



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(11) BR 122022008466-4 B1**

**(22) Data do Depósito:** 07/12/2018

**(45) Data de Concessão:** 05/12/2023

---

**(54) Título:** USO DE UM COMPOSTO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/706; A61K 31/7064; A61K 31/7068; C07H 19/06; C07H 19/067; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 06/02/2018 US 62/626,998; 07/12/2017 US 62/595,907; 13/11/2018 US 62/760,434.

**(73) Titular(es):** EMORY UNIVERSITY.

**(72) Inventor(es):** GEORGE R. PAINTER; GREGORY R. BLUEMLING; MICHAEL G. NATCHUS; DAVID GUTHRIE.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2018064503 de 07/12/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2019/113462 de 13/06/2019

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 02/05/2022

**(62) Pedido Original do Dividido:** BR112020010581-3 - 07/12/2018

**(57) Resumo:** Esta divulgação refere-se a certos derivados de N4-hidroxicitidina, composições farmacêuticas e métodos relacionados a elas. Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento ou profilaxia de infecções virais, tais como, Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), febre Chikungunya (CHIK), Ebola, Influenza, RSV e Infecções por vírus Zika com os compostos divulgados.

## USO DE UM COMPOSTO

Dividido do BR112020010581-1 de 07/12/2018

## RECONHECIMENTO DO APOIO DO GOVERNO

[001] Esta invenção foi feita com o suporte do governo sob subsídios nos. HDTRA1-13-C-0072 e HDTRA1-15-C-0075, concedido pelo Departamento de Defesa e subsídio no. HHSN272201500008C concedido pelos Institutos Nacionais de Saúde. O governo tem certos direitos sobre a invenção.

## CAMPO

[002] Esta divulgação se refere ao nucleosídeo e derivados de N4-hidroxicitidina, bem como composições e métodos relacionados a eles. Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento ou profilaxia de infecções virais, em particular, Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), febre Chikungunya (CHIK), Ebola, Influenza, RSV e Infecções por vírus Zika.

## FUNDAMENTO

[003] Os agentes causadores da encefalite equina oriental, ocidental e venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente) e febre de Chikungunya (CHIK) são vírus transmitidos por vetores (família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*) que podem ser transmitidos ao homem por picadas de mosquito. Os vírus da encefalite equina são patógenos da Categoria B do CDC e o vírus CHIK é da categoria C. Há uma preocupação considerável com o uso de cepas virulentas do vírus VEE, distribuídos via aerossol, como uma arma biológica contra os combatentes. Estudos em animais demonstraram que a infecção pelo vírus VEE pela exposição ao aerossol rapidamente leva a uma infecção maciça no cérebro, com alta mortalidade e morbidade. Ver Roy et al., Pathogenesis of aerosolized Eastern equine encephalitis virus infection in guinea pigs. *Virol J*, 2009, 6:170.

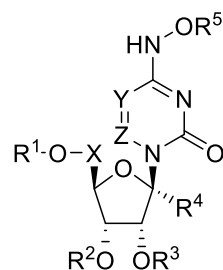
[004] Stuyver et al., relataram que a  $\beta$ -D-N(4)-hidroxicitidina (NHC)

apresentou atividades antipestivírus e anti-hepacivírus. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1):244-54. Constantini et al. relatam avaliações sobre a eficácia de 2'-C-MeC, 2'-F-2'-C-MeC e NHC no vírus Norwalk. Ver também Purohit et al., *J Med Chem*, 2012, 55(22):9988-9997; Ivanov et al., *Collection of Czechoslovak Chem Commun*, 2006, 71(7):1099-1106; and Fox et al., *JACS*, 1959, 81:178-87.

[005] O que é necessário são novos compostos e tratamentos para infecções virais. Os compostos e métodos aqui divulgados atendem a essas necessidades.

## SUMÁRIO

[006] Esta divulgação refere-se a certas N4-hidroxicitidina e derivados, combinações, composições farmacêuticas e métodos relacionados a elas. Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto com a Fórmula I,



**Fórmula A**

ou um sal, derivado ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, como aqui definido.

[007] Em certas modalidades, a divulgação contempla derivados dos compostos aqui divulgados, como aqueles que contêm um ou mais substituintes iguais ou diferentes.

[008] Em certas modalidades, a divulgação contempla composições farmacêuticas compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto divulgado neste documento. Em certas modalidades, a composição farmacêutica está na forma de um comprimido, cápsula, comprimido ou tampão aquoso, como um tampão salino ou fosfato.

[009] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas podem compreender um composto aqui divulgado e um propulsor. Em certas modalidades, o propulsor é um propulsor em aerossol, como ar comprimido, etanol, nitrogênio, dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluoroalcanos (HFAs), 1,1,1,2,-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ou combinações dos mesmos.

[0010] Em certas modalidades, a divulgação contempla um recipiente pressurizado ou não pressurizado compreendendo um composto ou composição farmacêutica como aqui descrito. Em certas modalidades, o recipiente é um pulverizador manual de bomba, inalador, inalador doseado por metro, inalador de pó seco, nebulizador, nebulizador de malha vibratória, nebulizador a jato ou nebulizador de ondas ultrassônicas.

[0011] Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos de aumento da biodisponibilidade para tratamento ou prevenção de uma infecção viral compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica aqui divulgada a um sujeito em necessidade do mesmo.

[0012] Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos de tratamento ou prevenção de uma infecção viral compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica aqui divulgada a um sujeito em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, a infecção viral é uma infecção pelo vírus Zika. Em outros casos, a infecção viral é Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), febre de Chikungunya (CHIK), Ebola, Influenza ou RSV.

[0013] Em certas modalidades, o composto ou composição farmacêutica é administrado por via oral, intravenosa ou através dos pulmões, isto é, administração pulmonar.

[0014] Em certas modalidades, a divulgação se refere ao uso de um

composto como descrito aqui na produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma infecção viral, como Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente ), Febre de Chikungunya (CHIK), Ebola, Influenza, RSV ou infecção pelo vírus Zika.

[0015] Em certas modalidades, a divulgação se refere ao método de produção de compostos divulgados neste documento misturando materiais de partida e reagentes aqui divulgados sob condições tais que os compostos são formados.

[0016] Vantagens adicionais serão apresentadas em parte na descrição que se segue, e em parte serão óbvias a partir da descrição, ou podem ser aprendidas pela prática dos aspectos descritos abaixo. As vantagens descritas abaixo serão realizadas e atingidas por meio dos elementos e combinações particularmente apontadas nas reivindicações anexas. Deve ser entendido que a descrição geral anterior e a descrição detalhada a seguir são exemplificativas e explicativas apenas e não são restritivas da invenção.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0017] As figuras anexas, que são incorporadas e constituem uma parte deste relatório descritivo, ilustram vários aspectos descritos abaixo.

[0018] A Figura 1 é um esquema que ilustra a preparação de  $\beta$ -D-N-hidroxicitidina. As etapas da síntese são a.) TBSCl, DMAP, DIPEA, DCM; b.) (2,4,6-iPr)PhSO<sub>2</sub>Cl, DIPEA, DMAP, DCM; c.) NH<sub>2</sub>OH-HCl, DIPEA, DCM; d.) F- source; e e.) aq NH<sub>2</sub>OH, AcOH, 50 °C.

[0019] A Figura 2 ilustra certos compostos exemplificativos.

[0020] A Figura 3 ilustra certos compostos exemplificativos.

[0021] A Figura 4 mostra as concentrações plasmáticas médias e os parâmetros farmacocinéticos de camundongos tratados com um composto exemplificativo.

[0022] A Figura 5 mostra a acumulação de nucleosídeos nos órgãos

de camundongos em camundongos tratados com um composto exemplificativo.

[0023] A Figura 6 mostra a acumulação de trifosfato nos órgãos de camundongos em camundongos tratados com um composto exemplificativo.

[0024] A Figura 7 mostra a redução no inchaço das patas nos camundongos desafiados por CHIKV tratados com um composto exemplificativo.

[0025] A Figura 8 mostra a redução de cópias de RNA de CHIKV por PCR em camundongos desafiados por CHIKV tratados com um composto exemplificativo.

[0026] A Figura 9 mostra a sobrevida de camundongos desafiados por ZIKV tratados com um composto exemplificativo por 7 dias.

[0027] A Figura 10 mostra a sobrevida de camundongos desafiados por ZIKV tratados com um composto exemplificativo por 7 dias, com tempos de início de tratamento variáveis após a infecção.

[0028] A Figura 11 mostra as concentrações de tecido nucleosídeo de N4-hidroxicitidina de um EIDD-1931 administrado por via oral em macacos de cynomolgus (100 mg/kg).

[0029] A Figura 12 mostra as concentrações de tecido nucleosídeo de N4-hidroxicitidina de um macaco cynomolgus administrado por via intravenosa EIDD-1931 (10 mg/kg).

[0030] A Figura 13 mostra a estrutura dos compostos administrados por via oral em macacos Cynomolgus.

[0031] A Figura 14 mostra as concentrações plasmáticas médias do nucleosídeo N4-hidroxicitidina de macacos cynomolgus administrados oralmente com um derivado éster.

[0032] A Figura 15 mostra a concentração máxima média do nucleosídeo N4-hidroxicitidina no plasma de macacos cynomolgus administrados por via oral com um derivado éster.

[0033] A Figura 16 mostra o título de vírus da lavagem nasal e febre em furões infectados por Influenza A/California/07/2009 (H1N1) tratados oralmente com EIDD-2801 BID ou veículo.

[0034] A Figura 17 mostra o título de vírus da lavagem nasal, febre e título de vírus em cornetos nasais em furões infectados com Influenza A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) tratados oralmente com EIDD-2801 BID ou veículo.

[0035] A Figura 18 mostra o efeito do tratamento com EIDD-2801 na sobrevivência de camundongos infectados com VEEV intranasais.

[0036] A Figura 19 mostra o efeito do tempo de EIDD-2801 do início do tratamento na sobrevivência de camundongos infectados com VEEV intranasais.

[0037] A Figura 20 mostra o efeito do tratamento profilático EIDD-2801 nos títulos virais pulmonares de camundongos infectados com SARS.

[0038] A Figura 21 mostra o efeito do tempo de tratamento com EIDD-2801 nas pontuações de hemorragia pulmonar de camundongos infectados com SARS.

[0039] A Figura 22 mostra o efeito do tempo de tratamento com EIDD-2801 nos títulos virais pulmonares de camundongos infectados com SARS.

[0040] A Figura 23 mostra o efeito do tratamento com EIDD-2801 nas pontuações de hemorragia pulmonar de camundongos infectados com MERS.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[0041] Antes de a presente divulgação ser descrita em mais detalhes, é para ser entendido que esta divulgação não está limitada a modalidades particulares descritas, e como tal pode, evidentemente, variar. Deve também ser entendido que a terminologia usada neste documento tem a finalidade de descrever modalidades específicas apenas, e não se pretende limitar o escopo

da presente invenção, o qual será limitado somente pelas reivindicações anexas.

[0042] A menos que definido o contrário, todos os termos técnicos e científicos usados têm o mesmo significado comumente compreendido por um versado na técnica ao qual pertence esta divulgação. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos neste documento possam também ser usados na prática ou teste da presente divulgação, os métodos e materiais preferenciais são agora descritos.

[0043] Todas as publicações e patentes citadas neste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência como se cada publicação ou patente individual ou fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência e são aqui incorporadas por referência para divulgar e descrever os métodos e/ou materiais em ligação com os quais as publicações são citadas. A citação de qualquer publicação é para a sua divulgação antes da data de apresentação e não deve ser interpretada como uma admissão de que a presente divulgação não tem o direito de anteceder tal publicação em virtude de divulgação prévia. Além disso, as datas de publicação fornecidas poderiam ser diferentes das datas reais de publicação que podem necessitar de ser confirmadas independentemente.

[0044] Como será evidente para os versados na técnica ao ler esta divulgação, cada uma das modalidades individuais aqui descritas e ilustradas tem componentes e características discretas que podem ser facilmente separadas ou combinadas com as características de qualquer uma das outras várias modalidades sem sair do escopo ou espírito da presente divulgação. Qualquer método recitado pode ser executado na ordem dos eventos recitados ou em qualquer outra ordem que seja logicamente possível.

[0045] Modalidades da presente divulgação empregarão, a menos que indicado de outra forma, técnicas de medicina, química orgânica, bioquímica, biologia molecular, farmacologia e semelhantes, que estão dentro das

habilidades da técnica. Tais técnicas são explicadas por completo na literatura.

[0046] Em certas modalidades, um agente farmacêutico, que pode estar na forma de um sal ou pró-droga, é administrado nos métodos aqui divulgados, os quais são especificados por um peso. Isto refere-se ao peso do composto recitado. Se na forma de um sal ou pró-droga, então o peso é o equivalente molar do sal ou pró-droga correspondente.

[0047] Note-se que, como usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um" "uma" e "o/a" incluem referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente de outra forma.

[0048] "Sujeito" refere-se a qualquer animal, de preferência um paciente humano, gado ou animal de estimação doméstico.

[0049] Como utilizado neste documento, os termos "prevenir" e "prevenindo" incluem a prevenção da recorrência, disseminação ou início. Não se pretende que a presente divulgação seja limitada à prevenção completa. Em algumas modalidades, o início é atrasado ou a gravidade da doença é reduzida.

[0050] Como utilizado neste documento, os termos "tratar" e "tratando" não se limitam ao caso em que o sujeito (por exemplo, paciente) é curado e a doença é erradicada. Em vez disso, modalidades da presente divulgação também contemplam tratamento que apenas reduz sintomas e/ou atrasa a progressão da doença.

[0051] Como utilizado neste documento, o termo "combinação com" quando usado para descrever a administração com um tratamento adicional significa que o agente pode ser administrado antes, juntamente com, ou após o tratamento adicional, ou uma combinação dos mesmos.

[0052] Como utilizado neste documento, "alquil" significa porções de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada, como as que contêm de 1 a 10 átomos de carbono. Um "alquil superior" refere-se a

hidrocarboneto saturado com 11 ou mais átomos de carbono. Um “C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>” refere-se a um alquil contendo 6 a 16 átomos de carbono. Da mesma forma, um “C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>” refere-se a um alquil contendo 6 a 22 átomos de carbono. Alquis de cadeia linear saturados representativos incluem metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, n-hexil, n-septil, n-octil, n-nonil e semelhantes; enquanto alquis ramificados saturados incluem isopropil, sec-butil, isobutil, terc-butil, isopentil e semelhantes.

[0053] Como utilizado neste documento, o termo "alquênil" refere-se a porções de hidrocarbonetos insaturadas, lineares ou ramificadas que contêm uma ligação dupla. Salvo indicação em contrário, grupos C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> (e.g., C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ou C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) alquênil são pretendidos. Grupos alquênil podem conter mais de uma ligação não saturada. Exemplos incluem etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-metiletênil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-metil-1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-metil-2-propenil, 2-metil-2-propenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 1-metil-1-butenil, 2-metil-1-butenil, 3-metil-1-butenil, 1-metil-2-butenil, 2-metil-2-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-metil-3-butenil, 2-metil-3-butenil, 3-metil-3-butenil, 1,1-dimetil-2-propenil, 1,2-dimetil-1-propenil, 1,2-dimetil-2-propenil, 1-etil-1-propenil, 1-etil-2-propenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-metil-1-pentenil, 2-metil-1-pentenil, 3-metil-1-pentenil, 4-metil-1-pentenil, 1-metil-2-pentenil, 2-metil-2-pentenil, 3-metil-2-pentenil, 4-metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentenil, 2-metil-3-pentenil, 3-metil-3-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-metil-4-pentenil, 2-metil-4-pentenil, 3-metil-4-pentenil, 4-metil-4-pentenil, 1,1-dimetil-2-butenil, 1,1-dimetil-3-butenil, 1,2-dimetil-1-butenil, 1,2-dimetil-2-butenil, 1,2-dimetil-3-butenil, 1,3-dimetil-1-butenil, 1,3-dimetil-2-butenil, 1,3-dimetil-3-butenil, 2,2-dimetil-3-butenil, 2,3-dimetil-1-butenil, 2,3-dimetil-2-butenil, 2,3-dimetil-3-butenil, 3,3-dimetil-1-butenil, 3,3-dimetil-2-butenil, 1-etil-1-butenil, 1-etil-2-butenil, 1-etil-3-butenil, 2-etil-1-butenil, 2-etil-2-butenil, 2-etil-3-butenil, 1,1,2-trimetil-2-

propenil, 1-etil-1-metil-2-propenil, 1-etil-2-metil-1-propenil e 1-etil-2-metil-2-propenil. O termo "vinil" refere-se a um grupo com a estrutura  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ; 1-propenil refere-se a um grupo com a estrutura  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ; e 2-propenil refere-se a um grupo com a estrutura  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ . Estruturas assimétricas como  $(\text{Z}^1\text{Z}^2)\text{C}=\text{C}(\text{Z}^3\text{Z}^4)$  devem incluir os isômeros *E* e *Z*. Isto pode ser presumido em fórmulas estruturais aqui em que um alqueno assimétrico está presente, ou pode ser explicitamente indicado pelo símbolo de ligação  $\text{C}=\text{C}$ .

[0054] Como utilizado neste documento, o termo "alquinil" representa frações de hidrocarbonetos lineares ou ramificadas contendo uma ligação tripla. Salvo indicação em contrário, grupos  $\text{C}_2\text{-C}_{24}$  (e.g.,  $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{14}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_8$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , ou  $\text{C}_2\text{-C}_4$ ) alquinil são pretendidos. Grupos alquinil podem conter mais de uma ligação não saturada. Exemplos incluem  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquinil, como etinil, 1-propinil, 2-propinil (ou propargil), 1-butinil, 2-butinil, 3-butinil, 1-metil-2-propinil, 1-pentinil, 2-pentinil, 3-pentinil, 4-pentinil, 3-metil-1-butinil, 1-metil-2-butinil, 1-metil-3-butinil, 2-metil-3-butinil, 1,1-dimetil-2-propinil, 1-etil-2-propinil, 1-hexinil, 2-hexinil, 3-hexinil, 4-hexinil, 5-hexinil, 3-metil-1-pentinil, 4-metil-1-pentinil, 1-metil-2-pentinil, 4-metil-2-pentinil, 1-metil-3-pentinil, 2-metil-3-pentinil, 1-metil-4-pentinil, 2-metil-4-pentinil, 3-metil-4-pentinil, 1,1-dimetil-2-butinil, 1,1-dimetil-3-butinil, 1,2-dimetil-3-butinil, 2,2-dimetil-3-butinil, 3,3-dimetil-1-butinil, 1-etil-2-butinil, 1-etil-3-butinil, 2-etil-3-butinil e 1-etil-1-metil-2-propinil.

[0055] Alquis mono ou policíclicos não aromáticos são aqui referidos como grupos "carbociclos" ou "carbociclil". Os carbociclos saturados representativos incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil e similares; enquanto carbociclos insaturados incluem ciclopentenil e ciclohexenil, e semelhantes.

[0056] Grupos "heterocarbociclos" ou heterocarbociclil" são carbociclos que contêm de 1 a 4 heteroátomos selecionados

independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre que podem ser saturados ou insaturados (mas não aromáticos), monocíclicos ou policíclicos e em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidado, e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Os heterocarbociclos incluem morfolinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, piperidinil, hidantoinil, valerolactamil, oxiranil, oxetanil, tetra-hidrofuranil, tetra-hidropirranil, tetra-hidropiridinil, tetra-hidroimidinil, tetra-hidrotiofenil, tetra-hidrotiopirranil, tetra-hidropirimidinil, tetra-hidrotiofenil, tetra-hidrotiopirranil e semelhantes.

[0057] O termo "aril" refere-se a grupos contendo anéis mono-, bi- ou tricíclicos, monocíclicos, aromáticos (isto é, hidrocarbonetos), de preferência com 6 a 12 membros, tais como fenil, naftil e bifenil. O fenil é um grupo aril preferido. O termo "aril substituído" refere-se a grupos aril substituídos por um ou mais grupos, de preferência selecionados de alquil, alquil substituído, alquenil (opcionalmente substituído), aril (opcionalmente substituído), heterociclo (opcionalmente substituído), halo, hidroxil, alcoxi (opcionalmente substituído), ariloxi (opcionalmente substituído), alcanoil (opcionalmente substituído), aroil, (opcionalmente substituído), alquiléster (opcionalmente substituído), ariléster (opcionalmente substituído), ciano, nitro, amino, amino substituído, amido, lactama, uréia, uretano, sulfonil e semelhantes, onde opcionalmente um ou mais pares de substituintes juntamente com os átomos aos quais estão ligados formam um anel de 3 a 7 membros.

[0058] Como utilizado neste documento, "heteroaril" ou "heteroaromático" refere-se a um heterocarbociclo aromático com 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre e contendo pelo menos 1 átomo de carbono, incluindo sistemas de anel mono- e policíclico. Os sistemas de anéis policíclicos podem, mas não precisam, conter um ou mais anéis não aromáticos, desde que um deles seja aromático. Heteroaril representativos são furil, benzofuranil, tiofenil, benzotiofenil, pirrolil, indolil,

isoindolil, azaindolil, piridil, quinolinil, isoquinolinil, oxazolil, iso-oxazolil, benzoxazolil, pirazolil, imidazolil, benzimidazolil, tiazolil, benzotiazolil, isotiazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, cinnolinil, ftalazinil e quinazolinil. É contemplado que o uso do termo "heteroaril" inclui derivados N-alquilados, como um substituinte 1-metilimidazol-5-il.

[0059] Como utilizado neste documento, "heterociclo" ou "heterociclil" refere-se a sistemas de anel mono- e policíclico com 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre e contendo pelo menos 1 átomo de carbono. Os sistemas de anéis mono- e policíclicos podem ser aromáticos, não aromáticos ou misturas de anéis aromáticos e não aromáticos. O heterociclo inclui heterocarbociclos, heteroarils e semelhantes.

[0060] "Alquiltio" refere-se a um grupo alquil como definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de enxofre. Um exemplo de um alquiltio é o metiltio, (isto é,  $-S-CH_3$ ).

[0061] "Alcoxi" refere-se a um grupo alquil como definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigênio. Exemplos de alcoxi incluem, mas não estão limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi e s-pentoxi. Grupos alcoxi preferidos são metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi.

[0062] "Alquilamino" refere-se a um grupo alquil como definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte amino. Um exemplo de um alquilamino é metilamino, (isto é,  $-NH-CH_3$ ).

[0063] "Alcanoil" refere-se a um alquil como definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligado através de uma ponte de carbonil (isto é,  $-(C=O)$ alquil).

[0064] "Alquilssulfonil" refere-se a um alquil como definido acima com o número indicado de átomos de carbono conectado através de uma

ponte de sulfonil (isto é,  $-S(=O)_2$ alquil) como mesil e semelhantes, e "Arilssulfonil" refere-se a um aril ligado através de uma ponte de sulfonil (i.e.,  $-S(=O)_2$ aril).

[0065] "Alquilssulfamoil" refere-se a um alquil como definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligado através de uma ponte de sulfamoil (isto é,  $-NHS(=O)_2$ alquil) e um "Arilssulfamoil" refere-se a um alquil ligado através de uma ponte sulfamoil (isto é,  $-NHS(=O)_2$ aril).

[0066] "Alquilssulfinil" refere-se a um alquil como definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de sulfinil (isto é,  $-S(=O)$ alquil).

[0067] Os termos "cicloalquil" e "cicloalquenil" referem-se a grupos de anéis mono-, bi- ou tri homocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que são, respectivamente, totalmente saturados e parcialmente insaturados. O termo "cicloalquenil" inclui sistemas de anel bi e tricíclicos que não são aromáticos como um todo, mas contêm porções aromáticas (por exemplo, fluoreno, tetra-hidronaftaleno, di-hidroindeno e semelhantes). Os anéis dos grupos cicloalquil de múltiplos anéis podem ser fundidos, em ponte e/ou unidos através de uma ou mais uniões espiro. Os termos "cicloalquil substituído" e "cicloalquenil substituído" referem-se, respectivamente, a grupos cicloalquil e cicloalquenil substituídos por um ou mais grupos, de preferência selecionados de aril, aril substituído, heterociclo, heterociclo substituído, carbociclo, carbociclo substituído, halo, hidroxil, alcoxi (opcionalmente substituído), ariloxil (opcionalmente substituído), alquiléster (opcionalmente substituído), ariléster (opcionalmente substituído), alcanoil (opcionalmente substituído), ariol (opcionalmente substituído), ciano, nitro, amino, amino substituído, amido, lactama, ureia, uretano, sulfonil e semelhantes.

[0068] Os termos "halogênio" e "halo" se referem a flúor, cloro, bromo e iodo.

[0069] O termo "substituído" refere-se a uma molécula em que pelo

menos um átomo de hidrogênio é substituído por um substituinte. Quando substituído, um ou mais dos grupos são "substituintes". A molécula pode ser multiplamente substituída. No caso de um substituinte oxo ("= O"), dois átomos de hidrogênio são substituídos. Exemplos de substituintes nesse contexto podem incluir halogênio, hidroxil, alquil, alcoxi, nitro, ciano, oxo, carbociclil, carbocicloalquil, heterocarbociclil, heterocarbocicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, -NRaRb, -NRaC(=O)Rb, -NRaC(=O)NRaNRb, -NRaC(=O)ORb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -C(=O)Ra, -C(=O)ORa, -C(=O)NRaRb, -OC(=O)NRaRb, -ORa, -SRa, -SORa, -S(=O)<sub>2</sub>Ra, -OS(=O)<sub>2</sub>Ra e -S(=O)<sub>2</sub>ORa. Ra e Rb neste contexto podem ser iguais ou diferentes e independentemente hidrogênio, halogênio hidroxil, alquil, alcoxi, alquil, amino, alquilamino, dialquilamino, carbociclil, carbocicloalquil, heterocarbociclil, heterocarbocicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil.

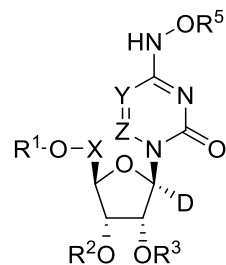
[0070] O termo "opcionalmente substituído", como utilizado neste documento, significa que a substituição por um grupo adicional é opcional e, portanto, é possível que o átomo designado não seja substituído. Assim, pelo uso do termo "opcionalmente substituído" a divulgação inclui exemplos em que o grupo é substituído e exemplos em que não é.

[0071] Exemplos de pró-drogas que podem ser utilizados para melhorar a biodisponibilidade incluem ésteres, ésteres opcionalmente substituídos, ésteres ramificados, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil, oximetoxicarbonil

opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N,N-dissubstituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de aminoácidos D,N,N-substituídos, sulfenil, sulfenil opcionalmente substituído, imidato, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil, oximil opcionalmente substituído, imidinil, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il, imidi-il opcionalmente substituído, aminal, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetil, S-acil-2-tioetilopcionalmente substituído, ésteres bis-(aciloxibenzil), ésteres bis- (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil), ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB.

### Compostos

[0072] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula I,



**Fórmula I**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

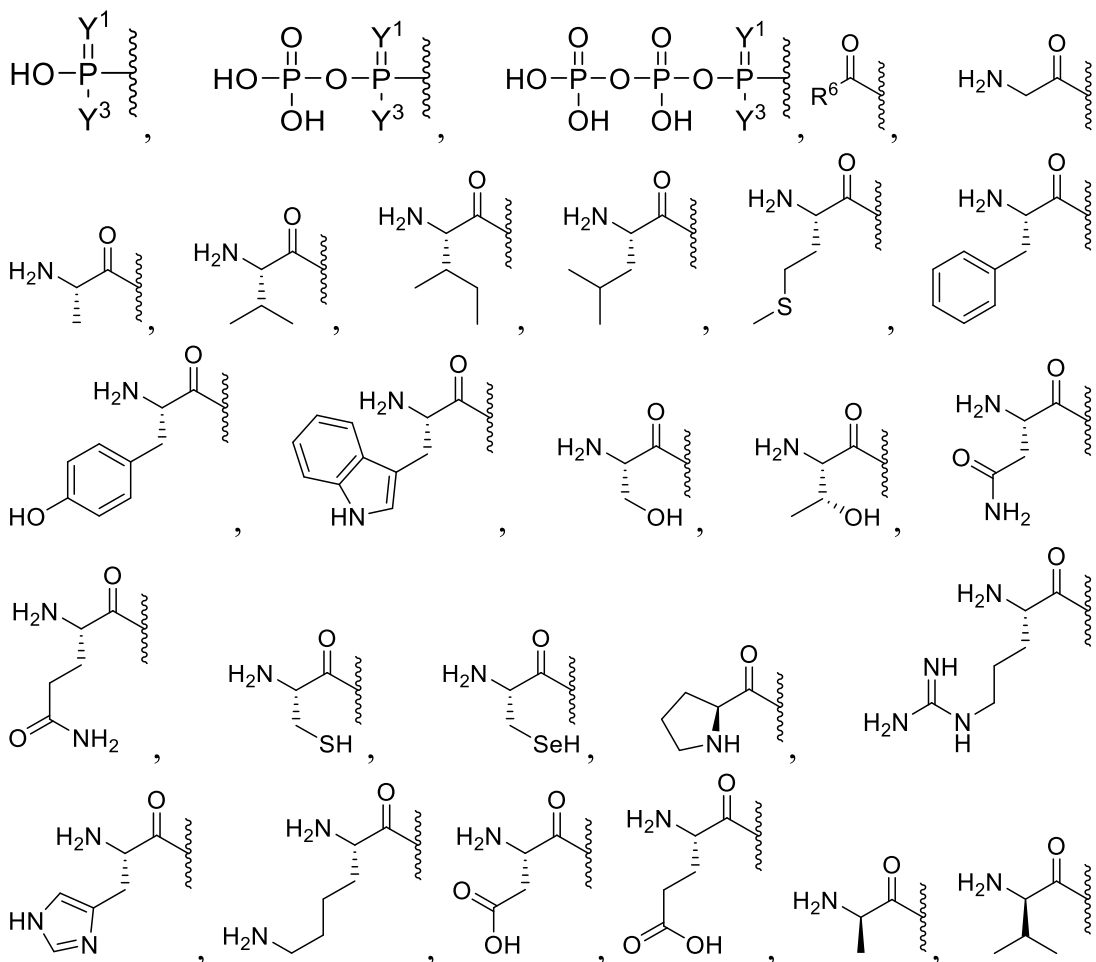
Y é N ou CR<sup>1</sup>;

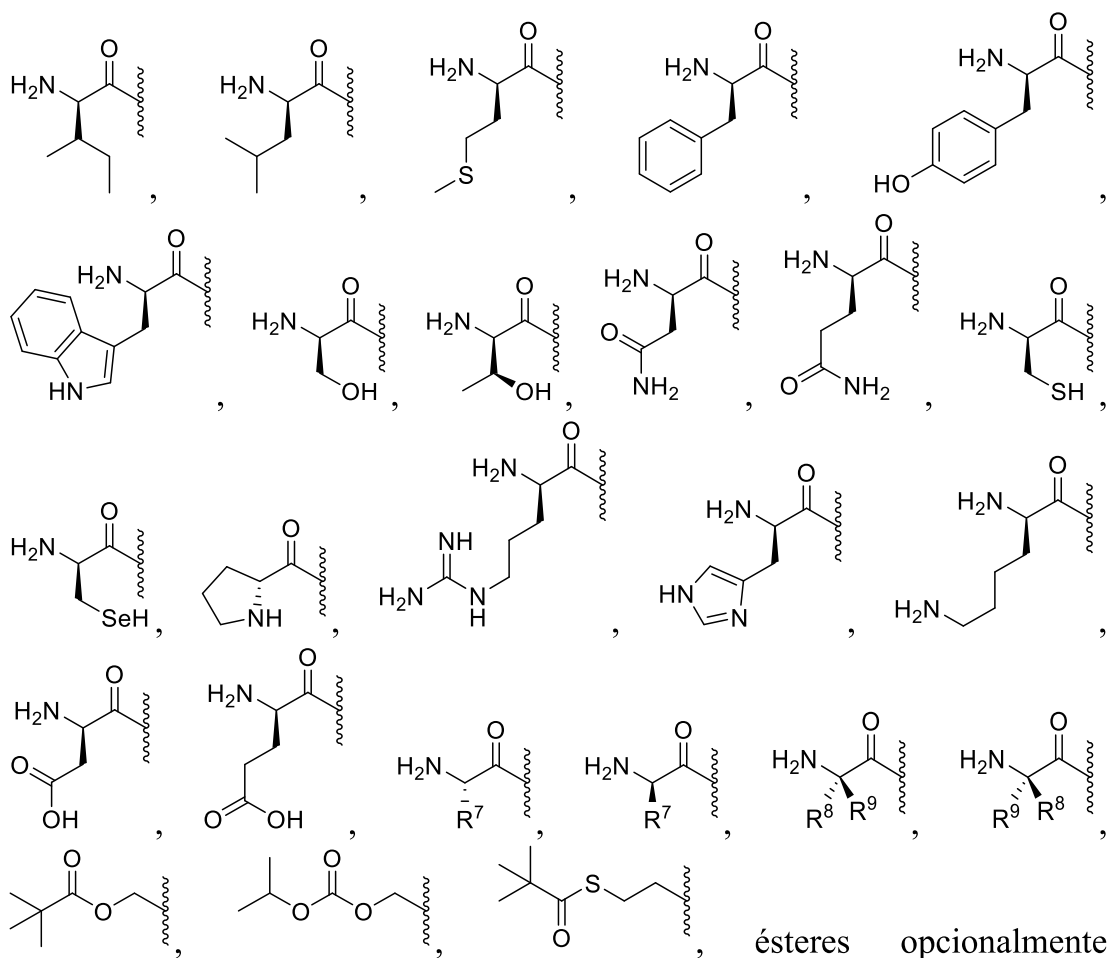
Z é N ou CR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxil, amino, tiol, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril, carbociclil, heterocarbociclil, cicloalquil, heterociclil ou carbonil, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxil, amino, tiol, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril, carbociclil, heterocarbociclil, cicloalquil, heterociclil, hidroxil, tiol ou carbonil, em que R<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, e R<sup>6</sup> são selecionados independentemente de H,





substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminoril opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil opcionalmente substituído, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

Y<sup>1</sup> é O ou S;

Y<sup>3</sup> é OH ou BH<sub>3</sub><sup>-M+</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril,

heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[0073] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo, amina graxa ou tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais.

[0074] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool gordo insaturado, poli-insaturado, ômega insaturado ou ômega poli-insaturado, amina graxa ou tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais.

[0075] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo, amina graxa ou tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e não essenciais que possuem uma ou mais de suas unidades de carbono substituídas por oxigênio,

nitrogênio ou enxofre.

[0076] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo insaturado, poli-insaturado, ômega insaturado ou ômega poli-insaturado, amina graxa ou tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que têm uma ou mais de suas unidades de carbono substituídas por um oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

[0077] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo, amina graxa ou tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que é opcionalmente substituído.

[0078] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool gordo insaturado, poli-insaturado, ômega insaturado ou ômega poli-insaturado, amina graxa ou tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que é opcionalmente substituído.

[0079] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo, amina graxa ou tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que possuem uma ou mais de suas unidades de carbono substituídas por oxigênio, nitrogênio ou enxofre que é opcionalmente substituído.

[0080] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo insaturado, poli-insaturado, ômega insaturado ou ômega poli-insaturado, amina graxa ou tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que têm uma ou mais de suas unidades de carbono substituídas por um oxigênio, nitrogênio ou enxofre que também é opcionalmente substituído.

[0081] Em certas modalidades, o lipídeo é hexadeciloxipropil.

[0082] Em certas modalidades, o lipídeo é 2-amino-hexadeciloxipropil.

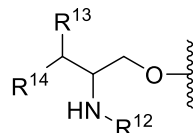
[0083] Em certas modalidades, o lipídeo é 2-aminoaraquidil.

[0084] Em certas modalidades, o lipídeo é 2-benziloxi-hexadeciloxipropil.

[0085] Em certas modalidades, o lipídeo é lauril, miristil, palmitil,

estearil, araquidil, be-enil ou lignoceril.

[0086] Em certas modalidades, o lipídeo é um esfingolípídeo da fórmula:

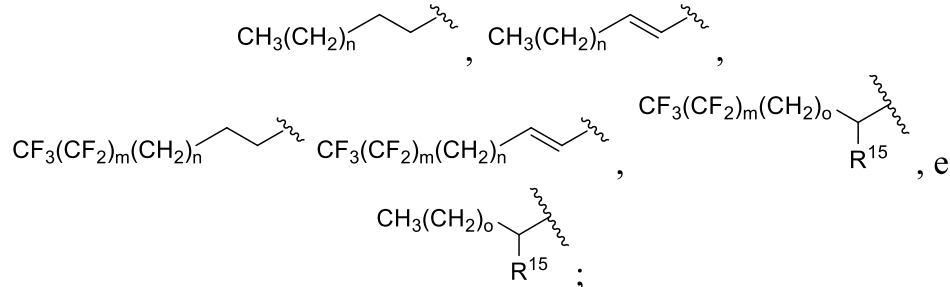


em que,

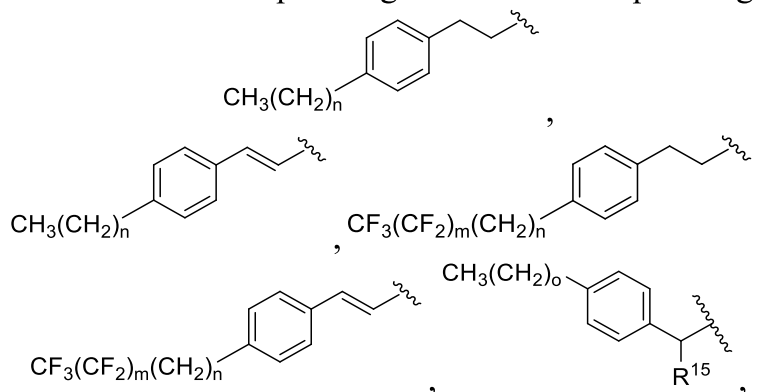
$R^{12}$  do esfingolípídeo é hidrogênio, alquil,  $C(=O)R^{16}$ ,  $C(=O)OR^{16}$ , ou  $C(=O)NHR^{16}$ ;

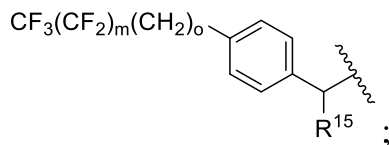
$R^{13}$  do esfingolípídeo é hidrogênio, flúor,  $OR^{16}$ ,  $OC(=O)R^{16}$ ,  $OC(=O)OR^{16}$ , ou  $OC(=O)NHR^{16}$ ;

$R^{14}$  do esfingolípídeo é uma cadeia alquil saturada ou insaturada com mais de 6 e menos de 22 carbonos opcionalmente substituídos por um ou mais halogênio ou hidróxi ou uma estrutura da seguinte fórmula:

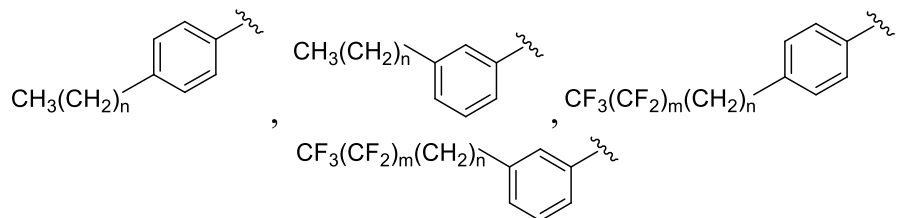


em que  $n$  é 8 a 14 ou menor que ou igual a 8 a menor ou igual a 14,  $o$  é 9 a 15 ou menor que ou igual a 9 a menor que ou igual a 15, o total ou  $m$  e  $n$  é 8 a 14 ou menor que ou igual a 8 a menor que ou igual a 14, o total de  $m$  e  $o$  é de 9 a 15 ou menor que ou igual a 9 a menor que ou igual a 15; ou





em que n é 4 a 10 ou menor que ou igual a 4 a menor ou igual a 10, o é 5 a 11 ou menor que ou igual a 5 a menor que ou igual a 11, o total de m e n é 4 a 10 ou menor que ou igual a 4 a menor que ou igual a 10, e o total de m e o é de 5 a 11 ou menor que ou igual a 5 a menor que ou igual a 11; ou



em que n é 6 a 12 ou n é menor ou igual a 6 a menor que ou igual a 12, o total de m e n é 6 a 12 ou n é menor que ou igual a 6 a menor que ou igual a 12;

R<sup>15</sup> do esfingolípido é OR<sup>16</sup>, OC(=O)R<sup>16</sup>, OC(=O)OR<sup>16</sup>, ou OC(=O)NHR<sup>16</sup>;

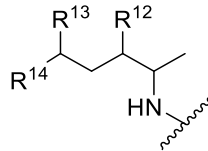
R<sup>16</sup> do esfingolípido é hidrogênio, ciano, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ou lípido; em que R<sup>16</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes R<sup>17</sup>; e

R<sup>17</sup> do esfingolípido é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi,

cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil.

[0087] Em certas modalidades, R<sup>12</sup> do esfingolípido é H, metil, etil, propil, n-butil, isopropil, 2-butil, 1-etilpropil, 1-propilbutil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, benzil ou fenil.

[0088] Em certas modalidades, o esfingolípido é um esfingolípido da fórmula:

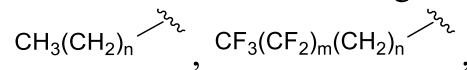


em que,

R<sup>12</sup> do esfingolípido é hidrogênio, hidrogênio, flúor, OR<sup>16</sup>, OC(=O)R<sup>16</sup>, OC(=O)OR<sup>16</sup>, ou OC(=O)NHR<sup>16</sup>;

R<sup>13</sup> do esfingolípido é hidrogênio, hidróxi, flúor, OR<sup>16</sup>, OC(=O)R<sup>16</sup>, OC(=O)OR<sup>16</sup>, ou OC(=O)NHR<sup>16</sup>;

R<sup>14</sup> do esfingolípido é uma cadeia alquil saturada ou insaturada com mais de 6 e menos de 22 carbonos opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios ou uma estrutura da seguinte fórmula:



em que n é 8 a 14 ou menor que ou igual a 8 a menor que ou igual a 14, o total ou m e n é 8 a 14 ou menor que ou igual a 8 a menor que ou igual a 14;

R<sup>16</sup> do esfingolípido é hidrogênio, ciano, alquil, alquênil, alquínil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino,

carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ou lipídeo; em que R<sup>16</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes R<sup>17</sup>; e

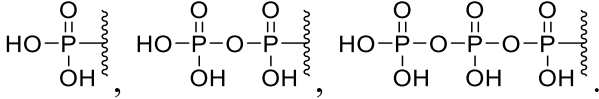
R<sup>17</sup> do esfingolípídeo é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro, esteril, formil, carboxi, carbamoil, amido ou acil.

[0089] Em certas modalidades, R<sup>16</sup> do esfingolípídeo é H, metil, etil, propil, n-butil, isopropil, 2-butil, 1-etilpropil, 1-propilbutil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil ou benzil.

[0090] Esfingolípídeos adequados incluem, mas não estão limitados a, esfingosina, ceramida ou esfingomielina ou 2-aminoalquil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes.

[0091] Outros esfingolípídeos adequados incluem, mas não estão limitados a, 2-amino-octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-octadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-amino-octadecano-3,5-diol; 2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; 2-(dimetilamino)octadecano-3,5-diol; (2R,3S,5S)-2-(dimetilamino)octadecano-3,5-diol; 1-(pirrolidin-2-il)hexadecano-1,3-diol; (1S,3S)-1-((S)-pirrolidin-2-il)hexadecano-1,3-diol; 2-amino-11,11-difluoro-octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-11,11-difluoro-octadecano-3,5-diol;

11,11-difluoro-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-11,11-difluoro-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; N-((2S,3S,5S)-3,5-dihidroxi-octadecan-2-il)acetamida; N-((2S,3S,5S)-3,5-dihidroxi-octadecan-2-il)palmitamida; 1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; (1S,3R)-1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; (1S,3S)-1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; 2-amino-2-metiloctadecano-3,5-diol; (3S, 5S)-2-amino-2-metiloctadecano-3,5-diol; (3S,5R)-2-amino-2-metiloctadecano-3,5-diol; (3S,5S)-2-metil-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; 2-amino-5-hidroxi-2-metiloctadecano-3-ona; (Z)-2-amino-5-hidroxi-2-metiloctadecano-3-ona oxima; (2S,3R,5R)-2-amino-6,6-difluorooctadecano-3,5-diol; (2S,3S,5R)-2-amino-6,6-difluoro-octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-6,6-difluoro-octadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-amino-6,6-difluorooctadecano-3,5-diol; e (2S,3S,5S)-2-amino-18,18,18-trifluoro-octadecano-3,5-diol, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes.

[0092] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>1</sup> é hidrogênio, .

[0093] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R' é metil, fluoro, hidroximetil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, trideuterometil, tiometil, ácido carboxílico, formil, vinil ou etinil.

[0094] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R'' é metil, fluoro, hidroximetil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, trideuterometil, tiometil, ácido carboxílico, formil, vinil ou etinil.

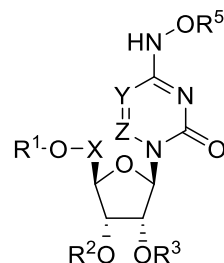
[0095] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[0096] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[0097] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[0098] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[0099] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula II,



**Fórmula II**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

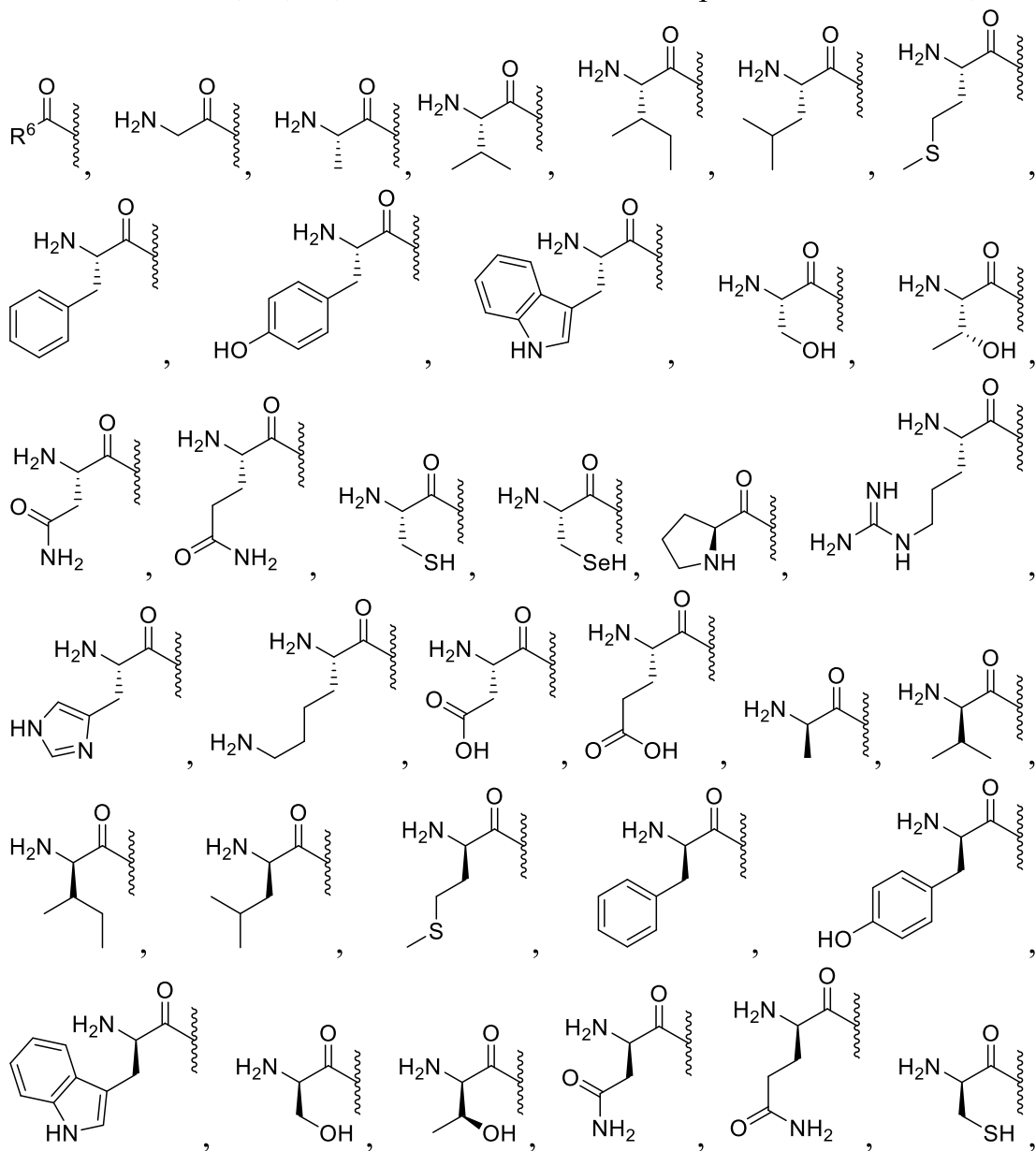
Y é N ou CR';

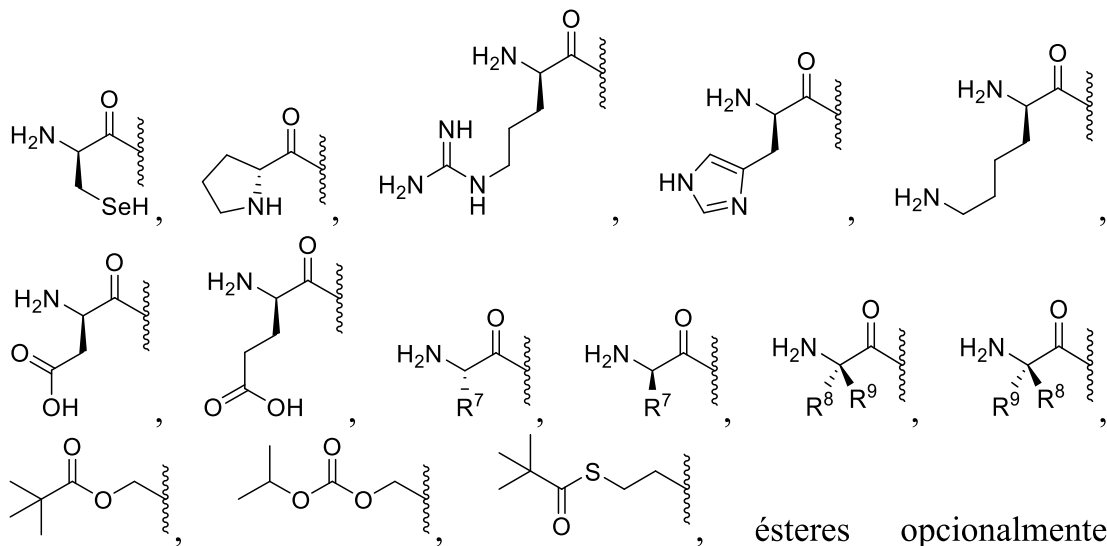
Z é N ou CR'';

R' é deutério, halogênio, hidroxil, amino, tiol, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril, carbociclil, heterocarbociclil, cicloalquil, heterociclil ou carbonil, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxil, amino, tiol, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril, carbociclil, heterocarbociclil, cicloalquil, heterociclil, hidroxil, tiol ou carbonil, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são selecionados independentemente de H,





ésteres opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetil, ésteres de

bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^5$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

com a condição de que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^5$  não são todos H;

$R^6$  é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que  $R^6$  é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

$R^7$  é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[00100] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R' é metil, fluoro, hidroximetil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, trideuterometil, tiometil, ácido carboxílico, formil, vinil ou etinil.

[00101] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R'' é metil, fluoro, hidroximetil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, trideuterometil, tiometil, ácido carboxílico, formil, vinil ou etinil.

