo que consiste em vírus da dengue, vírus da febre amarela, vírus do Oeste do Nilo, vírus da encefalite japonesa, vírus da encefalite transmitida por carrapato, vírus Kunjin, vírus da encefalite de Murray Valley, vírus da encefalite de St. Louis, vírus da febre hemorrágica de Omsk, vírus da diarreia viral bovina, vírus Zika e vírus da hepatite C.