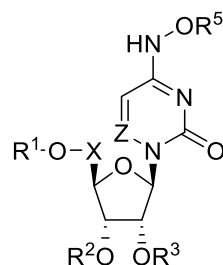
[00102] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00103] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00104] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00105] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00106] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula III,



**Fórmula III**

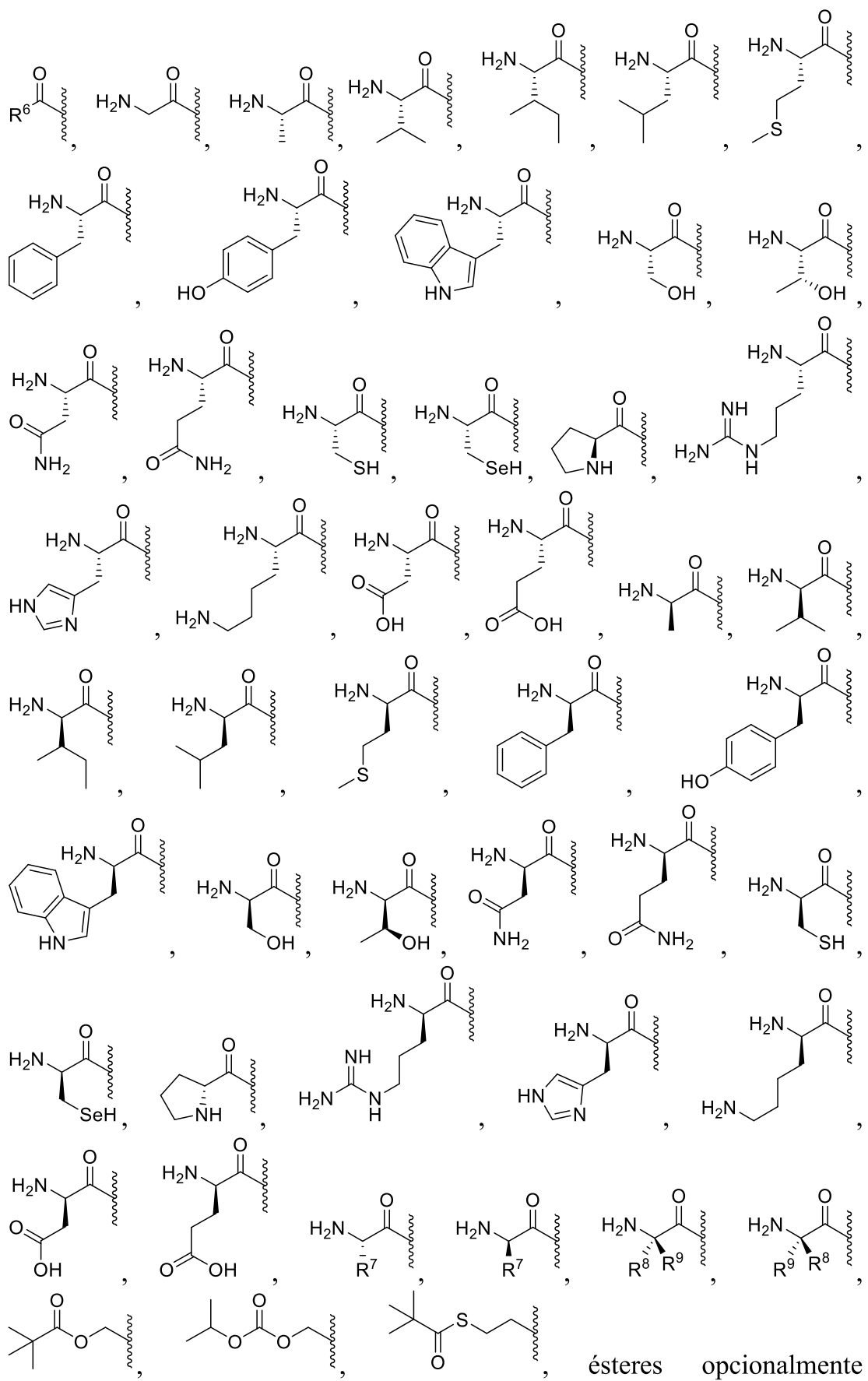
ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

Z é N ou CR'';

R'' é deutério, halogênio, hidroxil, amino, tiol, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril, carbociclil, heterocarbociclil, cicloalquil, heterociclil, hidroxil, tiol ou carbonil, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são selecionados independentemente de H,



substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^5$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

com a condição de que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^5$  não são todos H;

$R^6$  é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxil, heteroariloxil, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminil, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminil, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxil, heteroariloxil, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminil, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminil, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior,

polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[00107] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R<sup>n</sup> é metil, fluoro, hidroximetil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, trideuterometil, tiometil, ácido carboxílico, formil, vinil ou etinil.

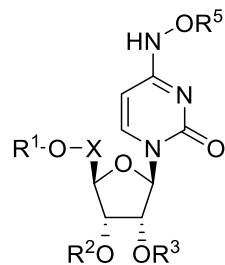
[00108] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

[00109] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00110] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00111] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00112] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula IV,

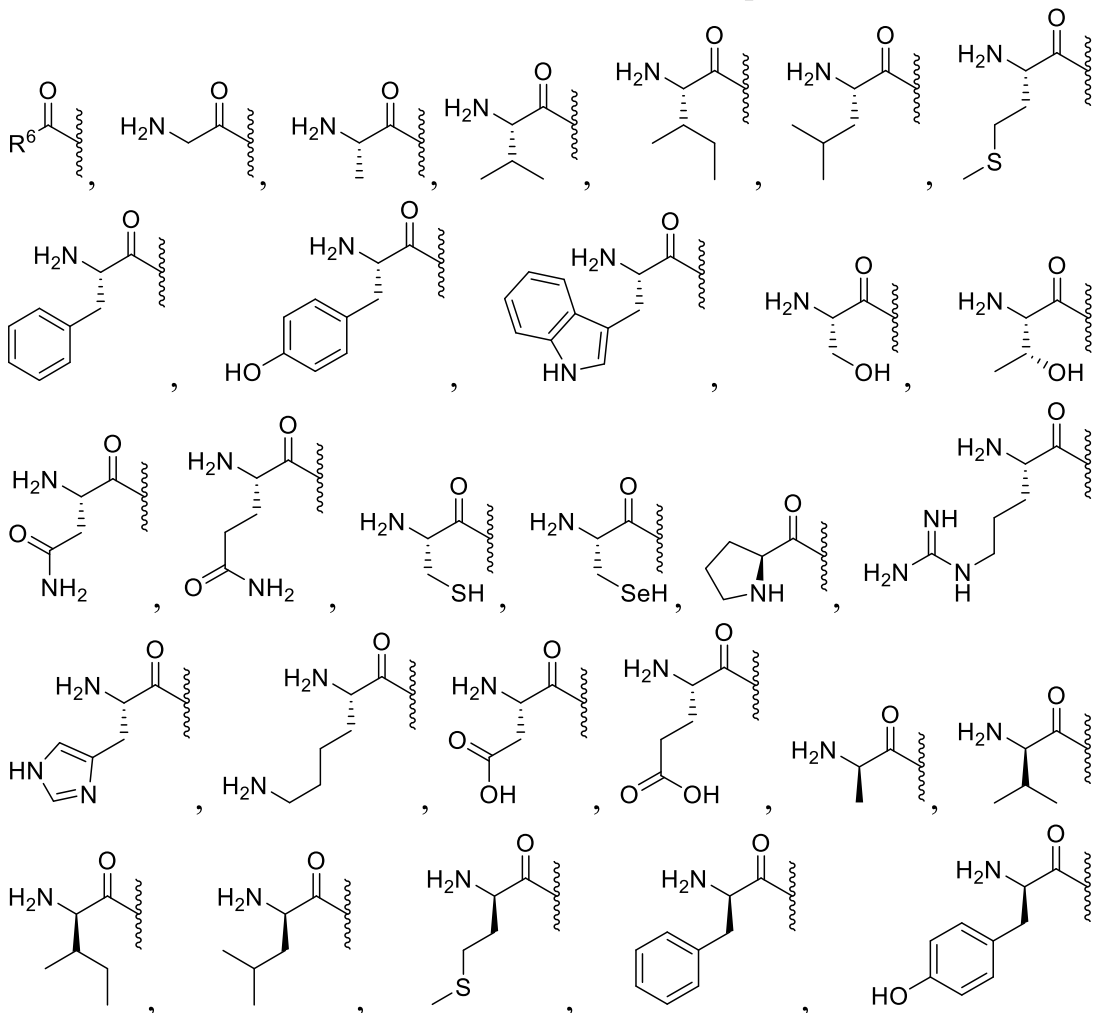


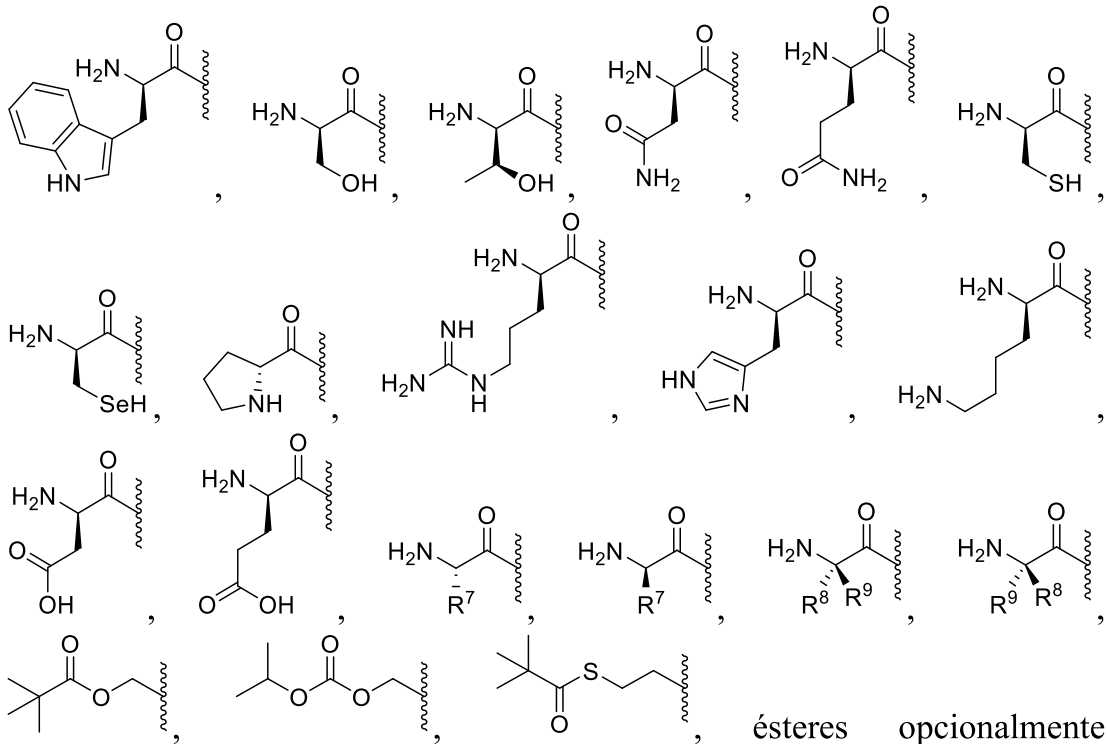
**Fórmula (IV)**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são selecionados independentemente de H,





opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

com a condição de que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> não são todos H;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamiloil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli,

heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclâmico, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclâmico, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclâmico, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclâmico, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclâmico, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclâmico, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil,

sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[00113] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

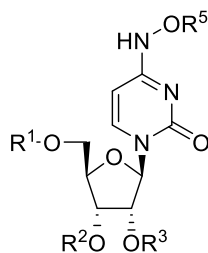
[00114] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00115] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil,

fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00116] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

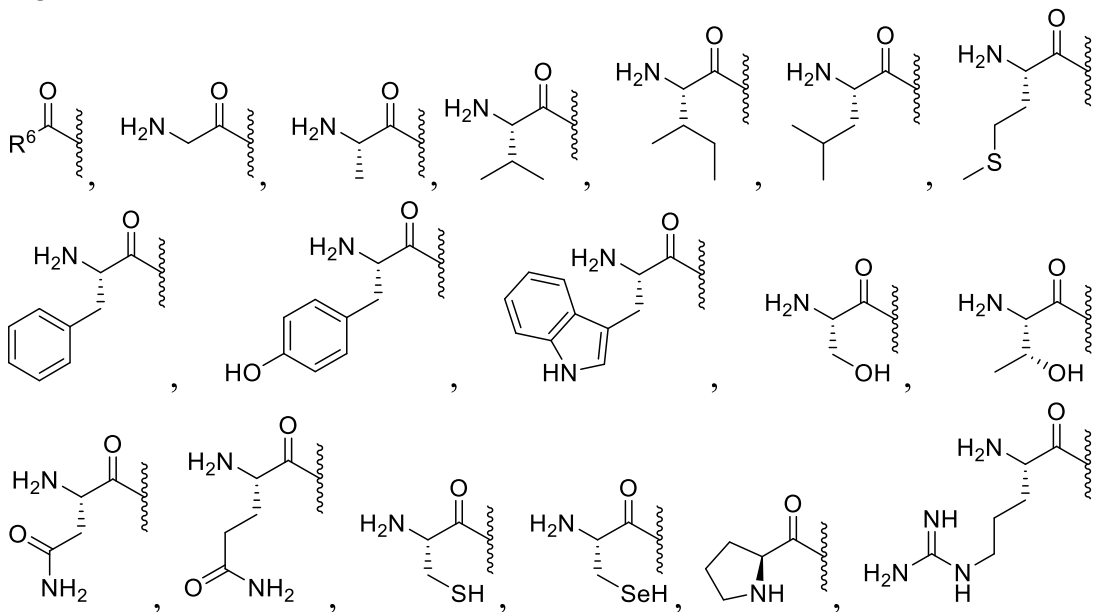
[00117] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula V,

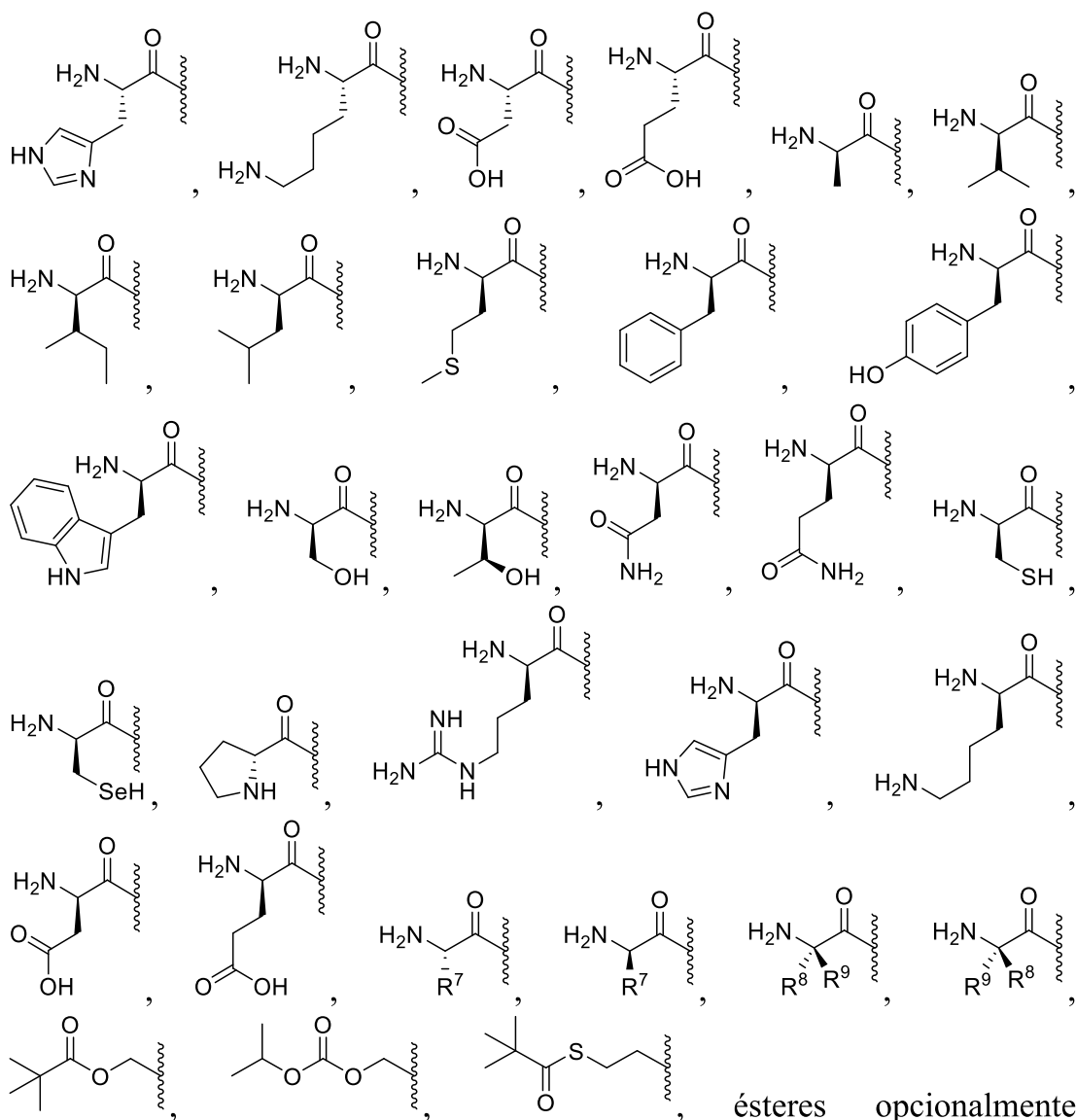


**Fórmula V**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são selecionados independentemente entre os

seguintes:





ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril,

heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, e

Lípídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lípídeo como aqui descrito.

[00118] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

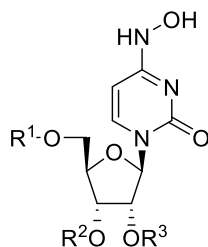
[00119] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil,

fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00120] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

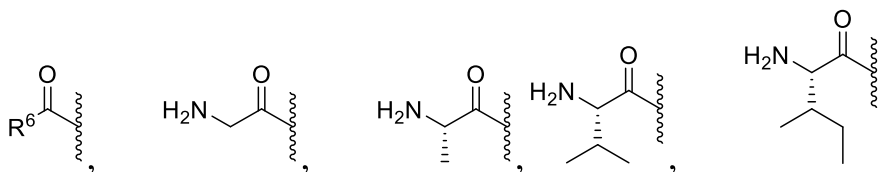
[00121] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00122] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula VI,



**Fórmula VI**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, e R<sup>3</sup> são selecionados independentemente entre os seguintes:





opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, amina opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que  $R^1$ ,  $R^2$ , e  $R^3$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

$R^6$  é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, fenil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que  $R^6$  é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxil, heterocarbocicloxil, ariloxil, heteroariloxil, heterocicloxil, cicloalcoxil, cicloalquênioxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquênamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alênil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxil, ariloxil, heteroariloxil, heterociclocicloxil, cicloalcoxil, cicloalquênioxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquênamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalquêniltio, alênil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lípideo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxil, heterocarbocicloxil, ariloxil, heteroariloxil, heterocicloxil, cicloalcoxil, cicloalquênioxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquênamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alênil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é

opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquêniamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquêniamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[00123] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil,

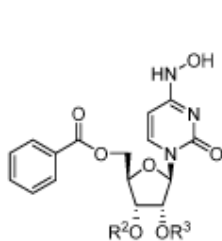
3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

[00124] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

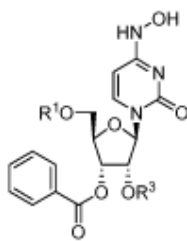
[00125] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00126] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

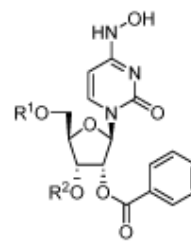
[00127] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula VIa-f,



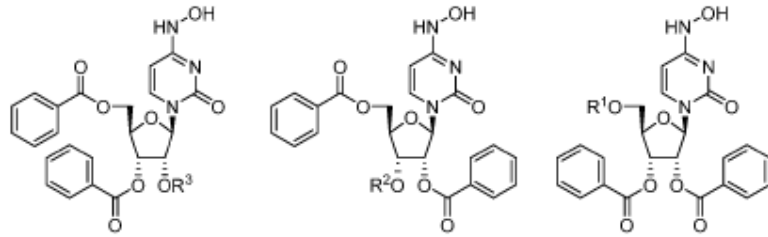
**Fórmula VIa**



**Fórmula VIb**

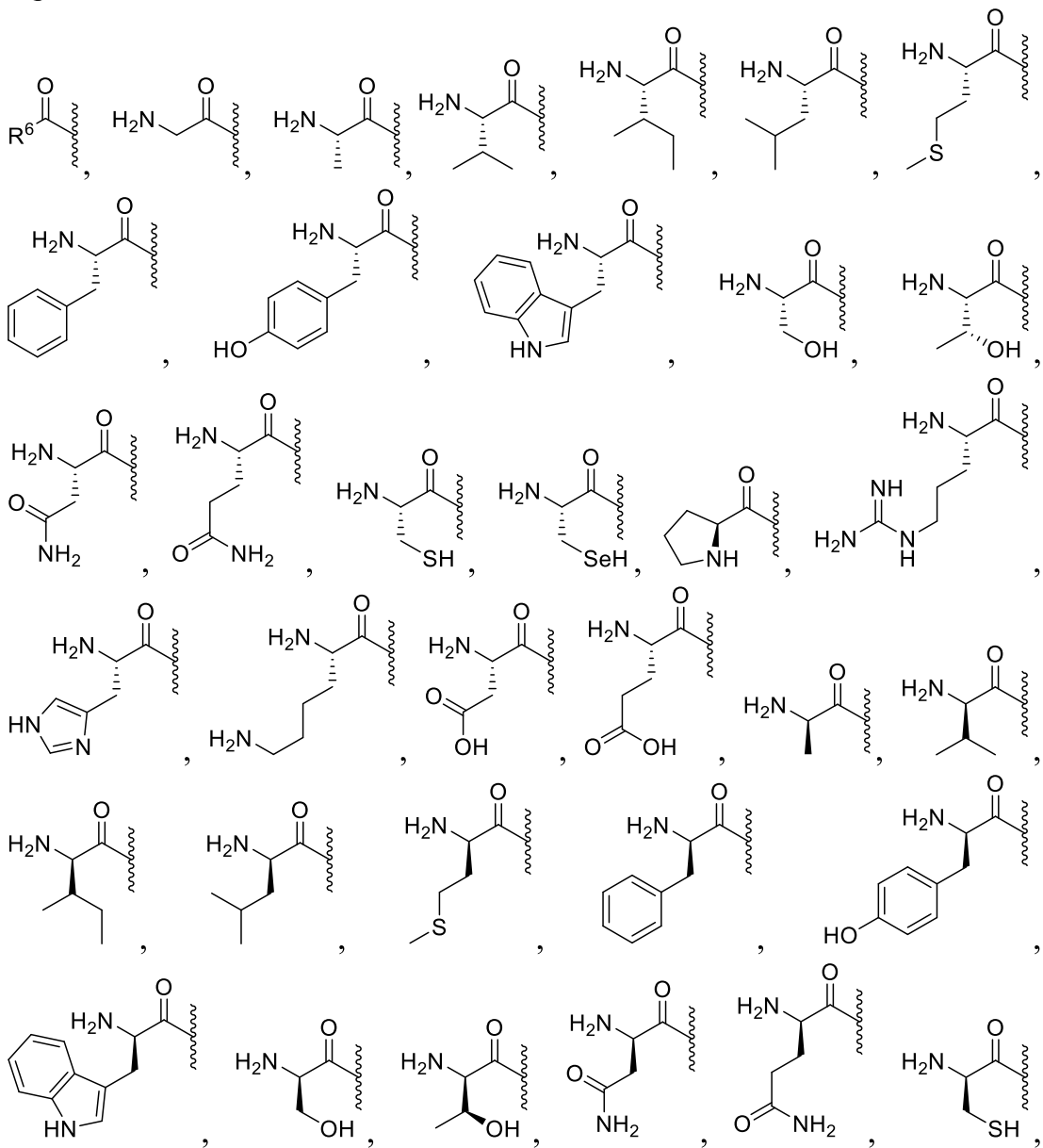


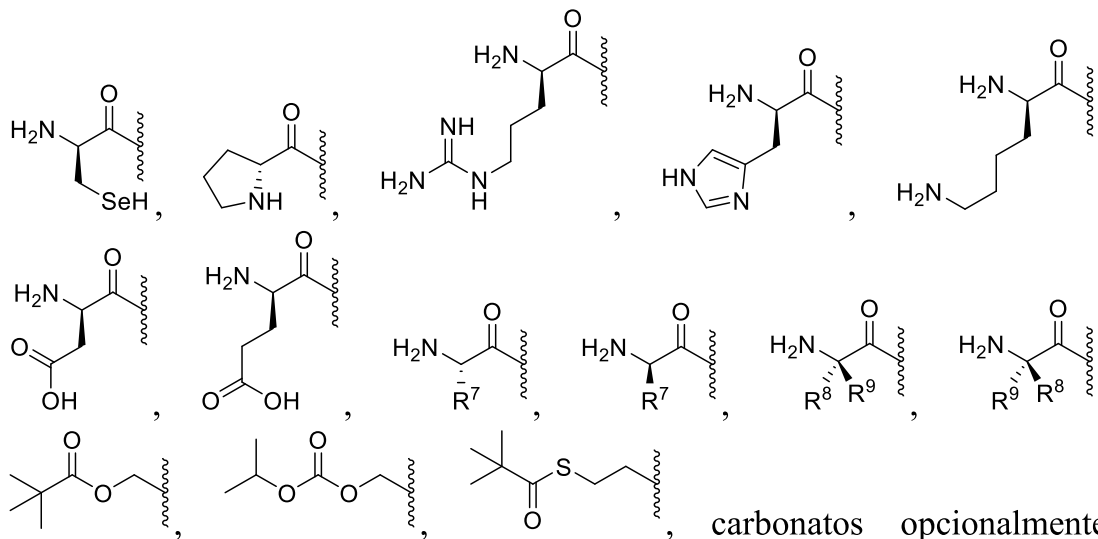
**Fórmula VIc**

**Fórmula VI d****Fórmula VI e****Fórmula VI f**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

$R^1$ ,  $R^2$ , e  $R^3$  são selecionados independentemente entre os seguintes:





carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil)

opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, e R<sup>3</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, fenil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamilo, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbociclililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbociclililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril,

heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[00128] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIa-f, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

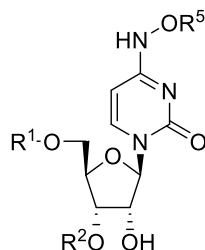
[00129] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIa-f, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00130] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIa-f, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00131] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIa-f, R<sup>9</sup> é metil,

etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

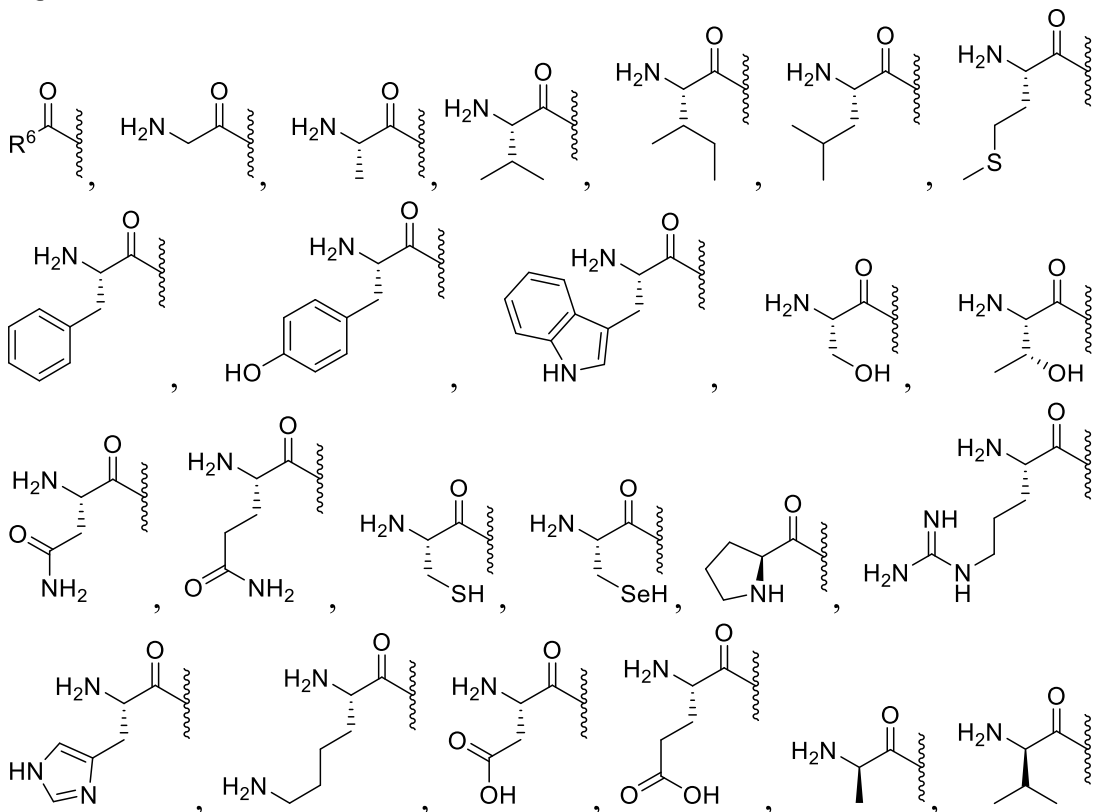
[00132] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula VII,

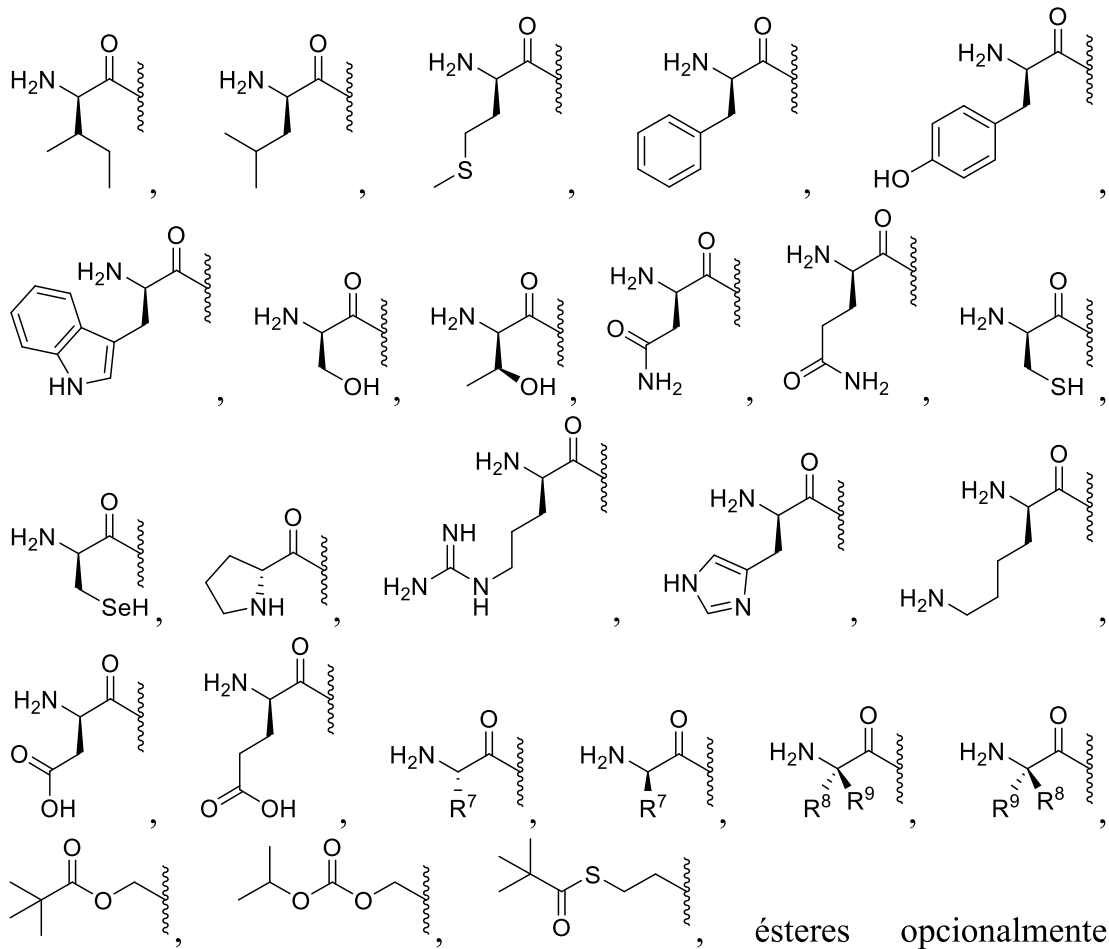


**Fórmula (VII)**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

$R^1$ ,  $R^2$ , e  $R^5$  são selecionados independentemente entre os seguintes:





substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aминаl opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxil, heteroariloxil, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lipídico, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxil, heteroariloxil, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxil, heteroariloxil, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

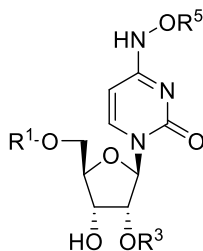
[00133] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

[00134] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00135] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00136] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

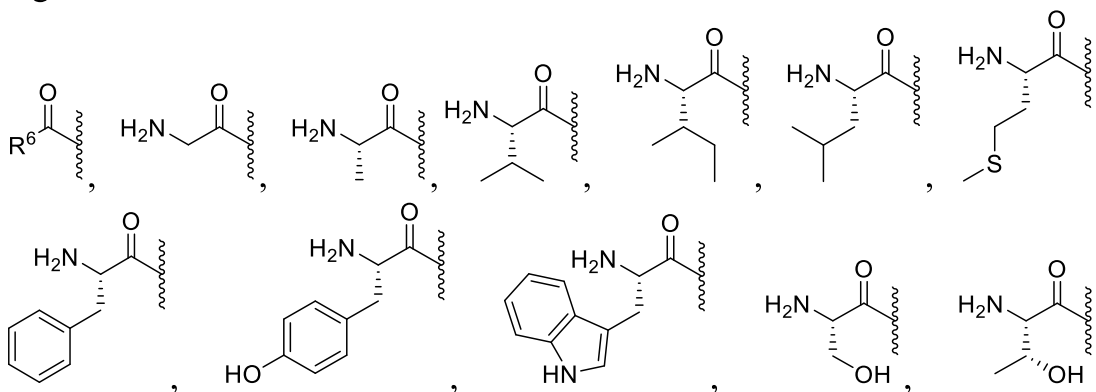
[00137] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula VIII,

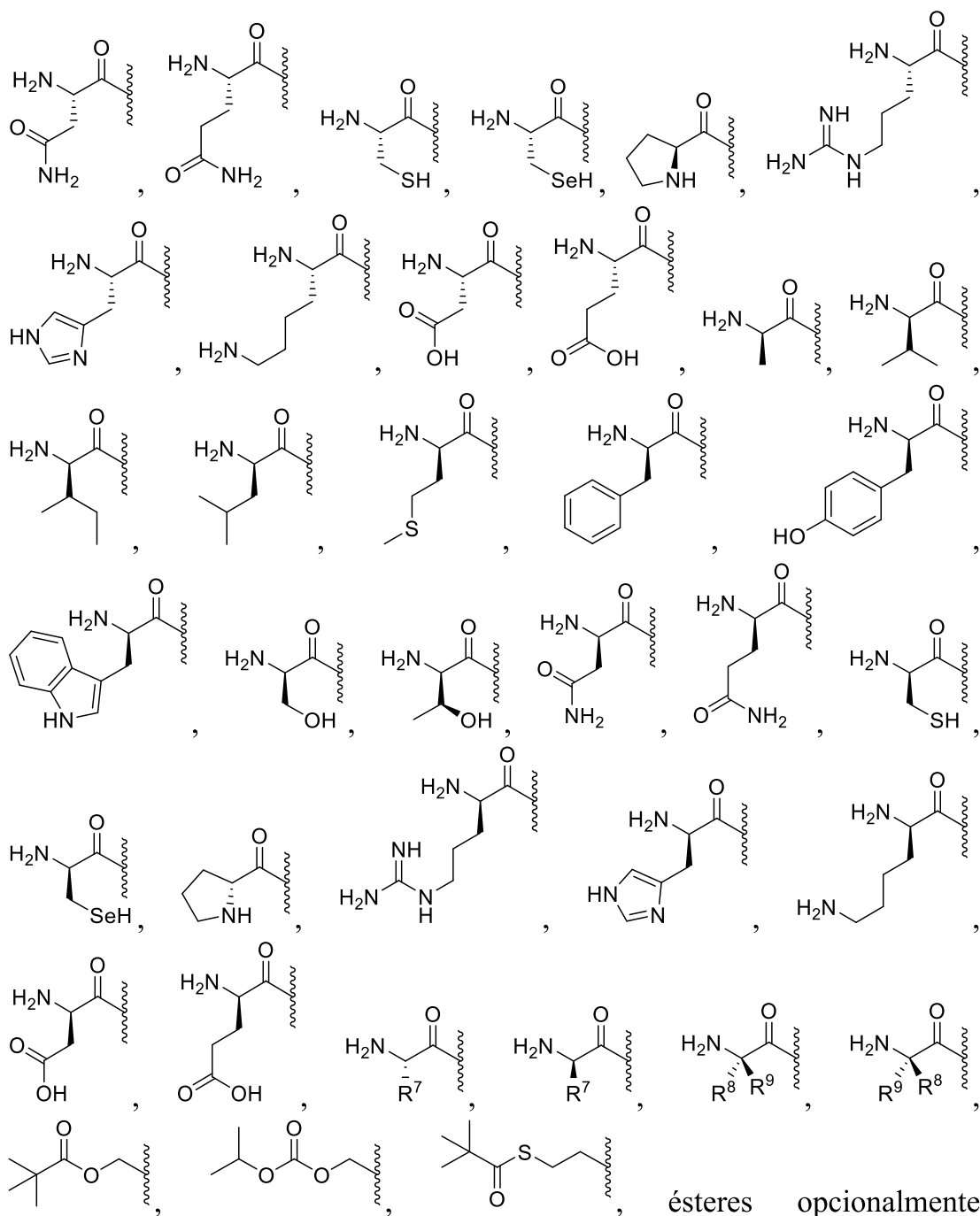


**Fórmula VIII**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são selecionados independentemente entre os seguintes:





substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi,

heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamo, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamo, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamo, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamo, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamo, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamo, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminó, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminó, cicloalquino, cicloalquênaminó, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alênil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminó, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminó, cicloalquino, cicloalquênaminó, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alênil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[00138] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e

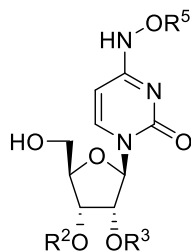
N,N-dipropilamino.

[00139] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00140] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

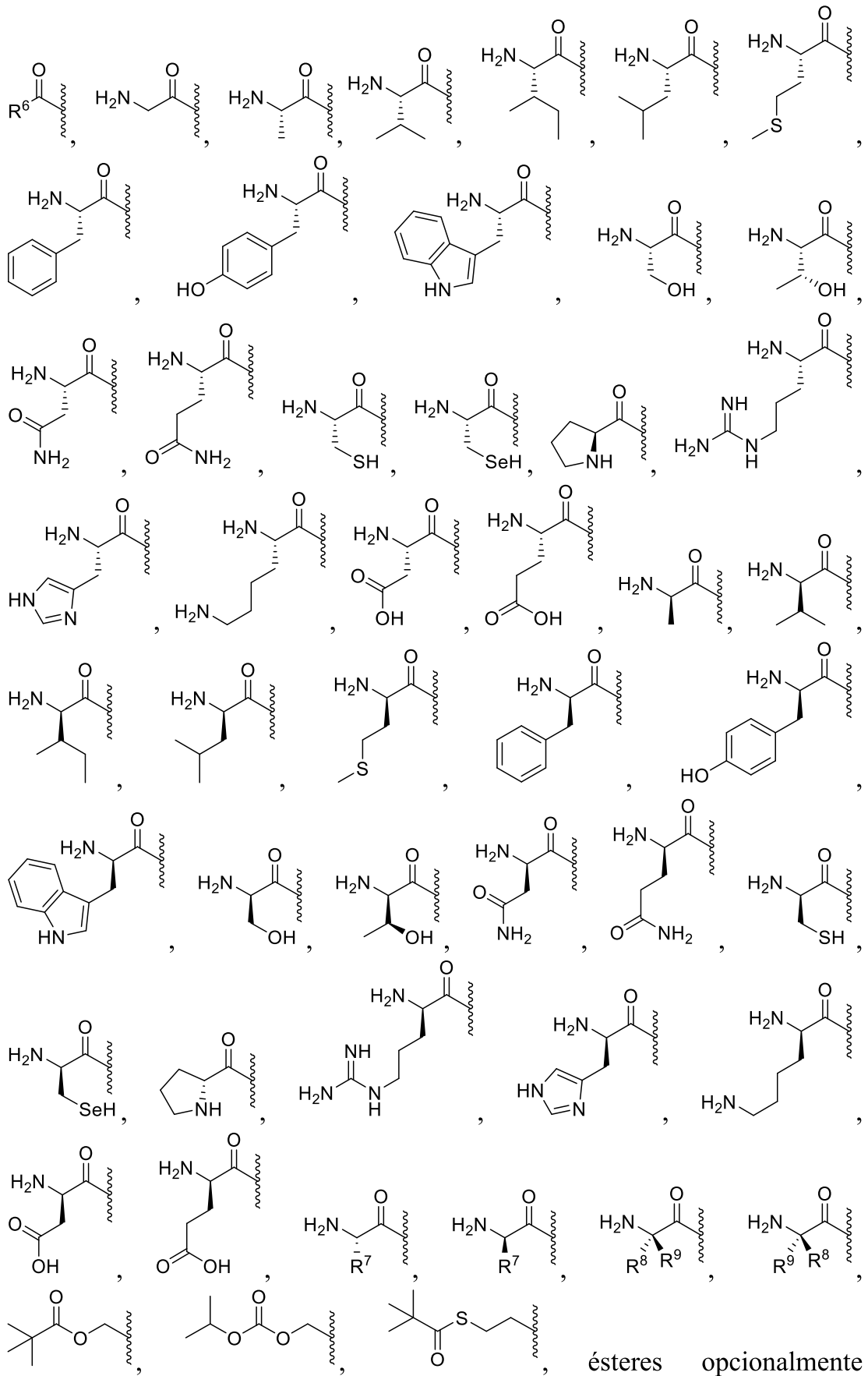
[00141] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00142] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula IX,



**Fórmula IX**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são selecionados independentemente entre os seguintes:



substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lípídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como

aqui descrito.

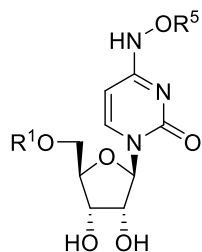
[00143] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

[00144] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00145] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

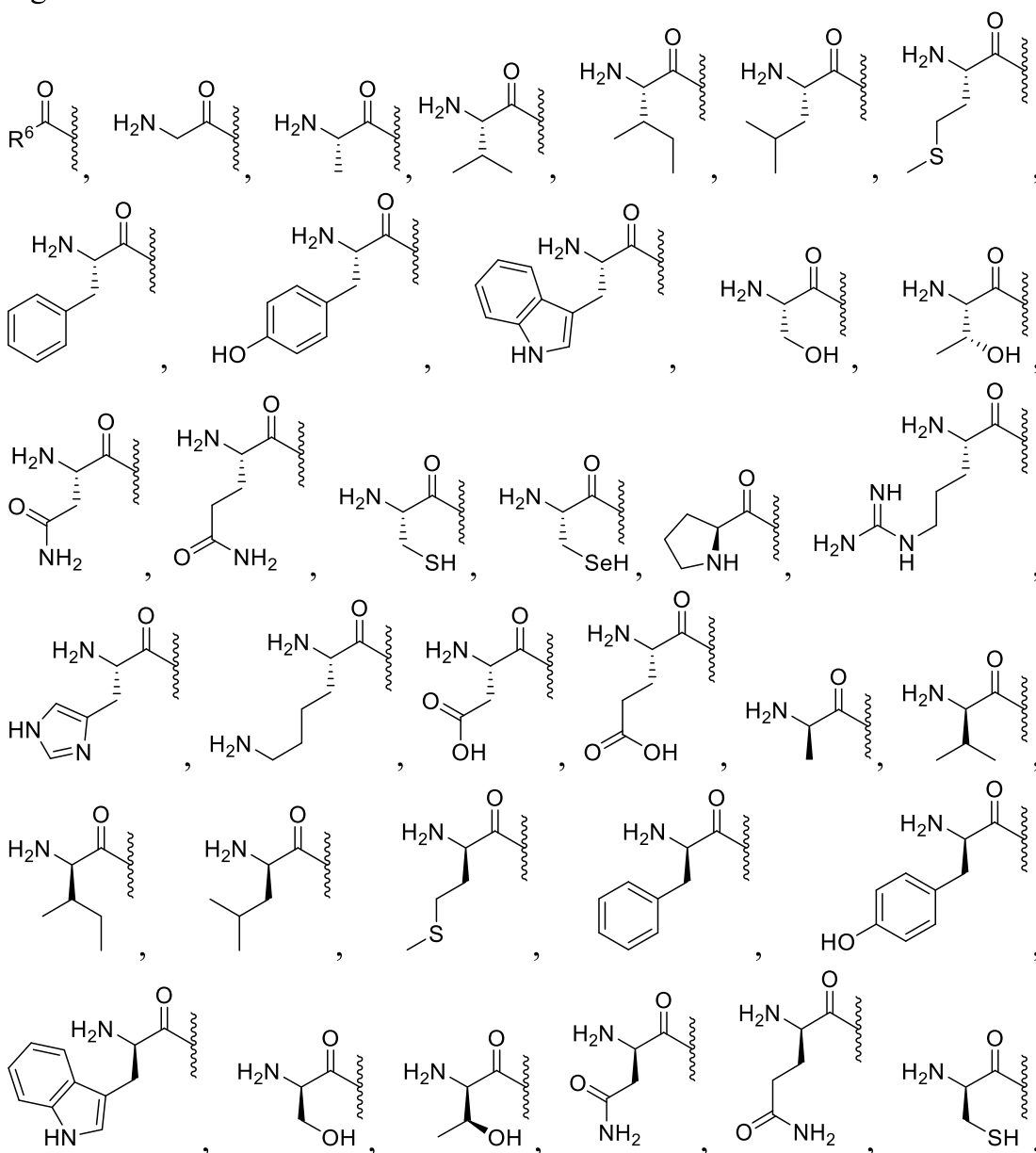
[00146] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

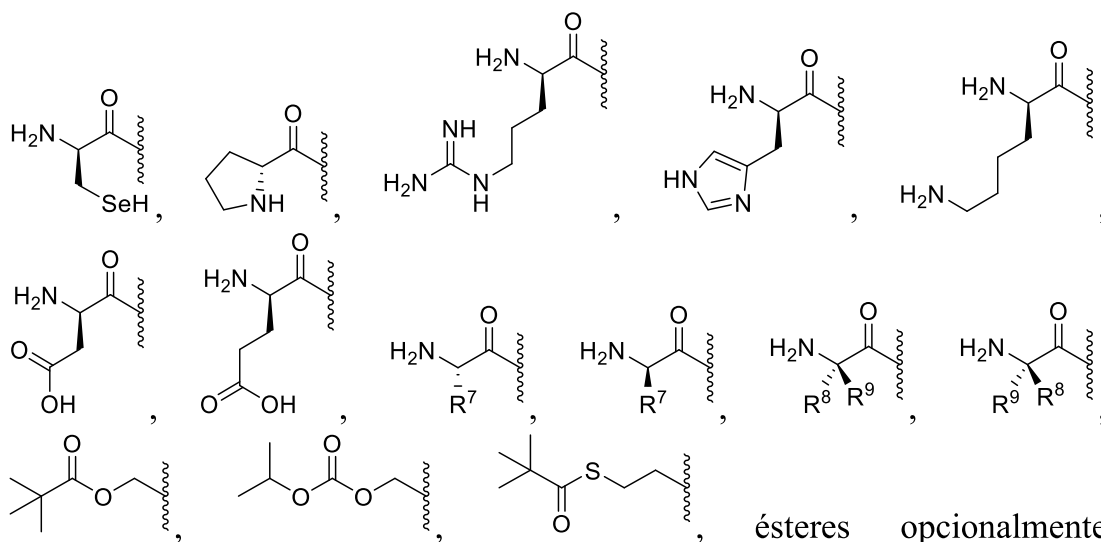
[00147] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula X,

**Fórmula X**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

$R^1$  e  $R^5$  são selecionados independentemente entre os seguintes:





ésteres opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de

bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup> e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamilo, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbociclililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbociclililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril,

heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[00148] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

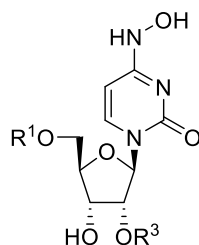
[00149] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00150] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00151] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X, R<sup>9</sup> é metil,

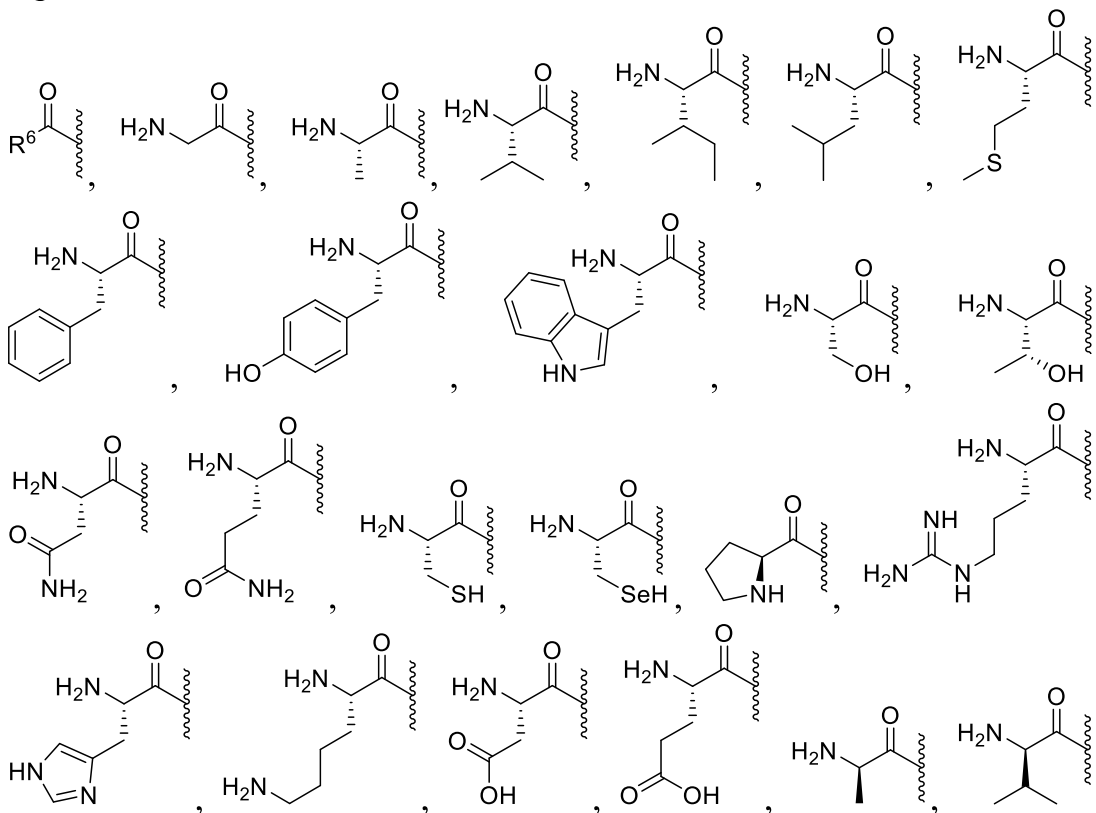
etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

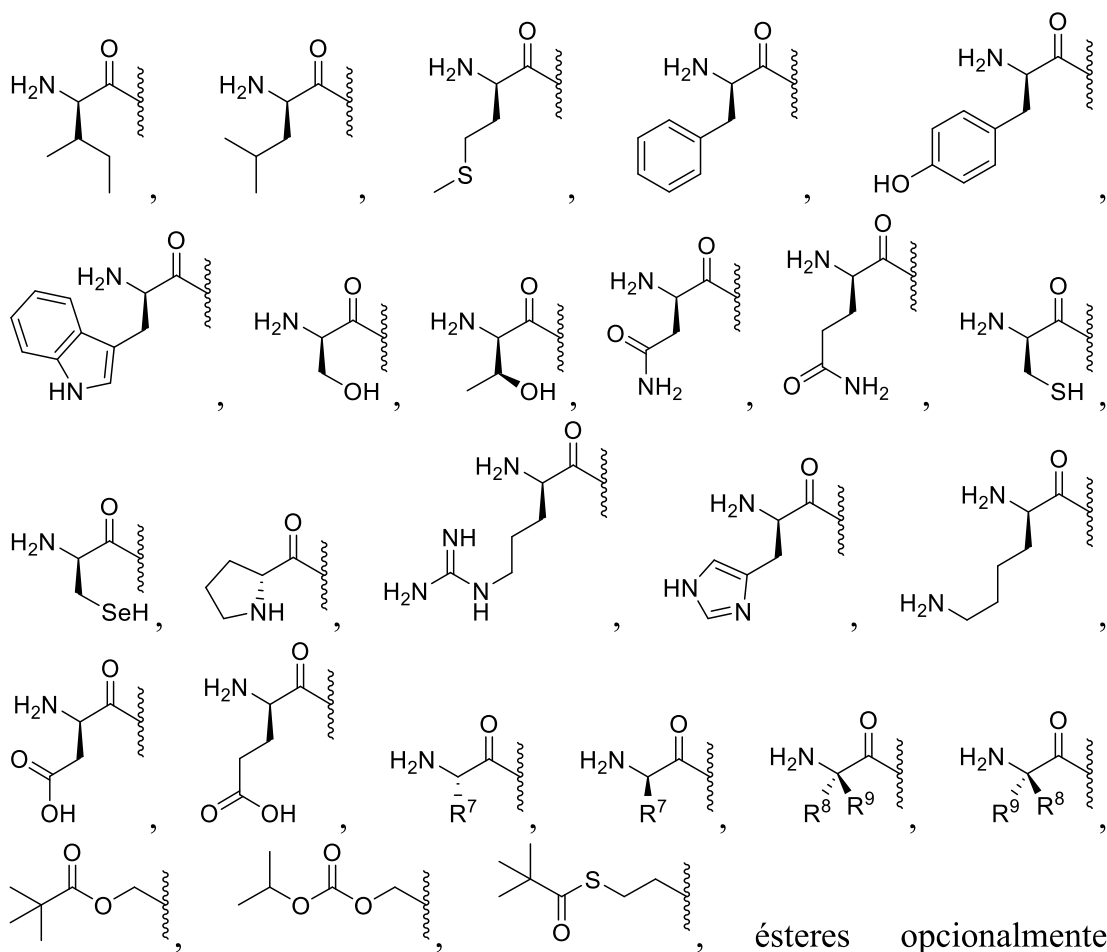
[00152] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XI,



**Fórmula XI**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que  $R^1$  e  $R^3$  são selecionados independentemente entre os seguintes:





substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminoril opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup> e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

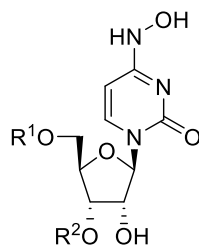
[00153] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

[00154] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00155] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

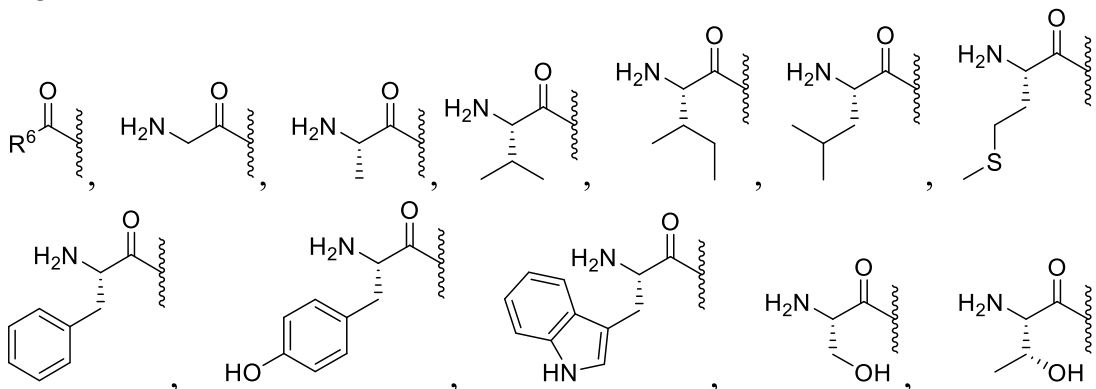
[00156] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

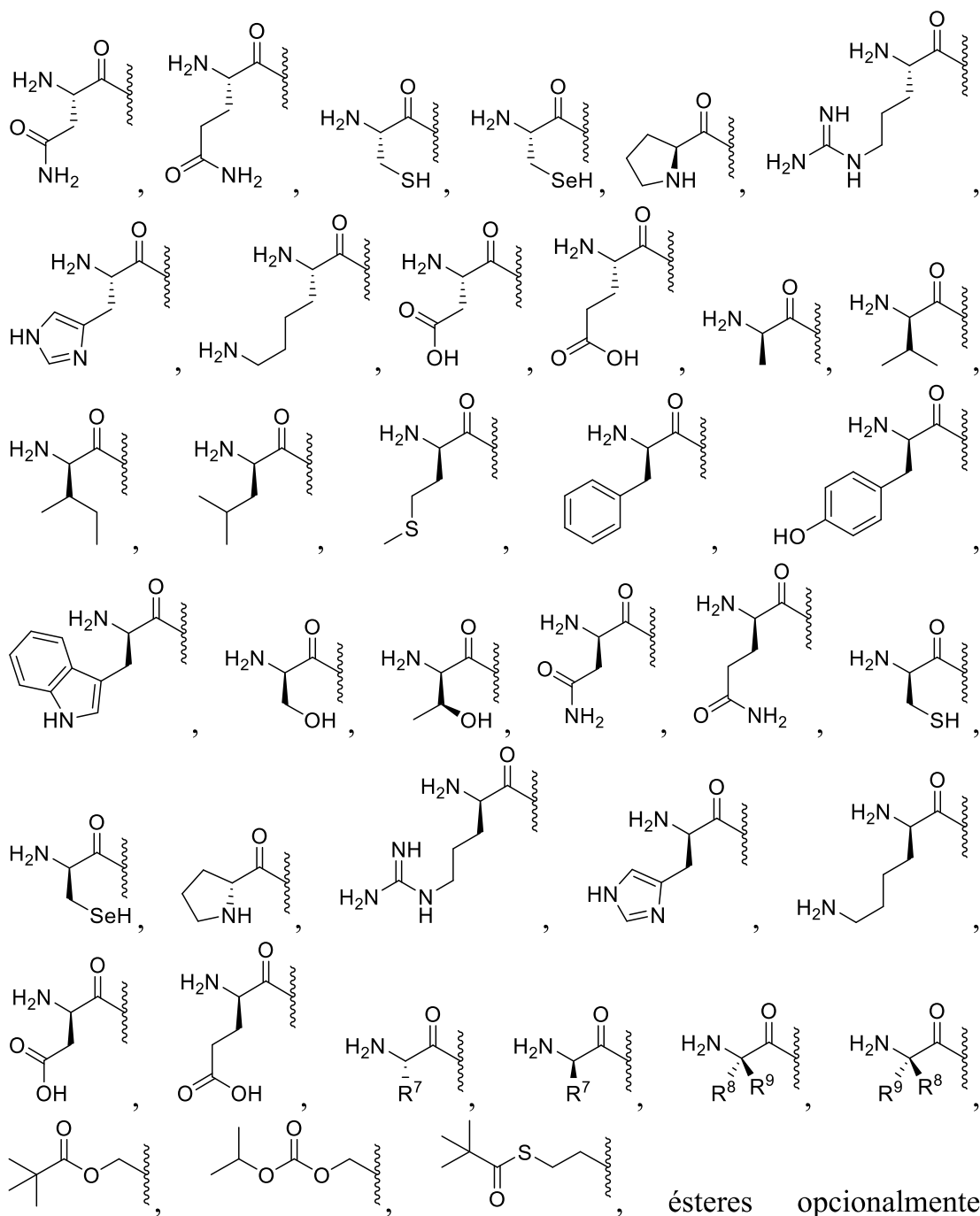
[00157] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XII,



**Fórmula XII**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são selecionados independentemente entre os seguintes:





substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup> e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi,

heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamo, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamo, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamo, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamo, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamo, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamo, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquêniamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquêniamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, e

Lípídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lípídeo como aqui descrito.

[00158] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e

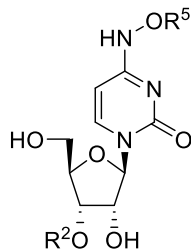
N,N-dipropilamino.

[00159] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00160] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00161] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00162] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XIII,



**Fórmula XIII**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que R<sup>2</sup> e R<sup>5</sup> são selecionados independentemente entre os seguintes:



substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup> e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoi, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoi, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, e

Lípídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lípídeo como

aqui descrito.

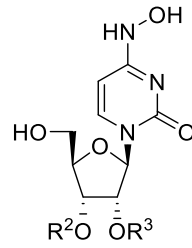
[00163] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

[00164] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

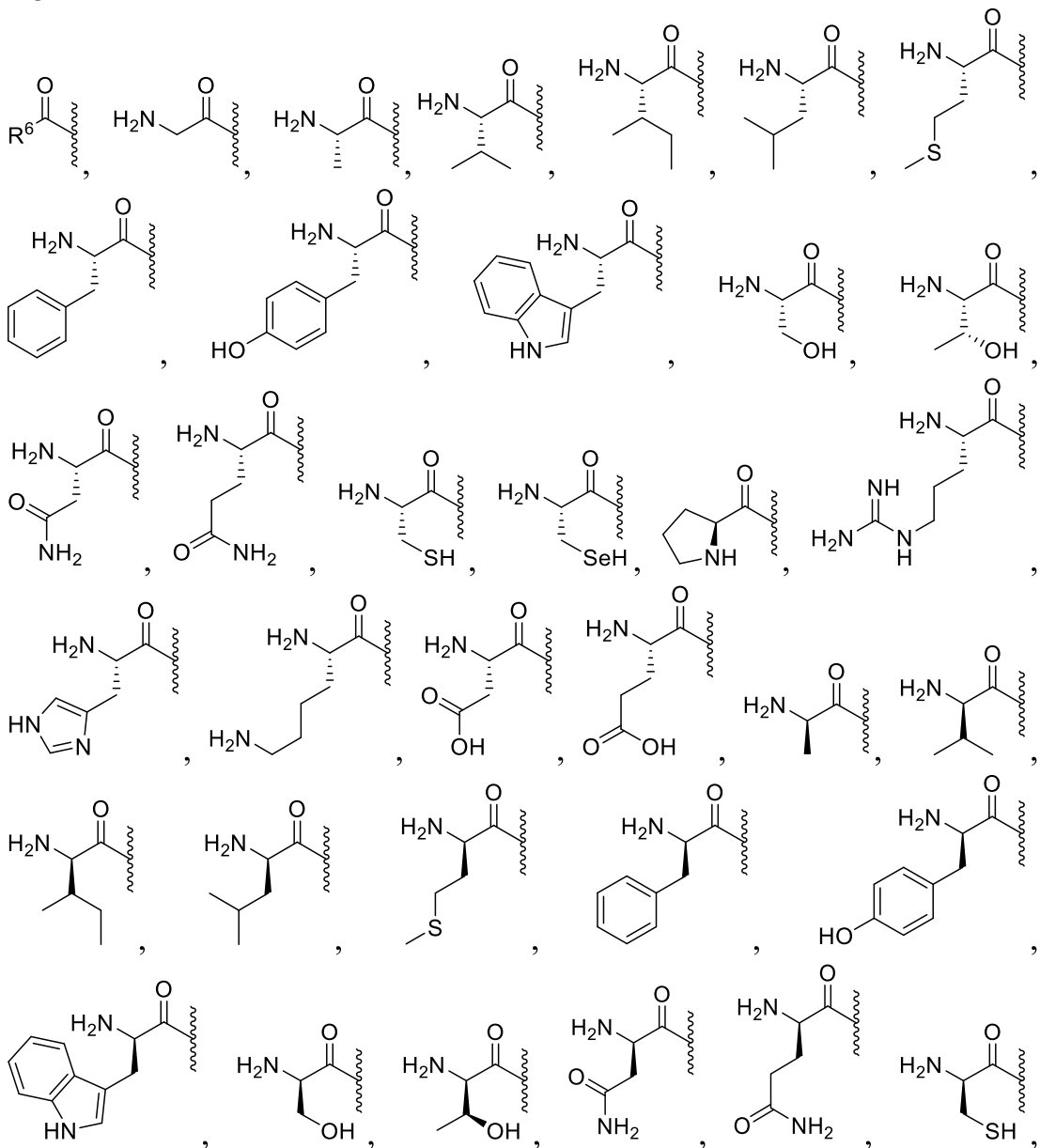
[00165] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

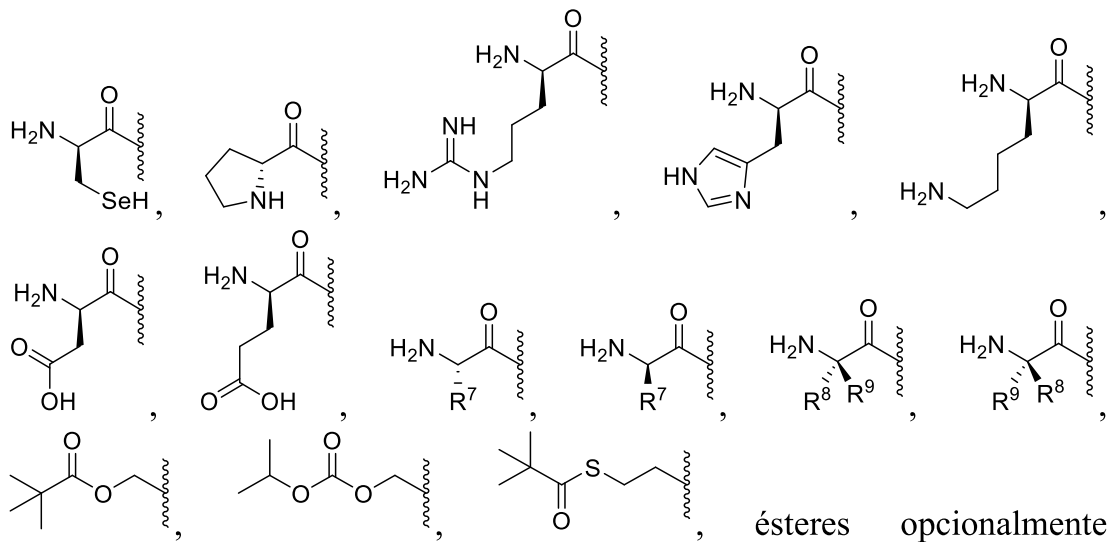
[00166] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00167] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XIV,

**Fórmula XIV**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que  $R^2$  e  $R^3$  são selecionados independentemente entre os seguintes:





bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup> e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamilo, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbociclililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbociclililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril,

heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminio, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminio, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

[00168] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

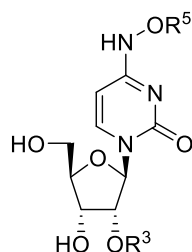
[00169] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00170] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00171] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>9</sup> é metil,

etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

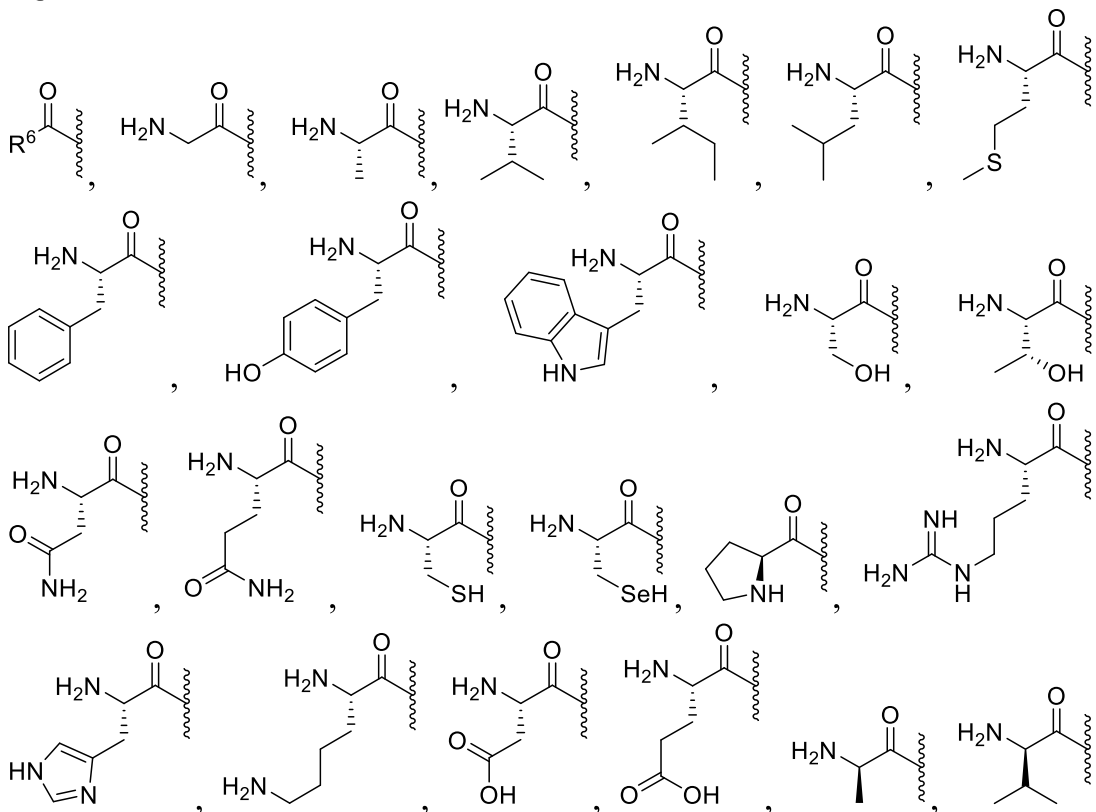
[00172] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XV,

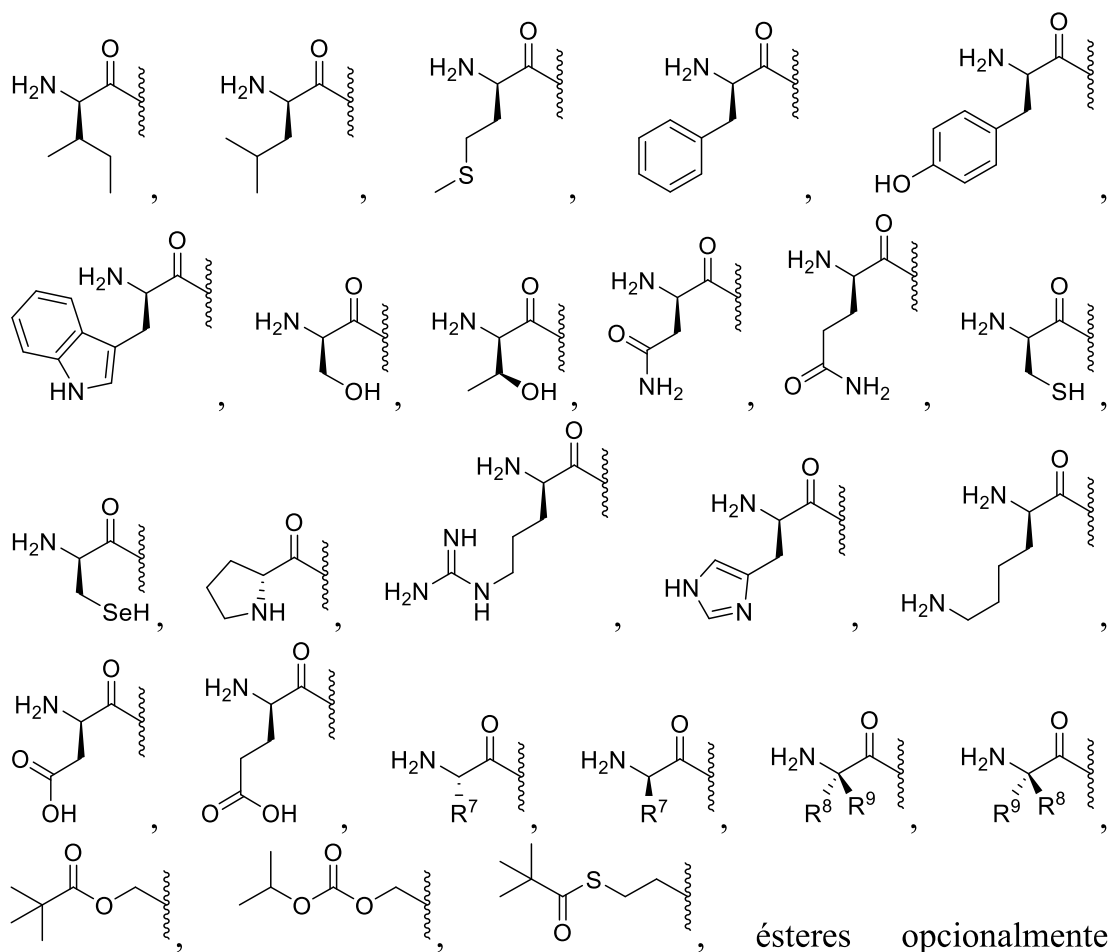


**Fórmula XV**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

$R^3$  e  $R^5$  são selecionados independentemente entre os seguintes:





substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminoril opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que R<sup>1</sup> e R<sup>5</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamiloil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxil, heteroariloxil, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxil, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminol, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminol, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

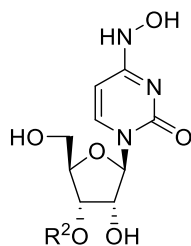
[00173] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

[00174] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00175] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

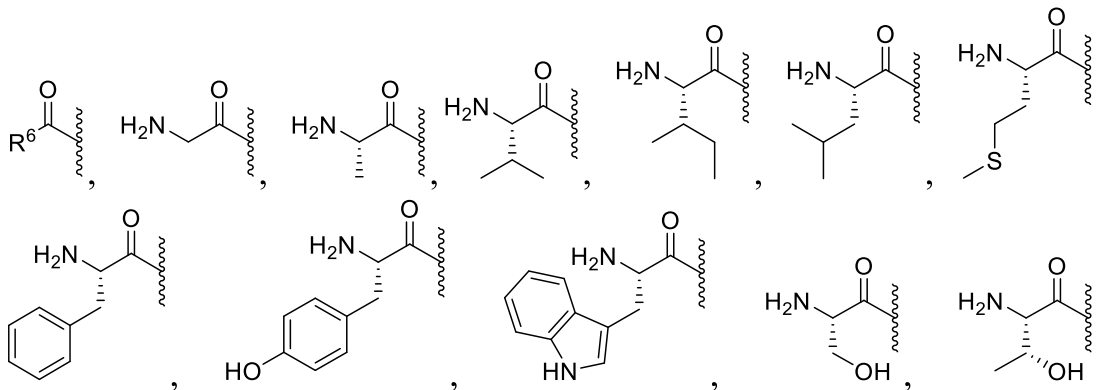
[00176] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

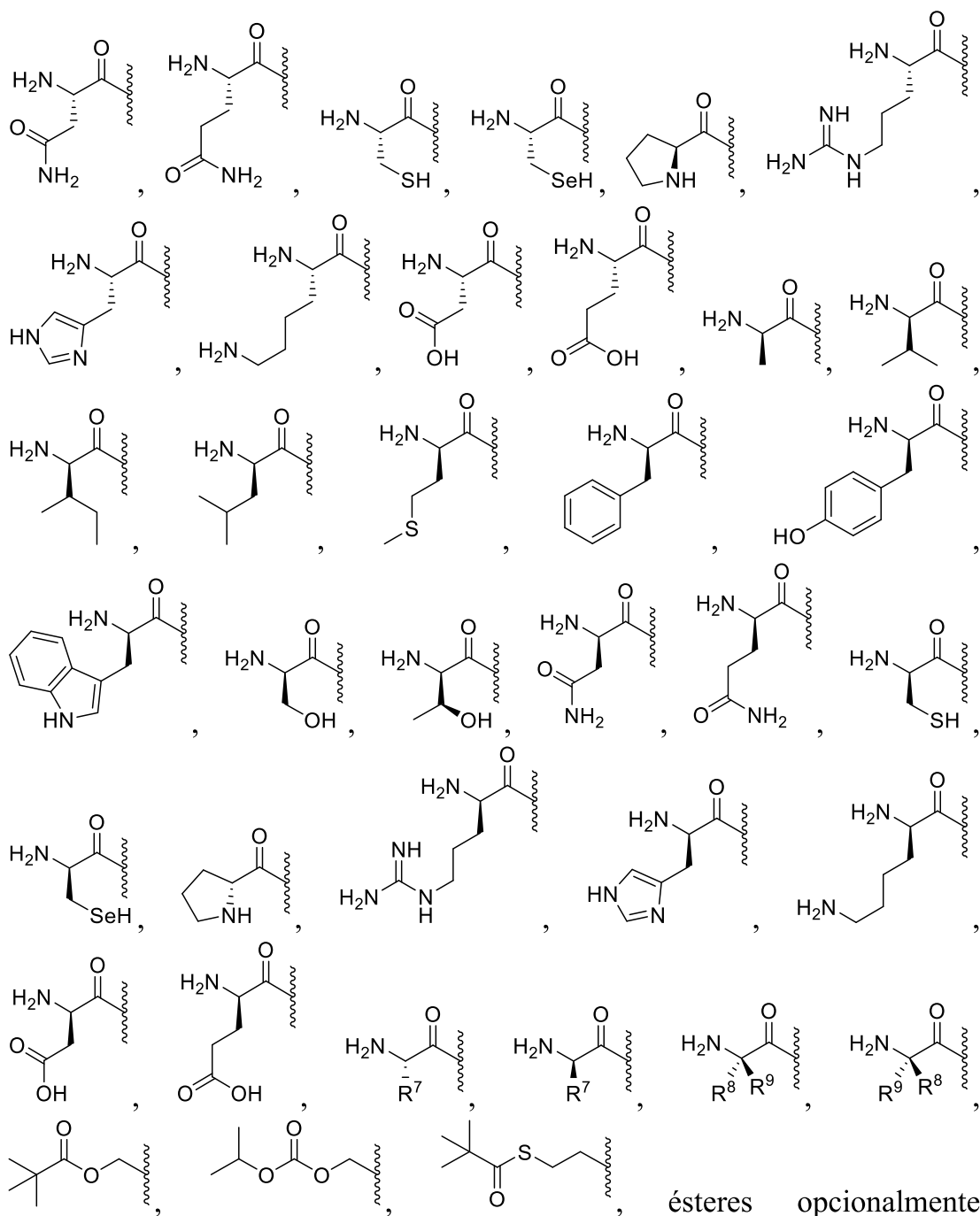
[00177] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XVI,



**Fórmula XVI**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que R<sup>2</sup> é seleccionado dentre os seguintes:





substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos  
 opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos,  
 tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente  
 substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato  
 opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos,  
 tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente

substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, R<sup>2</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi,

heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclâmico, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclâmico, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclâmico, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclâmico, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclâmico, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclâmico, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbocíclicil, heterocarbocíclicil, aril, heteroaril, heterocíclicil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocícloxi, heterocarbocícloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocícloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclinol, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquêniamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoi, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquínil, carbocíclicil, heterocarbocíclicil, aril, heteroaril, heterocíclicil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocícloxi, heterocarbocícloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocícloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclinol, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquêniamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoi, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, e

Lípídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lípídeo como aqui descrito.

[00178] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e

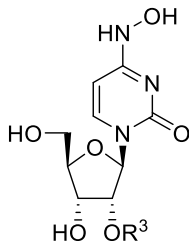
N,N-dipropilamino.

[00179] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00180] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

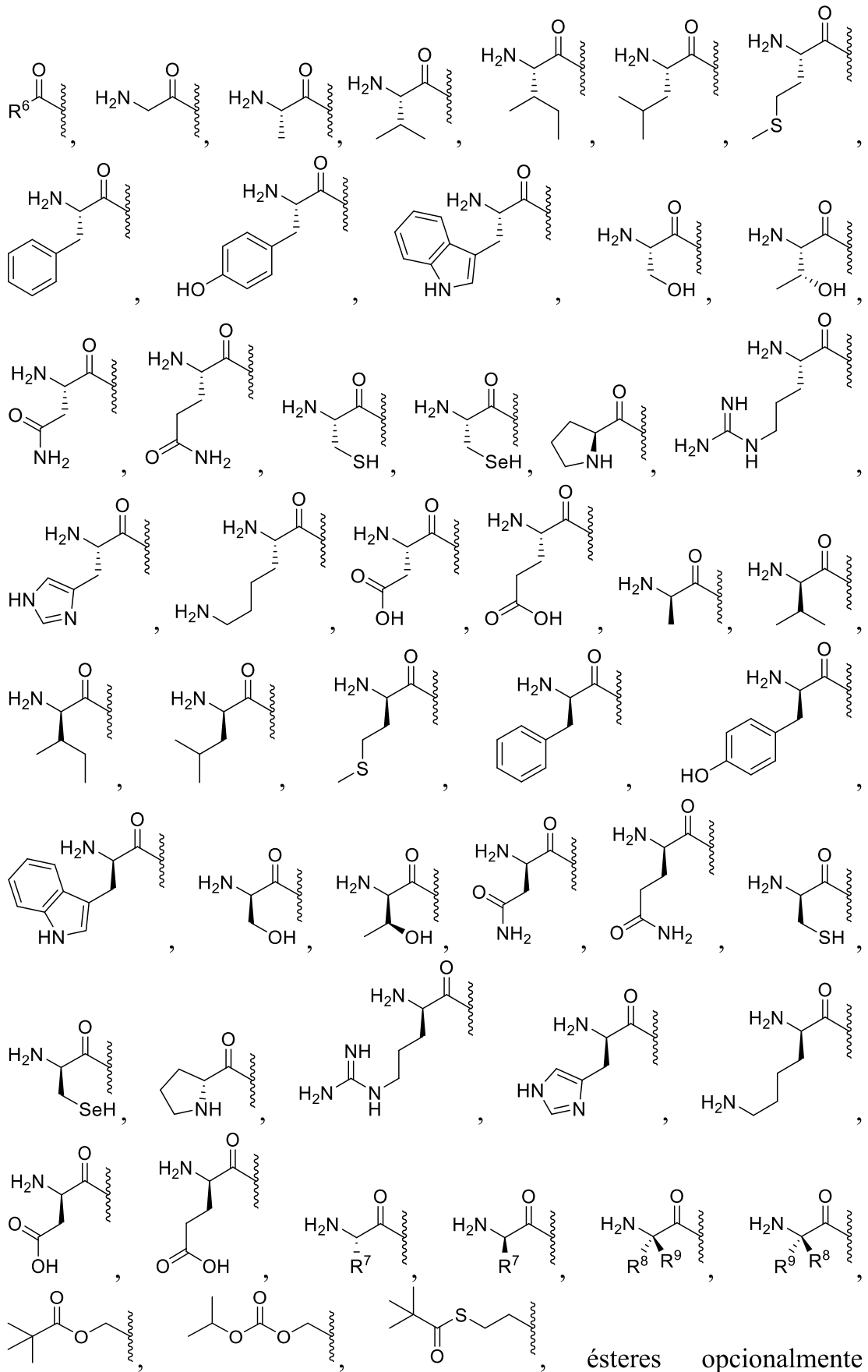
[00181] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00182] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XVII,



### Fórmula XVII

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que R<sup>3</sup> é selecionado dentre os seguintes:



substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, R<sup>2</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como

aqui descrito.

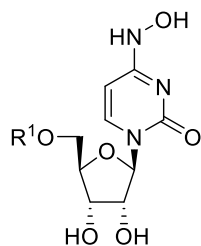
[00183] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

[00184] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00185] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00186] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

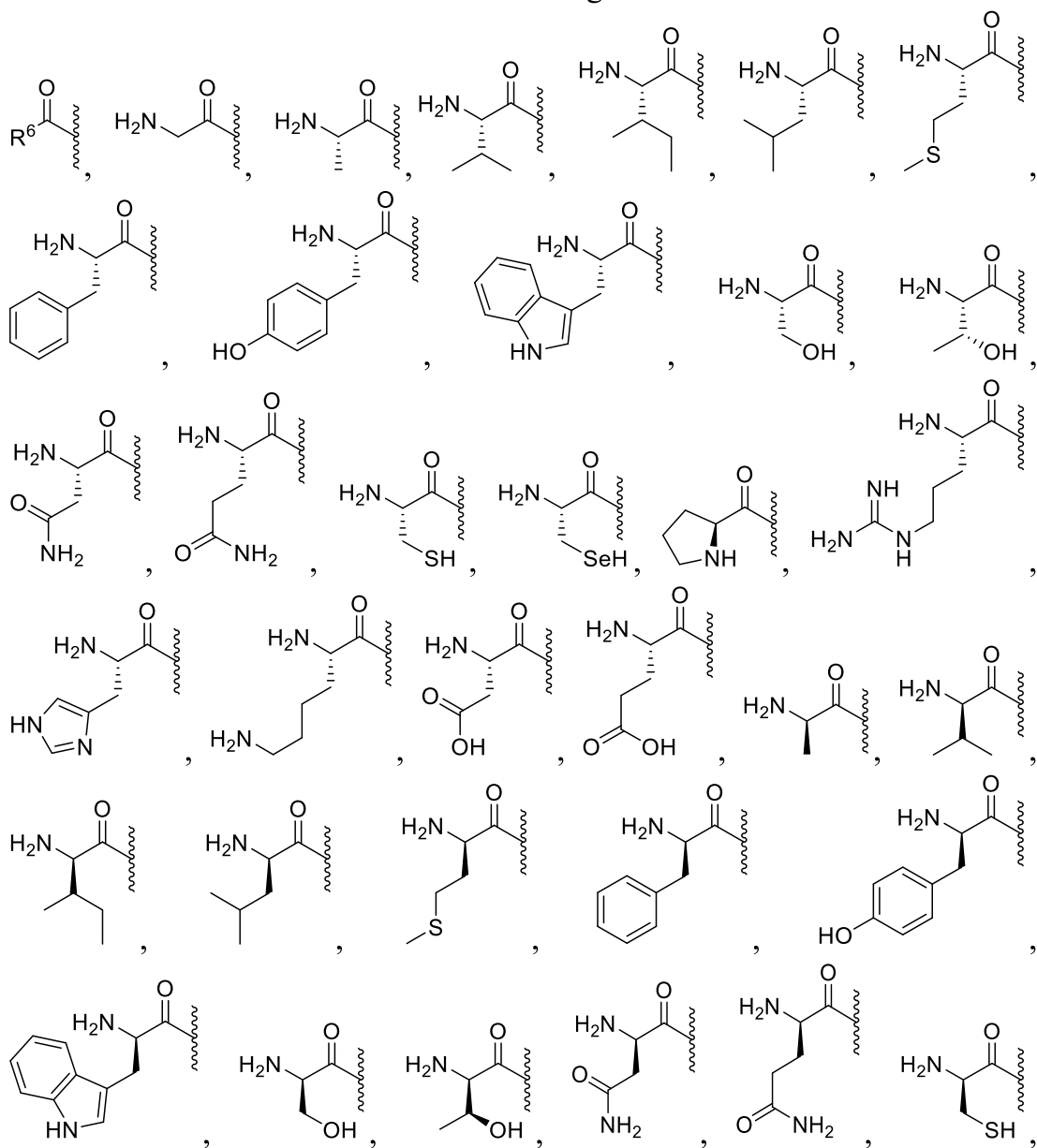
[00187] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XVIII,

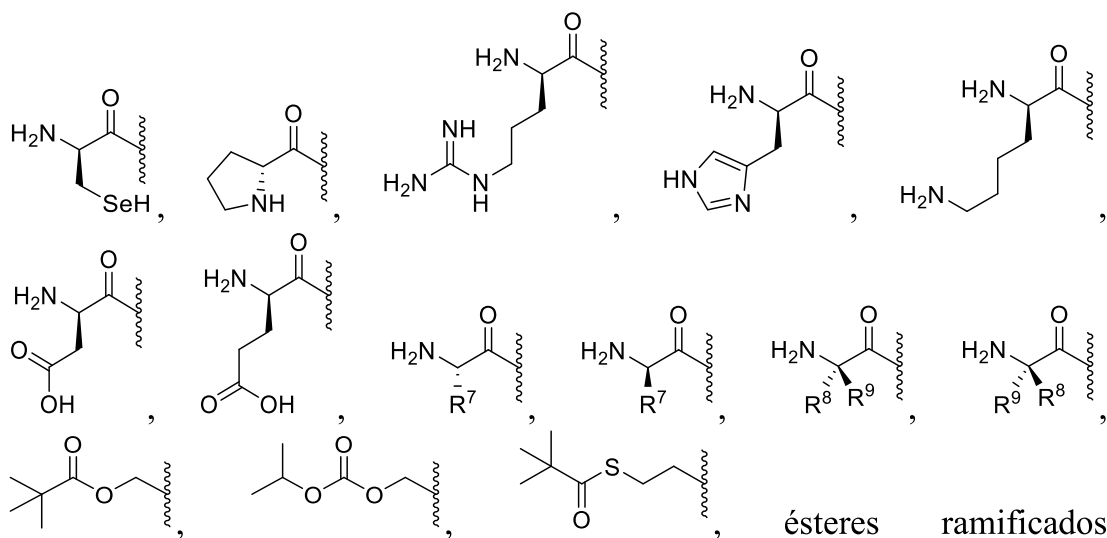


### Fórmula XVIII

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é selecionado dentre os seguintes:





opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N-substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres

BAB, R<sup>2</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> n-alquil, C<sub>9</sub>-C<sub>22</sub> n-alquil, C<sub>8</sub> n-alquil opcionalmente substituído, alquil ramificado, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> n-alquil), -O(C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> n-alquil), -O(C<sub>7</sub> n-alquil opcionalmente substituído), -O (alquil ramificado) carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> n-alquil), -NH(C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> n-alquil), -NH(C<sub>7</sub> n-alquil) opcionalmente substituído, -NH(alquil ramificado) (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino arilamino, heteroarilamino, heterociclo, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamiloil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclaminó, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclaminó, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, e

Lípídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lípídeo como aqui descrito.

[00188] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

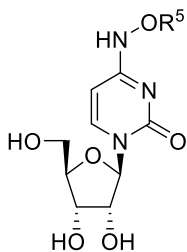
[00189] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00190] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou

N,N-dipropilamino.

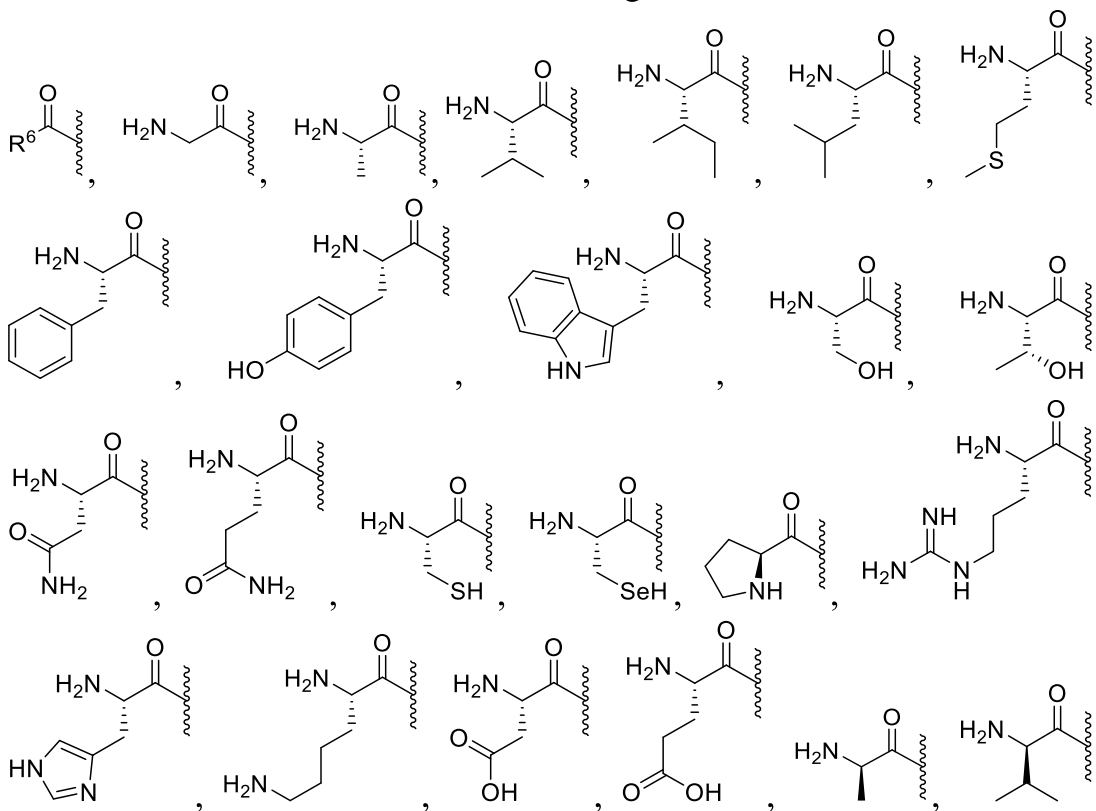
[00191] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

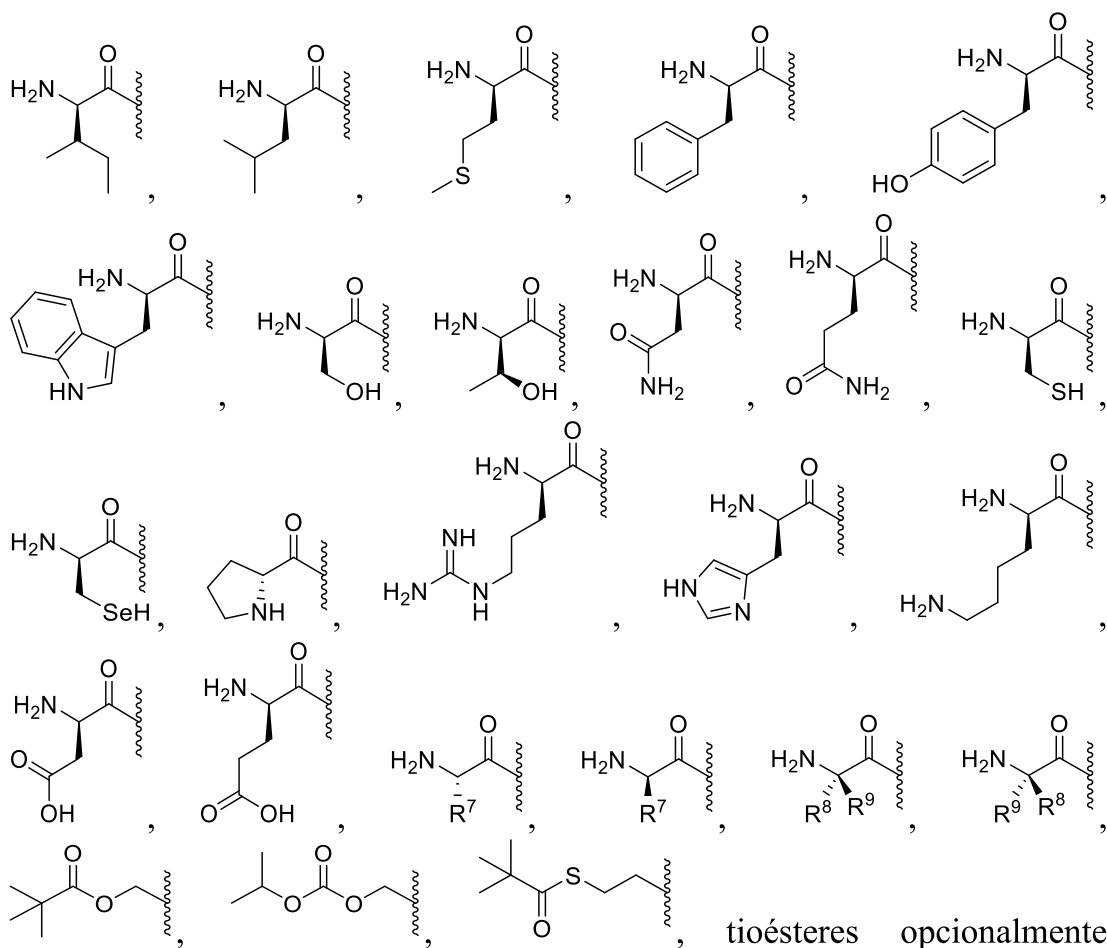
[00192] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XIX,



**Fórmula XIX**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que R<sup>5</sup> é selecionado dentre os seguintes:





substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonil opcionalmente substituído, oximetoxitiocarbonil opcionalmente substituído, oximetilcarbonil opcionalmente substituído, oximetiltiocarbonil opcionalmente substituído, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N-N substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-substituídos, ésteres de D-aminoácidos N-N substituídos, sulfenil opcionalmente substituído, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximil opcionalmente substituído, imidinil opcionalmente substituído, imidi-il opcionalmente substituído, amina opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente

substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidil opcionalmente substituído, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidil opcionalmente substituído, tioacetal opcionalmente substituído, S -acil-2-tioetil, ésteres de bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, R<sup>2</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> n-alquil, C<sub>8</sub> n-alquil opcionalmente substituído, C<sub>9</sub>-C<sub>22</sub> n-alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> cicloalquil, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> cicloalquil, C<sub>10</sub> cicloalquil opcionalmente substituído, cicloalquenil, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> n-alquil), -O(C<sub>7</sub> n-alquil opcionalmente substituído), -O(C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> n-alquil), -O(alquil ramificado), carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, -N(C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> n-alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub> alquil opcionalmente substituído)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub> alquil opcionalmente substituído), -NH(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> n-alquil), -NH(C<sub>7</sub> n-alquil opcionalmente substituído), -NH(C<sub>8</sub>-C<sub>15</sub> n-alquil), -NH(C<sub>16</sub> n-alquil opcionalmente substituído), -NH(C<sub>17</sub> n-alquil), -NH(C<sub>18</sub> n-alquil opcionalmente substituído), -NH(C<sub>19</sub>-C<sub>21</sub> n-alquil), -NH(alquil ramificado), -N(alquil ramificado))<sub>2</sub>, carbociclociclino, heterocarbociclociclino, arilamino opcionalmente substituído, heteroarilamino, heterociclo amino, cicloalquino, cicloalquenino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que R<sup>6</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquêniamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquênil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquênil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquênioxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquêniamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamoil, sulfonil, lípidios, nitro ou carbonil, e

Lípídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lípídeo como aqui descrito.

[00193] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

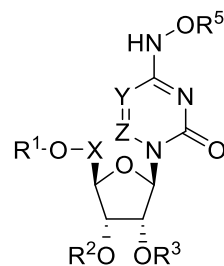
[00194] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>7</sup> é metil,

etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00195] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

[00196] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00197] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XX,



**Fórmula XX**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

Y é N ou CR';

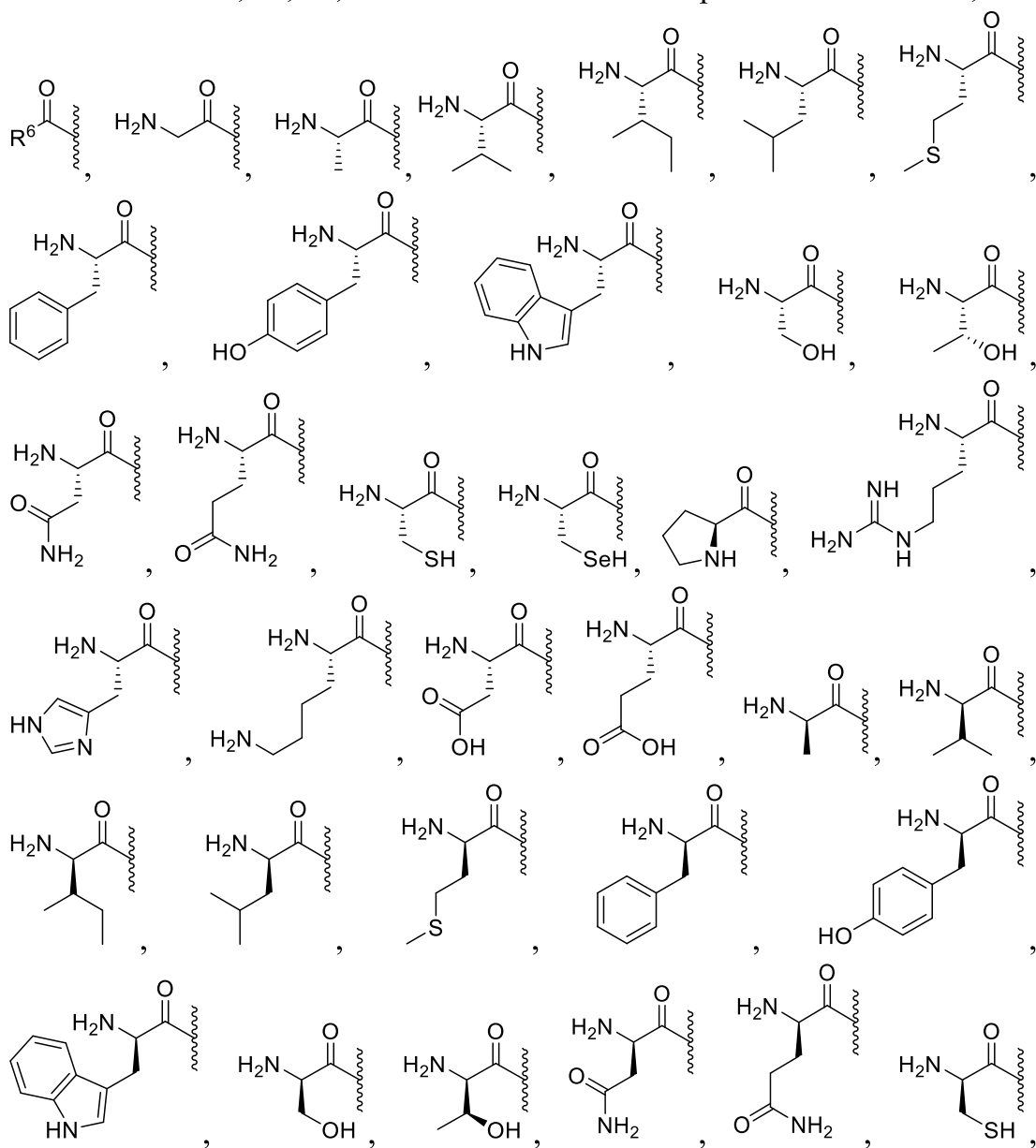
Z é N ou CR'';

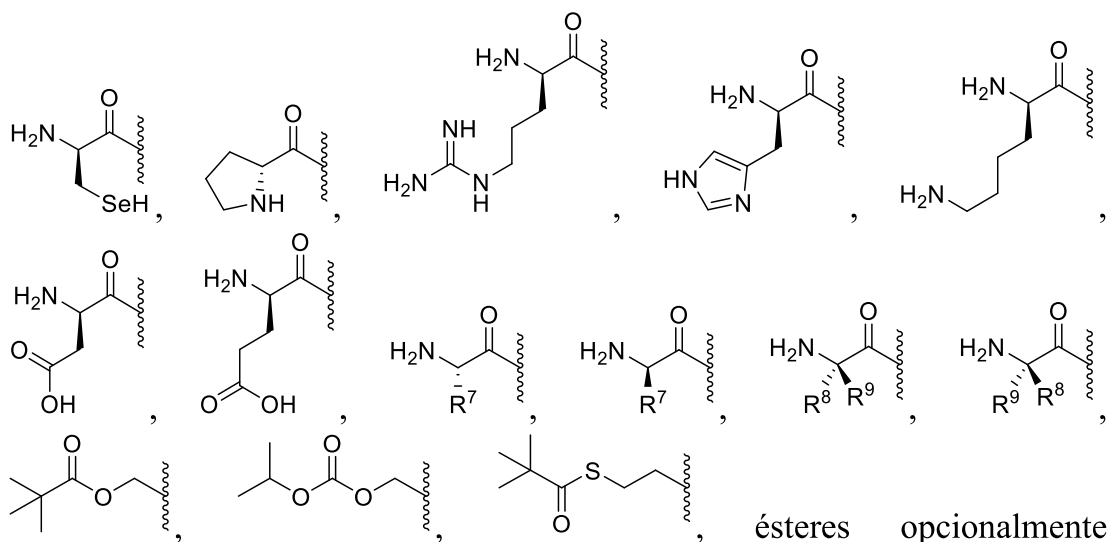
R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxil, amino, tiol,

alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril, carbociclil, heterocarbociclil, cicloalquil, heterociclil ou carbonil, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxil, amino, tiol, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroaril, carbociclil, heterocarbociclil, cicloalquil, heterociclil, hidroxil, tiol ou carbonil, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>5</sup> são selecionados independentemente de H,





bis-(aciloxibenzil) opcionalmente substituídos, ésteres (aciloxibenzil) opcionalmente substituídos e ésteres BAB, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^5$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

Com a condição de que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^5$  não sejam todos H;

$R^6$  é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, ciano ou lipídeo, em que  $R^6$  é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

$R^7$  é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfínil, sulfamóil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalcenil, alcoxi, carbociclocicli, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídeo, nitro ou carbonil, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual está ligado e o grupo amino ligado ao carbono  $\alpha$ ;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o carbono  $\alpha$  ao qual estão ligados;

R<sup>10</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, heterocarbocicilil, aril, heteroaril, heterocicilil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, iguais ou diferentes, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidroxil, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterocarbociclil, aril, heteroaril, heterociclil, cicloalquil, cicloalquenil, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclociclino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalquino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbocicililtio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalceniltio, alenil, sulfinil, sulfamoil, sulfonil, lipídios, nitro ou carbonil, e

Lipídeo é um C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquil superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcoxi superior, polietilenoglicol ou aril substituídos por um grupo alquil ou um lipídeo como aqui descrito.

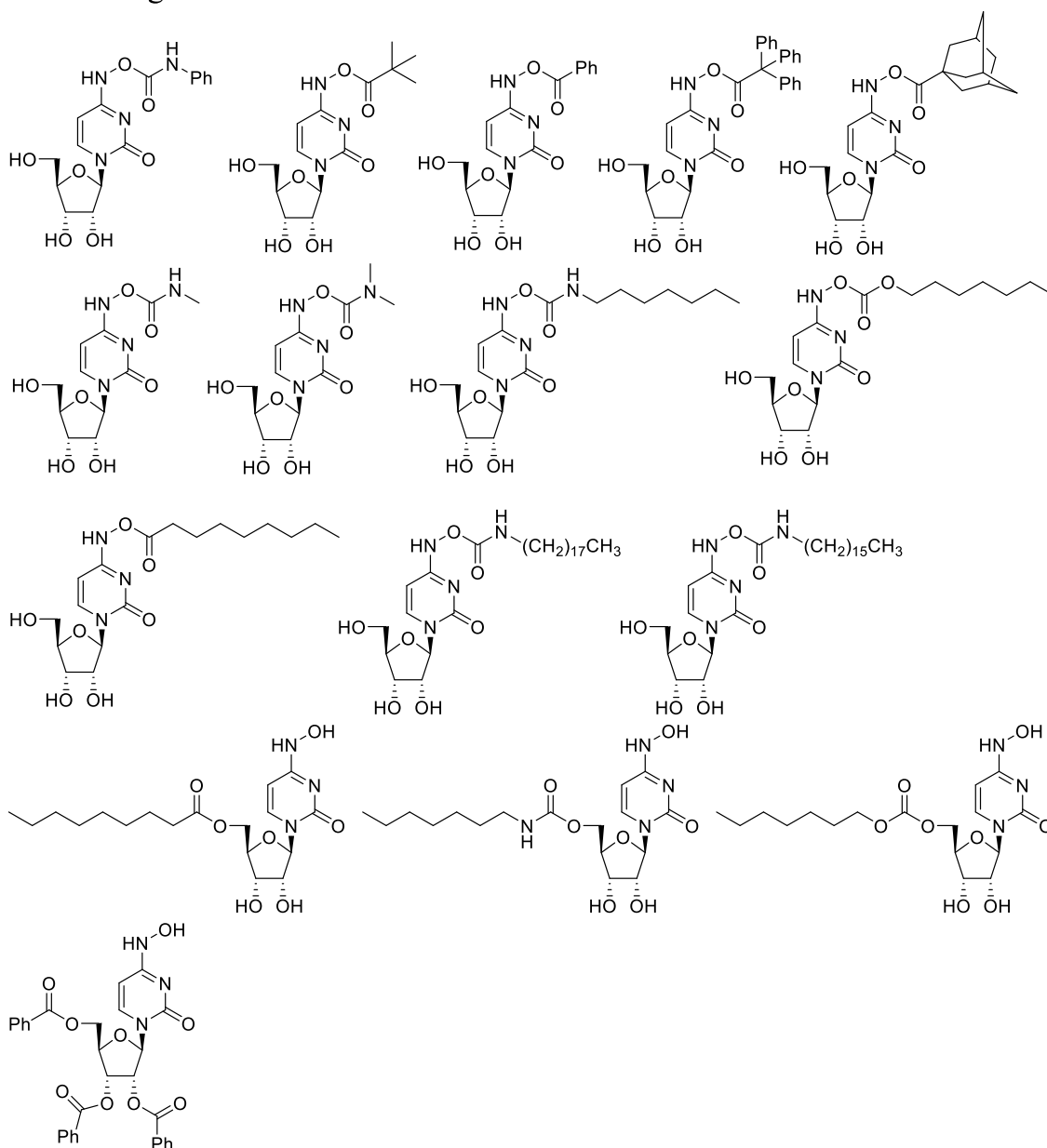
[00198] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>6</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, e N,N-dipropilamino.

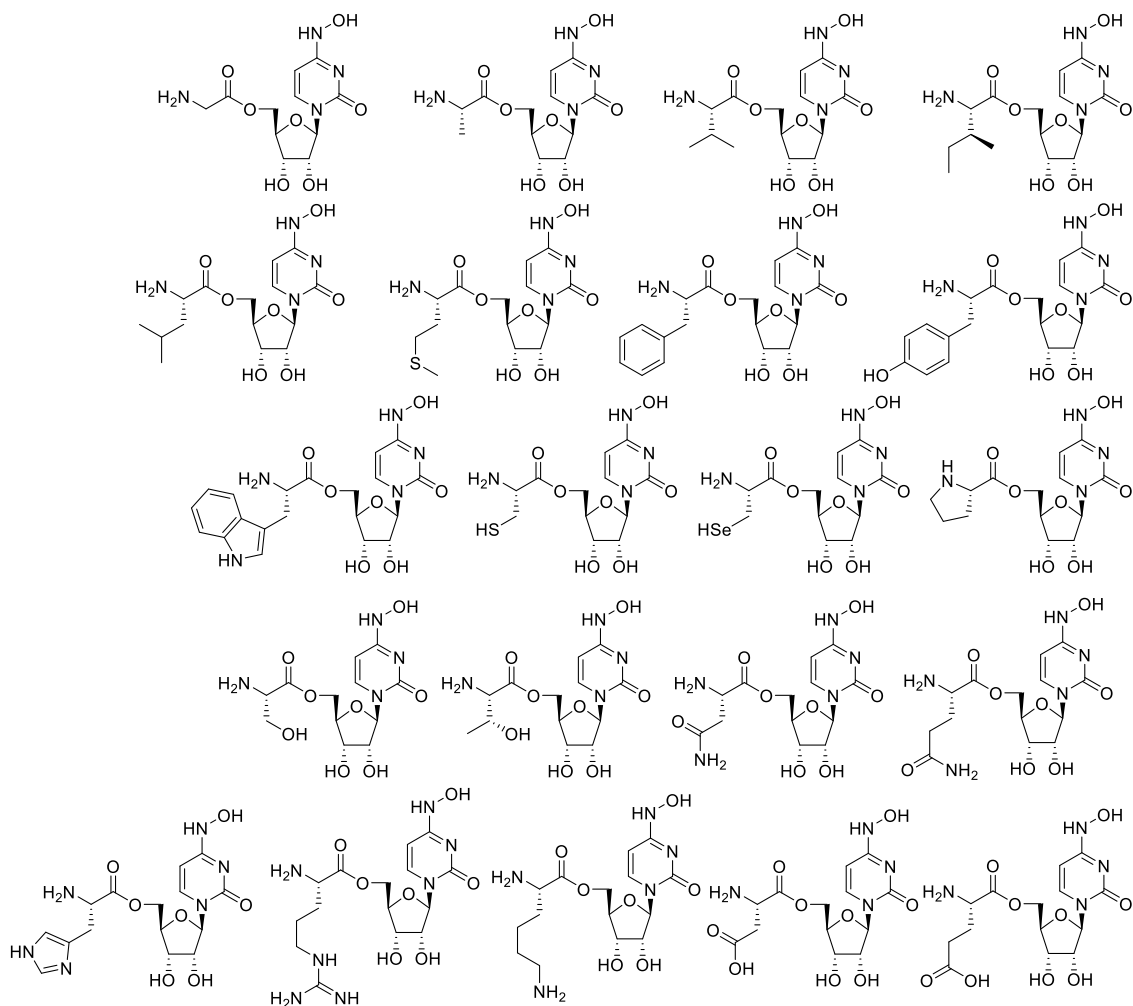
[00199] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>7</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00200] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>8</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N, N-dipropilamino.

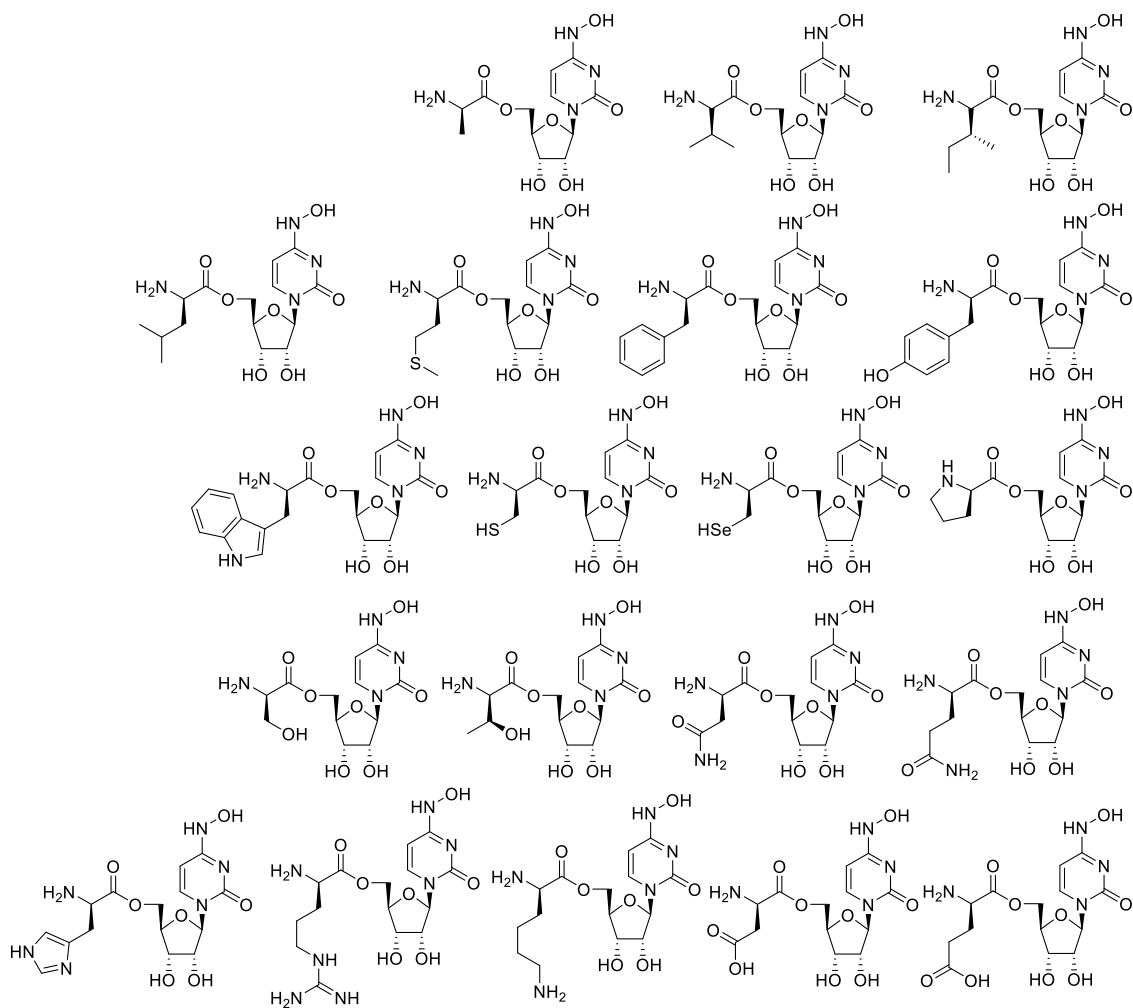
[00201] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>9</sup> é metil, etil, propil, isopropil, butil, s-butil, t-butil, pentil, s-pentil, t-pentil, neopentil, 3-pentil, hexil, t-hexil, 4-septil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, fenil 2,6-dimetilfenil, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino, ou N,N-dipropilamino.

[00202] Em certas modalidades, um composto de Fórmula XX não é uma das seguintes estruturas:

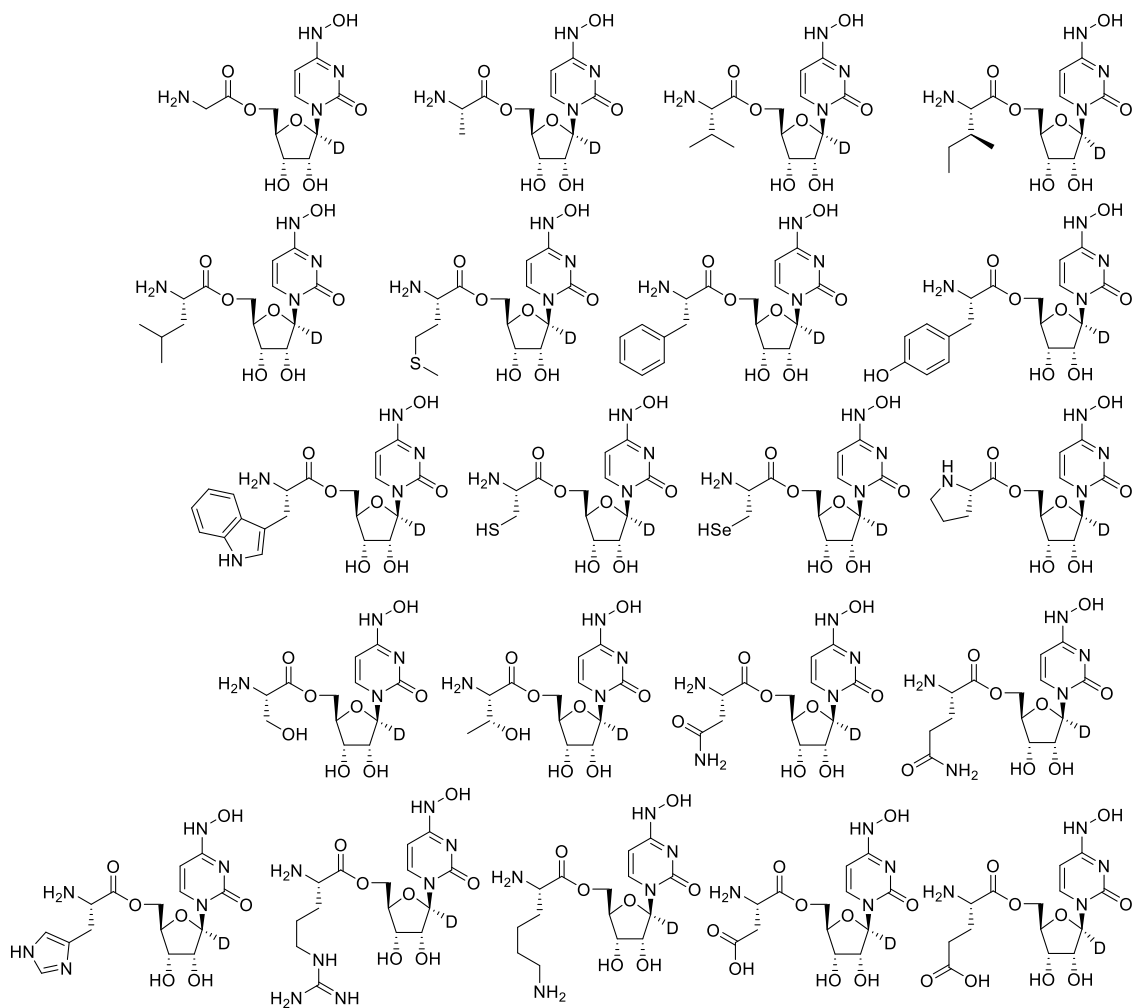




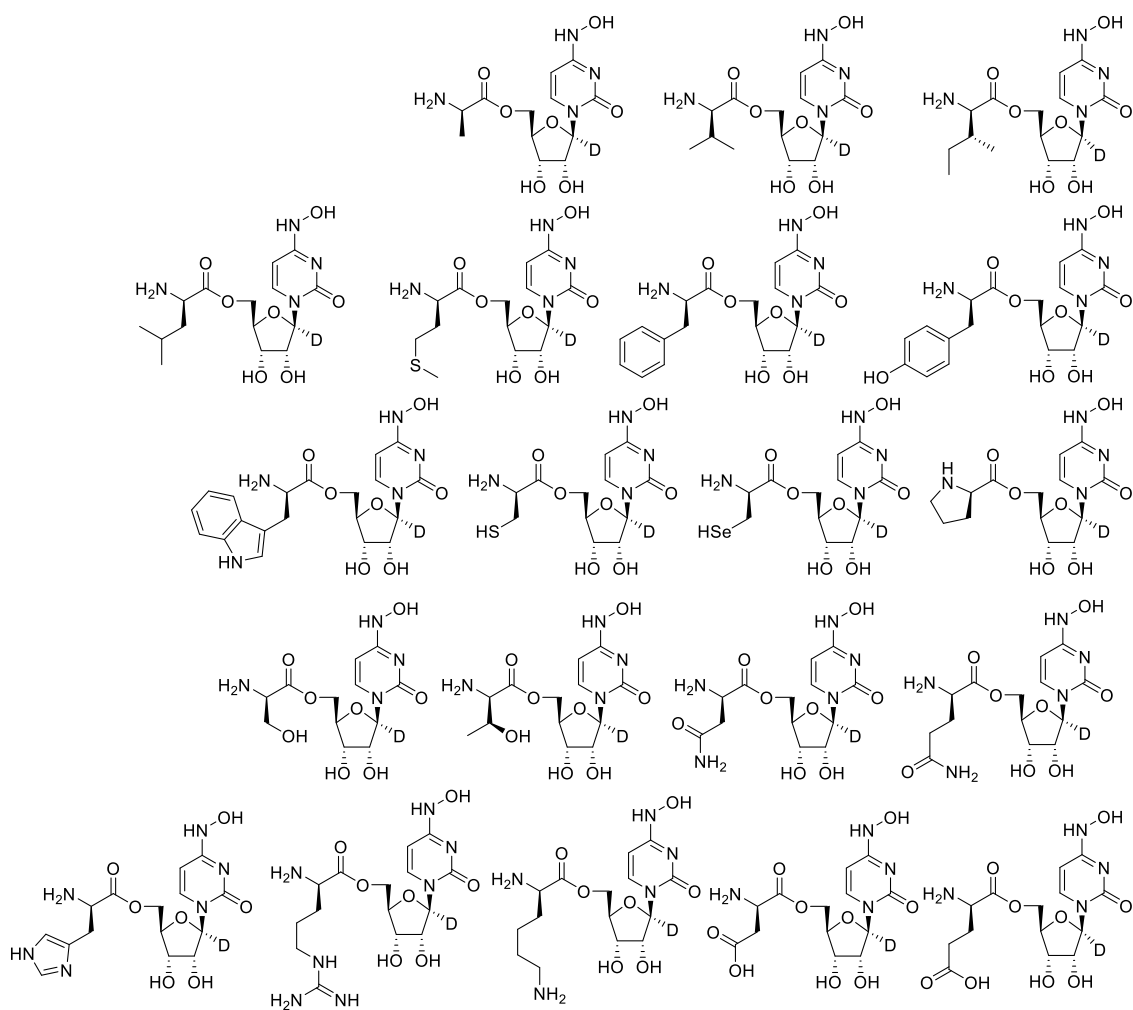
[00203] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado de:



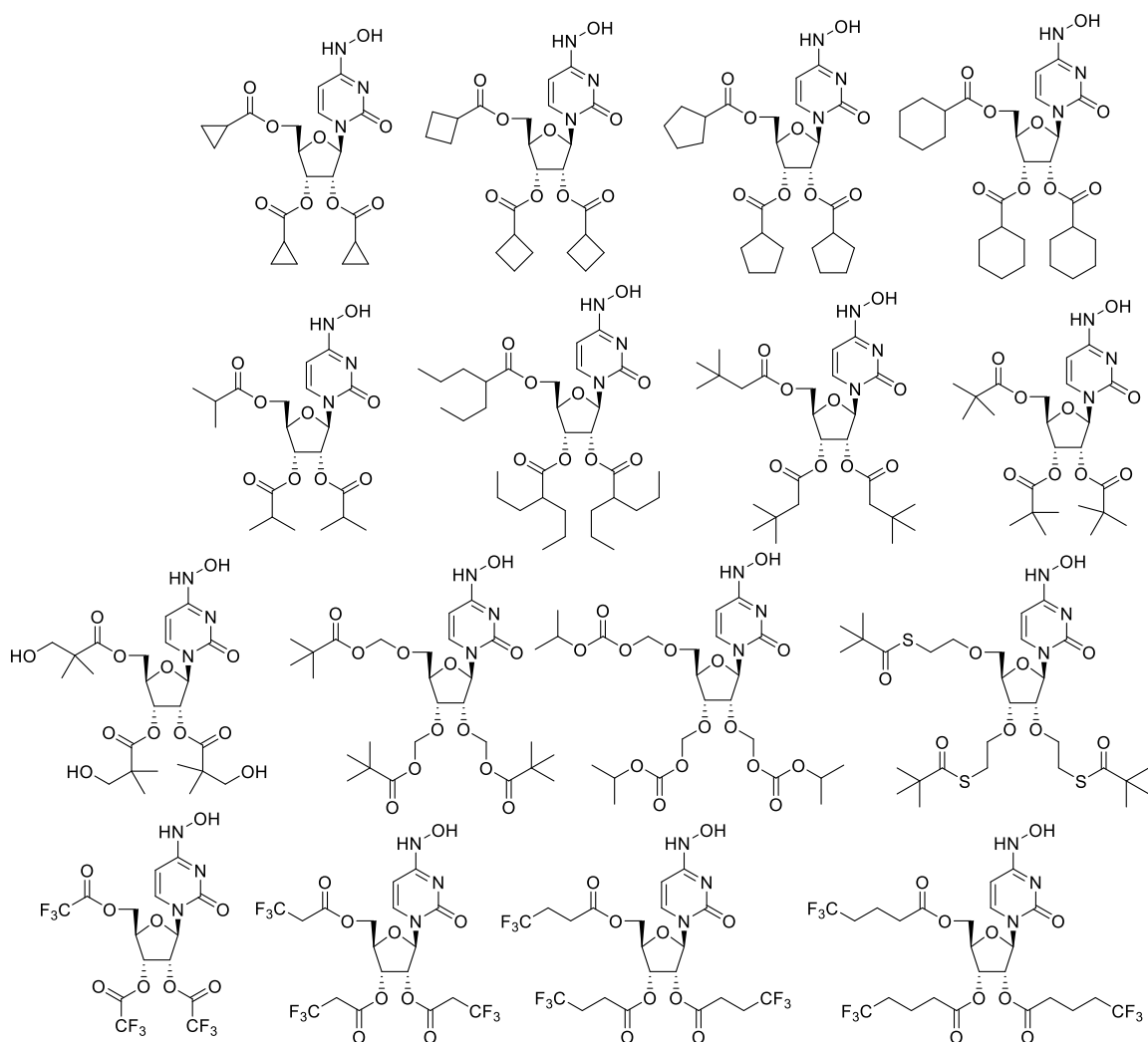
[00204] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado de:



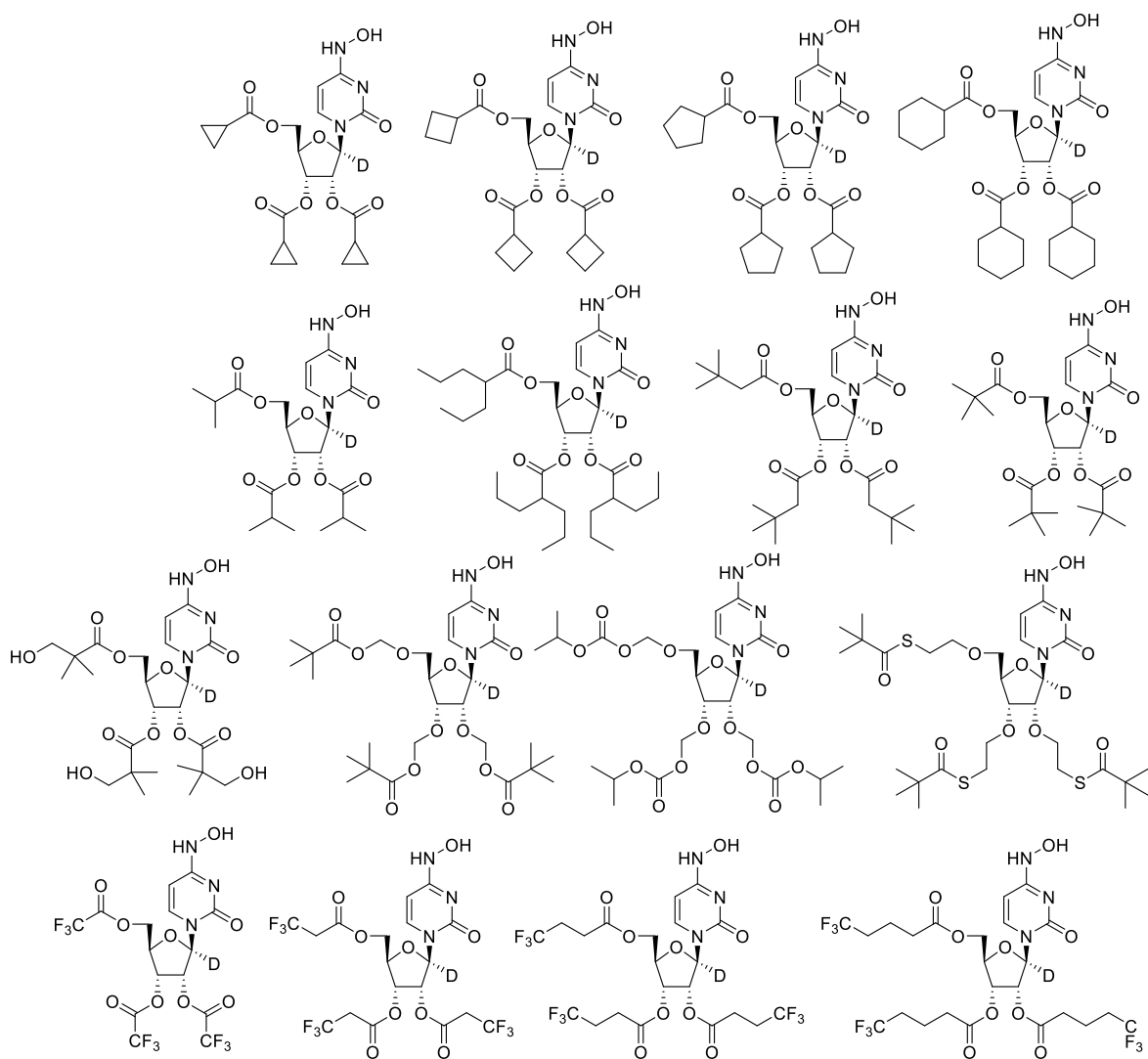
[00205] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado de:



[00206] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado de:

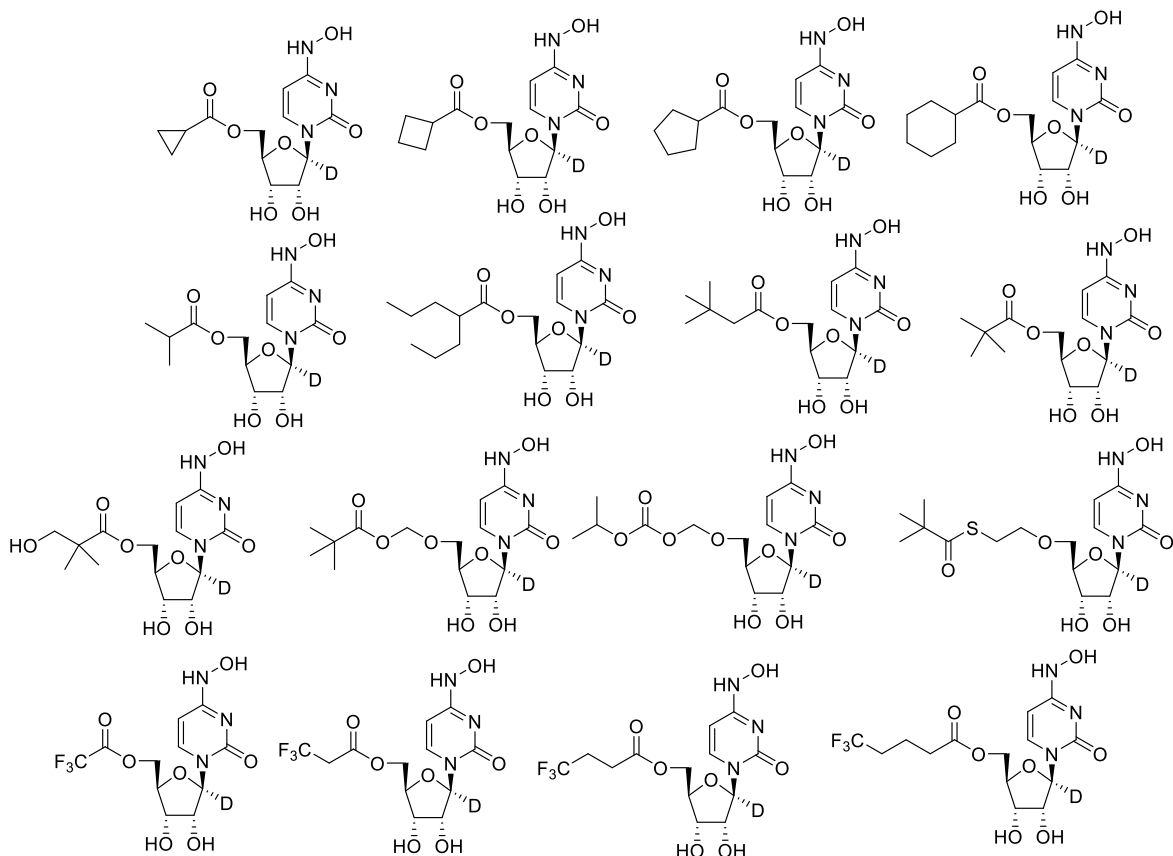


[00207] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado de:



[00208] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado de:





### Métodos de uso

[00210] Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos de tratamento ou prevenção de uma infecção viral compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica aqui divulgada a um sujeito em necessidade do mesmo. Em certas modalidades exemplificativas, é fornecido um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus Zika, o método compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica aqui divulgada a um sujeito em necessidade do mesmo.

[00211] Em certas modalidades, a infecção viral é ou é causada por um ortomixoviridae ou paramyxoviridae de alfavírus, flavivírus ou coronavírus, ou RSV, influenza, vírus Powassan ou filoviridae ou ebola.

[00212] Em certas modalidades, a infecção viral é, ou é causada por, um vírus selecionado de coronavírus MERS, vírus da encefalite equina Oriental, vírus da encefalite equina Ocidental, vírus da encefalite equina

Venezuelana, vírus Ross River, vírus Barmah Forest, vírus Powassan, vírus Zika, e vírus Chikungunya. Em certas modalidades exemplificativas, a infecção viral é, ou é causada por, um vírus Zika.

[00213] Em certas modalidades, o composto é administrado por inalação através dos pulmões.

[00214] Em algumas modalidades, o sujeito está em risco de, exibindo sintomas ou diagnosticado com vírus influenza A, incluindo os subtipos H1N1, H3N2, H7N9 ou H5N1, vírus influenza B, vírus influenza C, rotavírus A, rotavírus B, rotavírus C, rotavírus D, rotavírus E, coronavírus humano, SARS coronavírus, MERS coronavírus, tipos de adenovírus humanos (HAdV-1 a 55), papilomavírus humano (HPV) Tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, parvovírus B19, vírus do molusco contagioso, vírus JC (JCV), vírus BK, poliomavírus de células Merkel, vírus coxsackie A, norovírus, vírus da rubéola, vírus da rubi, linfoma da coriomeningite linfocítica (LCMV), vírus da Dengue, vírus do Zika, chikungunya, Vírus da encefalite equina Oriental (EEEV), vírus da encefalite equina Ocidental (WEEV), vírus da encefalite equina Venezuelana (VEEV), vírus Ross River, vírus Barmah Forest, vírus da febre amarela, vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus sincicial respiratório, vírus da peste bovina, Vírus da encefalite da Califórnia, hantavírus, vírus da raiva, vírus do ebola, marburg vírus, vírus do herpes simplex-1 (HSV-1), vírus do herpes simplex-2 (HSV-2), vírus da varicela zoster (VZV), vírus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), citomegalovírus (CMV), vírus linfotrópico do herpes, roseolovírus, ou herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, hepatite A, hepatite B, hepatite C, hepatite D, hepatite E ou vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-1), vírus formador do baço amigdo (SFFV) ou vírus relacionado ao MuLV xenotrópico (XMRV). Em algumas modalidades, o sujeito está em risco de, exibindo sintomas ou diagnosticado com uma infecção pelo vírus Zika.

[00215] Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com vírus influenza A, incluindo os subtipos H1N1, H3N2, H7N9, H5N1 (via baixa) e H5N1 (via alta) vírus influenza B, vírus influenza C, rotavírus A, rotavírus B, rotavírus C, rotavírus D, rotavírus E, coronavírus SARS, MERS-CoV, tipos de adenovírus humano (HAdV-1 a 55), vírus do papiloma humano (HPV) tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, parvovírus B19, vírus do molusco contagioso, vírus JC (JCV), vírus BK, poliomavírus de células Merkel, vírus coxsackie A, norovírus, vírus da rubéola, vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), vírus da febre amarela, vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus sincicial respiratório, vírus da parainfluenza 1 e 3, vírus da peste bovina, chikungunya, vírus da encefalite equina oriental (EEEV), vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV), vírus da encefalite equina ocidental (VEEV), vírus da encefalite equina ocidental (WEEV), vírus da encefalite da Califórnia, vírus da encefalite Japonesa, vírus da febre do Rift Valley (RVFV), hantavírus, vírus da Dengue sorotipos 1, 2, 3 e 4, vírus Zika, vírus do Nilo Ocidental, vírus Tacaribe, Junin, vírus da raiva, vírus ebola, vírus de marburg, adenovírus, vírus do herpes simplex-1 (HSV-1), vírus do herpes simplex-2 (HSV-2), vírus da varicela zoster (VZV ), Vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), vírus linfotrópico do herpes, roseolovírus ou herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, hepatite A, hepatite B, hepatite C, hepatite D, hepatite E ou vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com uma infecção pelo vírus Zika.

[00216] Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com gastroenterite, doença respiratória aguda, síndrome respiratória aguda grave, síndrome de fadiga pós-viral, febres hemorrágicas virais, síndrome de imunodeficiência adquirida ou hepatite.

Formulações

[00217] Em modalidades exemplificativas, uma composição

farmacêutica compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável, tal como um veículo farmacêuticamente aceitável, e um composto exemplificativo aqui descrito.

[00218] Em certas modalidades exemplificativas, a composição farmacêutica compreende, ou está na forma de, um sal farmacêuticamente aceitável, como geralmente descrito abaixo. Alguns exemplos preferidos, mas não limitativos, de ácidos orgânicos e/ou inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis adequados são ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético e ácido cítrico, bem como outros ácidos farmacêuticamente aceitáveis conhecidos per se (para os quais é feita referência às referências mencionadas abaixo).

[00219] Quando os compostos exemplificativos contêm um grupo ácido e também um grupo básico, os compostos podem formar sais internos, que também podem ser utilizados nas composições e métodos aqui descritos. Quando um composto exemplificativo contém um heteroátomo doador de hidrogênio (por exemplo, NH), sais são contemplados para cobrir isômeros formados pela transferência do referido átomo de hidrogênio para um grupo ou átomo básico dentro da molécula.

[00220] Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos exemplificativos incluem a adição de ácido e sais de base dos mesmos. Sais de adição de ácido adequados são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptado, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, hidriodeto/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilssulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, sais de palmitato, pamoato, fosfato/hidrogênio fosfato/di-hidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato,

tartarato, tosilato, trifluoroacetato e sais de xinofoato. Os sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e sais de zinco. Hemissais de ácidos e bases também podem ser formados, por exemplo, sais de hemissulfato e hemicálcio. Para uma revisão sobre sais adequados, veja Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002), aqui incorporado por referência.

[00221] Os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos exemplificativos são aqueles que são formados internamente em um composto administrado pelo sujeito para o tratamento ou prevenção de doenças. Os sais adequados incluem os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, manganês, biliares.

[00222] Os compostos exemplificativos podem ser administrados na forma de pró-drogas. Uma pró-droga pode incluir um transportador covalentemente ligado que libera a droga progenitora ativa quando administrado a um sujeito mamífero. As pró-drogas podem ser preparadas modificando grupos funcionais presentes nos compostos de tal maneira que as modificações são clivadas, seja em manipulação de rotina ou in vivo, nos compostos parentais. As pró-drogas incluem, por exemplo, compostos em que um grupo hidroxil está ligado a qualquer grupo que, quando administrado a um sujeito, se quebra para formar um grupo hidroxil livre. Exemplos de pró-drogas incluem, mas não estão limitados a, derivados de acetato, formato e benzoato de grupos funcionais de álcool nos compostos. Métodos de estruturação de um composto como pró-drogas podem ser encontrados no livro de Testa e Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley (2006). As pró-drogas típicas formam o metabolito ativo por transformação da pró-droga por enzimas hidrolíticas, a hidrólise de amida, lactamas,

peptídeos, ésteres de ácidos carboxílicos, epóxidos ou a clivagem de ésteres de ácidos inorgânicos.

[00223] Em modalidades exemplificativas, a composição farmacêutica compreende uma quantidade eficaz de um composto exemplificativo e um transportador farmacêuticamente aceitável. Geralmente, para uso farmacêutico, os compostos podem ser formulados como uma preparação farmacêutica compreendendo pelo menos um composto e pelo menos um transportador, diluente ou excipiente e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais compostos farmacêuticamente ativos adicionais. As preparações podem ser preparadas de uma maneira conhecida per se, que geralmente envolve a mistura de pelo menos um composto de acordo com a divulgação com um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis e, se desejado, em combinação com outros compostos ativos farmacêuticos, quando necessário sob condições assépticas. É feita novamente referência à Patente US 6.372.778, Patente US 6.369.086, Patente US 6.369.087 e Patente US 6.372.733 e as referências adicionais mencionadas acima, bem como os manuais padrão, como a edição mais recente da Remington's Pharmaceutical Sciences. As composições farmacêuticas divulgadas podem estar em uma forma de dosagem unitária e podem ser adequadamente embaladas, por exemplo, em uma caixa, blister, frasco, garrafa, sachê, ampola ou em qualquer outro suporte ou recipiente de dose única ou múltiplas doses adequado (que pode ser rotulado apropriadamente); opcionalmente, com um ou mais folhetos contendo informações sobre o produto e/ou instruções de uso. Geralmente, essas dosagens unitárias conterão de 1 e 1000 mg, e geralmente de 5 e 500 mg, de pelo menos um composto da divulgação, por exemplo, cerca de 10, 25, 50, 100, 200, 300 ou 400 mg por unidade de dosagem.

[00224] Os compostos podem ser administrados por uma variedade de vias, incluindo as vias oral, ocular, retal, transdérmica, subcutânea,

intravenosa, intramuscular ou intranasal, dependendo principalmente da preparação específica utilizada. O composto será geralmente administrado numa "quantidade eficaz", pela qual se entende qualquer quantidade de um composto que, após administração adequada, seja suficiente para alcançar o efeito terapêutico ou profilático desejado no sujeito ao qual é administrado. Geralmente, dependendo da condição a ser evitada ou tratada e da via de administração, essa quantidade eficaz será geralmente de 0,01 a 1000 mg por quilograma de peso corporal do paciente por dia, mais frequentemente de 0,1 e 500 mg, como de 1 e 250 mg, por exemplo, cerca de 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 ou 250 mg, por quilograma de peso corporal do paciente por dia, que pode ser administrado como uma dose diária única, dividida em uma ou mais doses diárias. A(s) quantidade(s) a ser administrada, a via de administração e o regime de tratamento adicional podem ser determinados pelo clínico responsável, dependendo de fatores como idade, sexo e condição geral do paciente e a natureza e gravidade da doença/sintomas a serem tratados. É feita novamente referência à Patente US 6.372.778, Patente US 6.369.086, Patente US 6.369.087 e Patente US 6.372.733 e as referências adicionais mencionadas acima, bem como os manuais padrão, como a edição mais recente da Remington's Pharmaceutical Sciences.

[00225] Dependendo do modo de introdução, os compostos aqui descritos podem ser formulados de várias maneiras. Formulações contendo um ou mais compostos podem ser preparadas em várias formas farmacêuticas, como grânulos, comprimidos, cápsulas, supositórios, pós, formulações de liberação controlada, suspensões, emulsões, cremes, géis, pomadas, pomadas, loções ou aerossóis e semelhantes. Em certas modalidades, as formulações são empregadas em formas de dosagem sólidas adequadas para administração simples, e preferencialmente oral, de dosagens precisas. As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem, entre outras, comprimidos, cápsulas de gelatina mole ou dura ou não gelatina e cápsulas. Contudo,

também podem ser utilizadas formas de dosagem líquidas, como soluções, xaropes, suspensões, batidos, etc. Em uma outra modalidade, a formulação é administrada topicamente. As formulações tópicas adequadas incluem, mas não estão limitadas a, loções, unguentos, cremes e géis. Numa modalidade preferida, a formulação tópica é um gel. Em uma outra modalidade, a formulação é administrada intranasalmente.

[00226] As formulações contendo um ou mais dos compostos descritos aqui podem ser preparadas usando um transportador farmacêuticamente aceitável composto de materiais que são considerados seguros e eficazes e podem ser administrados a um indivíduo sem causar efeitos colaterais biológicos indesejáveis ou interações indesejadas. O transportador é todos os componentes presentes na formulação farmacêutica que não sejam o ingrediente ou ingredientes ativos. Como geralmente utilizado neste documento, "transportador" inclui, mas não está limitado a, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desintegradores, enchimentos, agentes de modificação de pH, conservantes, antioxidantes, intensificadores de solubilidade e composições de revestimento.

[00227] O transportador também inclui todos os componentes da composição de revestimento, que podem incluir plastificantes, pigmentos, corantes, agentes estabilizadores e deslizantes. As formulações de dosagem de liberação retardada, liberação prolongada e/ou liberação pulsátil podem ser preparadas conforme descrito em referências padrão, como "Pharmaceutical dosage form tablets", eds. Liberman et al. (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "Remington – The science and practice of pharmacy", 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, and "Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", 6th Edition, Ansel et al., (Media, PA: Williams and Wilkins, 1995). Essas referências fornecem informações sobre transportadores, materiais, equipamentos e processos para preparar comprimidos e cápsulas e formas de dosagem de liberação retardada de

comprimidos, cápsulas e grânulos.

[00228] Exemplos de materiais de revestimento adequados incluem, mas não estão limitados a, polímeros de celulose, como o ftalato de acetato de celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose e succinato de acetato de metilcelulose hidroxipropil; ftalato de acetato de polivinil, polímeros de ácido acrílico e copolímeros e resinas metacrílicas comercialmente disponíveis sob o nome de comércio EUDRAGIT™ (Roth Pharma, Westerstadt, Alemanha), zeína, goma-laca e polissacarídeos.

[00229] Além disso, o material de revestimento pode conter transportadores convencionais, como plastificantes, pigmentos, corantes, deslizantes, agentes de estabilização, formadores de poros e tensoativos.

[00230] Os excipientes farmacologicamente aceitáveis opcionais presentes nos comprimidos, esferas, grânulos ou partículas contendo droga incluem, mas não estão limitados a, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, corantes, estabilizadores e tensoativos. Diluentes, também referidos como "enchimentos", são normalmente necessários para aumentar o volume de uma forma de dosagem sólida de modo que um tamanho prático seja provido para compressão de comprimidos ou formação de esferas e grânulos. Diluentes apropriados incluem, mas não estão limitados a, di-hidrato de fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, lactose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose, celulose microcristalina, caulim, cloreto de sódio, amido seco, amido hidrolisado, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, óxido de titânio, silicato de alumínio e magnésio e açúcar em pó.

[00231] Aglutinantes são usados para transmitir qualidades coesas a uma formulação de dosagem sólida e, deste modo, assegurar que um comprimido, ou esfera ou grânulo permaneça intacto após a formação das formas de dosagem. Materiais aglutinantes adequados incluem, mas não são limitados a, amido, amido pré-gelatinizado, gelatina, açúcares (incluindo

sacarose, glicose, dextrose, lactose e sorbitol), polietilenoglicol, ceras, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, tragacanto, alginato de sódio, celulose, incluindo hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, etilcelulose e veegum e polímeros sintéticos, tais como copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de aminoalquil, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico e polivinilpirrolidona.

[00232] Lubrificantes são usados para facilitar a fabricação de comprimido. Exemplos de lubrificantes adequados incluem, mas não estão limitados a, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, benzenato de glicerol, polietilenoglicol, talco e óleo mineral.

[00233] Desintegrantes são usados para facilitar a desintegração da forma de dosagem ou "separação", após a administração e, de modo geral, incluem, mas não estão limitados a, amido, glicolato sódico de amido, amido carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de sódio, hidroxipropilcelulose, amido pré-gelatinizado, argilas, celulose, alginina, gomas ou polímeros reticulados, tais como PVP reticulado (Polyplasdone® XL a partir de GAF Chemical Corp).

[00234] Estabilizadores são usados para inibir ou retardar as reações de decomposição de droga que incluem, a título de exemplo, reações oxidativas.

[00235] Tensoativos adequados podem ser agentes tensoativos aniônicos, catiônicos, anfotéricos ou não iônicos. Tensoativos aniônicos adequados incluem, mas não estão limitados a, aqueles que contêm íons de carboxilato, sulfonato e sulfato. Exemplos de tensoativos aniônicos incluem sódio, potássio, amônio de sulfonatos de alquila de cadeia longa e sulfonatos de alquilaril, tais como sulfonato de sódio e dodecilbenzeno; sulfosuccinatos de sódio e dialquil, tais como o sulfonato de sódio e dodecilbenzeno; sulfosuccinatos de sódio e dialquil, tais como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sódio; e sulfatos de alquil, tais como lauril sulfato de sódio. Tensoativos

catiônicos incluem, mas não estão limitados a, compostos de amônio quaternário, tais como cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, brometo de cetrimônio, cloreto de estearil dimetilbenzil amônio, polioxietileno e amina de coco. Monoestearato de etilenoglicol, miristato de propileno glicol, gliceril monoestearato, estearato de glicerina, poligliceril-4-oleato, sorbitano acilar, sacarose acilar, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polissorbatos, polioxietileno octilfenileter, PEG-1000 cetil éter, éter de polioxietileno tridecil, éter butílico de polipropileno glicol, POLOXAMER™ 401, estearoil monoisopropanolamida e amida de sebo de polioxietileno hidrogenado são exemplos de tensoativos não iônicos. Exemplos de tensoativos anfotéricos incluem sódio N-dodecil-β-alanina, sódio N-Lauril-β-iminodipropionato, miristoanfoacetato, betaína de lauril e sulfobetaina de lauril.

[00236] Se desejado, os comprimidos, esferas, grânulos ou partículas também podem conter uma quantidade menor de substâncias auxiliares não tóxicas, como agentes umectantes ou emulsificantes, corantes, agentes tamponantes de pH ou conservantes.

[00237] A concentração do composto exemplificativo no transportador, excipiente e/ou outras substâncias farmacêuticamente aceitáveis pode variar de cerca de 0,5 a cerca de 100% em peso (por cento em peso). Para uso oral, a composição farmacêutica pode geralmente conter de cerca de 5 a cerca de 100% em peso do material ativo. Para outros usos, a composição farmacêutica pode geralmente ter de cerca de 0,5 a cerca de 50% em peso do material ativo.

[00238] As composições aqui descritas podem ser formuladas para liberação modificada ou controlada. Exemplos de formas de dosagem de liberação controlada incluem formas de dosagem de liberação prolongada, formas de dosagem de liberação retardada, formas de dosagem de liberação pulsátil e combinações das mesmas.

[00239] As formulações de liberação prolongada são geralmente

preparadas como sistemas de difusão ou osmóticos, por exemplo, como descrito em “Remington – The science and practice of pharmacy” (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000).

Um sistema de difusão normalmente consiste em dois tipos de dispositivos, um reservatório e uma matriz e é bem conhecido e descrito na técnica. Os dispositivos de matriz são geralmente preparados ao se comprimir a droga com um transportador de polímero de dissolução lenta em uma forma de comprimido. Os três principais tipos de materiais usados na preparação de dispositivos de matriz são plásticos insolúveis, polímeros hidrofílicos e compostos graxos. Matrizes plásticas incluem, mas não estão limitadas a, acrilato de metil-metacrilato de metil, cloreto de polivinil e polietileno. Polímeros hidrofílicos incluem, mas não estão limitados a, polímeros celulósicos, tais como metil e etilcelulose, hidroxialquilceluloses, tais como hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica e carbopol CARBOPOL™ 934, óxidos de polietileno e misturas dos mesmos. Compostos graxos incluem, mas não estão limitados a, várias ceras, tais como cera de carnaúba e triestearato de glicerila e substâncias do tipo cera incluindo óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado ou misturas dos mesmos.

[00240] Em certas modalidades preferidas, o material plástico é um polímero acrílico farmacêuticamente aceito, incluindo, mas não limitado a, copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de metila, metacrilatos de etoxietil, metacrilato de cianoetil, copolímero de metacrilato de aminoalquil, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metil), poli(ácido metacrílico)(anidrido), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anidrido de ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidil.

[00241] Em certas modalidades preferidas, o polímero acrílico é

composto de um ou mais copolímeros de metacrilato de amônio. Copolímeros de metacrilato estearoil são bem conhecidos na técnica e são descritos em XVII NF como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico e metacrílico, com um baixo conteúdo de grupos de amônia quaternária.

[00242] Numa modalidade preferida, o polímero acrílico é um verniz de resina acrílica tal como o que está comercialmente disponível na Rohm Pharma sob o Tradename nome comercial EUDRAGIT™. Em outras modalidades preferidas, o polímero acrílico compreende uma mistura de duas lacas de resina acrílica disponíveis comercialmente na Rohm Pharma sob os Tradenames nomes comerciais EUDRAGIT™ RL30D e EUDRAGIT™ RS30D, respectivamente. EUDRAGIT™ RL30D e EUDRAGIT™ RS30D são copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos com baixo teor de grupos de amônio quaternário, sendo a razão molar de grupos de amônio para os ésteres (met)acrílicos neutros restantes 1:20 em EUDRAGIT™ RL30D e 1:40 em EUDRAGIT™ RS30D . O peso molecular médio é de cerca de 150.000. EUDRAGIT™ S-100 and EUDRAGIT™ L-100 também são preferidos. As denominações de código RL (alta permeabilidade) e RS (baixa permeabilidade) se referem às propriedades de permeabilidade destes agentes. Misturas de EUDRAGIT™ RL/RS são insolúveis em água e em fluidos digestivos. Entretanto, sistemas de multiparticulados formados para incluir as mesmas são expansíveis e permeáveis em soluções aquosas e fluidos digestivos.

[00243] Os polímeros descritos acima, tais como EUDRAGIT™ RL/RS, podem ser misturados em qualquer razão desejada a fim de, finalmente, obter uma formulação de liberação sustentada com um perfil de dissolução desejável. Os sistemas de multiparticulados de liberação sustentada desejáveis podem ser obtidos, por exemplo, a 100% EUDRAGIT™ RL, 50% EUDRAGIT™ RL e 50% EUDRAGIT™ RS, e

10% EUDRAGIT™ RL e 90% EUDRAGIT™ 90% RS. Um versado na técnica irá reconhecer que outros polímeros acrílicos podem também ser usados, tais como, por exemplo, EUDRAGIT™ L.

[00244] Alternativamente, formulações de liberação prolongada podem ser preparadas usando sistemas osmóticos ou ao se aplicar um revestimento semipermeável para a forma de dosagem. Neste último caso, o perfil de liberação de droga desejado pode ser atingido ao se combinar materiais de revestimento alta permeabilidade e baixa permeabilidade em proporção adequada.

[00245] Os dispositivos com diferentes mecanismos de liberação de droga descritos acima podem ser combinados em uma forma de dosagem final compreendendo unidades únicas ou múltiplas. Exemplos de várias unidades incluem, mas não estão limitados a, comprimidos de múltiplas camadas e, cápsulas contendo comprimidos, esferas ou grânulos, etc.

[00246] Uma porção de liberação imediata pode ser adicionada ao sistema de liberação prolongada por meio de qualquer aplicação de uma camada de liberação imediata em cima do núcleo de liberação prolongada usando um processo de revestimento ou compressão ou em um sistema de unidade múltipla, tal como uma cápsula contendo esferas de liberação prolongada e imediata.

[00247] Comprimidos de liberação prolongada contendo polímeros hidrofílicos são preparados por técnicas comumente conhecidas na técnica, tais como a compressão direta, granulação úmida ou granulação a seco processes. Suas formulações geralmente incorporam polímeros, diluentes, aglutinantes e lubrificantes, bem como o ingrediente farmacêutico ativo. Os diluentes habituais incluem substâncias em pó inertes, tais como amidos, celulose em pó, especialmente celulose cristalina e microcristalina, açúcares, tais como frutose, manitol e sacarose, farinha em grãos e pós comestíveis similares. Diluentes típicos incluem, por exemplo, vários tipos de amido,

lactose, manitol, caulim, fosfato ou sulfato de cálcio, sais inorgânicos, tais como cloreto de sódio e açúcar em pó. Derivados de celulose em pó também são úteis. Aglutinantes de comprimido típicos incluem substâncias, tais como amido, gelatina e açúcares, tais como lactose, frutose e glicose. Gomas naturais e sintéticas, incluindo acácia, alginatos, metilcelulose e polivinilpirrolidona i também podem ser usadas. Polietilenoglicol, polímeros hidrofílicos, etilcelulose e ceras também podem servir como aglutinantes. Um lubrificante é necessário em uma formulação de comprimido para evitar que o comprimido e punções se colem ao molde. O lubrificante é escolhido a partir de tais sólidos escorregadios como talco, estearato de magnésio e cálcio, ácido esteárico e óleos vegetais hidrogenados.

[00248] Comprimidos de liberação prolongada contendo materiais de cera são geralmente preparados usando métodos conhecidos na técnica, tais como um método de mistura direta, um método de congelamento e um método de dispersão aquosa. No método de congelamento, a droga é misturada com um material de cera e congelada por pulverização, ou congelada, e selecionada e processada.

[00249] Formulações de liberação retardada são criadas ao se revestir uma forma de dosagem sólida com uma película de polímero, a qual é insolúvel no ambiente ácido do estômago e solúvel no ambiente neutro do intestino delgado.

[00250] As unidades de dosagem de liberação retardada podem ser preparadas, por exemplo, ao se revestir uma droga ou uma composição contendo droga com um material de revestimento selecionado. A composição contendo droga pode ser, por exemplo, um comprimido para a incorporação em uma cápsula, um comprimido para uso como um núcleo interno em uma forma de dosagem de "núcleo revestido", ou uma pluralidade de esferas contendo droga, partículas ou grânulos, para a incorporação em um comprimido ou cápsula. Materiais de revestimento preferenciais incluem

polímeros bioerodíveis, gradualmente hidrolisáveis, gradualmente solúveis em água, e/ou enzimaticamente degradáveis e podem ser polímeros "entéricos" convencionais. Polímeros entéricos, como será apreciado por aqueles versados na técnica, se tornarão solúveis no ambiente de pH superior do trato gastrointestinal inferior ou corroem lentamente à medida que a forma de dosagem atravessa o trato gastrointestinal, enquanto polímeros enzimaticamente degradáveis são degradados por enzimas bacterianas presentes no trato gastrointestinal inferior, especialmente no cólon. Os materiais de revestimento adequados para efetuar a liberação retardada incluem, mas não estão limitados a, polímeros celulósicos, tais como hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroximetil celulose, hidroxipropil metil celulose, acetato succinato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, acetato de celulose, acetato ftalato de celulose, trimelito de acetato de celulose e carboximetilcelulose sódica; polímeros e copolímeros de ácido acrílico, de preferência formado a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metil, acrilato de etil, metacrilato de metil e/ou metacrilato de etil e outras resinas metacrílicas que estão comercialmente disponíveis sob o nome comercial EUDRAGIT™ (Rohm Pharma; Westerstadt, Germany), incluindo EUDRAGIT™ L30D-55 e L100-55 (solúvel a pH 5,5 e acima), EUDRAGIT™ L-100 (solúvel a pH 6,0 e acima), EUDRAGIT™ S (solúvel a pH 7,0 e acima, como resultado de um maior grau de esterificação), e EUDRAGIT™ NE, RL e RS (polímeros insolúveis em água com diferentes graus de permeabilidade e expansibilidade); polímeros e copolímeros de vinil, tais como polivinilpirrolidona, acetato de vinila, ftalato de acetato de vinil, copolímero de ácido crotônico de acetato de vinil e copolímero de etilenoacetato de vinil; polímeros enzimaticamente degradáveis, tais como polímeros azo, pectina, quitosana, amilose e goma de guar; zeína e goma-laca. Combinações de materiais de revestimento diferentes também podem ser

usadas. Revestimentos de multicamada usando diferentes polímeros também podem ser aplicados.

[00251] Os pesos de revestimento preferenciais para materiais de revestimento particular podem ser facilmente determinados por aqueles versados na técnica ao se avaliar perfis de liberação individual para comprimidos, esferas e grânulos preparados com diferentes quantidades de vários materiais de revestimento. É a combinação de materiais, método e forma de aplicação que produzem as características de liberação desejadas, as quais uma pessoa pode determinar apenas a partir de estudos clínicos.

[00252] A composição do revestimento pode incluir aditivos convencionais, tais como plastificantes, pigmentos, corantes, agentes estabilizadores, deslizantes etc. Um plastificante está normalmente presente para reduzir a fragilidade do revestimento e geralmente representará cerca de 10% em peso a 50% em peso em relação ao peso seco do polímero. Exemplos de plastificantes típicos incluem polietilenoglicol, propilenoglicol, triacetina, ftalato de dimetil, ftalato de dietil, ftalato de dibutil, sebacato de dibutil, citrato de trietil, citrato de tributil, citrato de trietil e acetil, óleo de rícino e monoglicerídeos acetilados. Um agente estabilizador é preferencialmente usado para estabilizar partículas na dispersão. Agentes estabilizadores típicos são emulsionantes não iônicos, tais como ésteres de sorbitano, polissorbitos e polivinilpirrolidona. Os agentes deslizantes são recomendados para reduzir os efeitos de aderência durante a formação e secagem do filme e geralmente representam aproximadamente 25% em peso a 100% em peso do peso do polímero na solução de revestimento. Um deslizante eficaz é talco. Outros deslizantes, tais como estearato de magnésio e monoestearatos de glicerol também podem ser usados. Pigmentos, tais como dióxido de titânio também podem ser usados. Pequenas quantidades de um agente antiespuma, tal como um silicone (por exemplo, simeticona), também podem ser adicionadas à composição de revestimento.

[00253] A formulação pode fornecer distribuição pulsátil de um ou mais compostos. Por "pulsátil" entende-se que uma pluralidade de doses de drogas é liberada em intervalos de tempo separados. De modo geral, após ingestão da forma de dosagem, liberação da dose inicial é substancialmente imediata, ou seja, o primeiro "pulso" de liberação de droga ocorre dentro de cerca de uma hora da ingestão. Este pulso inicial é seguido por um primeiro intervalo de tempo (tempo de retardo) durante o qual muito pouca ou nenhuma droga é liberada a partir da forma de dosagem, após o qual uma segunda dose é liberada em seguida. De forma similar, um segundo intervalo quase livre de liberação de droga entre o segundo e o terceiro pulsos de liberação de droga podem ser projetados. A duração do intervalo quase livre de liberação de droga irá variar dependendo do projeto de forma de dosagem, por exemplo, um perfil dosagem de duas vezes ao dia, um perfil de dosagem de três vezes ao dia etc. Para formas de dosagem que fornecem um perfil de dosagem de duas vezes ao dia, o intervalo quase livre de liberação de droga tem uma duração de aproximadamente 3 horas a 14 horas entre a primeira e a segunda dose. Para formas de dosagem que fornecem um perfil de três vezes ao dia, o intervalo quase livre de liberação de droga tem uma duração de aproximadamente 2 horas a 8 horas entre cada uma das três doses.

[00254] Em uma modalidade, o perfil de liberação pulsátil é atingido com formas de dosagem que são capsulas fechadas e preferencialmente vedadas alojando pelo menos duas "unidades de dosagem" contendo droga, em que cada unidade de dosagem dentro da cápsula fornece um perfil de liberação de droga diferente. O controle da(s) unidade(s) de dosagem de liberação retardada é realizado por um revestimento de polímero de liberação controlada na unidade de dosagem, ou pela incorporação do agente ativo em uma matriz de polímero de liberação controlada. Cada unidade de dosagem pode compreender um comprimido comprimido ou moldado, em que cada comprimido dentro da cápsula fornece um perfil de liberação de droga

diferente. Para formas de dosagem simulando um perfil de dosagem de duas vezes ao dia, um primeiro comprimido libera droga de forma substancial imediatamente após a ingestão da forma de dosagem, enquanto um segundo comprimido libera droga aproximadamente 3 horas a menos de 14 horas após a ingestão da forma de dosagem. Para formas de dosagem simulando um perfil de dosagem de três vezes ao dia, um primeiro comprimido libera droga de forma substancial imediatamente após a ingestão da forma de dosagem, um segundo comprimido libera droga aproximadamente de 3 horas a menos de 10 horas após a ingestão da forma de dosagem, e o terceiro comprimido libera droga pelo menos de 5 horas a cerca de 18 horas após a ingestão da forma de dosagem. É possível que a forma de dosagem inclua mais de três comprimidos. Enquanto a forma de dosagem não incluirá, de modo geral, mais de um terço do comprimido, formas de dosagem alojando mais de três comprimidos podem ser utilizadas.

[00255] Alternativamente, cada unidade de dosagem na cápsula pode incluir uma pluralidade de esferas, grânulos ou partículas contendo droga. Como é conhecido na técnica, "esferas" contendo droga se referem a esferas feitas com droga e um ou mais excipientes ou polímeros. Esferas contendo droga podem ser produzidas ao se aplicar droga a um suporte inerte, por exemplo, esferas de açúcar inertes revestidas com droga ou ao se criar um "núcleo" compreendendo tanto droga quanto um ou mais excipientes. Como também é conhecido, "grânulos" e "partículas" contendo droga compreendem partículas de droga que podem ou não incluir um ou mais excipientes adicionais ou polímeros. Em contraste a esferas, grânulos, e partículas contendo droga não contêm um suporte inerte. Grânulos, de modo geral, compreendem partículas de droga e requerem processamento adicional. De modo geral, as partículas são menores do que os grânulos e não são adicionalmente processadas. Apesar de esferas, grânulos e partículas poderem ser formuladas para prover a liberação imediata, esferas e grânulos são, de

modo geral, empregados para prover liberação retardada.

[00256] Numa modalidade, o composto é formulado para administração tópica. As formas de dosagem tópica adequadas incluem loções, cremes, pomadas e géis. Um "gel" é um sistema semissólido contendo uma dispersão do agente ativo, isto é, composto, em um veículo líquido que é tornado semissólido pela ação de um agente espessante ou material polimérico dissolvido ou suspenso no veículo líquido. O líquido pode incluir um componente lipofílico, um componente aquoso ou ambos. Algumas emulsões podem ser géis ou incluir um componente de gel. Alguns géis, no entanto, não são emulsões porque não contêm uma mistura homogeneizada de componentes imiscíveis. Os métodos para a preparação de loções, cremes, pomadas e géis são bem conhecidos na técnica.

#### Terapias de Combinação

[00257] O composto aqui descrito pode ser administrado em conjunto com outros compostos ativos. Esses compostos incluem, entre outros, analgésicos, anti-inflamatórios, antipiréticos, antidepressivos, antiepiléticos, anti-histamínicos, antimicrobianos, antimuscarínicos, ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antipsicóticos, broncodilatadores, anti-asma, medicamentos cardiovasculares, corticosteroides, dopaminérgicos eletrólitos, drogas gastrointestinais, relaxantes musculares, agentes nutricionais, vitaminas, parassimpaticomiméticos, estimulantes, anoréticos, anti-narcolépticos e agentes antivirais. Numa modalidade específica, o agente antiviral é um composto antiviral não CNS de direcionamento. "Administração adjunta", como utilizado neste documento, significa que o composto pode ser administrado na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas com um ou mais outros agentes ativos. O(s) agente(s) ativo(s) adicional(is) pode ser formulado para liberação imediata, liberação controlada ou combinações dos mesmos.

[00258] Exemplos específicos de compostos que podem ser

administrados em conjunto com os compostos incluem, mas não estão limitados a, aceclofenaco, acetaminofeno, adomexetina, almotriptano, alprazolam, amantadina, amcinonida, aminociclopropano, amitriptilina, amolodipina, amoxapina, anfetamina, atomipina, aripiprazol, azasetrona, azatadina, beclometasona, benactizina, benoxaprofeno, bermoprofeno, betametasona, bicifadina, bromocriptina, budesonida, buprenorfina, bupropiona, buspirona, butorfanol, butriptilina, cafeína, carbamazepina, carbidopa, carisoprodol, celecoxibe, clordiazepóxido, clorpromazina, salicilato de colina, citalopram, clomipramina, clonazepam, clonidina, clonitazeno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, clozapina, codeína, corticosterona, cortisona, ciclobenzaprina, cipro-heptadina, demexiptiline, desipramina, desomorfina, dexametasona, dexanabinol, sulfato de dextroanfetamina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diazepam, dibenzepina, diclofenaco de sódio, diflunisal, di-hidrocodeína, di-hidroergotamina, di-hidromorfina, dimetacrina, divalproxex, dizatriptano, dolasetron, donepezil, dotiequina, doxepina, duloxetina, ergotamina, escitalopram, estazolam, etossuximida, etodolac, femoxetina, fenamatos, fenoprofeno, fentanil, fludiazepam, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, flurbiprofeno, flutazolam, fluvoxamina, frovatriptano, gabapentina, galantamina, gepirona, ginko bilboa, granisetron, haloperidol, huperzina A, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxizina, ibuprofeno, imipramina, indiplon, indometacina, indoprofeno, iprindol, ipsapirona, quetaserina, cetoprofeno, cetorolaco, lesopitrona, levodopa, lipase, lofepramina, lorazepam, loxapina, maprotilina, mazindol, ácido mefenâmico, melatonina, melitraceno, memantina, meperidina, meprobamato, mesalamina, metapramina, metaxalona, metadona, metadona, metanfetamina, metocarbamol, metildopa, metilfenidato, metilsalicilato, metisergíd(eo), metoclopramida, mianserina, mifepristona, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, moclobemida, modafinil (um anti-narcoléptico), molindona,

morfina, cloridrato de morfina, nabumetona, nadolol, naproxeno, naratriptano, nefazodona, neurontina, nomifensina, nortriptilina, olanzapina, olsalazina, ondansetrona, opipramol, orfenadrina, oxaflozano, oxaprazina, oxazepam, oxitriptano, oxiconona, oximorfona, pancrelipase, parecoxibe, paroxetina, pemolina, pentazocina, pepsina, perfenazina, fenacetina, fendimetrazina, fenmetrazina, fenilbutazona, fenitoína, fosfatidilserina, pimozida, pirlindol, piroxicam, pizotifeno, pizotilina, pramipexol, prednisolona, prednisona, pregabalina, propranolol, propizepina, propoxifeno, protriptilina, quazepam, quinupramina, reboxitina, reserpina, risperidona, ritanserina, rivastigmina, rizatriptano, rofecoxibe, ropinirol, rotigotina, salsalato, sertralina, sibutramina, sildenafil, sulfasalazina, sulindac, sumatriptano, tacrina, temazepam, tetrabenozina, tiazidas, tioridazina, tiotixeno, tiaprida, tiasipirona, tizanidina, tofenacina, tolmetina, toloxatona, topiramato, tramadol, trazodona, triazolam, trifluoperazina, trimetobenzamida, trimipramina, tropisetrona, valdecoxibe, ácido valproico, venlafaxina, viloxazina, vitamina E, zimeldina, ziprasidona, zolmitriptano, zolpidem, zopiclona e isômeros, sais e combinações dos mesmos.

[00259] Em certas modalidades, os compostos e composições farmacêuticas exemplificatvos podem ser administrados em combinação com outro(s) agente(s) antiviral(is), como abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, amplígeno, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, BCX4430, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, entricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirseno, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, GS-5734, ibacitabine, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferon de tipo III, interferon de tipo II, interferon de tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir,

peramivir, pleconaril, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, pirâmide, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxil, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, combinações de valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir ou zidovudina e combinações dos mesmos.

[00260] Em certas modalidades, os compostos exemplificativos e composições farmacêuticas aqui divulgados podem ser administrados em combinação com qualquer um dos compostos divulgados em:

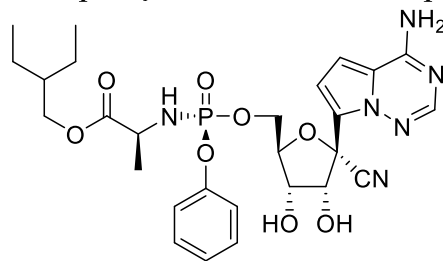
WO2003090690A2, WO2003090690A3, WO2003090691A2,  
 WO2003090691A3, WO2004005286A2, WO2004005286A3,  
 WO2004006843A2, WO2004006843A3, WO2004031224A2,  
 WO2004031224A3, WO2004035576A2, WO2004035576A3,  
 WO2004035577A2, WO2004035577A3, WO2004050613A2,  
 WO2004050613A3, WO2004064845A1, WO2004064846A1,  
 WO2004096286A2, WO2004096286A3, WO2004096287A2,  
 WO2004096287A3, WO2004096818A2, WO2004096818A3,  
 WO2004100960A2, WO2005002626A2, WO2005002626A3,  
 WO2005012324A2, WO2005012324A3, WO2005028478A1,  
 WO2005039552A2, WO2005039552A3, WO2005042772A1,  
 WO2005042773A1, WO2005047898A2, WO2005047898A3,  
 WO2005063744A2, WO2005063744A3, WO2005063751A1,  
 WO2005064008A1, WO2005064008A9, WO2005066189A1,  
 WO2005070901A2, WO2005070901A3, WO2005072748A1,  
 WO2005117904A2, WO2005117904A3, WO2006015261A2,  
 WO2006015261A3, WO2006017044A2, WO2006017044A3,  
 WO2006020276A2, WO2006020276A3, WO2006033703A1,  
 WO2006047661A2, WO2006047661A3, WO2006069193A2,  
 WO2006069193A3, WO2006091905A1, WO2006110157A2,

WO2006110157A3,	WO2006110157A9,	WO2006125048A2,
WO2006125048A3,	WO2007009109A2,	WO2007009109A3,
WO2007011658A1,	WO2007014174A2,	WO2007014174A3,
WO2007014352A2,	WO2007014352A3,	WO2007079260A1,
WO2007079260A9,	WO2007126812A2,	WO2007126812A3,
WO2008003149A2,	WO2008003149A3,	WO2008005519A2,
WO2008005519A3,	WO2008005542A2,	WO2008005542A3,
WO2008005555A1,	WO2008009076A2,	WO2008009076A3,
WO2008009077A2,	WO2008009077A3,	WO2008009078A2,
WO2008009078A3,	WO2008009079A2,	WO2008009079A3,
WO2008010921A2,	WO2008010921A3,	WO2008011116A2,
WO2008011116A3,	WO2008011117A2,	WO2008011117A3,
WO2008013834A1,	WO2008016522A2,	WO2008016522A3,
WO2008077649A1,	WO2008077650A1,	WO2008077651A1,
WO2008100447A2,	WO2008100447A3,	WO2008103949A1,
WO2008133669A2,	WO2008133669A3,	WO2009005674A2,
WO2009005674A3,	WO2009005676A2,	WO2009005676A3,
WO2009005677A2,	WO2009005677A3,	WO2009005687A1,
WO2009005690A2,	WO2009005690A3,	WO2009005693A1,
WO2009006199A1,	WO2009006203A1,	WO2009009001A1,
WO2009009001A9,	WO2009088719A1,	WO2009105513A2,
WO2009105513A3,	WO2009132123A1,	WO2009132135A1,
WO2010002998A1,	WO2010005986A1,	WO2010011959A1,
WO2010075127A1,	WO2010077613A1,	WO2010080389A1,
WO2010093608A1,	WO2010132601A1,	WO2010151472A1,
WO2010151487A1,	WO2010151488A1,	WO2011005842A1,
WO2011011303A1,	WO2011031669A1,	WO2011031965A1,
WO2011035231A1,	WO2011049825A1,	WO2011079016A1,
WO2011088303A1,	WO2011088345A1,	WO2011106445A1,

WO2011143105A1, WO2011143106A1, WO2011146817A1,  
WO2011150288A1, WO2011156416A1, WO2011156610A2,  
WO2011156610A3, WO2011156757A1, WO2011163518A1,  
WO2012003497A1, WO2012003498A1, WO2012012465A1,  
WO2012012776A1, WO2012037038A1, WO2012039787A1,  
WO2012039791A1, WO2012068234A2, WO2012068234A3,  
WO2012068535A1, WO2012078915A1, WO2012087596A1,  
WO2012088153A1, WO2012088156A1, WO2012088178A1,  
WO2012138669A1, WO2012138670A1, WO2012142523A2,  
WO2012142523A3, WO2012145728A1, WO2012151165A1,  
WO2013006721A1, WO2013006722A1, WO2013006738A1,  
WO2013010112A1, WO2013025788A1, WO2013040492A2,  
WO2013040492A3, WO2013066748A1, WO2013075029A1,  
WO2013082003A1, WO2013090840A1, WO2013090929A1,  
WO2013096512A1, WO2013096681A1, WO2013103724A1,  
WO2013103738A1, WO2013106732A1, WO2013115916A1,  
WO2013116720A1, WO2013116730A1, WO2013138236A1,  
WO2013158776A1, WO2013159064A1, WO2013173488A1,  
WO2013173492A1, WO2013185090A1, WO2013185093A1,  
WO2013185103A1, WO2014008285A1, WO2014028343A1,  
WO2014055618A1, WO2014070939A1, WO2014074620A1,  
WO2014100323A1, WO2014100500A1, WO2014110296A1,  
WO2014110297A1, WO2014110298A1, WO2014134566A2,  
WO2014134566A3, WO2014145095A1, WO2015023893A1,  
WO2015069939A1, WO2015084741A2, WO2015084741A3,  
WO2015099989A1, WO2015100144A1, WO2015108780A1,  
WO2015120057A1, WO2015130964A1, WO2015130966A1,  
WO2015179448A1, WO2015191526A2, WO2015191526A3,  
WO2015191726A1, WO2015191743A1, WO2015191745A1,

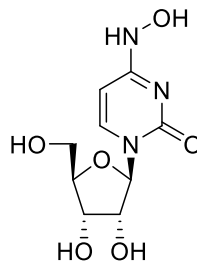
WO2015191752A1, WO2015191754A2, WO2015191754A3,  
 WO2015196137A1, WO2016007765A1, WO2016018697A1,  
 WO2016028866A1, WO2016033243A1, WO2016033243A9,  
 WO2016036759A1, WO2016096116A1, WO2016096116A1,  
 WO2016105532A1, WO2016105534A1, WO2016105564A1,  
 WO2016106237A1, WO2016141092A1, WO2016161382A1,  
 WO2016168349A1, WO2016186967A1, WO2016205141A1,  
 WO2017004012A1, WO2017004244A1, WO2017035230A1,  
 WO2017048727A1, WO2017049060A1, WO2017059120A1,  
 WO2017059224A2, WO2017059224A3, WO2017083304A1,  
 WO2017106346A2, WO2017106346A3, WO2017106556A1,  
 WO2017184668A1, WO2017184670A2, WO2017184670A3,  
 WO2017205078A1, WO2017205115A1, WO2017223268A1,  
 WO9015065A1, WO9209705A1, WO9307157A1, WO9310820A1,  
 WO9403467A2, WO9403467A3, WO9424144A2, WO9424144A3,  
 WO9507919A1, WO9507920A1, WO9626933A1, WO9817647A1.

[00261] Em modalidades exemplificadas, os compostos exemplificativos e composições farmacêuticas podem ser administrados em

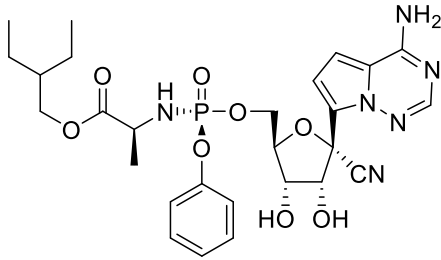


combinação com  
 dos mesmos.

e derivados e pró-drogas



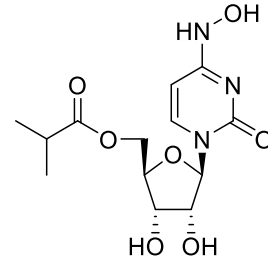
[00262] Em modalidades exemplificadas, e derivados e pró-drogas dos mesmos, podem ser administrados em combinação com



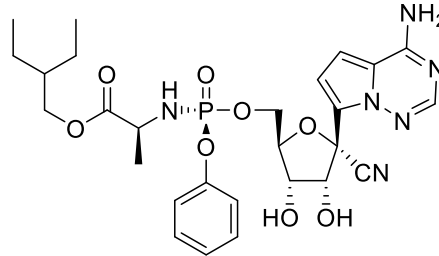
e derivados e pró-drogas dos mesmos.

[00263]

Em modalidades exemplificadas,



pode ser

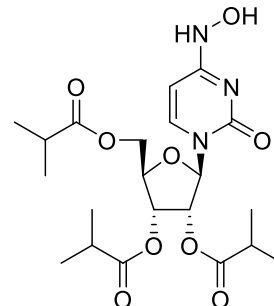


administrado em combinação com  
e pró-drogas dos mesmos.

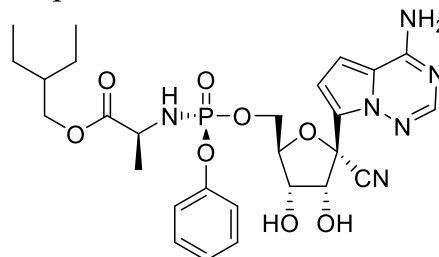
e derivados

[00264]

Em modalidades exemplificadas,



pode ser

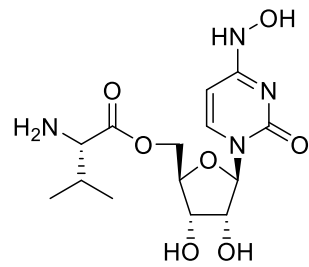


administrado em combinação com  
e pró-drogas dos mesmos.

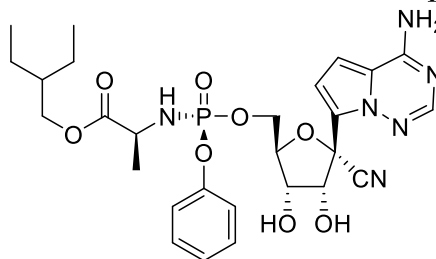
e derivados

[00265]

Em modalidades exemplificadas,



pode



, e

ser administrado em combinação com derivados e pró-drogas dos mesmos.

#### EXEMPLOS

[00266]

Os exemplos a seguir são apresentados abaixo para ilustrar as composições, métodos e resultados de acordo com a matéria divulgada. Esses exemplos não pretendem incluir todos os aspectos da matéria divulgada neste documento, mas ilustrar métodos, composições e resultados representativos. Estes exemplos não pretendem excluir equivalentes e variações da presente invenção, que são evidentes para um versado na técnica.

[00267]

Têm sido feitos esforços para assegurar a precisão em relação aos números (por exemplo, quantidades, temperatura, etc), mas alguns erros e desvios devem ser considerados. Salvo indicação em contrário, as partes são partes em peso. Existem inúmeras variações e combinações de condições de reação, por exemplo, concentrações de componentes, temperaturas, pressões e outras faixas e condições de reação que podem ser usadas para otimizar a pureza do produto e o rendimento obtido no processo descrito. Somente experimentos razoáveis e de rotina serão necessários para otimizar essas condições do processo.

[00268]

Todas as reações químicas foram realizadas em copos secos em estufa sob atmosfera de nitrogênio, exceto onde indicado. Produtos químicos e solventes foram classificados como reagentes e adquiridos de

fornecedores comerciais (tipicamente Aldrich, Fisher, Acros, Carbosynth Limited e Oakwood Chemical) e usados como recebidos, exceto onde indicado. Em particular, os EIDD-1910, EIDD-1993 e EIDD-2003 foram adquiridos à Carbosynth Limited. Os solventes utilizados para as reações (tetra-hidrofurano, metanol, acetonitrila, diclorometano, tolueno, piridina, dimetilformamida) foram  $\geq 99,9\%$  anidro em todos os casos. Todas as reações foram seguidas por cromatografia em camada fina (TLC) até à conclusão, salvo indicação em contrário. A análise por TLC foi realizada em sílica gel, utilizando iluminação com lâmpada UV (254 nm) ou coloração com  $\text{KMnO}_4$  e aquecimento. A cromatografia em coluna flash manual foi realizada com sílica gel RediSep  $R_f$  de 40-60 microns (tamanho de partícula de 60 Å), adquirido da Teledyne Isco, como fase estacionária. A cromatografia em coluna flash gradiente automatizada foi realizada em um Teledyne Isco CombiFlash Companion; separações de fase normais foram realizadas com sílica gel RediSep  $R_f$  pré-embalada como fase estacionária e separações de fase reversa foram realizadas com fase estacionária RediSep  $R_f$   $\text{C}_{18}$  High Performance Gold. As purificações de trifosfato foram realizadas usando cromatografia de troca iônica, com DEAE (dietilaminoetil) Sephadex A-25 como fase estacionária e TEAB aquoso (bicarbonato de trietilamônio) como fase móvel.

[00269] Os espectros de  $^1\text{H}$  NMR foram medidos em um instrumento Varian 400 MHz e processados usando o software MestReNova, versão 9.0.1. Os desvios químicos foram medidos em relação ao pico de solvente apropriado:  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  7,27),  $\text{DMSO}-d_6$  ( $\delta$  2,50),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta$  3,31),  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\delta$  4,79). As seguintes abreviaturas foram usadas para descrever o acoplamento: s = singlete, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, p = penteto, m = multiplete, br = largo. Os espectros de  $^{13}\text{C}$  NMR foram medidos em um instrumento Varian a 100 MHz com desvios químicos em relação ao pico apropriado do solvente:  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77,0),  $\text{DMSO}-d_6$  ( $\delta$  39,5),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta$  49,0).

Os espectros de  $^{19}\text{F}$  foram medidos em um instrumento Varian a 376 MHz e s espectros de  $^{31}\text{P}$  foram medidos em um instrumento Varian a 162 MHz. Os desvios químicos dos espectros de  $^{19}\text{F}$ , e os espectros de  $^{31}\text{P}$ , e  $^{13}\text{C}$  (apenas em  $\text{D}_2\text{O}$ ) foram calibrados pelo software MestReNova usando uma função de referência absoluta para o espectro de  $^1\text{H}$  NMR correspondente no mesmo solvente.

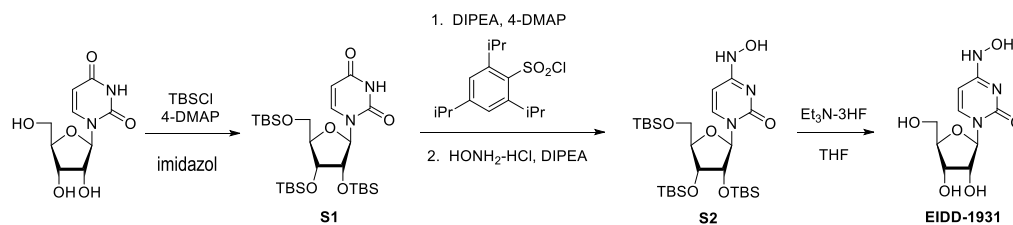
[00270] A cromatografia líquida/espectrometria de massa nominal (de baixa resolução) foi realizada usando um LC da série Agilent 1200 (detector de absorção de UV a 254 nm), usando uma coluna Zorbax Eclipse XDB  $\text{C}_{18}$  de 4,6x50 mm, 3,5 microns, eluindo com uma mistura de MeOH/água (normalmente Isocrático 95/5) e um instrumento quadripolo Agilent 6120 LCMS. A espectrometria de massa de alta resolução foi realizada pelo Centro de Espectrometria de Massa da Universidade Emory com um Thermo LTQ-FTMS usando APCI ou ESI.

[00271] Exemplo 1: Síntese de N4-hidroxicitidina ou 1-(3,4-di-hidroxi-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-4-(hidroxiamino)pirimidin-2-ona (EIDD-1931)

[00272] A proteção da uridina por persililação é seguida pela ativação da posição 4 da nucleobase por um grupo arilssulfonil impedido (ver Figura 1). O deslocamento deste grupo com hidroxilamina instala a fração N-4-hidroxi. A desproteção global usando uma das inúmeras fontes de flúor disponíveis fornece o produto desejado.

[00273] O composto pode ser preparado em uma etapa a partir da citidina por aquecimento em uma solução de hidroxilamina com pH ajustado. Apesar de ser mais curta, essa rota tende a fornecer rendimentos mais baixos e requer purificação por cromatografia em coluna flash de fase reversa, limitando seu uso para produzir quantidades menores.

[00274] Outra rota sintética é como mostrado abaixo.



[00275] Um frasco de 2 L de 3 tubuladuras equipado com um agitador aéreo e entrada de nitrogênio foi carregado com uridina (25 g, 102 mmol) e 1 L de diclorometano. A solução resultante foi resfriada a 0°C e 4-DMAP (1,251 g, 10,24 mmol) e imidazol (27,9 g, 409 mmol) foram adicionados sequencialmente. Foi adicionado TBSCl (61,7 g, 409 mmol) durante 10 minutos e a mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. Foi adicionada água (300 mL) à mistura de reação e agitada à rt durante 2 h, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano adicional. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 x 300 mL), secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir 75 g de um óleo incolor claro. Purificação por cromatografia flash (gradiente de 5 a 20% de EtOAc em hexanos) para produzir **S1** (45 g, 75%) como um óleo transparente e incolor, que solidificou quando seco *in vacuo*: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 3,8, 3,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,7, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 11,7, 1,1 Hz, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

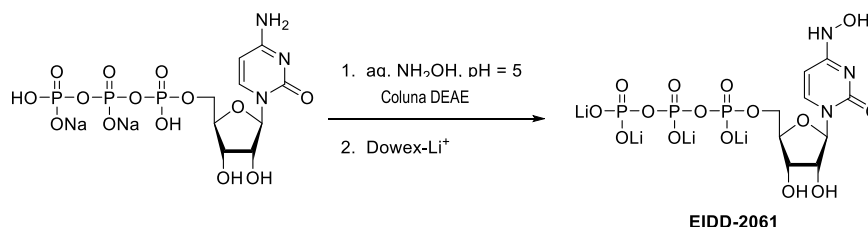
[00276] Um frasco de fundo redondo de 1 L foi carregado com **S1** (28 g, 47,7 mmol) e diclorometano (700 mL). A solução foi resfriada a 0°C utilizando um banho de gelo; 4-DMAP (0,583 g, 4,77 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (41,7 mL, 239 mmol) foram adicionados sequencialmente. Cloreto de 2,4,6-tri-isopropilbenzeno-1-sulfonil (28,9 g, 95 mmol) foi adicionado lentamente ao frasco, e após a adição estar completa, o frasco foi aquecido até a temperatura ambiente e agitado por 18 horas. A solução laranja escura foi resfriada a 0°C com um banho de gelo e *N,N*-diisopropiletilamina

(24,66 g, 191 mmol) foi adicionada por meio de uma seringa, seguida por cloridrato de hidroxilamina sólida (13,26 g, 191 mmol) de uma só vez. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 3 horas. A reação foi extinta com água (200 mL) e as camadas resultantes foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (200 mL) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida para produzir um óleo laranja escuro. Purificação por cromatografia flash (gradiente de 15 a 50% de EtOAc em hexanos) para produzir **S2** (19,8 g, 69% em 2 etapas) como um óleo que solidificou até um semissólido após secagem *in vacuo*:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,91 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 5,56 (dd,  $J = 8,2, 2,0$  Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,91 (dd,  $J = 11,6, 2,4$  Hz, 1H), 3,73 (dd,  $J = 11,6, 2,4$  Hz, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H), 0,098 (s, 3H), 0,083 (s, 3H), 0,063 (s, 3H), 0,057 (s, 3H); LRMS  $m/z$  602,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00277] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com **S2** (23,3 g, 38,7 mmol) e THF (50 mL). Foi adicionado tri-hidrofluoreto de trietilamina (6,30 mL, 38,7 mmol) de uma só vez e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de MeOH, e esta solução foi lentamente adicionada a um frasco Erlenmeyer contendo diclorometano agitado rapidamente (500 mL) para precipitar o produto; a mistura foi agitada à rt durante 15 minutos. O sólido triturado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com diclorometano e depois com éter. O sólido foi seco *in vacuo* para produzir o composto do título (7,10 g, 71%) como um sólido branco:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,16 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,86 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,59 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 3,93 (q,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 3,77 (dd,  $J = 12,2, 2,9$  Hz, 1H), 3,68 (dd,  $J = 12,1, 2,9$  Hz, 1H);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,02

(d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,71 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,54 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,23 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 5,02 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 4,98 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,95 (q,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 3,89 (td,  $J = 4,9$  Hz, 3,0 Hz, 1H), 3,75 (q,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 3,50 (qdd,  $J = 11,9$  Hz, 5,2 Hz, 3,5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  150,0, 143,9, 130,5, 98,89, 87,1, 85,0, 72,8, 70,8, 61,8. LRMS  $m/z$  260,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Exemplo 2: Síntese de EIDD-2061

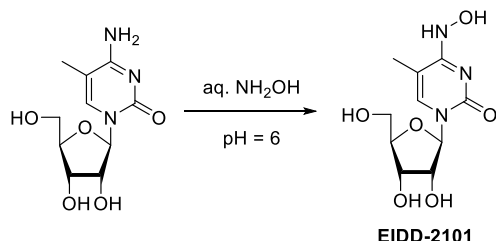


[00278] Um tubo de pressão vedável foi carregado com uma barra de agitação, sal dissódico de citidina trifosfato (0,137 g, 0,260 mmol) e uma solução aquosa de hidroxilamina 2 N ajustada a pH = 5 (2,0 mL, 4,0 mmol). Após mistura dos reagentes, o pH da solução foi medido (pH = 3) e gotas adicionais de 10% p/p aq. Adicionou-se solução de NaOH para reajustar a solução para pH = 5. O tubo foi vedado e aquecido com agitação a 55°C por 5 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, o tubo vedado foi aberto e foi adicionada uma solução de bicarbonato de trietilamônio 100 mM (TEAB) (2 mL). O conteúdo do tubo foi transferido para um frasco de fundo redondo e concentrado por evaporação rotativa. O material bruto foi recolhido em 100 mM de TEAB e a cromatografia em DEAE seguida de liofilização do produto deu um sal de trietilamônio do produto desejado.

[00279] Uma coluna de troca iônica (17 mL CV) de Dowex recém-preparado (forma  $\text{Li}^+$ ) foi lavada com 5 CV de água. O sal de trietilamônio preparado foi recolhido em água e eluído através da coluna de troca iônica. As frações contendo o produto foram combinadas e liofilizadas para dar o composto do título (0,030 g, 22%) como um sólido castanho leve:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,19 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,95 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,82 (d,

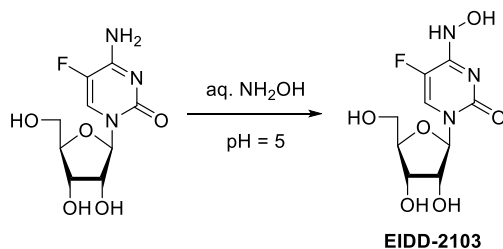
$J = 8,3$  Hz, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,24-4,10 (m, 3H);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -8,5 (br s), -11,2 (d,  $J = 19,6$  Hz), -22,0 (t,  $J = 19,3$  Hz); LRMS  $m/z$  498,0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

### Exemplo 3: Síntese de EIDD-2101



[00280] Uma solução de 5-metilcitidina (0,257 g, 1,00 mmol) em uma solução de 2N de hidroxilamina aq. com pH 6 (8 mL, 16,0 mmol) foi aquecida a  $55^\circ\text{C}$  em um tubo vedado com agitação por 5 horas. A solução foi resfriada à temperatura ambiente, transferida para um frasco de fundo redondo, concentrada por evaporação rotativa e coevaporada com MeOH (2 x 20 mL). O resíduo bruto foi retomado em MeOH e imobilizado em sílica gel. A cromatografia flash (gradiente de 2 a 10% de MeOH em DCM) forneceu o composto do título (140 mg, 51%) como um sólido roxo claro:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,99 (s, 1H), 5,86 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 2H), 3,93 (q,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 3,78 (dd,  $J = 12,1$  Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (dd,  $J = 12,1$  Hz, 3,4 Hz, 1H), 1,79 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  152,0, 146,6, 128,4, 108,4, 89,4, 86,1, 74,4, 71,8, 62,8, 12,9; HRMS calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 274,10336, encontrado: 274,10350.

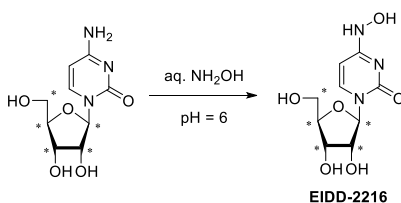
### Exemplo 4: Síntese de EIDD-2103



[00281] Uma solução 2 N de cloridrato de hidroxilamina (1,11 g, 16,0 mmol) em água (8 mL) foi preparada e ajustada para pH = 5 com uma

pequena quantidade de NaOH aq. (10% p/p). Um tubo de pressão vedável foi carregado com esta solução e 5-fluorocitidina (0,261 g, 1,00 mmol), o frasco foi vedado e aquecido com agitação a 55°C por 16 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, transferida para um frasco de fundo redondo e concentrada por evaporação rotativa. O material bruto foi suspenso em MeOH e imobilizado em Celite. A cromatografia flash automatizada (coluna de 40 g, gradiente de 0 a 20% de MeOH em DCM) deu 600 mg de um sólido rosa semipuro. Este sólido foi dissolvido em 2 mL de água e a cromatografia de fase reversa automatizada (coluna de 43 g, gradiente de 5 a 100% de MeOH em água) deu o produto desejado livre de impurezas orgânicas e inorgânicas. O sólido foi dissolvido em água, congelado num banho de gelo seco/acetona e liofilizado para proporcionar o composto do título (0,066 g, 0,238 mmol, 24% de rendimento) como um sólido floculento branco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 5,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 12,8 Hz, 3,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 12,7 Hz, 4,2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 150,0, 139,7, 137,4, 115,6 (d, *J* = 36,1 Hz), 88,0, 84,2, 72,8, 69,8, 61,0; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ -164,70 (d, *J* = 7,6 Hz); HRMS calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 278,07829, encontrado: 278,07848.

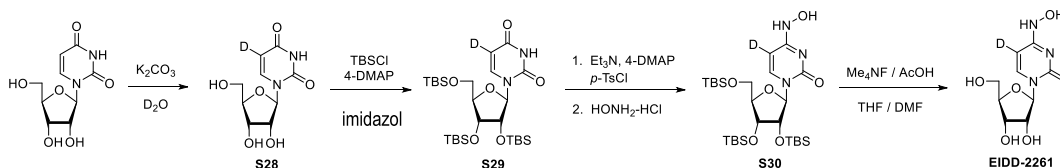
#### Exemplo 5: Síntese de EIDD-2216



[00282] Uma solução 5 N de cloridrato de hidroxilamina (4,71 g, 67,8 mmol) em água (13,5 mL) foi preparada e ajustada para pH = 6 com uma pequena quantidade de NaOH aq. (10% p/p). Um tubo de pressão vedável foi carregado com esta solução e [1',2',3',4',5'-<sup>13</sup>C<sub>5</sub>]citidina (0,661 g, 2,26 mmol), o frasco foi vedado e aquecido com agitação a 37°C por 16 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente (rt), transferida para um

frasco de fundo redondo e concentrada por evaporação rotativa. O material bruto foi recolhido em água e a cromatografia flash automatizada de fase reversa (coluna de 240 g de C<sub>18</sub>, gradiente de 0 a 100% de acetonitrila em água) removeu as impurezas em bruto para dar 1,4 g de um sólido úmido. Este sólido foi dissolvido em água e uma segunda cromatografia de fase reversa automatizada (coluna de 240 g de C<sub>18</sub>, gradiente de 0 a 100% de acetonitrila em água) removeu mais impurezas para dar 400 mg de material semipuro. O material foi dissolvido em MeOH e imobilizado em Celite. A cromatografia flash automatizada (coluna de 24 g, gradiente de 5 a 25% de MeOH em diclorometano) deu 200 mg de produto quase puro. O sólido foi dissolvido em água e uma cromatografia final automatizada de fase reversa (coluna de 48g de C<sub>18</sub>, gradiente de 0 a 100% de acetonitrila em água) deu o produto desejado livre de impurezas orgânicas e inorgânicas. O sólido foi dissolvido em água, congelado em um banho de gelo seco/acetona e liofilizado para fornecer o composto do título (0,119 g, 20%) como um sólido floculante roxo pálido, cerca de 95% puro por análise de NMR/LCMS: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,03 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (ddd, *J* = 167,5 Hz, 5,3 Hz, 2,9 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,47-4,30 (br m, 1H), 4,23-4,03 (br m, 1H), 4,00-3,80 (br m, 2H), 3,65-3.50 (br m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 151,3, 146,6, 131,3, 98,7, 87,9 (dd, *J* = 43,1 Hz, 4,0 Hz), 84,0 (dd, *J* = 41,5 Hz, 38,0 Hz), 72,5 (dd, *J* = 43,3 Hz, 37,8 Hz), 69,8 (td, *J* = 37,9 Hz, 3,9 Hz), 61,1 (d, *J* = 41,5 Hz); LRMS *m/z* 265,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 6: Síntese de EIDD-2261



[00283] Um tubo de pressão vedável foi carregado com uridina (1,00 g, 4,09 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,679 g, 4,91 mmol) e óxido de deutério (8,2 mL). A mistura foi purgada com nitrogênio por 15 minutos, o tubo foi vedado e o

conteúdo foi aquecido com agitação a 95°C por 16 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, o tubo foi vedado e a mistura foi transferida para um frasco de fundo redondo e concentrada por evaporação rotativa. O produto bruto resultante foi coevaporado com MeOH (x 3) para remover a água. A análise por NMR mostrou > 95% de incorporação de deutério na posição 5 na nucleobase. O sólido marrom claro **S28** (1,00 g, 100%) foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,76 (s, 1H), 5,88 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 12,3 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 12,3 Hz, 3,5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 185,6, 177,4, 160,4, 141,1, 91,8, 85,8, 75,9, 71,2, 62,4.

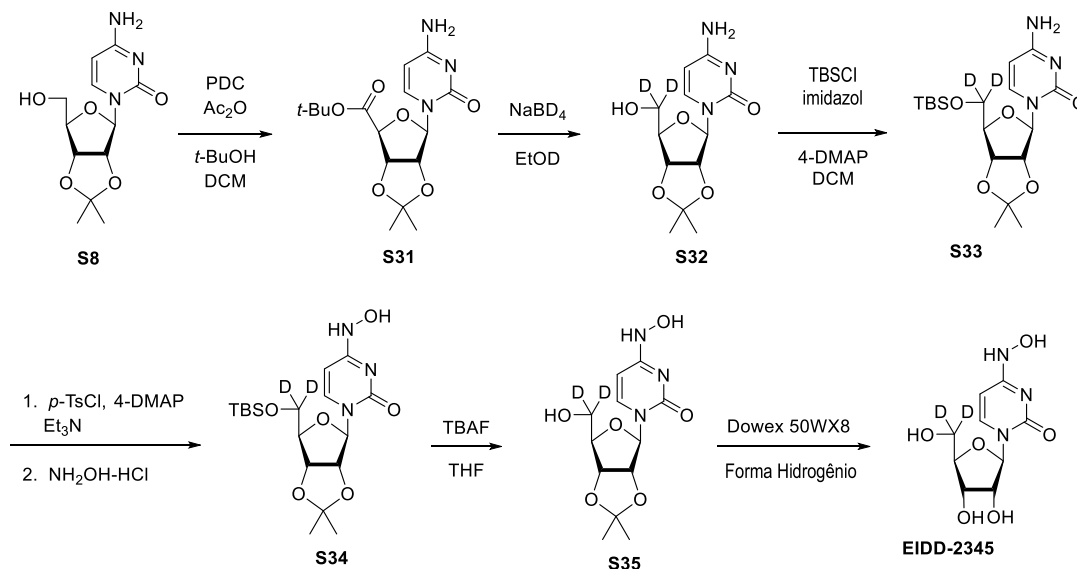
[00284] Um frasco de fundo redondo foi carregado com **S28** (1,00 g, 4,09 mmol) e diclorometano (8 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi resfriada a 0°C e 4-DMAP (0,050 g, 0,408 mmol) e imidazol (1,11 g, 16,3 mmol) foram adicionados de uma só vez. Adicionou-se TBSCl (2,15 g, 14,3 mmol) de uma só vez como um sólido, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Foi adicionada água (25 mL) à mistura de reação, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 x 25 mL), secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas por evaporação rotativa. A cromatografia flash automatizada (coluna de 40 g, gradiente de 0 a 35% de EtOAc em hexanos) deu **S29** (2,52 g, 84%) como uma espuma esbranquiçada: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 3H), 3,99 (dd, *J* = 11,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,7, 150,3, 140,3, 89,0, 84,3, 76,1, 70,5, 61,6, 26,0 (3C), 25,8 (3C), 25,7 (3C), 18,4, 18,3, 17,9, -4,2, -4,6, -4,8, -4,9, -5,4, -5,6; HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>54</sub>DN<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 610,32446, encontrado: 610,32482.

[00285] A uma solução agitada de **S29** (0,840 g, 1,43 mmol) em acetonitrila (14,3 mL) a 0°C sob nitrogênio, foram adicionados sequencialmente cloreto de *p*-toluenossulfonil (0,545 g, 2,86 mmol), 4-DMAP (0,175 g, 1,43 mmol) e trietilamina (0,80 mL, 5,71 mmol). A mistura foi agitada a 0°C durante 2,5 h, altura em que foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (0,993 g, 14,3 mmol) ao mesmo tempo como um sólido. A mistura foi aquecida a 50°C durante 3 dias e depois resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), depois lavada com água (2 x 100 mL) e salmoura (1 x 100 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. A cromatografia flash automatizada (coluna de 40 g, gradiente de 5 a 35% de EtOAc em hexanos) produziu uma mistura de material de partida e produto desejado. Uma segunda cromatografia flash automatizada (coluna de 24 g, gradiente de 10 a 40% de EtOAc em hexanos) deu **S30** (0,332 g, 39%) como uma espuma esbranquiçada: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (br s, 1H), 5,92 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 11,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

[00286] Um frasco de fundo redondo foi carregado com **S30** (0,332 g, 0,551 mmol), fluoreto de tetrametilamônio (0,196 g, 2,64 mmol), THF (8,25 mL) e DMF (2,75 mL) sob nitrogênio a 0°C. Adicionou-se ácido acético (0,157 mL, 2,75 mmol) de uma só vez através de uma seringa. A mistura foi aquecida a 45°C e aquecida com agitação durante 4 dias, depois concentrada por evaporação rotativa. A cromatografia flash automatizada (coluna de 40 g, gradiente de 0 a 20% de MeOH em DCM) deu o composto do título (0,106 g, 74%) como um sólido branco. A análise NMR final mostrou > 95% de deutério na posição 5 da nucleobase: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,16 (s, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 5,6 Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 12,2 Hz, 2,9 Hz, 1H), 3,68

(dd,  $J = 12,2$  Hz, 3,4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  151,8, 146,3, 132,1, 89,7, 86,1, 74,6, 71,8, 62,8; HRMS calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{DN}_3\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 261,09399, encontrado: 261,09371.

#### Exemplo 7: Síntese de EIDD-2345



[00287] Um frasco de fundo redondo foi carregado com **S8** (3,13 g, 11,0 mmol) e diclorometano (75 mL) sob nitrogênio à temperatura ambiente. A esta mistura agitada foi adicionado sequencialmente dicromato de piridínio (8,28 g, 22,0 mmol), anidrido acético (10,4 mL, 110 mmol) e *t*-butanol (21,1 mL, 220 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 22 horas à temperatura ambiente e depois lavada com água (1 x 75 mL). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 75 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 x 100 mL), secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo obtido foi recolhido em EtOAc e filtrado através de um tampão de Celite, seguido de lavagem com EtOAc. O filtrado foi concentrado por evaporação rotativa e a cromatografia flash automatizada (coluna de 120 g, gradiente de 40 a 80% de EtOAc em hexanos) deu **S31** (3,10 g, 72%) como uma espuma esbranquiçada:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 (br s, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,76 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 2,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,27 (dd,  $J = 6,0$  Hz, 1,8 Hz, 1H),

5,19 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,62 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (s, 3H).

[00288] A uma solução agitada de **S31** (2,61 g, 7,37 mmol) em EtOD (75 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio, foi adicionado NaBD<sub>4</sub> (1,234 g, 29,5 mmol) em uma porção. A mistura foi agitada à rt durante 1 hora, aquecida a 55°C por 6 horas, depois durante a noite à rt. A mistura foi resfriada a 0°C e o excesso de reagente foi extinto com AcOD. A mistura foi concentrada por evaporação rotativa para dar **S32** em bruto (2,57 g) que foi levado diretamente para a próxima etapa sem purificação adicional.

[00289] A uma suspensão agitada de **S32** em bruto (2,00 g de material impuro, 5,74 mmol) em diclorometano (70 mL) a 0°C, foi adicionado imidazol sólido (1,90 g, 27,9 mmol) e 4-DMAP (0,171 g, 1,40 mmol). Adicionou-se cloreto de *t*-butildimetilsilil sólido (2,11 g, 14,0 mmol) e a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 4 dias. A mistura foi lavada sequencialmente com água e salmoura (1 x 70 mL cada), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. A cromatografia flash automatizada (coluna de 120 g, gradiente de 0 a 35% de EtOAc em hexanos) deu **S33** (1,42 g, 66% em 2 etapas) como um sólido branco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (br s, 1H), 7,72 (m, 1H), 5,99 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 5,69 (dd,  $J = 8,2$  Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,77 (dd,  $J = 6,1$  Hz, 2,9 Hz, 1H), 4,69 (dd,  $J = 6,2$  Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,33 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 3), 0,10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162,7, 149,9, 140,5, 114,1, 102,1, 91,9, 86,5, 85,4, 80,3, 27,4, 25,9 (3C), 25,4, 18,4, -5,4, -5,5; HRMS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>D<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 401,20714, encontrado: 401,20663.

[00290] A uma solução agitada de **S33** (1,42 g, 3,55 mmol) em acetonitrila (35 mL) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionado sequencialmente cloreto de *p*-toluenossulfonil (1,35 g, 7,09 mmol), 4-DMAP (0,433 g, 3,55 mmol) e trietilamina (9,88 mL, 70,9 mmol). A mistura resultante foi agitada a

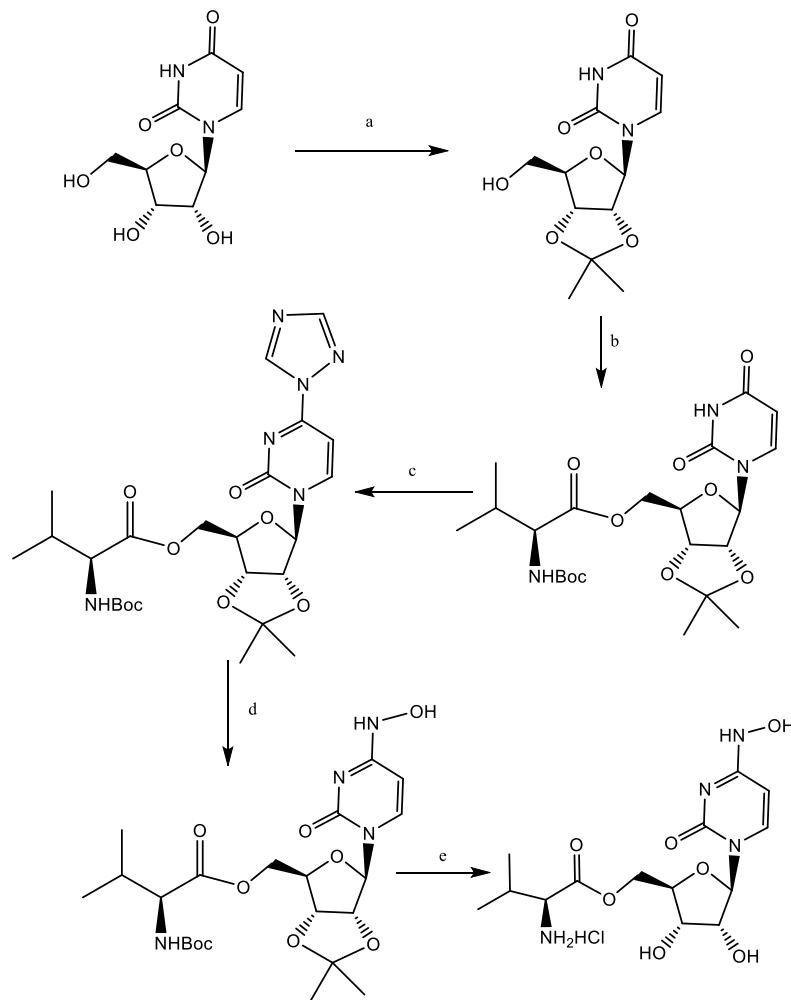
0°C durante 2,5 horas. Adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (2,46 g, 35,5 mmol) e a mistura foi aquecida com agitação a 50°C por 2 dias. A mistura foi resfriada novamente à temperatura ambiente e diluída com EtOAc (100 mL), depois lavada com água (2 x 50 mL) e salmoura (1 x 50 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. A cromatografia flash automatizada (coluna de 120 g, gradiente de 1 a 3,5% de metanol em diclorometano) deu **S34** (0,416 g, 28%) como um sólido esbranquiçado: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (br s, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 6,2 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 6,3 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149,0, 145,4, 131,4, 114,1, 98,3, 90,8, 85,5, 84,5, 80,2, 27,4, 25,9 (3C), 25,5, 18,4, -5,4, -5,5; HRMS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>D<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 416,21804, encontrado: 416,21827.

[00291] A uma solução agitada de **S34** (0,416 g, 1,00 mmol) em THF (5 mL) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionada uma solução THF 1,0 M de TBAF (1,50 mL, 1,5 mmol), e a mistura resultante foi mantida em 0°C por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada por evaporação rotativa e a cromatografia flash automatizada (coluna de 40 g, gradiente de 0 a 8% de metanol em diclorometano) deu **S35** (0,257 g, 85%) como um sólido branco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,02 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,86 (dd, *J* = 6,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 6,5 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 151,3, 146,2, 133,4, 115,2, 99,4, 92,9, 87,2, 84,9, 82,1, 27,6, 25,6; HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>D<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 302,13157, encontrado: 302,13130.

[00292] A uma solução agitada de **S35** (0,140 g, 0,465 mmol) em metanol (8,4 mL) e água (0,93 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se a forma de hidrogênio Dowex 50WX8 (0,30 g) e a mistura foi agitada à rt por

24 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa. A cromatografia flash automatizada (coluna de 40 g, gradiente de 5 a 20% de metanol em diclorometano) deu o composto do título (0,050 g, 41%) como um sólido esbranquiçado:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,17 (m, 1H), 5,86 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,60 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,15 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,11 (dd,  $J = 5,6$  Hz, 3,5 Hz, 1H), 3,94 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  151,8, 146,3, 132,2, 99,3, 89,7, 86,0, 74,6, 71,7, HRMS calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{D}_2\text{N}_3\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 260,08571, encontrado: 260,08578.

#### Exemplo 8: Síntese de EIDD-2898



Reagentes e condições: a) Acetona,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2,2-DMP, RT, 12 h, 80-85%; b) Boc-L-Val-OH, DCC, DMAP, DCM, RT 5-6 h; c) 1,2,4-triazol,  $\text{POCl}_3$ , trietilamina, MeCN; d) 50% $\text{NH}_2\text{OH}$  em água. MeCN; e)  $\text{HCl}$  conc., MeOH, RT, 24h

[00293] Um RBF de 2L de 3 tubuladuras foi carregado com 1-[(3R,4S,5R)-3,4-di-hidroxi-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il]pirimidina-2,4-diona (61,4 g, 251,43 mmol) e acetona (1400 mL). A pasta resultante foi agitada à RT e foi adicionado ácido sulfúrico (2 mL). A agitação continuou durante a noite. A solução incolor clara foi extinta/ajustada ao pH básico com 100 mL de trimetilamina. A solução bruta foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo amarelo pálido. O resíduo foi dissolvido em 600 mL de EtOAc e lavado com água x 2, bicarb x 2, água, solução salina x 2 e seco sobre sulfato de sódio. A solução incolor foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 1-[(3aR, 6R, 6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]pirimidina-2,4-diona (45 g) como um sólido branco.

[00294] Um RBF de 200 mL foi carregado com 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]pirimidina-2,4-diona (2,36 g, 8,3 mmol) e DCM (50 mL). A reação foi agitada até se formar uma solução. A seguir, foram adicionados ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (2,16 g, 9,96 mmol) e N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,1 g, 0,8300 mmol). A reação foi resfriada a 0°C com um banho de gelo. Uma solução DCM de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (2,06 g, 9,96 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Monitorado por TLC (EtOAc).

[00295] Um precipitado (DCU) formou-se após cerca de 1 h e nenhum material de partida foi detectado após 3 horas. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com EtOAc. O filtrado foi lavado com água, solução salina, seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para dar um sólido branco pegajoso. O sólido gomoso foi triturado com éter e filtrado para remover o sólido. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir cerca de 8 g de óleo viscoso espesso. O produto foi purificado por SGC, frações reunidas 6-25 e concentrado sob pressão

reduzida para produzir [(3aR, 6R, 6aR)-4-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metil (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil butanoato (3,8 g, 7,8592 mmol, 94,667% de rendimento) como um sólido branco espumoso após secagem *in vacuo*.

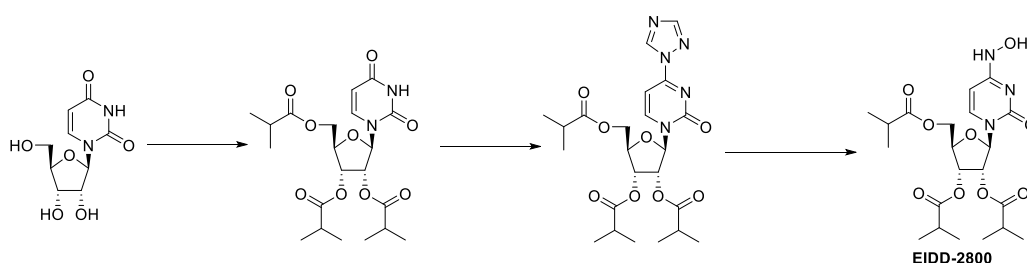
[00296] O 1,2,4-triazol foi tomado em acetonitrila anidra e agitado à RT após 30 min, a mistura de reação foi resfriada a 0°C e POCl<sub>3</sub> foi adicionado gota a gota e foi agitado por 2 horas. Depois de 2 horas de trietilamina foi adicionada gota a gota e continuar a agitação durante 1 h, a mistura de reação foi levada lentamente à RT e o substrato derivado de uridina da reação acima foi adicionado como solução em acetonitrila. A mistura da reação foi agitada à RT durante a noite. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e tomado em DCM e extraído com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash.

[00297] A uma solução do substrato em acetonitrila (10 mL/g), foi adicionada gota a gota hidroxilamina a 50% em água e agitada à rt durante 2-3 horas. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash usando hexano e EtOAc como eluente.

[00298] Foi tomado 1 g de substrato em 20 mL de metanol e tratado com 2 mL de HCl concentrado (36%) e após 3-4 h de 30% de conclusão foi observado. Outros 5 mL de HCl concentrado foram adicionados e agitados durante a noite. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido e o produto bruto foi tomado em metanol mínimo e adicionado gota a gota ao excesso de éter dietílico com agitação, o produto foi retirado da solução e deixado repousar, o éter foi decantado e o éter fresco foi adicionado, foi agitado, assentado e decantado, o mesmo processo foi repetido duas vezes. Após a decantação do éter, o sólido foi seco sobre um rotavap e alto vácuo

para obter um sólido branco de fluxo livre. O éter ficou preso no sólido e foi difícil de remover. O sólido foi dissolvido em metanol, evaporado e seco para obter espuma incolor, que ainda contém metanol. A espuma foi recolhida em água e foi observada uma solução púrpura. A solução púrpura foi purificada por cromatografia em coluna ISCO de fase reversa usando água e acetonitrila. As frações contendo o produto foram evaporadas sob pressão reduzida e liofilizadas para obter um sólido incolor.

#### Exemplo 9: Síntese de EIDD-2800



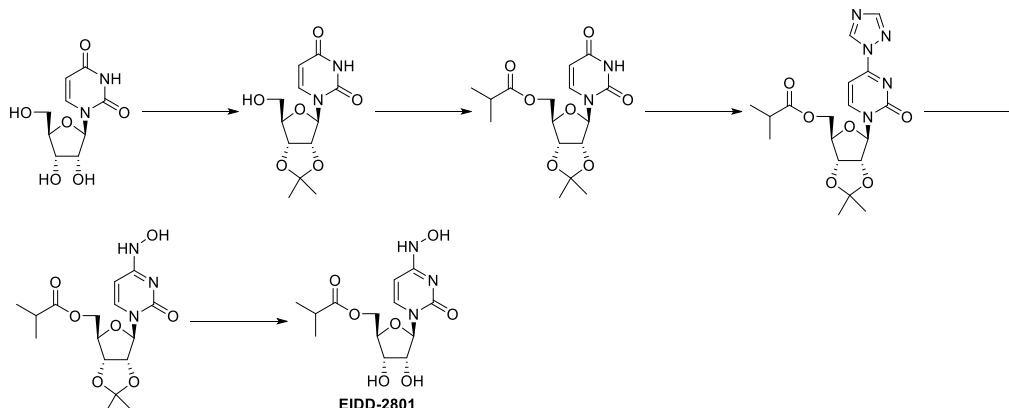
[00299] Um frasco de fundo redondo de 1L e 3 tubuladuras equipado com um agitador aéreo, sonda de temperatura e funil de adição foi carregado com uridina (25 g, 102,38 mmol) e acetato de etila (500 mL). A pasta branca foi agitada à temperatura ambiente enquanto trietilamina (71,39 mL, 511,88 mmol) e DMAP (0,63 g, 5,12 mmol) foram adicionados à mistura. A pasta foi resfriada num banho de gelo e o anidrido isobutírico (56,02 mL, 337,84 mmol) foi adicionado lentamente à mistura de reação durante um período de 5 minutos. A temperatura subiu 25°C durante a adição. A pasta resultante foi agitada à temperatura ambiente e monitorizada por TLC. Após 1 hora, formou-se uma solução incolor clara e a TLC não mostrou material de partida. A reação foi extinta com 200 mL de água, agitada à rt por 20 minutos. As camadas foram separadas e os orgânicos foram lavados com água (2 x 100 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato (100 mL x 2), 100 mL de água, salmoura (100 mL x 2) e depois secos sobre sulfato de sódio. Os orgânicos foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a 45°C para produzir um óleo amarelo. O óleo foi utilizado na etapa seguinte, sem qualquer purificação adicional.

[00300] Um frasco de 2L de 3 tubuladuras equipado com entrada de argônio, agitador aéreo e sonda de temperatura foi carregado com 1H-1,2,4-triazol (50,88 g, 736,68 mmol), trietilamina (114,17 mL, 818,54 mmol) e MeCN (350 mL). A mistura da reação foi agitada a rt por 20 minutos. Uma solução de acetato de etil (350 mL) de [(2R, 3R, 4R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)tetra-hidrofuran-2-il]metil 2-metilpropanoato (46,5 g, 102,32 mmol) e a mistura foi resfriada a  $< 5^{\circ}\text{C}$  utilizando um banho de gelo. A agitação continuou por 20 minutos. Em seguida, oxicloreto de fósforo (V) (14,35 mL, 153,48 mmol) foi adicionado lentamente sob argônio a menos de  $20^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. A reação foi monitorada por TLC (100% EtOAc), material de partida ( $R_f = 0,89$ ) consumido em menos de 2 horas e um novo ponto devido ao produto ( $R_f = 0,78$ ) presente. A reação foi extinta com 500 mL de água e 400 mL de EtOAc. A reação extinta foi deixada agitar à temperatura ambiente por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (2 x 100 mL), 200 mL de HCl 0,5N e salmoura (2 x 100 mL). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir [(2R,3R,4R)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)-5-[2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-1-il]tetra-hidrofuran-2-il]metil 2-metilpropanoato (49 g, 96,93 mmol, 94,735% de rendimento) como um óleo amarelo. O material em bruto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00301] Um frasco de fundo redondo de 500 mL carregado com [(2R,3R,4R)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)-5-[2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-1-il]tetra-hidrofuran-2-il] metil 2-metilpropanoato (48,9 g, 96,73 mmol), acetato de etila (400 mL) e álcool isopropílico (100 mL). A mistura de reação foi agitada à rt até todo o material de partida estar dissolvido. A solução laranja foi tratada com hidroxilamina (6,52 mL, 106,41 mmol) e a solução amarela pálida resultante foi agitada à rt e monitorada por TLC (EtOAc). Não foi observado material de partida após 1 hora. A reação foi

extinta com 500 mL de água e as camadas foram separadas. Os orgânicos foram lavados com 100 mL de água, 100 mL x 2 de salmoura e depois secos sobre sulfato de sódio. Os orgânicos foram filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o produto bruto. O produto em bruto foi dissolvido em 180 mL de MTBE quente e deixado resfriar à temperatura ambiente. Adicionaram-se cristais de sementes e o frasco foi colocado no congelador. O sólido branco que se formou foi recolhido por filtração, lavado com uma quantidade mínima de MTBE e seco *in vacuo* para produzir o produto desejado.

#### Exemplo 10: Síntese de EIDD-2801



[00302] Um frasco de fundo redondo de 1 L foi carregado com uridina (25 g, 102,38 mmol) e acetona (700 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente. A pasta foi então tratada com ácido sulfúrico (0,27 mL, 5,12 mmol). A agitação foi deixada continuar à temperatura ambiente por 18 horas. A reação foi extinta com 100 mL de trimetilamina e foi usada na próxima etapa sem purificação adicional.

[00303] Um frasco de fundo redondo de 1 L foi carregado com a mistura de reação da reação anterior. Adicionou-se trietilamina (71,09 mL, 510,08 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,62 g, 5,1 mmol). O frasco foi resfriado usando um banho de gelo e então 2-metilpropanoil 2-metilpropanoato (17,75 g, 112,22 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente até a reação estar

completa. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 600 mL de acetato de etil e lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato x 2, água x 2 e solução salina x 2. Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida para produzir um óleo incolor claro. O produto bruto foi utilizado na etapa seguinte, sem purificação adicional.

[00304] Um frasco de fundo redondo de 1 L foi carregado com o produto bruto de cima (36 g, 101,59 mmol) e MeCN (406,37 mL). A mistura de reação foi deixada agitar até todo o material de partida estar dissolvido. Em seguida, foi adicionado 1,2,4-triazol (50,52 g, 731,46 mmol) seguido pela adição de N, N-dietiletanamina (113,28 mL, 812,73 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente até que todos os sólidos se dissolvessem. A reação foi então resfriada a 0°C usando um banho de gelo. Oxicloreto de fósforo (24,44 mL, 152,39 mmol) foi adicionado lentamente. A pasta que se formou foi deixada sob agitação sob argônio enquanto se aquecia lentamente à temperatura ambiente. A reação foi então deixada agitar até completar por TLC (EtOAc). A reação foi então extinta pela adição de 100 mL de água. A pasta tornou-se então uma solução de cor escura, que foi então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com água e salmoura. Os orgânicos foram então secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (2 x 330 g colunas). Todas as frações contendo o produto foram coletadas e concentradas sob pressão reduzida.

[00305] Um frasco de fundo redondo de 500 mL foi carregado com o produto da etapa anterior (11,8 g, 29,11 mmol) e álcool isopropílico (150 mL). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente até que todos os sólidos se dissolvessem. Em seguida, hidroxilamina (1,34 mL, 43,66 mmol) foi adicionada e a agitação continuou à temperatura ambiente. Quando a reação estava completa (HPLC), algum solvente foi removido sob alto

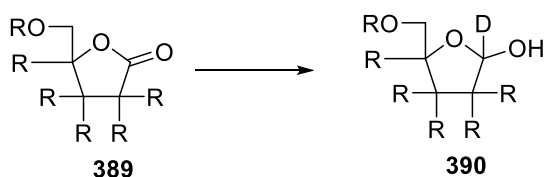
vácuo à temperatura ambiente. O solvente restante foi removido sob pressão reduzida a 45°C. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc e foi lavado com água e salmoura. Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir óleo. Cristais se formaram em pé à temperatura ambiente. Os cristais foram recolhidos por filtração, lavados com éter x 3 e secos *in vacuo* para fornecer o produto como um sólido branco.

[00306] Um frasco de fundo redondo de 200 mL foi carregado com o produto da etapa anterior (6,5 g, 17,6 mmol) e ácido fórmico (100 mL, 2085,6 mmol). A mistura de reação foi deixada a agitar a rt durante a noite. O progresso da reação foi monitorado por HPLC. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida a 42°C para dar um óleo claro, rosa pálido. Em seguida, foram adicionados 30 mL de etanol. O solvente foi então removido sob pressão reduzida. Foi adicionado MTBE (50 mL) ao sólido e aquecido. Em seguida, foi adicionado álcool isopropílico e o aquecimento foi continuado até todo o material sólido se dissolver (5 mL). A solução foi então deixada resfriar e repousar à rt. Um sólido começou a se formar após cerca de 1 h. Os sólidos foram recolhidos por filtração, lavados com MTBE e secos *in vacuo* para produzir o EIDD-2801 como um sólido branco. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um sólido pegajoso, o qual foi dissolvido em uma pequena quantidade de álcool isopropílico com aquecimento. A solução foi deixada repousar à rt durante a noite. Um sólido formado no frasco, que foi coletado por filtração, lavado com álcool isopropílico e MTBE, e seco *in vacuo* para uma colheita adicional do produto desejado.

[00307] O EIDD-2801 (25 g) foi dissolvido em 250 mL de álcool isopropílico por aquecimento a 70°C para dar uma solução clara. A solução quente foi filtrada com polimento e o filtrado foi transferido para o frasco de 2L de três tubuladuras com agitador aéreo. Aqueceu-se de novo a 70°C e

adicionou-se lentamente MTBE (250 mL) ao frasco. A solução clara foi semeada e deixada resfriar lentamente até a temperatura ambiente com agitação durante 18 horas. O sólido EIDD-2801 que se formou foi filtrado e lavado com MTBE e seco a 50°C sob vácuo por 18 horas. O filtrado foi concentrado, redissolvido em 50 mL de álcool isopropílico e 40 mL de MTBE por aquecimento para dar uma solução clara e deixado repousar à temperatura ambiente para dar uma segunda colheita de EIDD-2801.

Exemplo 11: Síntese geral para Deuteração



[00308] A lactona **389** (0,0325 mol) foi adicionada a um frasco seco sob uma atmosfera de argônio e foi então dissolvida em THF seco (250 mL). A solução como então resfriada a -78°C e uma solução DIBAL-D em tolueno (0,065 mol) foi gota a gota. A reação foi deixada agitar a -78°C por 3-4 horas. A reação foi então extinta com a adição lenta de água (3 mL). A reação foi então deixada agitar enquanto se aquecia à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com dois volumes de éter dietílico e foi então vertida sobre um volume igual de solução saturada de tartarato de potássio e sódio. A camada orgânica foi separada, seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com hexanos/acetato de etil. O lactol **390** resultante foi então convertido em acetato ou benzolato e submetido a condições de acoplamento de citosina e depois elaborado adicionalmente em N-hidroxicitidina.

Exemplo 12: Protocolos de ensaio

Ensaio de triagem para DENV, JEV, POWV, WNV, YFV, PTV, RVFV, CHIKV, EEEV, VEEV, WEEV, TCRV, PCV, JUNV, MPRLV

*Ensaio de redução do efeito citopático primário (CPE).*

[00309] São realizados ensaios de inibição de CPE de quatro

concentrações. Preparam-se monocamadas de cultura de células confluentes ou quase confluentes em microplacas descartáveis de 96 poços. As células são mantidas em MEM ou DMEM suplementado com FBS conforme necessário para cada linhagem celular. Para ensaios antivirais, o mesmo meio é usado, mas com FBS reduzido para 2% ou menos e suplementado com 50 µg/mL de gentamicina. O composto de teste é preparado em quatro concentrações finais  $\log_{10}$ , geralmente 0,1, 1,0, 10 e 100 µg/mL ou µM. Os poços de controle de vírus e controle de células estão em todas as microplacas. Paralelamente, uma droga ativa conhecido é testada como uma droga de controle positiva usando o mesmo método aplicado aos compostos de teste. O controle positivo é testado a cada execução de teste. O ensaio é realizado removendo primeiro o meio de crescimento das placas de 96 poços das células. Em seguida, o composto de teste é aplicado em volume de 0,1 mL aos poços na concentração 2X. O vírus, normalmente a <100 50% das doses infecciosas da cultura celular (CCID<sub>50</sub>) em 0,1 mL de volume, é colocado nos poços designados para a infecção pelo vírus. O meio desprovido de vírus é colocado nos poços de controle de toxicidade e de controle celular. Os poços de controle de vírus são tratados da mesma forma com o vírus. As placas são incubadas a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub> até que o CPE máximo seja observado nos poços de controle de vírus. As placas são então coradas com 0,011% de vermelho neutro por aproximadamente duas horas a 37°C em uma incubadora de 5% de CO<sub>2</sub>. O meio vermelho neutro é removido por aspiração completa e as células podem ser lavadas 1X com solução tamponada com fosfato (PBS) para remover o corante residual. O PBS é completamente removido e o vermelho neutro incorporado é eluído com 50% de tampão citrato de Sorensen/50% de etanol (pH 4,2) por pelo menos 30 minutos. O corante vermelho neutro penetra nas células vivas, portanto, quanto mais intensa a cor vermelha, maior o número de células viáveis presentes nos poços. O conteúdo de corante em cada poço é quantificado usando um espectrofotômetro de 96

poços no comprimento de onda de 540 nm. O conteúdo de corante em cada conjunto de poços é convertido em uma porcentagem de corante presente nos poços de controle não tratados usando uma planilha eletrônica do Microsoft Excel. As concentrações 50% efetivas ( $EC_{50}$ , inibidoras de vírus) e as concentrações 50% citotóxicas ( $CC_{50}$ , inibidoras de células) são então calculadas por análise de regressão linear. O quociente de  $CC_{50}$  dividido por  $EC_{50}$  fornece o valor do índice de seletividade (SI).

*Ensaio secundário de redução de rendimento de CPE/Vírus (VYR).*

[00310] Este ensaio envolve uma metodologia semelhante à descrita nos parágrafos anteriores, utilizando microplacas de 96 poços de células. As diferenças são observadas nesta seção. Oito concentrações de meio  $\log_{10}$  de inibidor são testadas quanto à atividade antiviral e citotoxicidade. Após a ocorrência de replicação viral suficiente, é retirada uma amostra de sobrenadante de cada poço infectado (três poços replicados) e mantida para a porção VYR deste teste, se necessário. Alternativamente, uma placa separada pode ser preparada e a placa pode ser congelada para o ensaio VYR. Depois que o CPE máximo é observado, as placas viáveis são coradas com corante vermelho neutro. O teor de corante incorporado é quantificado como descrito acima. Os dados gerados nesta porção do teste são valores de vermelho neutro  $EC_{50}$ ,  $CC_{50}$ , e SI. Os compostos observados como ativos acima são ainda avaliados pelo ensaio VYR. O teste VYR é uma determinação direta de quanto o composto de teste inibe a replicação do vírus. O vírus que foi replicado na presença do composto de teste é titulado e comparado ao vírus de controles infectados não tratados. A titulação de amostras virais reunidas (coletadas como descrito acima) é realizada por diluição do ponto final. Isto é obtido titulando as diluições de  $\log_{10}$  do vírus usando 3 ou 4 micropoços por diluição em monocamadas frescas de células por diluição de ponto final. Os poços são pontuados quanto à presença ou ausência de vírus após a observação de CPE distinto (medido por absorção de vermelho neutro). A

representação de  $\log_{10}$  da concentração do inibidor versus  $\log_{10}$  de vírus produzido em cada concentração permite calcular a concentração 90% efetiva (um  $\log_{10}$ ) por regressão linear. A divisão de  $EC_{90}$  pelo  $CC_{50}$  obtido na parte 1 do ensaio fornece o valor de SI para este teste.

Exemplo 13: Ensaio de rastreamento para o vírus da febre de Lassa (LASV)

*Ensaio primário do vírus da febre de Lassa.*

[00311] Monocamadas de cultura de células confluentes ou quase confluentes em placas de cultura de células descartáveis de 12 poços são preparadas. As células são mantidas em DMEM suplementado com 10% de FBS. Para ensaios antivirais, o mesmo meio é usado, mas com FBS reduzido para 2% ou menos e suplementado com 1% de penicilina/estreptomicina. O composto de teste é preparado em quatro concentrações finais  $\log_{10}$ , geralmente 0,1, 1,0, 10 e 100  $\mu\text{g/mL}$  ou  $\mu\text{M}$ . O controle de vírus e o controle de células serão executados em paralelo com cada composto testado. Além disso, uma droga ativa conhecida é testada como uma droga de controle positiva usando a mesma configuração experimental descrita para o controle de vírus e células. O controle positivo é testado a cada execução de teste. O teste é realizado removendo primeiro o meio de crescimento das placas de 12 cavidades das células e infectando as células com 0,01 MOI de LASV, cepa Josiah. As células serão incubadas por 90 min: 500  $\mu\text{L}$  de inóculo/poço M12, a 37°C, 5% de  $\text{CO}_2$  com constante balanço suave. Os inóculos serão removidos e as células serão lavadas 2X com meio. Em seguida, o composto de teste é aplicado em 1 mL do volume total de meio. O sobrenadante da cultura de tecidos (TCS) será coletado em momentos apropriados. O TCS será então utilizado para determinar o efeito inibitório dos compostos na replicação do vírus. O vírus que foi replicado na presença do composto de teste é titulado e comparado ao vírus de controles infectados não tratados. Para a titulação do TCS, serão preparadas diluições em série de dez vezes e usadas para infectar monocamadas frescas de células. As células serão

cobertas com 1% de agarose misturada 1:1 com 2X de MEM suplementado com 10% de FBS e 1% de penicilina, e o número de placas determinado. A representação de  $\log_{10}$  da concentração do inibidor versus  $\log_{10}$  de vírus produzido em cada concentração permite calcular a concentração 90% efetiva (um  $\log_{10}$ ) por regressão linear.

*Teste secundário do vírus da febre de Lassa.*

[00312] O ensaio secundário envolve metodologia semelhante à descrita nos parágrafos anteriores, utilizando placas de células de 12 poços. As diferenças são observadas nesta seção. As células estão sendo infectadas como descrito acima, mas desta vez sobrepostas com 1% de agarose diluída 1:1 com 2X MEM e suplementadas com 2% de FBS e 1% de penicilina/estreptomicina e suplementadas com a concentração de droga correspondente. As células serão incubadas a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub> por 6 dias. A cobertura é então removida e as placas coradas com violeta de cristal a 0,05% em formalina tamponada a 10% por aproximadamente vinte minutos à temperatura ambiente. As placas são então lavadas, secas e o número de placas contado. O número de placas está em cada conjunto de diluição do composto é convertido em uma porcentagem relativa ao controle de vírus não tratado. As concentrações 50% efetivas (EC<sub>50</sub>, inibidoras de vírus) são então calculadas por análise de regressão linear.

Exemplo 14: Ensaios de rastreamento para vírus Ebola (EBOV) e vírus Nipah (NIV)

*Ensaio primário do vírus Ebola/Nipah.*

[00313] São realizados ensaios de redução de placa de quatro concentrações. Monocamadas de cultura de células confluentes ou quase confluentes em placas de cultura de células descartáveis de 12 poços são preparadas. As células são mantidas em DMEM suplementado com 10% de FBS. Para ensaios antivirais, o mesmo meio é usado, mas com FBS reduzido para 2% ou menos e suplementado com 1% de penicilina/estreptomicina. O

composto de teste é preparado em quatro concentrações finais  $\log_{10}$ , geralmente 0,1, 1,0, 10 e 100  $\mu\text{g/mL}$  ou  $\mu\text{M}$ . O controle de vírus e o controle de células serão executados em paralelo com cada composto testado. Além disso, uma droga ativa conhecida é testada como uma droga de controle positiva usando a mesma configuração experimental descrita para o controle de vírus e células. O controle positivo é testado a cada execução de teste. O ensaio é realizado removendo primeiro o meio de crescimento das placas de 12 poços das células. Em seguida, o composto de teste é aplicado em volume de 0,1 mL aos poços na concentração 2X. O vírus, normalmente em aproximadamente 200 unidades formadoras de placas em volume de 0,1 mL, é colocado nos poços designados para a infecção pelo vírus. O meio desprovido de vírus é colocado nos poços de controle de toxicidade e de controle celular. Os poços de controle de vírus são tratados da mesma forma com o vírus. As placas são incubadas a  $37^{\circ}\text{C}$  com 5% de  $\text{CO}_2$  por uma hora. Os inóculos compostos de vírus serão removidos, as células lavadas e cobertas com 1,6% de tragacanto, diluídas 1:1 com 2X MEM e suplementadas com 2% de FBS e 1% de penicilina/estreptomicina e suplementadas com a concentração de droga correspondente. As células serão incubadas a  $37^{\circ}\text{C}$  com 5% de  $\text{CO}_2$  por 10 dias. A cobertura é então removida e as placas coradas com violeta de cristal a 0,05% em formalina tamponada a 10% por aproximadamente vinte minutos à temperatura ambiente. As placas são então lavadas, secas e o número de placas contado. O número de placas está em cada conjunto de diluição do composto é convertido em uma porcentagem relativa ao controle de vírus não tratado. As concentrações 50% efetivas ( $\text{EC}_{50}$ , inibidoras de vírus) são então calculadas por análise de regressão linear.

*Ensaio secundário ao vírus Ebola/Nipah com componente VYR.*

[00314] O ensaio secundário envolve metodologia semelhante à descrita nos parágrafos anteriores, utilizando placas de células de 12 poços.

As diferenças são observadas nesta seção. Oito concentrações de meio  $\log_{10}$  de inibidor são testadas quanto à atividade antiviral. Uma droga de controle positiva é testada por lote de compostos avaliados. Para este ensaio, as células estão infectadas com vírus. As células estão sendo infectadas como descrito acima, mas desta vez incubadas com DMEM suplementado com 2% de FBS e 1% de penicilina/estreptomicina e suplementadas com a concentração de droga correspondente. As células serão incubadas por 10 dias a 37°C com 5% de  $\text{CO}_2$ , observadas diariamente ao microscópio pelo número de células verdes fluorescentes. Alíquotas de sobrenadante das células infectadas serão coletadas diariamente e os três poços replicados são reunidos. Os sobrenadantes reunidos são então utilizados para determinar o efeito inibitório dos compostos na replicação do vírus. O vírus que foi replicado na presença do composto de teste é titulado e comparado ao vírus de controles infectados não tratados. Para a titulação de amostras virais agrupadas serão preparadas diluições em série de dez vezes e usadas para infectar monocamadas frescas de células. As células são cobertas com tragacanto e o número de placas determinado. A representação de  $\log_{10}$  da concentração do inibidor versus  $\log_{10}$  de vírus produzido em cada concentração permite calcular a concentração 90% efetiva (um  $\log_{10}$ ) por regressão linear.

Exemplo 15: Ensaio de citoproteção contra vírus da dengue

[00315] Preparação de células - Células BHK21 (células renais de hamster dourado sírio, catálogo ATCC # CCL-I 0), células Vero (células renais de macaco verde africano, catálogo ATCC # CCL-81) ou células Huh-7 (carcinoma de hepatócito humano) foram passadas em DMEM suplementado com 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina e 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de estreptomicina em frascos T-75 antes do uso no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as células foram divididas 1:2 para garantir que estavam em uma fase de crescimento exponencial no momento da infecção. A quantificação total de células e viabilidade foi realizada usando um

hemocitômetro e exclusão do corante Trypan Blue. A viabilidade celular foi superior a 95% para as células a serem utilizadas no ensaio. As células foram ressuspensas em  $3 \times 10^3$  ( $5 \times 10^5$  para células Vero e células Huh-7) por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100  $\mu$ L. As placas foram incubadas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante a noite para permitir a aderência celular. Observou-se que as monocamadas eram aproximadamente 70% confluentes.

[00316] Preparação do Vírus - A cepa da Nova Guiné C do vírus da Dengue tipo 2 foi obtida da ATCC (catálogo VR-1584) e foi cultivada em células LLC-MK2 (células renais de macaco Rhesus; catálogo # CCL-7.1) para a produção de grupos de vírus em estoque. Uma alíquota de vírus pré-titulada em células BHK21 foi removida do freezer (-80°C) e deixada descongelar lentamente à temperatura ambiente em um gabinete de segurança biológica. O vírus foi ressuspensão e diluído no meio de ensaio (DMEM suplementado com 2% de FBS inativado pelo calor, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina e 100  $\mu$ g/mL de estreptomicina), de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100  $\mu$ L foi a quantidade determinada para produzir 85 a 95% de morte celular 6 dias após a infecção.

[00317] Formato da placa - Cada placa contém poços de controle de células (apenas células), poços de controle de vírus (células mais vírus), poços de toxicidade de drogas em triplicado por composto (células mais drogas), bem como poços experimentais em triplicado (droga mais células e vírus).

[00318] Eficácia e toxicidade Após incubação a 37°C em uma incubadora de 5% de CO<sub>2</sub>, as placas de teste foram coradas com o corante de tetrazólio XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazólio hidróxido). O XTT-tetrazólio foi metabolizado pelas enzimas mitocondriais de células metabolicamente ativas em um produto solúvel em formazano, permitindo uma rápida análise

quantitativa da inibição da morte celular induzida por vírus por substâncias antivirais. A solução XTT foi preparada diariamente como um estoque de 1 mg/mL em RPMI 1640. A solução de metossulfato de fenazina (PMS) foi preparada a 0,15 mg/mL em PBS e armazenada no escuro a -20°C. O estoque de XTT/PMS foi preparado imediatamente antes do uso, adicionando 40 µL de PMS por mL de solução XTT. Foram adicionados cinquenta microlitros de XTT/PMS a cada poço da placa e a placa foi reincubada por 4 horas a 37°C. As placas foram vedadas com vedadores de placas adesivas e agitadas suavemente ou invertidas várias vezes para misturar o produto solúvel em formazano e a placa foi lida espectrofotometricamente a 450/650 nm com um leitor de placas Molecular Devices Vmax.

[00319] Análise de dados - Os dados brutos foram coletados no software Softmax Pro 4.6 e importados para uma planilha do Microsoft Excel para análise. A redução percentual no efeito citopático viral em comparação com os controles de vírus não tratados foi calculada para cada composto. O valor percentual de controle celular foi calculado para cada composto comparando as células não infectadas tratadas com droga com as células não infectadas apenas em meio.

Exemplo 16: Ensaio de citoproteção anti-RSV:

[00320] Preparação de células - células HEp2 (células epiteliais humanas, catálogo ATCC # CCL-23) foram passadas em DMEM suplementado com 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina 1 mM de piruvato de sódio, e frascos NEAA, T-75 0,1 mM antes da utilização no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as células foram divididas 1:2 para garantir que estavam em uma fase de crescimento exponencial no momento da infecção. A quantificação total de células e viabilidade foi realizada usando um hemocitômetro e exclusão do corante Trypan Blue. A viabilidade celular foi superior a 95% para as células a serem utilizadas no ensaio. As células foram ressuspensas a 1

x 10<sup>4</sup> células por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100 µL. As placas foram incubadas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante a noite para permitir a aderência celular. Preparação do vírus - A cepa RSV Long e a cepa 9320 RSV foram obtidas da ATCC (catálogo # VR-26 e catálogo # VR-955, respectivamente) e foram cultivadas em células HEp2 para a produção de grupos de vírus. Uma alíquota pré-titulada de vírus foi removida do freezer (-80°C) e deixada descongelar lentamente à temperatura ambiente em um gabinete de segurança biológica. O vírus foi ressuspensão e diluído no meio de ensaio (DMEM suplementado com 2% de FBS inativado pelo calor, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina, piruvato de sódio 1 mM e NEAA 0,1 mM), de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100 µL foi a quantidade determinada para produzir 85 a 95% de morte celular 6 dias após a infecção. As placas XTT de eficácia e toxicidade foram coradas e analisadas como descrito anteriormente para o ensaio de citoproteção da dengue.

Exemplo 17: Ensaio de citoproteção por vírus anti-influenza

[00321] Preparação de células-células de SIMULAÇÃO (células renais caninas, catálogo ATCC # CCL-34) foram passadas em DMEM suplementado com 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina 1 mM de piruvato de sódio, e frascos NEAA, T-75 0,1 mM antes da utilização no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as células foram divididas 1:2 para garantir que estavam em uma fase de crescimento exponencial no momento da infecção. A quantificação total de células e viabilidade foi realizada usando um hemocítmetro e exclusão do corante Trypan Blue. A viabilidade celular foi superior a 95% para as células a serem utilizadas no ensaio. As células foram ressuspensas a 1 x 10<sup>4</sup> células por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100 µL. As placas foram

incubadas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante a noite para permitir a aderência celular.

[00322] Preparação para vírus - As cepas influenza A/PR/8/34 (A TCC #VR-95), A/CA/05/09 (CDC), A/NY/18/09 (CDC) e A/NWS/33 (ATCC #VR-219) foram obtidas da ATCC ou do Centro de Controle de Doenças e cresceram em células MDCK para a produção de grupos de vírus em estoque. Uma alíquota pré-titulada de vírus foi removida do freezer (-80°C) e deixada descongelar lentamente à temperatura ambiente em um gabinete de segurança biológica. O vírus foi ressuspensão e diluído no meio de ensaio (DMEM suplementado com 0,5% de BSA, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina, piruvato de sódio 1 mM e NEAA 0,1 mM e 1 µg/mL de tripsina tratada com TPCK), de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100 µL foi a quantidade determinada para produzir 85 a 95% de morte celular 4 dias após a infecção. As placas XTT de eficácia e toxicidade foram coradas e analisadas como descrito anteriormente para o ensaio de citoproteção da dengue.

Exemplo 18: Ensaio do vírus anti-hepatite C

[00323] Cultura de células - A linhagem celular repórter Huh-luc/neo-ET foi obtida do Dr. Ralf Bartenschlager (Departamento de Virologia Molecular, Instituto de Higiene, Universidade de Heidelberg, Alemanha) pela ImQuest BioSciences através de um contrato de licenciamento específico. Esta linhagem celular abriga o replicon I<sub>389</sub>luc-ubi-neo/NS3-3'/ET de replicação persistente que contém o gene da luciferase do vaga-lume-proteína de fusão ubiquitina-neomicina-fosfotransferase e as sequências de codificação do HCV NS3-5B conduzidas por EMCV IRES contendo as mutações adaptativas da cultura de tecidos ET ( E1202G, T12081 e K1846T). Uma cultura de estoque do Huh-luc/neo-ET foi expandida por cultura em DMEM suplementado com 0% de FCS, glutamina 2 mM, penicilina (100 µU/mL)/estreptomicina (100 µg/mL) e 19 aminoácidos não essenciais mais 1

mg/mL de G418. As células foram divididas 1:4 e cultivadas para duas passagens no mesmo meio mais 250 µg/mL de G418. As células foram tratadas com tripsina e enumeradas por coloração com azul de tripano e semeadas em placas de cultura de tecidos de 96 poços a uma densidade de cultura de células  $7,5 \times 10^3$  células por poço e incubadas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> por 24 horas. Após a incubação de 24 horas, o meio foi removido e substituído pelo mesmo meio menos o G418 mais os compostos de teste em triplicado. Seis poços em cada placa receberam apenas o meio como controle sem tratamento. As células foram incubadas 72 horas adicionais a 37°C/5% de CO<sub>2</sub>, depois a atividade anti-HCV foi medida pelo ponto final da luciferase. As placas duplicadas foram tratadas e incubadas em paralelo para avaliação da toxicidade celular por coloração com XTT.

[00324] Viabilidade celular - As monocamadas de cultura celular das células tratadas foram coradas com o corante tetrazólio XTT para avaliar a viabilidade celular da linhagem celular repórter Huh-luc/neo-ET na presença dos compostos.

[00325] A medição da replicação de vírus-replicação HCV a partir do sistema de ensaio de replicon foi medida pela atividade da luciferase usando o kit do gene repórter britelite mais luminescência de acordo com as instruções do fabricante (Perkin Elmer, Shelton, CT). Resumidamente, um frasco de britelite mais substrato liofilizado foi solubilizado em 10 mL de tampão de reconstituição de britelite e misturado suavemente por inversão. Após uma incubação de 5 minutos à temperatura ambiente, o britelite mais reagente foi adicionado às placas de 96 poços a 100 µL por poço. As placas foram vedadas com filme adesivo e incubadas à temperatura ambiente por aproximadamente 10 minutos para lisar as células. O conteúdo do poço foi transferido para uma placa branca de 96 poços e a luminescência foi medida em 15 minutos usando o contador de cintilação líquida Wallac 1450 Microbeta Trilux. Os dados foram importados para uma planilha personalizada do Microsoft Excel 2007

para determinação da concentração de inibição de vírus de 50% (EC<sub>50</sub>).

Exemplo 19: Ensaio de citoproteção anti-parainfluenza-3

[00326] Preparação de células - células HEp2 (células epiteliais humanas, catálogo ATCC # CCL-23) foram passadas em DMEM suplementado com 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina 1 mM de piruvato de sódio, e frascos NEAA, T-75 0,1 mM antes da utilização no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as células foram divididas 1:2 para garantir que estavam em uma fase de crescimento exponencial no momento da infecção. A quantificação total de células e viabilidade foi realizada usando um hemocítmetro e exclusão do corante Trypan Blue. A viabilidade celular foi superior a 95% para as células a serem utilizadas no ensaio. As células foram ressuspensas a  $1 \times 10^4$  células por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100 µL. As placas foram incubadas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante a noite para permitir a aderência celular.

[00327] Preparação do Vírus - A cepa SF4 do vírus Parainfluenza tipo 3 foi obtida da ATCC (catálogo # VR-281) e foi cultivada em células HEp2 para a produção de grupos de vírus em estoque. Uma alíquota pré-titulada de vírus foi removida do freezer (-80°C) e deixada descongelar lentamente à temperatura ambiente em um gabinete de segurança biológica. O vírus foi ressuspensão e diluído no meio de ensaio (DMEM suplementado com 2% de FBS inativado pelo calor, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina), de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100 µL foi a quantidade determinada para produzir 85 a 95% de morte celular 6 dias após a infecção.

[00328] Formato da placa - Cada placa contém poços de controle de células (apenas células), poços de controle de vírus (células mais vírus), poços de toxicidade de drogas em triplicado por composto (células mais drogas),

bem como poços experimentais em triplicado (droga mais células e vírus). Eficácia e toxicidade Após incubação a 37°C em uma incubadora de 5% de CO<sub>2</sub>, as placas de teste foram coradas com o corante de tetrazólio XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazol hidróxido). O XTT-tetrazólio foi metabolizado pelas enzimas mitocondriais de células metabolicamente ativas em um produto solúvel em formazano, permitindo uma rápida análise quantitativa da inibição da morte celular induzida por vírus por substâncias antivirais. A solução XTT foi preparada diariamente como um estoque de 1 mg/mL em RPMI 1640. A solução de metossulfato de fenazina (PMS) foi preparada a 0,15 mg/mL em PBS e armazenada no escuro a -20°C. O estoque de XTT/PMS foi preparado imediatamente antes do uso, adicionando 40 µL de PMS por mL de solução XTT. Foram adicionados cinquenta microlitros de XTT/PMS a cada poço da placa e a placa foi reincubada por 4 horas a 37°C. As placas foram vedadas com vedadores de placas adesivas e agitadas suavemente ou invertidas várias vezes para misturar o produto solúvel em formazano e a placa foi lida espectrofotometricamente a 450/650 nm com um leitor de placas Molecular Devices Vmax.

[00329] Análise de dados - Os dados brutos foram coletados no software Softmax Pro 4.6 e importados para uma planilha do Microsoft Excel para análise. A redução percentual no efeito citopático viral em comparação com os controles de vírus não tratados foi calculada para cada composto. O valor percentual de controle celular foi calculado para cada composto comparando as células não infectadas tratadas com droga com as células não infectadas apenas em meio.

Exemplo 20: Ensaio de inibição da influenza polimerase

[00330] Preparação de Vírus - O vírus influenza purificado A/PR/8/34 (1 mL) foi obtido da Advanced Biotechnologies, Inc. (Columbia, MD), descongelou e distribuiu em cinco alíquotas para armazenamento a -80°C até

o uso. No dia da preparação do ensaio, foram adicionados 20 µL de Triton N-101 a 2,5% a 180 µL de vírus purificado. O vírus interrompido foi diluído 1:2 em uma solução contendo 0,25% de Triton e PBS. A interrupção forneceu a fonte de ribonucleoproteína da influenza (RNP) contendo a RNA polimerase dependente do RNA da influenza e o RNA modelo. As amostras foram armazenadas em gelo até serem utilizadas no ensaio.

[00331] Reação da polimerase - Cada reação de 50 µL de polimerase continha o seguinte: 5 µL da RNP interrompida, 100 mM Tris-HCl (pH 8,0), 100 mM KCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM ditioneitol, 0,25% Triton N-101, 5 µCi de [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] GTP, 100 µM ATP, 50 µM cada (CTP, UTP), 1 µM GTP, e 200 µM adenil (3'-5') guanosina. Para testar o inibidor, as reações continham o inibidor e o mesmo foi feito para as reações contendo o controle positivo (2'-desoxi-2'-fluoroguanosina-5'-trifosfato). Outros controles incluíram RNP + mistura de reação e RNP + 1% DMSO. A mistura de reação sem o iniciador ApG e os NTPs foi incubada a 30°C por 20 minutos. Uma vez que os ApG e NTPs foram adicionados à mistura de reação, as amostras foram incubadas a 30°C por 1 hora e imediatamente seguidas pela transferência da reação para placas de filtro de fibra de vidro e subsequente precipitação com 10% de ácido tricloroacético (TCA). A placa foi então lavada cinco vezes com TCA a 5%, seguida por uma lavagem com etanol a 95%. Depois que o filtro secou, a incorporação de [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] GTP foi medida usando um contador de cintilação líquida (Microbeta).

[00332] Formato da placa - Cada placa de teste continha amostras em triplicado dos três compostos (6 concentrações), além de amostras em triplicado da mistura de reação RNP + (somente RNP), RNP + 1% DMSO e mistura de reação sozinha (sem RNP).

[00333] Análise de dados - Os dados brutos foram coletados no contador de cintilação Microbeta. A incorporação de GTP radioativo se correlaciona diretamente com os níveis de atividade da polimerase. Os

"valores percentuais de inibição" foram obtidos dividindo o valor médio de cada composto de teste pelo controle RNP + 1% DMSO. A média obtida em cada concentração de 2DFGTP foi comparada com o controle da reação RNP +. Os dados foram importados para a planilha do Microsoft Excel para calcular os valores de IC<sub>50</sub> por análise de regressão linear.

Exemplo 21: Ensaio de inibição da HCV polimerase

[00334] A atividade dos compostos para inibição da HCV polimerase foi avaliada usando métodos previamente descritos (Lam et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54(8):3187-3196). Os ensaios de HCV NS5B polimerase foram realizados em volumes de 20 µL em placas de reação de 96 poços. Cada reação continha 40 ng/µL de genótipo 1b NS5BΔ22 recombinante purificado de polimerase, 20 ng/µL do modelo IRES complementar do genótipo-1b de HCV, 1 µM de cada um dos quatro ribonucleotídeos naturais, 1 U/mL de inibidor Optizyme RNase (Promega, Madison, WI), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,75 mM de MnCl<sub>2</sub>, e ditioneitol 2 mM (DTT) em tampão HEPES 50 mM (pH 7,5). As misturas de reação foram montadas em gelo em duas etapas. A etapa 1 consistiu na combinação de todos os componentes da reação, exceto os nucleotídeos naturais e a UTP marcada em uma mistura de reação da polimerase. Dez microlitros (10 µL) da mistura de polimerase foram distribuídos em poços individuais da placa de reação de 96 poços em gelo. As misturas de reação da polimerase sem a NS5B polimerase foram incluídas como nenhum controle enzimático. Diluições semi-logarítmicas seriais dos compostos de teste e controle, 2'-O-metil-CTP e 2'-O-metil-GTP (Trilink, San Diego, CA), foram preparadas em água e 5 µL dos compostos diluídos em série ou água sozinha (sem controle composto) foi adicionada aos poços contendo a mistura de polimerase. Cinco microlitros da mistura de nucleotídeos (nucleotídeos naturais e UTP marcado) foram então adicionados aos poços da placa de reação e a placa foi incubada a 27°C por 30 minutos. As reações foram extintas com a adição de solução de parada de 80

$\mu\text{L}$  (EDTA 12,5 mM, NaCl 2,25 M e citrato de sódio 225 mM) e os produtos de RNA foram aplicados a uma membrana Hybond-N+ (GE Healthcare, Piscataway, NJ) sob pressão de vácuo usando um aparelho de transferência de pontos. A membrana foi removida do aparelho de transferência de pontos e lavada quatro vezes com SSC 4X (0,6 M NaCl e citrato de sódio 60 mM) e depois lavada uma vez com água e uma vez com etanol a 100%. A membrana foi seca ao ar e exposta a uma tela de fosfoimageamento e a imagem capturada usando um gerador de imagens Typhoon 8600 Phospho. Após a captura da imagem, a membrana foi colocada em uma cassete Microbeta juntamente com o fluido de cintilação e o CPM em cada reação foi contado em um Microbeta 1450. Os dados do CPM foram importados para uma planilha personalizada do Excel para determinação do composto  $\text{IC}_{50}$ .

Exemplo 22: Condições de reação da RNA polimerase dependente de RNA NS5B

[00335] Os compostos foram testados quanto à inibição de NS5B- $\delta 21$  de HCV GT-1b Con-1. As reações incluíram enzima recombinante purificada, 1  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  de molde de RNA de HCV IRES de cadeia negativa e 1  $\mu\text{M}$  de substratos NTP incluindo ou [ $^{32}\text{P}$ ]-CTP ou [ $^{32}\text{P}$ ]-UTP. As placas de ensaio foram incubadas a 27°C durante 1 hora antes da extinção. A incorporação de [ $^{32}\text{P}$ ] no produto macromolecular foi avaliada por ligação de filtro.

Exemplo 23: Ensaio de inibição da DNA polimerase humana

[00336] A DNA polimerase humana alfa (catálogo # 1075), beta (catálogo # 1077) e gama (catálogo # 1076) foram adquiridos à CHIMERx (Madison, WI). A inibição da atividade beta e gama da DNA polimerase do DNA foi testada em placas de microtitulação em uma mistura de reação de 50  $\mu\text{L}$  contendo Tris-HCl 50 mM (pH 8,7), KCl (10 mM para beta e 100 mM para gama), 10 mM de  $\text{MgCl}_2$ , 0,4 mg/mL de BSA, 1 mM de DTT, 15% de glicerol, 0,05 mM de dCTP, dTTP e dATP, 10 uCi [ $^{32}\text{P}$ ]-alfa-dGTP (800 Ci/mmol), 20  $\mu\text{g}$  de DNA do timo de bezerro ativado e o composto de teste

nas concentrações indicadas. A mistura de reação da alfa DNA polimerase foi a seguinte em um volume de 50 µL por amostra: 20 mM de Tris-HCl (pH 8), 5 mM de acetato de magnésio, 0,3 mg/mL de BSA, 1 mM de DTT, 0,1 mM de espermina, 0,05 mM de dCTP, dTTP e dATP, 10 µCi [<sup>32</sup>P]-alfa-dGTP (800 Ci/mmol), 20 µg de DNA do timo de bezerro ativado e o composto de teste nas concentrações indicadas. Para cada ensaio, as reações enzimáticas foram deixadas prosseguir por 30 minutos a 37°C, seguido pela transferência para placas de filtro de fibra de vidro e precipitação subsequente com 10% de ácido tricloroacético (TCA). A placa foi então lavada com TCA a 5%, seguida por uma lavagem com etanol a 95%. Depois que o filtro secou, a incorporação de radioatividade foi medida usando um contador de cintilação líquida (Micro Beta).

#### Exemplo 24: Ensaio de PBMC infectada com HIV

[00337] As células mononucleares do sangue periférico humano fresco (PBMCs) foram obtidas de uma fonte comercial (Especialidade Biológica) e foram determinadas como soronegativas para HIV e HBV. Dependendo do volume de sangue do doador recebido, as células sanguíneas leucoforizadas foram lavadas várias vezes com PBS. Após a lavagem, o sangue leucoforizado foi diluído 1:1 com solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco (PBS) e mergulhado em camadas sobre 15 mL de gradiente de densidade Ficoll-Hypaque em um tubo de centrífuga cônico de 50 mL. Estes tubos foram centrifugados durante 30 minutos a 600 g. PBMCs com bandas foram aspiradas suavemente da interface resultante e lavadas três vezes com PBS. Após a lavagem final, o número de células foi determinado pela exclusão do corante Trypan Blue e as células foram suspensas novamente em  $1 \times 10^6$  células/mL em RPMI 1640 com soro fetal de bovino a 15% (FBS), 2 mmol/L de L-glutamina, 2 µg/mL de PHA-P, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina e deixou-se incubar por 48-72 horas a 37°C. Após a incubação, as PBMCs foram centrifugadas e ressuspensas em meio de cultura

de tecidos. As culturas foram mantidas até serem utilizadas por mudanças de meio volume de cultura com meio de cultura de tecidos contendo IL-2 fresco a cada 3 dias. Os ensaios foram iniciados com PBMCs 72 horas após a estimulação com PHA-P.

[00338] Para minimizar os efeitos devidos à variabilidade dos doadores, as PBMCs empregados no ensaio foram uma mistura de células derivadas de 3 doadores. Imediatamente antes do uso, as células alvo foram ressuspensas em meio de cultura de tecidos frescos a  $1 \times 10^6$  células/mL e plaqueadas nos poços internos de uma placa de microtitulação de 96 poços de fundo redondo a 50 µL/poço. Em seguida, 100 µL de concentrações 2X de meio contendo composto foram transferidos para as células contendo placa de 96 poços em 50 µL do meio. O AZT foi empregado como um padrão de ensaio interno.

[00339] Após a adição do composto de teste aos poços, foram adicionados 50 µL de uma diluição predeterminada do vírus HIV (preparado a partir de 4X da concentração final desejada no poço) e misturados bem. Para a infecção, 50-150 TCID<sub>50</sub> de cada vírus foram adicionados por poço (MOI final aproximadamente 0,002). As PBMCs foram expostas em triplicado ao vírus e cultivadas na presença ou ausência do material de teste em concentrações variadas, como descrito acima nas placas de microtitulação de 96 poços. Após 7 dias em cultura, a replicação do HIV-1 foi quantificada no sobrenadante da cultura de tecidos por medição da atividade da transcriptase reversa (RT). Os poços com células e vírus serviram apenas como controle de vírus. Placas separadas foram identicamente preparadas sem vírus para estudos de citotoxicidade de drogas.

[00340] Ensaio de atividade de transcriptase reversa - A atividade de transcriptase reversa foi medida em sobrenadantes livres de células usando um ensaio de polimerização de incorporação radioativa padrão. O trifosfato de timidina tritiada (TTP; New England Nuclear) foi adquirido a 1 Ci/mL e 1

$\mu\text{L}$  foi usado por reação enzimática. Uma solução-mãe de rAdT foi preparada misturando 0,5 mg/mL de poli rA e 1,7 U/mL de oligo dT em água destilada e foi armazenada a  $-20^{\circ}\text{C}$ . O tampão de reação RT foi preparado diariamente fresco e consiste em 125  $\mu\text{L}$  de EGTA 1 mol/L, 125  $\mu\text{L}$  de  $\text{dH}_2\text{O}$ , 125  $\mu\text{L}$  de Triton X-100 a 20%, 50  $\mu\text{L}$  de 1 mol/L de Tris (pH 7,4), 50  $\mu\text{L}$  de 1 mol/L de DTT e 40  $\mu\text{L}$  de 1 mol/L  $\text{MgCl}_2$ . Para cada reação, 1  $\mu\text{L}$  de TTP, 4  $\mu\text{L}$  de  $\text{dH}_2\text{O}$ , 2,5  $\mu\text{L}$  de rAdT e 2,5  $\mu\text{L}$  de tampão de reação foram misturados. Dez microlitros desta mistura de reação foram colocados em uma placa de microtitulação de fundo redondo e 15  $\mu\text{L}$  de sobrenadante contendo vírus foram adicionados e misturados. A placa foi incubada a  $37^{\circ}\text{C}$  em uma incubadora umidificada por 90 minutos. Após a incubação, 10  $\mu\text{L}$  do volume da reação foram manchados em uma esteira de filtro DEAE no formato de placa apropriado, lavados 5 vezes (5 minutos cada) em um tampão de fosfato de sódio a 5%, 2 vezes (1 minuto cada) em água destilada, 2 vezes (1 minuto cada) em etanol a 70% e depois secos ao ar. O filtro seco foi colocado em uma luva de plástico e 4 mL de Opti-Fluor O foram adicionados à luva. A radioatividade incorporada foi quantificada utilizando um contador de cintilação líquida Wallac 1450 Microbeta Trilux.

#### Exemplo 25: HBV

[00341] As células HepG2.2.15 (100  $\mu\text{L}$ ) em meio RPMI1640 com soro fetal bovino a 10% foram adicionadas a todos os poços de uma placa de 96 poços a uma densidade de  $1 \times 10^4$  células por poço e a placa foi incubada a  $37^{\circ}\text{C}$  em um ambiente de 5% de  $\text{CO}_2$  por 24 horas. Após a incubação, seis diluições em série de dez vezes do composto de teste preparado em meio RPMI1640 com soro bovino fetal a 10% foram adicionadas aos poços individuais da placa em triplicado. Seis poços na placa receberam o meio sozinho como controle somente de vírus. A placa foi incubada por 6 dias a  $37^{\circ}\text{C}$  em um ambiente de 5% de  $\text{CO}_2$ . O meio de cultura foi trocado no dia 3 com o meio contendo a concentração indicada de cada composto. Cem

microlitros de sobrenadante foram coletados de cada poço para análise do DNA viral por qPCR e a citotoxicidade foi avaliada por coloração com XTT da monocamada de cultura de células no sexto dia.

[00342] Dez microlitros de sobrenadante da cultura de células coletados no sexto dia foram diluídos em tampão de diluição de qPCR (40 µg/mL de DNA de espermatozoides de salmão cortado) e fervidos por 15 minutos. A PCR quantitativa em tempo real foi realizada em placas de 386 poços usando um Sistema de Detecção de Sequência 7900HT da Applied Biosystems e o software SDS 2.4 de suporte. Cinco microlitros (5 µL) de DNA fervido para cada amostra e diluições em série de 10 vezes de um padrão quantitativo de DNA foram submetidos a Q-PCR em tempo real usando o PCR Quantitative Platinum SuperMix-UDG (Invitrogen) e iniciadores específicos de oligonucleotídeos de DNA (IDT, Coralville, ID) HBV-AD38-qF1 (5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3') (SEQ ID NO.:1), HBV-AD38-qR1 (5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3') (SEQ ID NO.:2), e HBV-AD38-qP1 (5'-FAM CCG TGT GCA /ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1) (SEQ ID NO.:3) a uma concentração final de 0,2 µM para cada iniciador em um volume total de reação de 15 µL. O número de cópias do DNA do HBV em cada amostra foi interpolado da curva padrão pelo software SDS.24 e os dados foram importados para uma planilha do Excel para análise.

[00343] A concentração citotóxica de 50% para os materiais de teste é obtida medindo a redução do corante de tetrazólio XTT nas placas de cultura de tecidos tratadas. O XTT é metabolizado pela enzima mitocondrial NADPH oxidase em um produto de formazano solúvel em células metabolicamente ativas. A solução XTT foi preparada diariamente como um estoque de 1 mg/mL em PBS. A solução de estoque de metossulfato de fenazina (PMS) foi preparada a 0,15 mg/mL em PBS e armazenada no escuro a -20°C. A solução de XTT/PMS foi preparado imediatamente antes do uso, adicionando 40 µL de PMS por 1 mL de solução XTT. Foram adicionados cinquenta microlitros

de XTT/PMS a cada poço da placa e a placa foi incubada por 2-4 horas a 37°C. A incubação de 2-4 horas foi empiricamente determinada como estando dentro da faixa de resposta linear para redução de corante XTT com o número indicado de células para cada ensaio. Utilizaram-se vedantes de placas adesivas no lugar das tampas, a placa vedada foi invertida várias vezes para misturar o produto solúvel em formazano e a placa foi lida a 450 nm (comprimento de onda de referência de 650 nm) com um espectrofotômetro Molecular Devices SpectraMax Plus 384. Os dados foram coletados pelo software Softmax 4.6 e importados para uma planilha do Excel para análise.

Exemplo 26: Condições de reação da RNA polimerase dependente de RNA da dengue

[00344] O teste de RNA polimerase foi realizado a 30°C usando 100 µL de mistura de reação em tubo de 1,5 mL. As condições finais da reação foram Hepes 50 mM de Hepes (pH 7,0), 2 mM de DTT, 1mM de MnCl<sub>2</sub>, 10 mM de KCl, 100 nM de UTR-Poly A (iniciador de autorrecozimento), UTP 10 µM, enzima RdRp 26 nM. A mistura de reação com diferentes compostos (inibidores) foi incubada a 30 °C por 1 hora. Para avaliar a quantidade de pirofosfato gerado durante a reação da polimerase, 30 µL da mistura de reação da polimerase foram misturados com uma mistura de reação da enzima acoplada à luciferase (70 µL). As condições de reação final da reação de luciferase foram 5mM de MgCl<sub>2</sub>, 50mM de Tris-HCl (pH 7,5), 150 mM de NaCl, 200 µU ATP sulfurilase, 5 µM de APS, 10 nM de Luciferase, 100 µM D-luciferina. Placas brancas contendo as amostras de reação (100 µL) foram imediatamente transferidas para o luminômetro Veritas (Turner Biosystems, CA) para detecção do sinal de luz.

Exemplo 27: Procedimento para incubação e análise de células

[00345] As células Huh-7 foram semeadas a 0,5x10<sup>6</sup> células/poço em 1 mL de meio completo em placas tratadas com cultura de tecidos de 12 poços. As células foram deixadas aderir durante a noite a 37°/5% de CO<sub>2</sub>. Uma

solução-mãe de 40 µM do artigo de teste foi preparada em 100% de DMSO. A partir da solução-mãe de 40 µM, foi preparada uma solução de 20 µM do artigo de teste em 25 mL de meio DMEM completo. Para o tratamento composto, o meio foi aspirado dos poços e 1 mL da solução de 20 µM foi adicionado em meio DMEM completo aos poços apropriados. Uma placa separada de células "**sem**" adição do composto também foi preparada. As placas foram incubadas a 37°/5% de CO<sub>2</sub> nos seguintes momentos: 1, 3, 6 e 24 horas. Após a incubação nos momentos desejados, as células foram lavadas 2X com 1 mL de DPBS. As células foram extraídas adicionando 500 µL de 70% de metanol/30% de água com o padrão interno a cada poço tratado com o artigo de teste. A placa em branco não tratada foi extraída com 500 µL de 70% de metanol/30% de água por poço. As amostras foram centrifugadas a 16.000 rpm por 10 minutos a 4°C. As amostras foram analisadas por LC-MS/MS usando um sistema ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS com uma coluna Hypercarb (PGC).

Exemplo 28: Procedimento para a experiência farmacocinética de roedores

[00346] Camundongos DBA-1J (6-8 semanas de idade, fêmeas) foram aclimados por  $\geq 2$  dias após a receita. Os camundongos foram pesados no dia anterior à dosagem para calcular os volumes de dosagem. Os camundongos foram doseados por sonda oral com medicamento a 30 mg/kg, 100 mg/kg e 300 mg/kg. Os camundongos foram amostrados em 8 pontos no tempo: 0,5, 1, 2, 3, 4, 8 e 24 horas (3 camundongos por ponto no tempo para a droga de teste). Os camundongos foram sacrificados e seus órgãos foram coletados (ver abaixo). Para coletar sangue, camundongos com eutanásia por CO<sub>2</sub> no momento apropriado listado acima. O sangue foi obtido por punção cardíaca (0,3 mL) em cada momento. Após a coleta de sangue, os órgãos foram removidos dos camundongos (ver abaixo). O sangue foi processado invertendo o tubo de Li-Heparina com sangue suavemente 2 ou 3 vezes para misturar bem. Os tubos foram então colocados em uma prateleira em água

gelada até a centrifugação ( $\leq 1$  hora). Assim que possível, o sangue foi centrifugado a 2000 xg por 10 minutos em uma centrífuga refrigerada para obter plasma. Em seguida, usando uma pipeta de 200  $\mu$ L, o plasma foi transferido para um tubo Eppendorf de 1,5 mL rotulado em água gelada. O plasma foi então congelado no congelador ou no gelo seco. As amostras foram armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  antes da análise. Os órgãos foram coletados de camundongos sacrificados. Os órgãos (pulmões, fígado, rim, baço e coração) foram removidos, colocados em um tubo e imediatamente congelados em nitrogênio líquido. Os tubos foram então transferidos para gelo seco. As amostras foram salvas em frascos de tecido criogênico. As amostras foram analisadas por LC-MS/MS usando um sistema ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS com uma coluna Hypercarb (PGC).

**Parâmetros farmacocinéticos:**

[00347] A  $T_{\max}$  após a administração oral é de 0,25 a 0,5 h

As  $C_{\max}$ 's são 3,0, 7,7 e 11,7 ng/mL após dosagem PO com 30, 100 e 300 mg/kg;

A biodisponibilidade (versus distribuição i.p.) é de 65% a 30 mg/kg e 39-46% nas dosagens PO de 100 e 300 mg/kg;

O  $T_{1/2}$  de plasma EIDD-1931 é de 2,2 horas após dosagem IV e 4,1-4,7 horas após dosagem PO.

[00348] Após a dose PO de 300 mg/kg, os níveis plasmáticos de 24 horas são de 0,4  $\mu\text{M}$ ; 0,1  $\mu\text{M}$  após dose de 100 mg/kg

Exemplo 29: Protocolo para o modelo de camundongo da infecção por Chikungunya

[00349] Os camundongos C57BL-6J foram injetados com 100 pfus do vírus CHIK na almofada dos pés. Os grupos de teste incluíram um grupo unificado e não tratado, um grupo infectado e não tratado, um grupo infectado recebendo uma dose alta de 35 mg/kg i.p. de EIDD-01931 e um grupo infectado recebendo uma dose baixa de 25 mg/kg i.p. de EIDD -01931. Os

dois grupos de teste que receberam EIDD-01931 receberam composto 12 horas antes do desafio e depois diariamente por 7 dias. As almofadas dos pés foram avaliadas para inflamação (espessura da pata) diariamente por 7 dias. A artrite induzida pelo vírus CHIK (histologia) foi avaliada nas articulações do tornozelo usando PCR após 7 dias.

Exemplo 30: N (4)-hidroxicitidina para profilaxia e tratamento de infecções por alfavírus

[00350] Testes de atividade em modelos de infecção por efeito citopático de células Vero (CPE) mostraram que o análogo de ribonucleosídeo N(4)-hidroxicitidina (EIDD-01931) possui atividade contra os vírus Ross River, EEE, WEE, VEE e CHIK com valores  $EC_{50}$  de 2,45  $\mu$ M, 1,08  $\mu$ M, 1,36  $\mu$ M, 1,00  $\mu$ M e 1,28  $\mu$ M, respectivamente. O perfil de citotoxicidade do composto é aceitável, com índices de seletividade variando de baixo de 8 em células CEM a alto de 232 em células Huh7 (fígado).

Exemplo 31:

[00351] Dado que altos títulos do vírus VEE podem se desenvolver no cérebro poucas horas após a exposição ao aerossol, um agente antiviral de ação direta é desejável se for capaz de atingir rapidamente níveis terapêuticos de droga no cérebro. Foi conduzido um estudo farmacocinético piloto em ratos SD machos doseados por sonda oral com 5 e 50 mg/kg de EIDD-01931, para determinar parâmetros farmacocinéticos e o perfil de distribuição tecidual do composto em sistemas de órgãos-chave, incluindo o cérebro. O EIDD-01931 está disponível por via oral e proporcional à dose, com uma biodisponibilidade calculada (% F) de 28%. Amostras de órgãos (cérebro, pulmão, baço, rim e fígado) foram coletadas 2,5 e 24 horas pós-dose do grupo da dose de 50 mg/kg. O EIDD-01931 foi bem distribuído em todos os tecidos testados; digno de nota, foi prontamente distribuído no tecido cerebral em níveis terapêuticos da droga, com base em estimativas de dados celulares. Uma vez no cérebro, o EIDD-01931 foi rapidamente metabolizado em sua

forma ativa de 5'-trifosfato para fornecer níveis cerebrais de 526 e 135 ng/g em 2,5 e 24 horas, respectivamente. Mesmo após 24 horas, os níveis de EIDD-01931 e seu 5'-trifosfato no cérebro são consideráveis, sugerindo que a dose oral diária pode ser adequada para o tratamento.

[00352] Alternativamente, a distribuição de droga por administração de aerossol (pulverizador nasal) pode atingir imediatamente níveis terapêuticos de droga na mucosa nasal e no cérebro. O EIDD-01931 possui um perfil toxicológico aceitável após 6 dias de injeções intraperitoneais (IP) de qd em camundongos, com o NOEL (nível de efeito NO) de 33 mg/kg; foi observada perda de peso na dose mais alta testada (100 mg/kg), que reverteu com a interrupção da dose.

#### **Exemplo 32: Atividade de N4-hidroxicitidina Arenaviridae**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>90</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
Vírus tacaribe	Vero	14,4		136
Vírus tacaribe	Vero	18,8		104
Vírus Pichinde	Vero	18,4		184
Vírus Pichinde	Vero	21,6		128
Vírus Junin	Vero	18,4		136
Vírus Junin	Vero	20,8		124
Vírus da febre de Lassa	Vero	4,04		30
Vírus da coriomeningite linfocítica	Vero		25,2	> 400

#### **Exemplo 33: Atividade de N4-hidroxicitidina Togaviridae**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>90</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
VEEV	Vero76	1,28		128
VEEV	Vero76	1		13,6
VEEV	Vero76		0,8	32,8
VEEV	Vero76	1,92		32,8
EEEV	Vero76	0,96		128
EEEV	Vero76	1,08		84
EEEV	Vero76		1,68	132
EEEV	Vero76	8		132
WEEV	Vero76	1,28		> 400
WEEV	Vero76	1,36		288
WEEV	Vero76		<1,28	120
WEEV	Vero76	0,76		256
CHIKV	Vero76	1,28		76
CHIKV	Vero76	1,28		22,8
CHIKV	Vero76		0,72	96
CHIKV	Vero76	1,8		96

#### **Exemplo 34: Atividade de N4-hidroxicitidina Flaviviridae**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
DENV2	Vero76	12,8		60
DENV2	Vero76	14		128
WNV	Vero76	> 400		> 400
WNV	Vero76	> 400		> 400
YFV	Vero76	1,88		224
YFV	Vero76	20,4		30
YFV	Vero76		26	52
YFV	Vero76	> 52		52
JEV	Vero76	112		> 400
JEV	Vero76	268		> 400
POWV	BHK	11,2		30
POWV	BHK	8,8		19,2
ZIKV	Vero76	1,44		> 400
ZIKV	Vero76	6,8		152
ZIKV	Vero76		2,36	80
ZIKV	Vero76	3,12		80
Vírus Usutu	Vero 76	228		> 400
Vírus Usutu	Vero 76	100		212
ZIKV	Vero 76	1,46		400
ZIKV	Vero 76	3,04		16,4

### Exemplo 35: Atividade de N4-hidroxicitidina Bunyaviridae

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
RVFV	Vero76	1,48		60
RVFV	Vero76	1,44		48
RVFV	Vero76	6,8		96
RVFV	Vero76	7,6		96
RVFV	Vero		1	20,4
RVFV	Vero	1,68		20,4
Vírus Punta Toro	Vero76	20,4		184
Vírus Punta Toro	Vero76	20		160
Vírus La Crosse	Vero76	25,2		268
Vírus La Crosse	Vero76	15,2		188
Vírus La Crosse	Vero76		1	112
Vírus La Crosse	Vero76	1,96		112
Vírus Maporal	Vero76	84		140
Vírus Maporal	Vero76	> 124		124
Vírus Heartland	Vero		7,84	> 400
Vírus da coriomeningite linfocítica	Vero		25,2	> 400
Vírus da síndrome da trombocitopenia com febre grave	Vero		4,96	> 400

### Exemplo 36: Atividade de N4-hidroxicitidina Coronaviridae

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
MERS	Vero E6	<0,80	<0,80	20
SARS	Vero76	< 0,4		252
SARS	Vero76	< 0,4		144
SARS	Vero76		0,56	76
SARS	Vero76	2,2		76
SARS	Vero E6	<0,80	<0,80	20
HCoV	HEL	1,28		100
HCoV	HEL	5,6		36
HCoV	HEL		<0,128	192

HCoV	HEL	0,228		192
HCoV	Vero76	< 0,4		400
HCoV	Vero E6	< 0,4		400
HCoV	HEL	1,28		100
HCoV	HEL	4		60
HCoV	HEL		0,4	232
HCoV	HEL	0,212		232
HCoV	Vero76	12,8		400
HCoV	Vero76		0,32	44
HCoV	Vero76	0,44		44

**Exemplo 37: Atividade de influenza da N4-hidroxicitidina**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Influenza A H1N1	MDCK	1,28		168
Influenza A H1N1	MDCK	1,16		136
Gripe A H7N9 (via mais alta)	MDCK	> 48		48
Gripe A H7N9 (via mais alta)	MDCK	> 44		44
Gripe A H5N1 (via mais alta)	MDCK	>96		96
Gripe A H5N1 (via mais alta)	MDCK	>88		88
Gripe A H1N1	MDCK	1,44		76
Gripe A H1N1	MDCK	1,24		68
Gripe A H3N2	MDCK	0,96		60
Gripe A H3N2	MDCK	0,88		52
Gripe A H5N1 (caminho baixo)	MDCK	1,28		48
Gripe A H5N1 (caminho baixo)	MDCK	1,28		27,6
Gripe B	MDCK	< 0,4		48
Gripe B	MDCK	< 0,4		30,4
Gripe B	MDCK	< 0,4		48
Gripe B	MDCK	< 0,4		76

**Exemplo 38: Atividade de N4-hidroxicitidina Ebola**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
EBOV	Vero	4,7		>100
EBOV	Vero		25	>320

**Exemplo 39: Atividade do N4-hidroxicitidina Norovírus**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
NV	HG23	>100	>100	>100

**Exemplo 40: Atividade de N4-hidroxicitidina Picornaviridae**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Enterovirus-71	Vero76	3,44		> 400
Enterovirus-71	Vero76	3,36		256
Enterovirus-68	RD	1,28		> 400
Enterovirus-68	RD	1,16		25,6
Poliovírus -1	Vero76	12,8		128
Poliovírus -1	Vero76	10,4		76
Vírus Coxsackie B3	Vero 76	1,44		184
Vírus Coxsackie B3	Vero 76	1,4		76

HRV-14	HeLa-Ohio	1,28		> 40
HRV-14	HeLa-Ohio	1,36		> 40
Vírus Coxsackie B3	Vero 76		2,24	56
Vírus Coxsackie B3	Vero 76	2,12		56
Enterovirus-71	Vero76		0,76	48
Enterovirus-71	Vero76	2,32		48
Enterovirus-68	RD		0,92	52
Enterovirus-68	RD	2,28		52

**Exemplo 41: Atividade de N4-hidroxicitidina Parainfluzena e RSV**

Vírus	Linagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Vírus parainfluenza 3	MA 104	212		272
Vírus parainfluenza 3	MA 104	248		264
RSV	MA 104	14		> 400
RSV	MA 104	27,6		> 400

Exemplo 42: Métodos para estudos farmacocinéticos em macacos *Cynomolgus*

[00353] Oito macacos *cynomolgus* (4 machos/4 fêmeas) foram doseados por gavagem oral com uma dose única de EIDD-1931 ou um conjugado de pró-droga, como mostrado na **Tabela 1**. Foram permitidos períodos de lavagem de uma semana entre as doses. As amostras de sangue foram coletadas após cada evento de dosagem na pré-dose e 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18 e 24 horas pós-dose.

**Tabela 1:** Desenho do estudo para avaliação farmacocinética de EIDD-1931 e 4 conjugados de pró-droga

Grp #	Composto	# Animais (M/F)	Nível de dose mmol/kg	Nível de dose (mg/Kg)	Estado de alimentação
1	EIDD-1931	4/4	0,4	100	Em jejum
2	EIDD-1931	4/4	0,4	100	Alimentado
3	EIDD-2800	4/4	0,4	180	Alimentado
4	EIDD-2801	4/4	0,4	130	Alimentado
5	EIDD-2776	4/4	0,4	175	Alimentado
6	EIDD-2898	4/4	0,4	160	Alimentado

[00354] Alíquotas de plasma foram extraídas com acetoneitrila que incluía <sup>13</sup>C<sub>5</sub> EIDD-1931 como um padrão interno. As amostras foram então submetidas a vórtice e centrifugadas em uma centrífuga Sorvall RT1 (Thermo Fisher, Waltham, MA) a 3.500 RPM por 10 minutos. O sobrenadante foi transferido para um tubo de microcentrífuga e centrifugado novamente em uma centrífuga Biofuge pico (Heraeus, Hanau, Alemanha) por 10 minutos a 13.000 rpm. O sobrenadante restante foi então transferido para um frasco de

HPLC para análise.

[00355] *Condições de LC-MS/MS para EIDD-02898.* A separação por HPLC foi realizada em um sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Uma coluna Atlantis HILIC Silica, 50 x 4,6 mm, tamanho de partícula de 5 µm (Waters Corporation, Milford, MA, USA) foi usada para a separação de EIDD-1931, EIDD-2898 e <sup>13</sup>C<sub>5</sub> EIDD-1931 (usada como padrão interno) com modo isocrático (70:30) com acetonitrila em tampão de acetato de amônio 100 mM, pH 5,0 a uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min durante 2 minutos. A análise por espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa QTrap 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA) usando ionização por eletropulverização por modo positivo (ESI) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM). Uma curva padrão de oito pontos preparada em concentrações cobertas por plasma em branco varia de 10 a 10.000 ng/mL. Amostras de controle de qualidade preparadas separadamente de 30, 500 e 5000 ng/mL no plasma em branco foram analisadas no início de cada conjunto de amostras para garantir exatidão e precisão dentro de 20%. A calibração em cada matriz mostrou linearidade com um valor de  $R^2$  de  $> 0,99$ . A análise dos dados foi realizada no Analyst Software (AB Sciex, Farmingham).

[00356] *Condições de LC-MS/MS para EIDD-02800 e EIDD-02801.* A separação por HPLC foi realizada em um sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Uma coluna Acclaim HILIC-1 Mixed Mode, tamanho de partícula de 150 x 4,6 mm, 5 µm (Thermo Fisher, Waltham, MA) foi usada para a separação de EIDD-1931, EIDD-2800, EIDD-2801 e <sup>13</sup>C<sub>5</sub> EIDD-1931 (usado como padrão interno) com modo isocrático (90:10) com acetonitrila em tampão acetato de amônio 100 mM, pH 5,0 a uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min ao longo de 5 minutos. A análise por espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa QTrap 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA) usando ionização por eletropulverização

por modo negativo (ESI) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM). Uma curva padrão de oito pontos preparada em concentrações cobertas por plasma em branco varia de 10 a 10.000 ng/mL. Amostras de controle de qualidade preparadas separadamente de 30, 500 e 5000 ng/mL no plasma em branco foram analisadas no início de cada conjunto de amostras para garantir exatidão e precisão dentro de 20%. A análise dos dados foi realizada no Analyst Software (AB Sciex, Farmingham).

#### Exemplo 43: Parâmetros Farmacocinéticos de Macacos Cynomolgus

[00357] Como pode ser visto nas Figuras 11 a 15, esses dados mostram que após administração por gavagem oral a macacos cynomolgus, o ribonucleosídeo parental é inesperadamente sequestrado, em grande parte inalterado, nos enterócitos do intestino. Isto resulta na baixa biodisponibilidade aparente do composto em macacos cynomolgus. No entanto, quando administrado por injeção i.v., o composto é amplamente distribuído. Como resultado desses estudos, parece que o EIDD-1931 apresenta baixa biodisponibilidade em macacos cynomolgus, como resultado de trânsito/liberação ineficiente das mucosas intestinais e do estômago para o sangue circulante.

[00358] A baixa biodisponibilidade de EIDD-1931 em macacos cynomolgus pode ser tratada com sucesso utilizando porções de pró-drogas quimicamente e/ou enzimaticamente cliváveis que facilitam o movimento de EIDD-1931 através da parede intestinal para o sangue circulante. Três pró-drogas, EIDD-2800, EIDD-2801 e EIDD-2898, melhoraram significativamente a biodisponibilidade se o EIDD-1931 de 4 a 8 vezes nos macacos cynomolgus, como pode ser visto nas Figuras 14 e 15.

[00359] Resultados adicionais são mostrados nas **Tabelas 2 e 3**.

**Tabela 2:** Parâmetros Farmacocinéticos de Macacos Cynomolgus Machos

Composto Doseados	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nmol/mL)	AUC <sub>0-&gt;24h</sub> (h·nmol/mL)	CL (L/h·kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	F* (%)
EIDD-1931	0,75 ± 0,28	3,31 ± 1,82	5,75 ± 1,99	70,1 ± 18,7	1,2 ± 1,2	~ 3
EIDD-2800	0,37 ± 0,14	16,3 ± 13,2	38,9 ± 7,58	9,1 ± 1,3	5,5 ± 4,2	~ 27
EIDD-2801	2 ± 0,81	8,08 ± 1,32	31,7 ± 7,82	13 ± 3,7	1,8 ± 0,91	~ 22

EIDD-2898	2,3 ± 0,96	9,1 ± 2,7	26,1 ± 5,2	16,4 ± 3,1	0,53 ± 0,16	~ 18
EIDD-2776	5 ± 1,2	0,58 ± 0,21	2,6 ± 0,65	142 ± 37,3	0,97 ± 0,21	~ 2

**Tabela 3:** Parâmetros farmacocinéticos de macacos *Cynomolgus* fêmeas

Composto Doseados	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nmol/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (h·nmol/mL)	CL (L/h*kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	F (%)
EIDD-1931	0,87 ± 0,75	3,31 ± 1,99	7,21 ± 4,21	65,7 ± 31,6	0,78 ± 0,2	~ 3
EIDD-2800	0,31 ± 0,12	8,10 ± 5,06	27,4 ± 11,5	15,9 ± 7,7	4,4 ± 1,2	~ 16
EIDD-2801	1,25 ± 0,5	12,3 ± 2,33	43,8 ± 17,0	10,3 ± 5,6	1,9 ± 1,3	~ 26
EIDD-2898	1,3 ± 0,5	15,9 ± 8,1	26,9 ± 4,8	15,9 ± 3,2	0,55 ± 0,25	~ 15
EIDD-2776	3 ± 2,4	0,69 ± 0,26	3,3 ± 2,7	158 ± 85,5	1,2 ± 0,41	~ 2

**Exemplo 44:** Métodos para estudos farmacocinéticos em furões

[00360] O EIDD-2801 e o controle do veículo foram distribuídos via gavagem oral única (P.O.). O EIDD-2801 e o controle do veículo foram distribuídos via gavagem oral (P.O.) duas vezes por dia (BID). A primeira dose foi às (-3 horas) em relação ao desafio do vírus; a segunda dose às 0 horas e depois a cada 12 horas por 3,5 dias; total de 8 doses. O veículo utilizado consistia em 1% de metilcelulose em água (p/v). Furões fêmeas de 6-8 meses de idade (*Mustela putorius furo*), adquiridos da Triple F Farms, com peso de 0,8 - 1,0 kg, foram utilizados para estudos de PK e eficácia:

Farmacocinética: total de 8 furões (2 grupos, 4 furões/grupo)

Teste de eficácia: Dosagem profilática contra A/Netherlands/602/2009 (H1N1) NL/09; 5x10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub>/animal por via intranasal - total de 12 furões (3 grupos, 4 furões/grupo)

[00361] Estudo farmacocinético: o EIDD-2801 foi administrado como uma suspensão por gavagem oral em volume total de 3,5 mL, seguido de lavagem do cateter com solução MIRACLEVET. Amostras de sangue foram coletadas da veia cava anterior. 72 horas antes da dose, foram coletados 0,5 mL de sangue de cada animal. Após a dosagem, amostras de sangue (0,3 mL) foram coletadas às 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 24 horas em tubos de Li Heparina gelados para plasma. O plasma foi preparado dentro de 1 hora após a coleta de sangue e foi armazenado por até 12 horas em gelo antes de ser transferido para o congelador a -80°C. As amostras foram analisadas por LC/MS/MS.

**Exemplo 45:** Parâmetros Farmacocinéticos de Ferrões

[00362] Parâmetros farmacocinéticos para EIDD-1931 em furões após

doses únicas de EIDD-2801.

Dose	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
mg/kg	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
4	3.5 ± 1.5	13.2 ± 4.8	8.2 ± 1.7
20	15.4 ± 1.9	73 ± 32	4.7 ± 1.3
128	100 ± 22	322 ± 43	5.1 ± 0.8
512	209 ± 106	791 ± 391	4.2 ± 0.6

Exemplo 46: Métodos para tratamento com EIDD-2801 em um modelo de furão de infecção por influenza

[00363] Uma dose de  $5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/animal de NL/09 foi distribuída por via intranasal em 0,2 ml (0,1 ml para cada nare). Os estoques de vírus foram diluídos em solução salina tamponada com fosfato (PBS). Os furões foram anestesiados com uma mistura de cetamina/dexmedetomidina antes da infecção.

[00364] **Desfechos:** febre, peso corporal, sinais clínicos (secreção nasal; níveis de atividade; dificuldade respiratória) e carga viral em lavados nasais foram avaliados diariamente. A dosagem começou 3 horas antes da infecção, seguida pela administração 1 hora após a infecção e depois a cada 12 horas até a eutanásia dos animais. Os furões foram sacrificados 3,5 dias após a infecção, 12 horas após a última dose do tratamento, o tecido do trato respiratório superior e inferior foi colhido separadamente e uma amostra de sangue foi coletada. Amostras de sangue (0,3 mL) foram coletadas, processadas e armazenadas como descrito na seção PK acima e analisadas quanto à concentração de EIDD-1931. Determinou-se a carga viral nos tecidos respiratórios inferiores.

[00365] **Dosagem:** EIDD-2801 foi administrado por via oral. O volume total de gavagem foi de 3,5 ml, seguido de lavagem dos cateteres de gavagem com 3,5 ml de MIRACLEVET.

**Tabela 4. Desenho do estudo da descoberta da eficácia do EIDD-2801 com o desafio de Influenza.**

Exp	Grp	Vírus	n	Sexo	Composto	Total dose/Dia	Nível de Dose	Dose vol.	Regime de tratamento*
1	1	IAV (H1N1)	4	F	EIDD-2801	200 mg/kg/d	100 mg/kg BID	3,5 ml/kg	p.o. (bid), -3h, +1 h, e 6 doses a cada 12 h PD; total de 8 doses
1	2	IAV (H1N1)	4	F	EIDD-2801	1.000 mg/kg/d	500 mg/kg BID	3,5 ml/kg	p.o. (bid), -3h, +1 h, e 6 doses a cada 12 h PD; total de 8 doses
1	3	simulação	4	F	Veículo	0 mg/kg/d	0 mg/kg BID	3,5 ml/kg	p.o. (bid), -3h, +1 h, e 6 doses a cada 12 h PD; total de 8 doses

Exemplo 47: Resultados do tratamento com EIDD-2801 em um modelo de furão de infecção por influenza

[00366] Os resultados do tratamento com EIDD-2801 em um modelo de furão de infecção por influenza (A/California/07/2009 (H1N1)) podem ser encontrados na Figura 16. Os títulos virais nas amostras de lavagem nasal foram bastante reduzidos com profilaxia e 12 horas após o tratamento com EIDD-2801. A febre em furões foi completamente evitada com pró-hilaxia e tratamento de 12 horas após a infecção com EIDD-2801. Mesmo o tratamento com EIDD-2801, 24 horas após a infecção, foi capaz de reduzir rapidamente os títulos virais nas amostras de lavagem nasal e também na febre. Resultados do tratamento com EIDD-2801 em um modelo de furão de infecção por influenza (A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)) podem ser encontrados na Figura 17. Os títulos virais nos lavados nasais, febre e títulos virais nos cornetos foram bastante reduzidos com o tratamento com EIDD-2801 (100 mg/kg) iniciado 12 e 24 horas após a infecção. Mesmo quando a dose de EIDD-2801 foi reduzida de 100 mg/kg para 20 mg/kg e administrada 24 horas após a infecção, os títulos virais na lavagem nasal e nos cornetos foram bastante reduzidos.

Exemplo 48: Métodos para estudos farmacocinéticos em camundongos

[00367] Os camundongos ICR (CD-1), com 7-8 semanas de idade, foram aclimados por ~ 1 semana após o recebimento. Os camundongos foram pesados para  $\pm$  1 grama no dia ou na manhã antes da dosagem para calcular os volumes de dosagem. O EIDD-2801 foi completamente dissolvido em 5 mL da solução A (PEG 400/Tween 80 (90%/10%)) com aquecimento e vórtice e

depois foi diluído com 5 mL da solução B (30% Solutol/10% DMA). Os camundongos foram doseados p.o. Havia 3 camundongos/grupo, a serem amostrados em 8 momentos diferentes: 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 8 e 24 horas. O sangue foi coletado em todos os 7 pontos no tempo. O sangue foi obtido por sangramento retro-orbital sob anestesia com isoflurano. Cada camundongo foi amostrado uma vez (300 µL) e o sangue foi transferido imediatamente para microtainers de heparina Li em água gelada. Os tubos de Li-Heparina com sangue foram invertidos suavemente 2 ou 3 vezes para misturar bem; depois colocado em um rack em água gelada até poder centrifugar ( $\leq$  1 hora). Os tubos foram centrifugados a  $\sim$  2000 xg por 10 min em uma centrífuga refrigerada para separar o plasma de RBCs. O plasma foi imediatamente transferido para tubos Eppendorf, que foram então colocados em água gelada. Todas as amostras foram congeladas em gelo seco dentro de  $\sim$  1 hora. As amostras foram armazenadas a  $-80$  °C antes da análise por LC/MS/MS.

Exemplo 49: Métodos para estudos farmacocinéticos em ratos

[00368] Ratos machos Sprague Dawley (SD), entre 225-249 g de peso, foram aclimados por pelo menos dois dias antes do experimento. No dia anterior ao experimento, os ratos foram pesados para determinar o volume de dosagem médio de EIDD-2801. Para dosagem por gavagem oral, o EIDD-2801 foi dissolvido em PEG 400 a 10%, Cremophor RH40 a 2,5% em água a 64 mg/mL e doseado a 5 mL/kg. Três ratos foram sacrificados de cada vez por asfixia com dióxido de carbono. Os tecidos e plasmas foram coletados 1, 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a dose. Um rato foi doseado com o veículo e sacrificado por asfixia 6 horas após a dose. O plasma foi coletado de cada animal cortando a aorta para coletar aproximadamente 0,3 mL de sangue total em um tubo de heparina de lítio. O sangue foi centrifugado a 2000 xg por 10 min a 5°C. O plasma foi então transferido para um tubo de microcentrífuga de 1,5 mL e armazenado a  $-80$ °C até a análise. O cérebro, baço, pulmão, rim, fígado e coração foram coletados de cada rato. Os tecidos foram congelados

rapidamente em nitrogênio líquido e armazenados a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Pedacos de 30-70 mg de tecido animal congelado foram pesados em tubos reforçados de 2 mL e os pesos foram registrados. As amostras foram homogeneizadas em acetonitrila a 70% em água que incluía  $^{13}\text{C}_5$ -marcado-EIDD-1931 e  $^{13}\text{C}_5$ -marcado-EIDD-1931-TP como padrões internos a  $4^{\circ}\text{C}$  usando um rompedor de esferas Omni (Omni International, Inc., Kennesaw, GA). Os homogenatos foram transferidos para tubos de microcentrífuga de 2 mL e centrifugados por 5 minutos a 15.000 rpm em uma centrífuga Eppendorf 5415D (Eppendorf, Hamburgo, Alemanha) para remover grandes sólidos. O sobrenadante foi então transferido para um novo tubo de microcentrífuga de 2 mL e centrifugado novamente em uma centrífuga Eppendorf 5415D por 10 minutos a 15.000 rpm para remover quaisquer sólidos remanescentes. O sobrenadante restante foi transferido para um frasco de LCMS e analisado via LCMS-MS.

[00369] Alíquotas de plasma de rato foram extraídas com acetonitrila que incluía  $^{13}\text{C}_5$ -marcado-EIDD-1931 como um padrão interno. As amostras foram clarificadas por centrifugação em uma centrífuga Eppendorf 5415D por 10 minutos a 15.000 rpm. Os sobrenadantes clarificados foram transferidos para frascos de HPLC para análise utilizando o método qualificado BAM-106.

[00370] As amostras foram mantidas a  $4^{\circ}\text{C}$  em um amostrador automático Leap Pal (CTC Analytics AG, Zwingen, Suíça). A separação por HPLC foi realizada em um sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) equipado com forno de coluna, lâmpada UV e bomba binária. Para amostras de tecido, uma coluna SeQuant ZIC-pHILIC (100 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) (Merck Millipore, Burlington, MA, USA) foi usada para a separação de EIDD-1931, EIDD-2781, EIDD-2061, ATP,  $^{13}\text{C}_5$ -marcado-EIDD-1931, e  $^{13}\text{C}_5$ -marcado-EIDD-1931-TP. A Fase Móvel A consistiu em tampão de bicarbonato de amônio 25 mM em água de qualidade HPLC pH 9,8 e a Fase Móvel B consistiu em Acetonitrila pura. Um método de HPLC

isocrático de 8,5 minutos na fase móvel A de 35% foi realizado para separar os analitos. A análise por espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa QTRAP 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, USA) usando ionização por eletropulverização por modo negativo (ESI) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM). Uma coluna Acclaim Polar Advantage II (3,0 x 50 mm, tamanho de partícula de 3 µm) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) foi usada para a análise do EIDD-2801. A fase móvel A consistiu em 100 mM de tampão de formato de amônio em água de qualidade HPLC e a fase móvel B consistiu em acetonitrila pura. Um método de gradiente foi empregado a partir de 5-100% da fase móvel B durante 3 minutos. A análise por espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa QTrap 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, USA) usando ionização por eletropulverização por modo positivo (ESI) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM). Para amostras de plasma, uma coluna SeQuant ZIC-pHILIC (100 x 4,6 mm, 5 µm) (Merck Millipore, Burlington, MA, USA) foi usada para a separação de EIDD-1931, EIDD-2801, e <sup>13</sup>C<sub>5</sub>-marcado-1931. A Fase Móvel A consistiu em tampão de bicarbonato de amônio 25 mM em água de qualidade HPLC pH 9,8 e a Fase Móvel B consistiu em Acetonitrila pura. Um método de HPLC isocrático de 4,5 minutos na fase móvel A de 35% foi realizado para separar os analitos. A análise por espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa QTRAP 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, USA) usando ionização por eletropulverização por modo negativo (ESI) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM). A análise dos dados foi realizada no Analyst Software (AB Sciex, Framingham, MA, USA).

Exemplo 50: Métodos para estudos farmacocinéticos em cães

[00371] Cães experimentalmente não ingênuos (da Marshall Biosciences) com idades entre 6,5 e 6,8 meses, pesando entre 7,1 e 7,95 kg, foram aclimados ao ambiente por pelo menos três dias antes do primeiro

evento de dosagem. Os eventos de dosagem subsequentes foram executados após um período de lavagem de 7 dias. Os cães foram pesados pelo menos uma vez antes de cada evento de dose para determinar o volume de dosagem. O EIDD-1931 foi dissolvido em solução salina estéril a 8 mg/mL para dosagem I.V.. Para dosagem oral, o EIDD-2801 foi ressuspenso em metilcelulose a 1% (v/v) em água a 6, 20 e 60 mg/mL. Para dosagem I.V., os cães foram doseados com um volume de dose de 1 mL/kg, e os cães doseados com P.O. foram doseados com um volume de dose de 5 mL/kg. Amostras de sangue coletadas de cães doseados por sonda oral foram coletadas pré-dose, 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 18 e 24 horas pós-dose. As amostras de sangue coletadas de cães doseados por via intravenosa foram coletadas pré-dose, 0,083, 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas pós-dose. Amostras de sangue foram coletadas da veia jugular e/ou cefálica em tubos de microtainer de lítio-heparina, centrifugados a 2000 xg por 10 min a 5°C, e os plasmas foram transferidos para tubos frescos e armazenados a -80°C antes do processamento para quantificação por LC-MS/MS. Aliquotas de 50 µL de plasma de cães foram extraídas com 950 µL de acetonitrila que incluía <sup>13</sup>C<sub>5</sub>-marcado-EIDD-1931 como um padrão interno. As amostras foram clarificadas por centrifugação a 20.000 xg a 4°C por 5 min. Os sobrenadantes clarificados foram transferidos para frascos de HPLC para análise. As amostras foram mantidas a 4°C em um amostrador automático Leap Pal (CTC Analytics AG, Zwingen, Suíça). A separação por HPLC foi realizada em um sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) equipado com forno de coluna, lâmpada UV e bomba binária. Uma coluna SeQuant ZIC-pHILIC (100 x 4,6 mm, 5 µm) (Merck Millipore, Burlington, MA, USA) foi usada para a separação de EIDD-1931, EIDD-2801, e <sup>13</sup>C<sub>5</sub>-marcado-EIDD-1931. A Fase Móvel A consistiu em tampão de Bicarbonato de Amônio 25 mM em Água de qualidade HPLC pH 9,8 e a Fase Móvel B consistiu em Acetonitrila pura. Um método de HPLC isocrático de 4 minutos

na fase móvel A de 35% foi realizado para separar os analitos. A análise por espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa QTRAP 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, USA) usando ionização por eletropulverização por modo negativo (ESI) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM). A análise dos dados foi realizada no Analyst Software (AB Sciex, Farmingham, MA, USA). Os parâmetros de PK são calculados usando a ferramenta de análise não compartimental Phoenix WinNonLin 6.4 (Build 6.4.0.768) (Certara, Princeton, NJ, USA). A biodisponibilidade do EIDD-2801 é calculada comparando a exposição (AUC-inf) do EIDD-1931 após a administração oral do EIDD-2801 com a exposição de EIDD-1931 após a administração intravenosa de EIDD-1931, utilizando a fórmula abaixo.

$$\text{Biodisponibilidade Oral} = \frac{\text{Dose}_{I.V.}}{\text{Dose}_{P.O.}} \times \frac{\text{AUC}_{P.O.}}{\text{AUC}_{I.V.}}$$

### Exemplo 51: Estabilidade do microsossoma no plasma e no fígado para EIDD-2800, 2801 e 2898

Substrato	Espécie	Plasmat1/2 (min.)	Microsossomos Fígado t1/2 (min.)
EIDD-2800	Camundongo	1	<1
	Macaco	2	2
	Humana	1	1
EIDD-2801	Camundongo	1	2
	Rato	1	5
	Cão	192	1
	Macaco	24	1
	Humana	63	73
EIDD-2898	Camundongo	144	6
	Macaco	138	13
	Humana	198	14

### Exemplo 52: Parâmetros farmacocinéticos de camundongos

[00372] Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos para EIDD-1931 e EIDD-2898 em camundongos após doses únicas de EIDD-2898.

EIDD-2989 Dose	Analito	t <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
mg/kg		(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
15	1931	0.25	11	10.2	2.9
	2898	0.08	23.1	8.23	0.34
225	1931	0.5	69.3	83.4	4.2
	2989	0.5	7.61	9.57	3.1
750	1931	0.5	71.3	228.9	5.2
	2989	0.25	7.3	21.9	6.7

Exemplo 53: Parâmetros farmacocinéticos de camundongos

[00373] Parâmetros farmacocinéticos do tecido para EIDD-1931 e EIDD-2061 (EIDD-1931-5'-trifosfato) em camundongos após doses únicas de EIDD-2898.

EIDD-2898 Dose	Analito	Baço		Cérebro		Pulmão	
		AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>
mg/kg		(h·nmol/g)	(nmol/g)	(h·nmol/g)	(nmol/g)	(h·nmol/g)	(nmol/g)
225	1931	536.4	285.1	202.4	12.6	113.4	76.7
	2061	110.8	9.9	63.1	3.5	35.0	2.5
750	1931	1420.8	373.1	107.9	18.8	386.9	82.4
	2061	257.0	24.7	64.1	5.5	120.2	10.9

Exemplo 54: Parâmetros farmacocinéticos de camundongos

[00374] Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos para EIDD-1931 em camundongos após uma dose única de EIDD-2800 (180 mg/kg). Nenhum EIDD-2800 (pai) foi observado em nenhum momento.

Analito	t <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
	(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
<b>EIDD-1931</b>	<b>0.5</b>	<b>11.4</b>	<b>42.5</b>	<b>1.86</b>

Exemplo 55: Parâmetros farmacocinéticos de cães

[00375] Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos para EIDD-1931 em cães após uma dose única de EIDD-2800 (140 mg/kg). Nenhum EIDD-2800 (pai) foi observado em nenhum momento.

Analito	t <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
	(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
<b>EIDD-1931</b>	<b>1.4 ± 0.5</b>	<b>112.8 ± 21.1</b>	<b>497.7 ± 40.4</b>	<b>4.8 ± 1</b>

Exemplo 56: Protocolo para avaliação de EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção intranasal por VEEV

[00376] Camundongos fêmeas CD-1 com 7-8 semanas de idade foram usadas para este estudo. A cepa de VEEV de burro de Trinidad foi originalmente obtida no Centers for Disease Control e foi adicionalmente passada uma vez nas células Vero para expandir o vírus e foi titulada por um ensaio em placa. O inóculo residual usado para o experimento foi titulado novamente após o desafio para confirmar a dose administrada. Os

camundongos foram divididos aleatoriamente em grupos de 10 animais. O desafio do vírus consistiu na aplicação intranasal de ~ 100 pfu de vírus, correspondente a ~ 100 LD<sub>50</sub>, em volume de 25µl de PBS dividido em duas narinas e administrado sob anestesia com cetamina-xilazina. O EIDD-2801 foi administrado por PO por alimentação por gavagem, duas vezes ao dia durante 6 dias. O primeiro tratamento foi administrado 6 h após o desafio do vírus e um tratamento de acompanhamento foi dado a cada 12 horas (BID), iniciando 12 horas após a infecção (total de 13 doses, 6 dias de tratamento). O vírus da inoculação foi titulado novamente após o desafio para confirmar a dose.

[00377] Os animais foram doseados por gavagem usando uma agulha de gavagem esterilizada. Os títulos de vírus no soro e no cérebro foram testados usando um ensaio de placa de sobreposição dupla padrão, onde foram inoculados volumes de 0,1 ml de diluições em série de soro ou homogenato de cérebro em células Vero cultivadas em placas de 6 poços. As placas foram contadas ~ 48 horas após a inoculação e os títulos calculados com base em mL de soro ou grama do cérebro. O limite de detecção deste ensaio foi de 100 placas por mL ou por grama. A sobrevivência dos animais foi analisada usando um teste de Log-rank (Mantel-Cox), um teste de Logrank para tendência e teste de Gehan-Breslow-Wilcox para comparações de grupos (todos parte do Prism 6, GraphPad Software, Inc.).

Exemplo 57: Resultados da dosagem de EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção intranasal por VEEV

[00378] Os camundongos infectados com VEEV intranasal foram tratados com quatro níveis de dose diferentes de EIDD-2801. O efeito do tratamento na sobrevivência pode ser encontrado na Figura 18.

Exemplo 58: Protocolo para tempo de avaliação de tratamento de EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção intranasal por VEEV

[00379] Camundongos fêmeas ICR com 7-8 semanas de idade foram

usadas para este estudo. A cepa de VEEV de burro de Trinidad foi passada uma vez nas células Vero para expandir o vírus e foi titulada por um ensaio de placa. O inóculo residual usado para o experimento foi titulado novamente após o desafio para confirmar a dose administrada. Os camundongos foram divididos aleatoriamente em grupos de 10 animais. O desafio do vírus consistiu na aplicação intranasal de ~ 100 pfu de vírus, correspondente a ~ 100 LD<sub>50</sub>, em volume de 25µl de PBS dividido em duas narinas e administrado sob anestesia com cetamina-xilazina. O EIDD-2801 foi administrado por PO por alimentação por gavagem. Os tratamentos foram iniciados 6, 24, 48 ou 72 horas após a infecção e foram continuados duas vezes por dia (a cada 12 horas; BID) por 6 dias, independentemente da hora de início. O grupo de controle do veículo (Grupo 6) foi tratado da mesma maneira apenas com o veículo (PEG-400 a 10%, Cremophor RH 40 a 2,5% em água). Os títulos de vírus no soro e no cérebro foram testados usando um ensaio de placa de sobreposição dupla padrão, onde foram inoculados volumes de 0,1 ml de diluições em série de soro ou homogenato de cérebro em células Vero cultivadas em placas de 6 poços. As placas foram contadas ~ 48 horas após a inoculação e os títulos calculados com base em mL de soro ou grama do cérebro. O limite de detecção deste ensaio foi de 100 placas por mL ou por grama. A sobrevivência dos animais foi analisada usando um teste Log-rank (Mantel-Cox) para comparação dos grupos (Prism 6, GraphPad Software, Inc.).

Exemplo 59: Resultados do tempo de dosagem de tratamento com EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção intranasal por VEEV

[00380] Os camundongos infectados com VEEV intranasal foram tratados com EIDD-2801 (600 mg/kg). O efeito do atraso no início do tratamento na sobrevivência pode ser encontrado na Figura 19.

Exemplo 60: Protocolo para avaliação do tratamento profilático EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção por SARS

[00381] Camundongos C57BL/6J de 20 semanas de idade, fêmeas e machos, foram utilizados após um período de aclimatação de cinco dias ou mais em BSL3. Para cada sexo, os animais foram divididos aleatoriamente em grupos de tratamento e marcados individualmente com furos na orelha. O estoque de vírus utilizado para esses estudos foi derivado do clone infeccioso da cepa SARS-CoV MA15 (MA15) adaptada ao camundongo. Após eletroporação de células Vero E6 com RNA genômico viral de SARS MA15, o sobrenadante foi colhido quando a monocamada exibiu > 80% de CPE. O material resultante foi passado duas vezes em células Vero E6 para gerar um material de trabalho com um título de  $6,3 \times 10^7$  pfu/ml.

[00382] O lóbulo do pulmão esquerdo grande de cada camundongo foi colhido em um tubo de tampa de rosca de 2 ml contendo esferas de vidro e 1 ml de PBS. Esta amostra foi congelada a  $-80^{\circ}\text{C}$  até o ensaio da placa ser realizado. 24 h antes da realização do ensaio da placa, foram semeadas placas de 6 poços de células Vero E6 a 500.000 células/poço/2 ml. As células foram incubadas a  $37^{\circ}\text{C}$  em 5% de  $\text{CO}_2$  por 24h. No dia do ensaio, os pulmões foram homogeneizados usando um Roche Magnalyzer, os homogenatos pulmonares foram clarificados por centrifugação a  $> 10.000 \text{ xg}$ , diluídos em série em PBS, adicionados às monocamadas de células Vero E6 e incubados a  $37^{\circ}\text{C}$  com 5% de  $\text{CO}_2$  por 1 hora após o qual as células foram cobertas com meio contendo agarose a 0,8%. Dois dias depois, as monocamadas foram coradas com uma mancha de viabilidade vermelha neutra para ajudar na visualização da placa. Os números de placas por vírus diluído foram enumerados para gerar as unidades formadoras de placas por lóbulo pulmonar (pfu/lóbulo).

[00383] Números equivalentes de SPF C57BL/6J macho e fêmea de 20 a 25 semanas (Stock 000664 Jackson Labs) foram usados para esses estudos. Os camundongos foram aleatoriamente designados para cada grupo de tratamento. Os grupos a serem infectados com SARS-CoV eram compostos

por 10 camundongos (5 machos/5 fêmeas). Para controlar os efeitos potenciais associados à dosagem oral no peso ou na função pulmonar do animal, bem como o efeito do composto testado, também serão incluídos dois grupos infectados "simulados" menores (n = 6, 3 machos e 3 fêmeas cada). O EIDD-2801 ou controle do veículo foram distribuídos via gavagem oral (PO) duas vezes por dia (BID). A primeira dose foi iniciada às -2 horas em relação ao desafio do vírus; a segunda dose foi às 12 hpi e depois a cada 12 horas por 5 dias; total de 10 doses. Os camundongos foram anestesiados com uma mistura de cetamina/xilazina antes da infecção intranasal com uma dose de  $1 \times 10^4$  unidades formadoras de placas (PFU) da cepa SARS-CoV MA15 em 0,05 ml diluídas em PBS no tempo 0 hpi. Todos os camundongos foram pesados diariamente, e um subconjunto de camundongos foi analisado por pletismografia de corpo inteiro (4 camundongos, 2 machos e 2 fêmeas por grupo de tratamento) para determinar a função pulmonar diariamente por 5 dias após a infecção. Após o sacrifício no dia 5 após a infecção, os pulmões foram avaliados quanto à pontuação da hemorragia pulmonar. O tecido foi então removido para obtenção de título e patologia do vírus no pulmão. O lóbulo esquerdo grande foi colhido para a titulação do vírus no pulmão e o lóbulo inferior direito foi coletado para patologia. *Pletismografia de corpo inteiro*: A função pulmonar foi monitorada uma vez ao dia por pletismografia de corpo inteiro (Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.). Os camundongos destinados a esta análise foram escolhidos antes da infecção. Resumidamente, após um tempo de aclimação de 30 minutos no pletismógrafo, os dados para 11 parâmetros foram registrados a cada 2 segundos por 5 minutos.

[00384] *Análise estatística*: Todas as análises estatísticas foram realizadas no Graphpad Prism 7. A significância estatística para cada desfecho foi determinada com testes estatísticos específicos. Para cada teste, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Para porcentagem de peso inicial e pletismografia de corpo inteiro, realizamos um teste ANOVA

bidirecional e de comparação múltipla de Dunnet. Para hemorragia pulmonar e título de pulmão viral, realizamos uma ANOVA unidirecional com um teste de comparação múltipla de Kruskall-Wallace.

Exemplo 61: Resultados da dosagem profilática com EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção por SARS

[00385] Os camundongos infectados com SARS foram tratados profilaticamente com EIDD-2801. O efeito do tratamento nos títulos virais do pulmão pode ser encontrado na Figura 20.

Exemplo 62: Protocolo para avaliação do tempo de tratamento com EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção por SARS

[00386] Camundongos C57BL/6J de 25 a 29 semanas de idade, fêmeas e machos, foram utilizados após um período de aclimação de cinco dias ou mais em BSL3. Para cada sexo, os animais foram divididos aleatoriamente em grupos de tratamento e marcados individualmente com furos na orelha. O estoque de vírus utilizado para esses estudos foi derivado do clone infeccioso da cepa SARS-CoV MA15 (MA15) adaptada ao camundongo que foi gerada no laboratório do Baric. Após eletroporação de células Vero E6 com RNA genômico viral de SARS MA15, o sobrenadante foi colhido quando a monocamada exibiu > 80% de CPE. O material resultante foi passado duas vezes em células Vero E6 para gerar um material de trabalho com um título de  $6,3 \times 10^7$  pfu/ml. O lóbulo inferior direito do pulmão de cada camundongo foi colhido em um tubo de tampa de rosca de 2 ml contendo esferas de vidro e 1 ml de PBS. Esta amostra foi congelada a  $-80^{\circ}\text{C}$  até o ensaio da placa ser realizado. 24 h antes da realização do ensaio da placa, foram semeadas placas de 6 poços de células Vero E6 a 500.000 células/poço/2 ml. As células foram incubadas a  $37^{\circ}\text{C}$  em 5% de  $\text{CO}_2$  por 24h. No dia do ensaio, os pulmões foram homogeneizados usando um Roche Magnalyzer, os homogenatos pulmonares foram clarificados por centrifugação a  $> 10.000 \text{ xg}$ , diluídos em série em PBS, adicionados às monocamadas de células Vero E6 e incubados a

37°C com 5% de CO<sub>2</sub> por 1 hora após o qual as células foram cobertas com meio contendo agarose a 0,8%. Dois dias depois, as monocamadas foram coradas com uma mancha de viabilidade vermelha neutra para ajudar na visualização da placa. Os números de placas por vírus diluído foram enumerados para gerar as unidades formadoras de placas por lóbulo pulmonar (pfu/lóbulo). Números equivalentes de SPF C57BL/6J macho e fêmea de 25 a 29 semanas de idade foram usados para esses estudos. Os camundongos foram aleatoriamente designados para cada grupo de tratamento. Os grupos a serem infectados com SARS-CoV eram compostos por 10 camundongos (5 machos/5 fêmeas). O EIDD-2801 ou controle do veículo foram distribuídos via gavagem oral (PO) duas vezes por dia (BID). Iniciamos a dosagem às -2h, +12h, +24h ou +48h em relação ao desafio do vírus. Os camundongos foram anestesiados com uma mistura de cetamina/xilazina antes da infecção intranasal com uma dose de  $1 \times 10^4$  unidades formadoras de placas (PFU) da cepa SARS-CoV MA15 em 0,05 ml diluídas em PBS no tempo 0 hpi. Todos os camundongos foram pesados diariamente, e um subconjunto de camundongos foi analisado por pletismografia de corpo inteiro (4 fêmeas por grupo de tratamento) diariamente para determinar a função pulmonar. Após o sacrifício a 5dpi, os pulmões foram avaliados quanto à pontuação de hemorragia pulmonar. O tecido foi então removido para obtenção de título e patologia do vírus no pulmão. O lóbulo esquerdo grande foi colhido para patologia e o lóbulo inferior esquerdo foi colhido para título de vírus. A função pulmonar foi monitorada uma vez ao dia por pletismografia de corpo inteiro (Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.). Os camundongos destinados a esta análise foram escolhidos antes da infecção. Resumidamente, após um tempo de aclimatação de 30 minutos no pletismógrafo, os dados para 11 parâmetros foram registrados a cada 2 segundos por 5 minutos. Todas as análises estatísticas dos dados foram realizadas no Graphpad Prism 7. A significância estatística para cada desfecho foi determinada com testes

estatísticos específicos. Para cada teste, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Para porcentagem de peso inicial e pletismografia de corpo inteiro, realizamos um teste ANOVA bidirecional e de comparação múltipla de Dunnet. Para hemorragia pulmonar e título de pulmão viral, realizamos uma ANOVA unidirecional com um teste de comparação múltipla de Kruskal-Wallis.

Exemplo 63: Resultados da dosagem terapêutica com EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção por SARS

[00387] Os camundongos infectados com SARS foram tratados com EIDD-2801. O efeito do tratamento sobre as pontuações de hemorragia pulmonar e os títulos virais pulmonares pode ser encontrado nas Figuras 21 e 22, respectivamente.

Exemplo 64: Protocolo para avaliar o tratamento terapêutico EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção por MERS

[00388] Camundongos C57BL/6J 288/330 DPP4, fêmeas e machos, com 10 a 11 semanas de idade, criados e cultivados pelo Baric Laboratory foram utilizados após um período de aclimação de cinco dias ou mais em BSL3. Para cada sexo, os animais foram divididos aleatoriamente em grupos de tratamento e marcados individualmente com furos na orelha. O estoque de vírus utilizado para esses estudos foi derivado de um isolado purificado em placa da cepa MERS-CoV p35C4 (MERS) adaptada ao camundongo que foi gerada no laboratório Baric. Após a purificação da placa, o vírus foi passado duas vezes nas células Vero CC81. O título de estoque resultante foi de  $1,1 \times 10^8$  pfu/ml. O lóbulo inferior direito do pulmão de cada camundongo foi colhido em um tubo de tampa de rosca de 2 ml contendo esferas de vidro e 1 ml de PBS. Esta amostra foi congelada a  $-80^\circ\text{C}$  até o ensaio da placa ser realizado. 24 horas antes da realização do ensaio da placa, foram semeadas placas de 6 poços de células Vero CC81 a 500.000 células/poço/2 ml. As células foram incubadas a  $37^\circ\text{C}$  em 5% de  $\text{CO}_2$  por 24h. No dia do ensaio, os

pulmões foram homogeneizados usando um Roche Magnalyzer, os homogenatos pulmonares foram clarificados por centrifugação a  $> 10.000$  xg, diluídos em série em PBS, adicionados às monocamadas de células Vero CC81 e incubados a  $37^{\circ}\text{C}$  com 5% de  $\text{CO}_2$  por 1 h após o qual as células foram cobertas com meio contendo agarose a 0,8%. Três dias depois, as monocamadas foram coradas com uma mancha de viabilidade vermelha neutra para ajudar na visualização da placa. Os números de placas por vírus diluído foram enumerados para gerar as unidades formadoras de placas por lóbulo pulmonar (pfu/lóbulo). Números equivalentes de camundongos C57BL/6J 288/330 DPP4 com 10 a 11 semanas de idade foram aleatoriamente designados para cada grupo de tratamento para esses estudos. Cada grupo foi composto por 10 camundongos (5 machos/5 fêmeas). O EIDD-2801 ou o controle do veículo foi distribuído via gavagem oral (PO) duas vezes por dia (BID), começando às -2 h e depois a cada 12 h posteriormente. Os camundongos foram anestesiados com uma mistura de cetamina/xilazina antes da infecção intranasal com uma dose de  $5 \times 10^4$  unidades formadoras de placas (PFU) da cepa MERS em 0,05 ml diluídas em PBS no tempo 0 hpi. Todos os camundongos foram pesados diariamente, e um subconjunto de camundongos foi analisado por pletismografia de corpo inteiro (4 fêmeas por grupo de tratamento) diariamente para determinar a função pulmonar. Após o sacrifício a 5dpi, os pulmões foram avaliados quanto à pontuação de hemorragia pulmonar. O tecido foi então removido para obtenção de título e patologia do vírus no pulmão. O lóbulo esquerdo grande foi colhido para patologia e o lóbulo inferior esquerdo foi colhido para título de vírus. A função pulmonar foi monitorada uma vez ao dia por pletismografia de corpo inteiro (Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.). Os camundongos destinados a esta análise foram escolhidos antes da infecção. Resumidamente, após um tempo de aclimatação de 30 minutos no pletismógrafo, os dados para 11 parâmetros foram registrados a cada 2

segundos por 5 minutos.

[00389] Todas as análises estatísticas dos dados foram realizadas no Graphpad Prism 7. A significância estatística para cada desfecho foi determinada com testes estatísticos específicos. Para cada teste, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Para porcentagem de peso inicial e pletismografia de corpo inteiro, realizamos um teste ANOVA bidirecional e de comparação múltipla de Dunnet. Para hemorragia pulmonar, realizamos uma ANOVA unidirecional com um teste de comparação múltipla de Kruskal-Wallis.

Exemplo 65: Resultados da dosagem terapêutica com EIDD-2801 em um modelo de camundongo com infecção por MERS

[00390] Os camundongos infectados com MERS foram tratados com EIDD-2801. O efeito do tratamento sobre as pontuações de hemorragia pulmonar pode ser encontrado nas Figuras 23.

Exemplo 66: Método para avaliar a captação celular e o metabolismo de EIDD-2801 em células Vero

[00391] Três placas de 24 poços foram plaqueadas com células vero primárias a uma densidade de semeadura de  $0,350 \times 10^6$ /mL de células viáveis por poço. As placas foram incubadas a  $37^\circ/5\%$  de  $CO_2$  durante a noite para permitir a adesão das células. Foi preparada uma solução de 40 mM de EIDD-2801 em DMSO 100%. A partir da solução-mãe de 40 mM, uma solução de 20  $\mu$ M de EIDD-2801 foi preparada em 25 ml de meio DMEM completo. Para placas de tratamento composto, o meio foi aspirado e 1,0 mL de EIDD-2801 20  $\mu$ M em meio DMEM completo foi adicionado aos poços apropriados. Uma placa de células separada foi preparada sem adição de composto. As placas foram incubadas a  $37^\circ/5\%$  de  $CO_2$  para os seguintes momentos: 1, 2, 3, 4, 6, 16 e 24 horas. A placa não tratada foi amostrada às 0 horas. Após a incubação nos momentos desejados, as células foram lavadas 2X com 1,0 mL de DPBS. As células foram extraídas adicionando 500  $\mu$ l de

70% de acetonitrila/30% de água com o padrão interno a cada poço tratado com EIDD-2801. A placa em branco não tratada foi extraída com 500 ul de acetonitrila a 70%/água a 30% por poço. As amostras foram pipetadas para cima e para baixo várias vezes. As amostras foram transferidas para tubos de microcentrífuga marcados. As amostras foram centrifugadas a 16.000 rpm por 10 minutos a 4°C. 300 ul de sobrenadante foram transferidos para frascos de HPLC marcados e as amostras foram armazenadas a -80°C ou submetidas ao grupo BCDMPK para análise por LC-MS/MS.

Exemplo 67: Resultados para a captação celular e metabolismo de EIDD-2801 em células Vero

Analito	$C_{max}$	$t_{max}$	$AUC_{0 \rightarrow t}$
Analito	( $\mu\text{mol}/\text{M}$ Células)	(h)	( $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{M}$ Células)
<b>EIDD-1931 (Nuc)</b>	<b>13.5</b>	<b>24</b>	<b>228.6</b>
<b>EIDD-2061 (TP)</b>	<b>872.0</b>	<b>16</b>	<b>13850</b>
<b>EIDD-2801</b> (Parental)	<b>121.2</b>	<b>3</b>	<b>1724</b>

Exemplo 68: Método para avaliar a captação celular e o metabolismo de EIDD-2801 em células Huh-7

[00392] Quatro placas de 24 poços foram plaqueadas com células Huh-7 a uma densidade de semeadura de  $0,35 \times 10^6/\text{mL}$  L de células viáveis por poço. As placas foram incubadas a 37°/5% de  $\text{CO}_2$  durante a noite para permitir a adesão das células. Uma solução de estoque de 40 mM de EIDD-2801 foi preparada em 100% de DMSO. A partir da solução de 40 mM, uma solução de 20  $\mu\text{M}$  de EIDD-2801 em 25 ml de meio DMEM completo foi preparada pipetando 12,5  $\mu\text{L}$  de EIDD-2801 para o meio. Para placas de tratamento composto, o meio foi aspirado e 1,0 mL de solução de EIDD-2801 20  $\mu\text{M}$  em meio DMEM completo foi adicionado aos poços apropriados. Uma placa de células separada não tinha composto adicionado e foi aspirada e substituída por meio sem composto. As placas foram incubadas a 37 °/5% de  $\text{CO}_2$  para os seguintes momentos: 1, 2, 3, 4, 6, 16 e 24 horas. Uma placa não tratada foi de 0 hora de amostra. Após a incubação nos momentos desejados, as células foram lavadas 2X com 1,0 mL de DPBS. As células foram

extraídas adicionando 500 ul de 70% de Acetonitrila/30% de água com o padrão interno a cada poço tratado com EIDD-2801. A placa em branco não tratada foi extraída com 500 ul de Acetonitrila a 70%/água a 30% por poço sem um padrão interno. As amostras foram pipetadas para cima e para baixo várias vezes. As amostras foram transferidas para tubos de microcentrífuga marcados. As amostras foram centrifugadas a 16.000 rpm por 10 minutos a 4°C. Transferiram-se 350 ul de sobrenadante para tubos marcados de 5 mL ou, se as amostras não estavam sendo secas, colocar em frascos de HPLC marcados. As amostras foram armazenadas a -80°C ou submetidas ao grupo BCDMPK para análise por LC-MS/MS.

Exemplo 69: Resultados para a captação celular e metabolismo de EIDD-2801 em células Huh-7

Analito	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>max</sub></b>	<b>AUC<sub>0-&gt;t</sub></b>
Analito	<b>(pmol/M Células)</b>	<b>(h)</b>	<b>(pmol·h/M Células)</b>
<b>EIDD-1931 (Nuc)</b>	<b>29.0</b>	<b>24</b>	<b>449.2</b>
<b>EIDD-2061 (TP)</b>	<b>1113.3</b>	<b>24</b>	<b>14640</b>
<b>EIDD-2801 (Parental)</b>	<b>77.5</b>	<b>2</b>	<b>1025</b>

Exemplo 70: Método para avaliar a captação celular e o metabolismo de EIDD-2801 em células HepG2

[00393] Três placas de 24 poços foram plaqueadas com células vero primárias a uma densidade de semeadura de  $0,350 \times 10^6$ /mL de células viáveis por poço. As placas foram incubadas a 37°/5% de CO<sub>2</sub> durante a noite para permitir a adesão das células. Foi preparada uma solução de estoque de 40 mM de EIDD-2801 em DMSO 100%. A partir da solução de 40 mM, uma solução de 20 µM de EIDD-2801 foi preparada em 25 ml de meio RPMI completo. Para placas de tratamento composto, o meio foi aspirado e 1,0 mL de EIDD-2801 20 µM em meio RPMI completo foi adicionado aos poços apropriados. Uma placa de células separada foi preparada sem adição de composto. As placas foram incubadas a 37°/5% de CO<sub>2</sub> para os seguintes momentos: 1, 2, 3, 4, 6, 16 e 24 horas. A placa não tratada foi amostrada às 0

horas. Após a incubação nos momentos desejados, as células foram lavadas 2X com 1,0 mL de DPBS. As células foram extraídas adicionando 500 ul de 70% de acetonitrila/30% de água com o padrão interno a cada poço tratado com EIDD-2801. A placa em branco não tratada foi extraída com 500 ul de acetonitrila a 70%/água a 30% por poço. As amostras foram pipetadas para cima e para baixo várias vezes. As amostras foram transferidas para tubos de microcentrífuga marcados. As amostras foram centrifugadas a 16.000 rpm por 10 minutos a 4°C. 300 ul de sobrenadante foram transferidos para frascos de HPLC marcados e as amostras foram armazenadas a -80°C ou submetidas ao grupo BCDMPK para análise por LC-MS/MS.

Exemplo 71: Resultados para a captação celular e metabolismo de EIDD-2801 em células HepG2

Analito	<b>C<sub>max</sub></b> ( <b>pmol/M</b> Células)	<b>t<sub>max</sub></b> ( <b>h</b> )	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> ( <b>pmol·h/M</b> Células)
<b>EIDD-1931 (Nuc)</b>	<b>13.4</b>	<b>16</b>	<b>249.8</b>
<b>EIDD-2061 (TP)</b>	<b>470.3</b>	<b>16</b>	<b>299.8</b>
<b>EIDD-2801</b> (Parental)	<b>18.9</b>	<b>3</b>	<b>360.3</b>

Exemplo 72: Método para avaliar a captação celular e o metabolismo de EIDD-2801 em células CEM

[00394] Três placas de 24 poços foram plaqueadas com células vero primárias a uma densidade de semeadura de  $2 \times 10^6$ /mL de células viáveis por poço. As placas foram incubadas a 37°/5% de CO<sub>2</sub> durante a noite para permitir a adesão das células. Foi preparada uma solução de estoque de 40 mM de EIDD-2801 em DMSO 100%. A partir da solução de 40 mM, uma solução de 40 µM de EIDD-2801 foi preparada em 25 ml de meio RPMI completo. Para placas de tratamento composto, o meio foi aspirado e 1,0 mL de EIDD-2801 40 µM em meio RPMI completo foi adicionado aos poços apropriados. Uma placa de células separada foi preparada sem adição de composto. As placas foram incubadas a 37°/5% de CO<sub>2</sub> para os seguintes momentos: 1, 2, 3, 4, 6, 16 e 24 horas. A placa não tratada foi amostrada às 0 horas. Após a incubação nos momentos desejados, as células foram lavadas

2X com 1,0 mL de DPBS. As células foram extraídas adicionando 500 ul de 70% de acetonitrila/30% de água com o padrão interno a cada poço tratado com EIDD-2801. A placa em branco não tratada foi extraída com 500 ul de acetonitrila a 70%/água a 30% por poço. As amostras foram pipetadas para cima e para baixo várias vezes. As amostras foram transferidas para tubos de microcentrífuga marcados. As amostras foram centrifugadas a 16.000 rpm por 10 minutos a 4°C. 300 ul de sobrenadante foram transferidos para frascos de HPLC marcados e as amostras foram armazenadas a -80°C ou submetidas ao grupo BCDMPK para análise por LC-MS/MS.

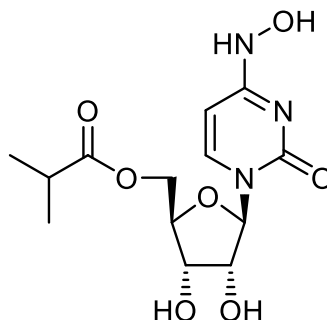
Exemplo 73: Resultados para a captação celular e metabolismo de EIDD-2801 em células CEM

Análito	<b>C<sub>max</sub></b> ( <b>pmol/M</b> Células)	<b>t<sub>max</sub></b> ( <b>h</b> )	<b>AUC<sub>0-&gt;t</sub></b> ( <b>pmol·h/M</b> Células)
<b>EIDD-1931 (Nuc)</b>	<b>0.3</b>	<b>3</b>	<b>5.8</b>
<b>EIDD-2061 (TP)</b>	<b>171.3</b>	<b>24</b>	<b>2355</b>
<b>EIDD-2801</b> (Parental)	<b>5.4</b>	<b>4</b>	<b>85.3</b>

[00395] Será evidente para os versados na técnica que podem ser feitas várias modificações e variações na presente matéria sem se afastar do escopo ou espírito da divulgação. Outras modalidades da invenção serão evidentes para aqueles versados na técnica a partir da consideração do relatório descritivo e prática da invenção aqui divulgada. Pretende-se que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados apenas exemplificativos, com um verdadeiro escopo e o espírito da divulgação sendo indicado pelas seguintes reivindicações.

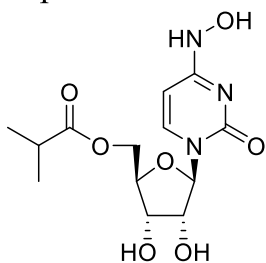
REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto representado pela fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de uma composição para tratar um coronavírus, vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya, vírus Ross River, vírus ortomixoviridae, vírus paramyxoviridae, vírus RSV, vírus influenza A, vírus influenza B, vírus filoviridae ou infecção pelo vírus Ebola em um paciente em necessidade do mesmo.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula:



3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por coronavírus.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por coronavírus humano, coronavírus SARS ou coronavírus MERS.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado

pelo fato da a composição ser para tratamento de uma infecção por coronavírus humano.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por coronavírus SARS.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato da composição ser para o tratamento de um vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya, vírus Ross River, vírus ortomixoviridae, vírus paramyxoviridae, vírus RSV, vírus influenza A, vírus influenza B, vírus filoviridae ou infecção pelo vírus Ebola.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus RSV.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus influenza A ou vírus influenza B.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato da composição ser para tratamento de um vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya ou infecção pelo vírus Ross River.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção pelo vírus Ebola.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus ortomixoviridae .

13. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus filoviridae.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus paramyxoviridae.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o paciente em necessidade é humano.

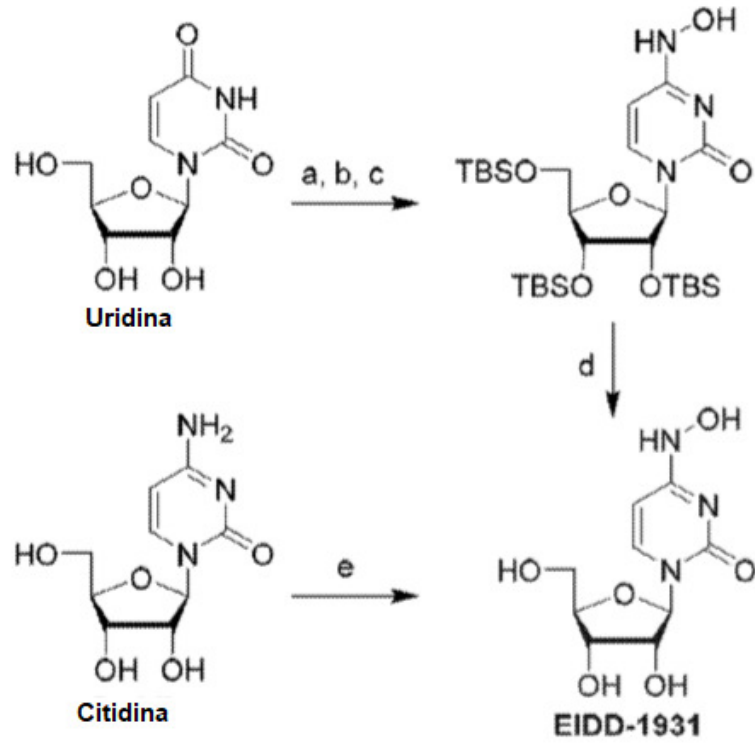


FIG. 1

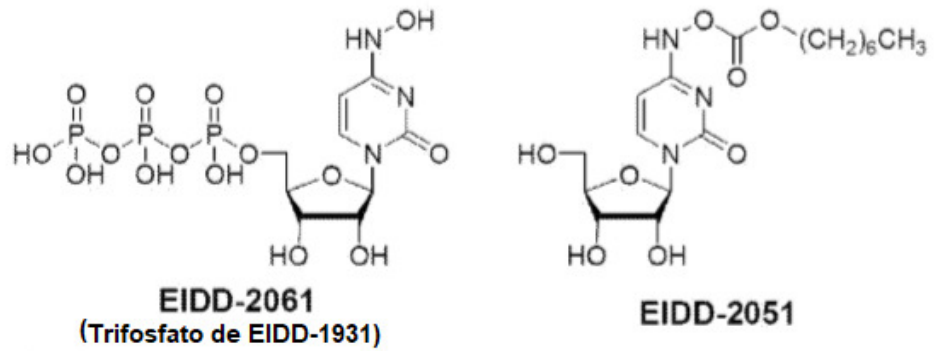
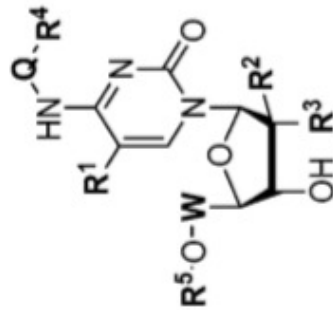


FIG. 2

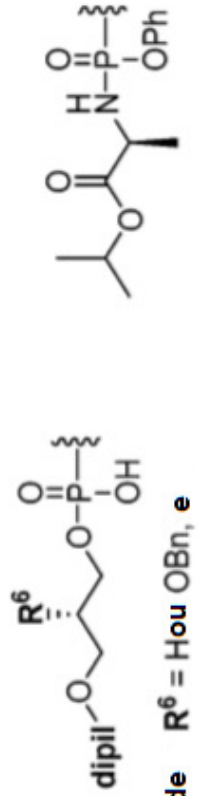
**W** = CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub>  
**Q** = O, NH  
**R<sup>1</sup>** = H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SMe, D, alquil, alquênil, alênil, alquínil  
**R<sup>2</sup>** = H, OH, CH<sub>3</sub>, alquil, alquênil, alênil, alquínil  
**R<sup>3</sup>** = OH, H, F, Cl  
**R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** = H,



fosfolipideo

fosforamidato,

cicloSal fosfotriéster



onde **R<sup>6</sup>** = Hou OBn, e  
 lipideo = *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> a C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>

FIG. 3

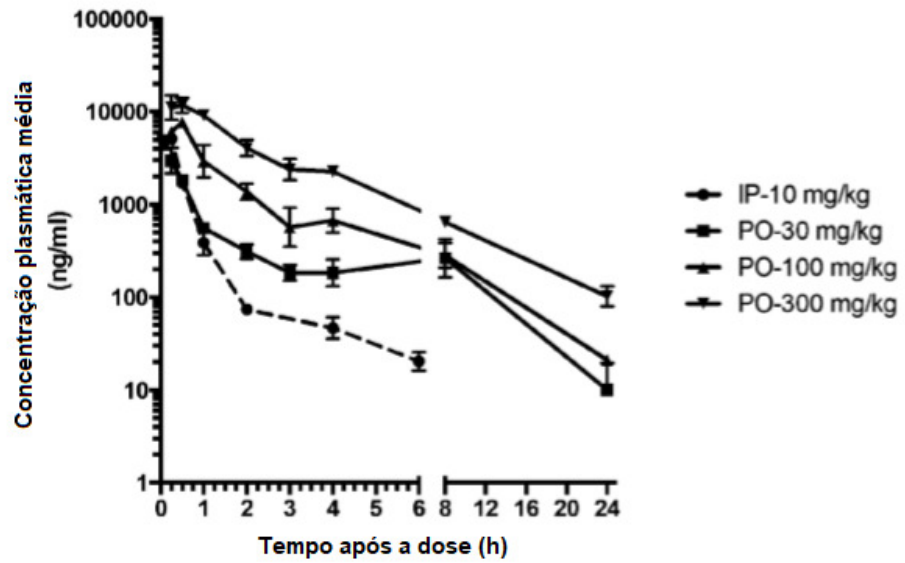


FIG. 4

Acúmulo de nucleosídeo em órgãos de camundongo após dosagem de 300 mg/kg P.O. com EIDD-01931

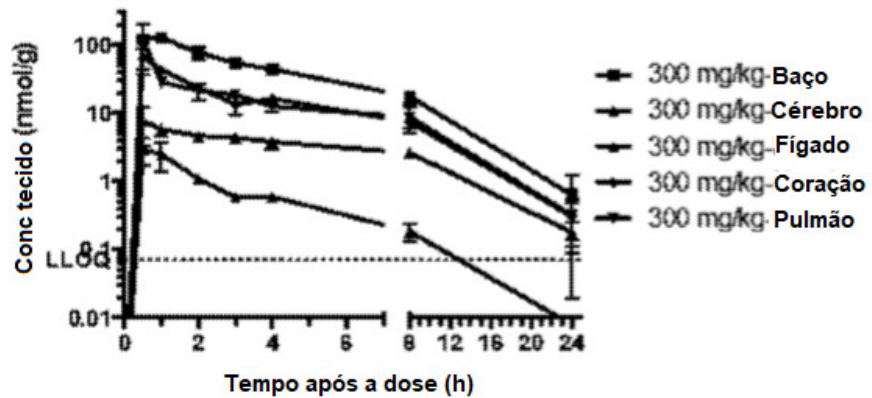


FIG. 5

Acúmulo de trifosfato em órgãos de camundongo após dosagem de 300 mg/kg P.O. com EIDD-01931

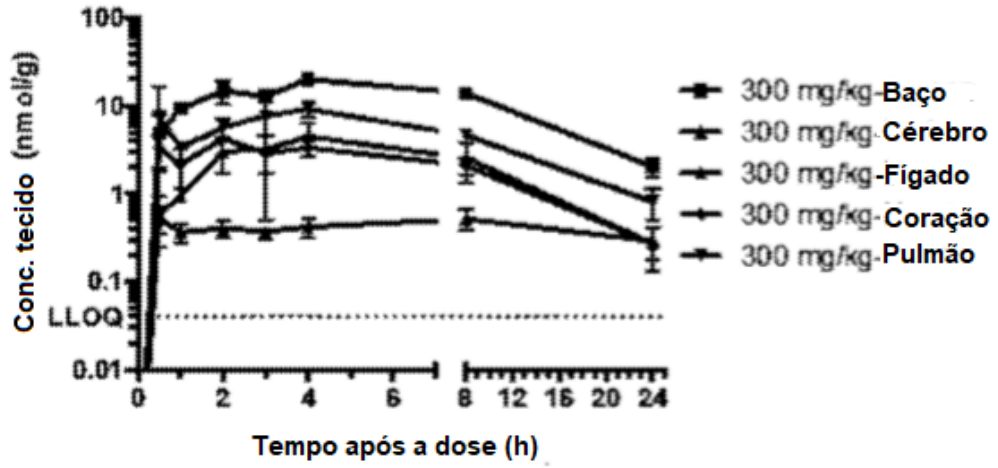


FIG. 6

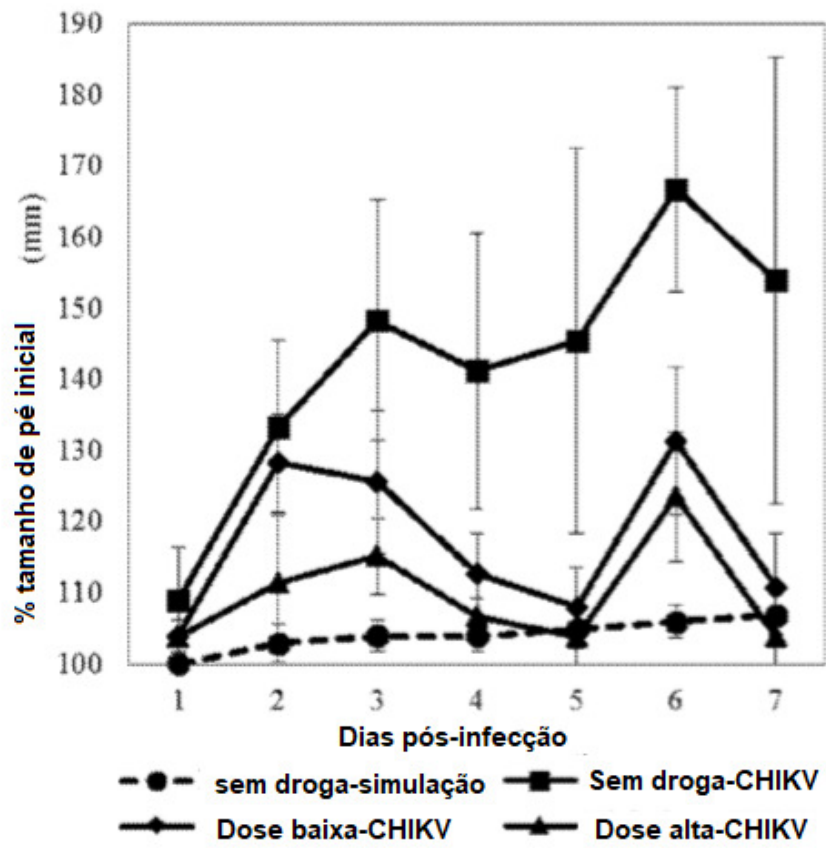


FIG. 7

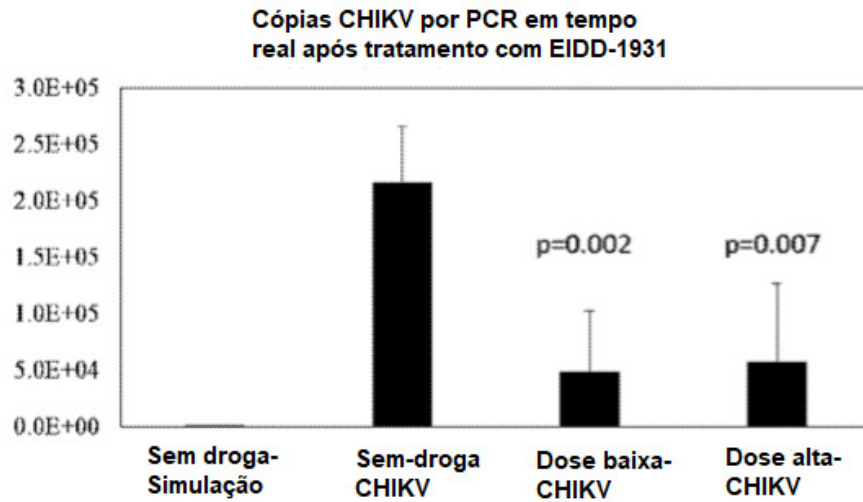


FIG. 8

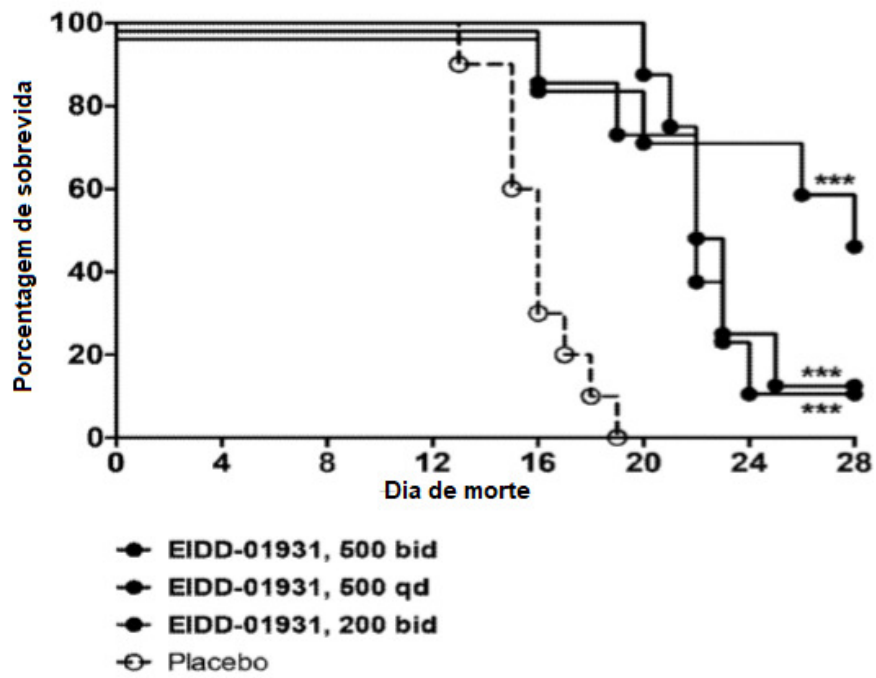


FIG. 9

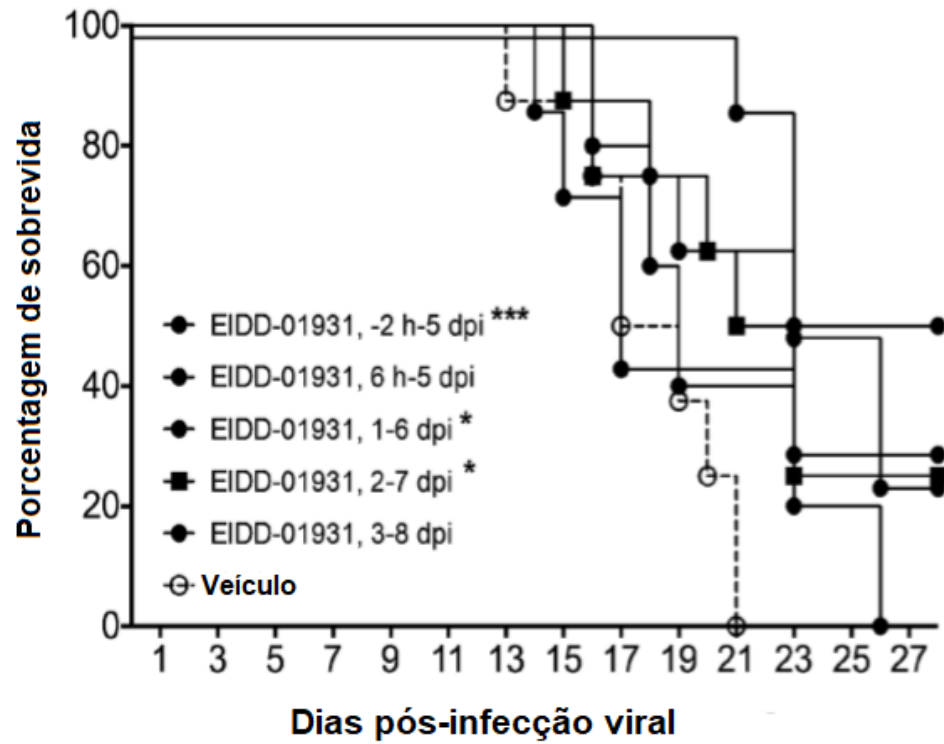
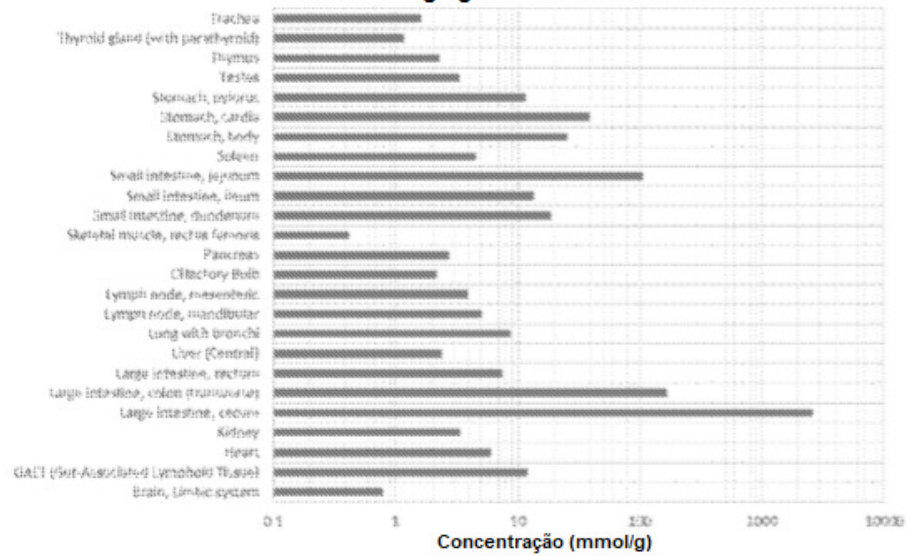


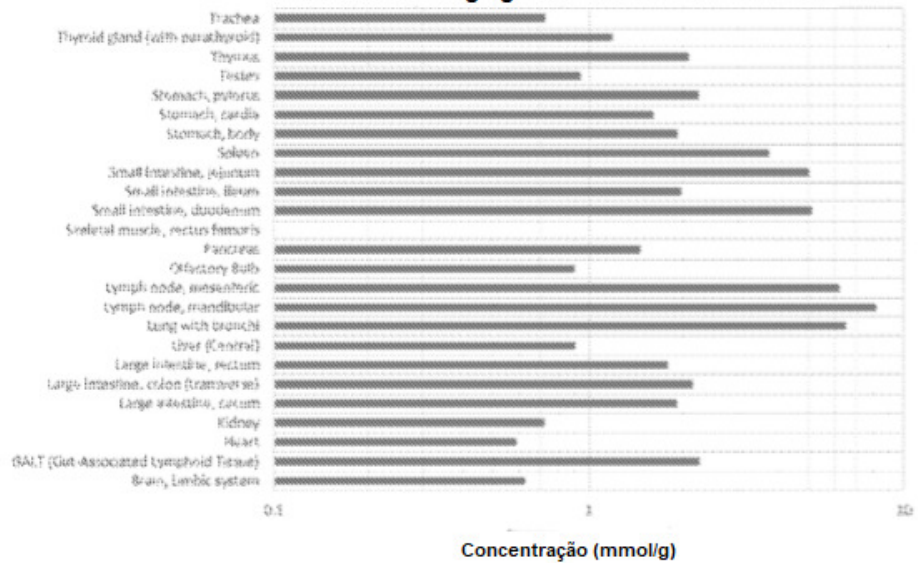
FIG. 10

**Concentrações de tecido de nucleosídeo de um macaco doseado P.O. com 100 mg/kg de EIDD-1931**



**FIG. 11**

**Concentrações de tecido de nucleosídeo de um macaco doseado I.V. com 10 mg/kg de EIDD-1931**



**FIG. 12**

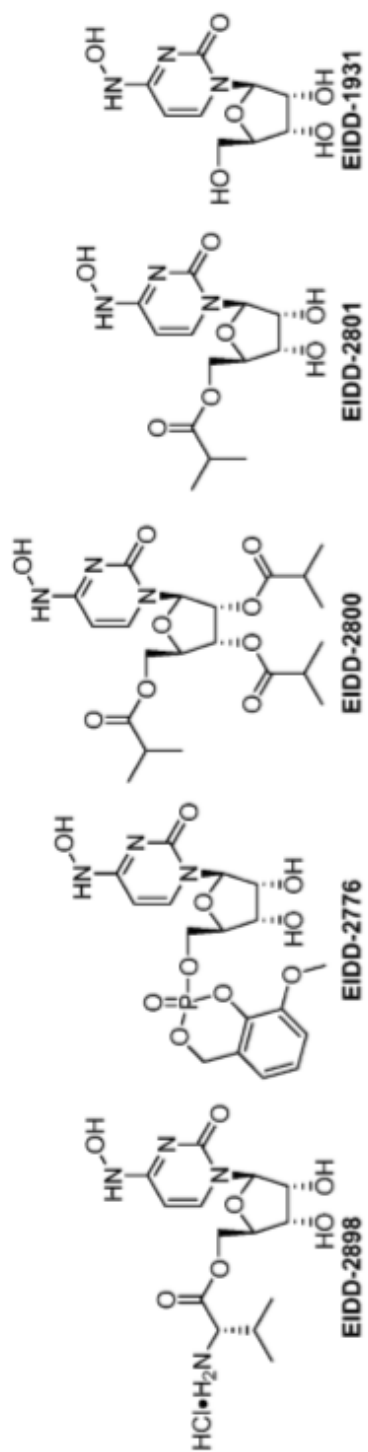


FIG. 13

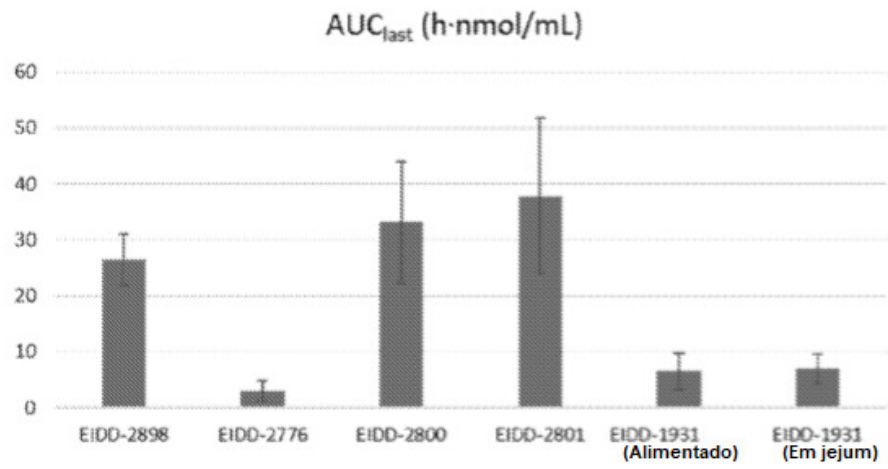


FIG. 14

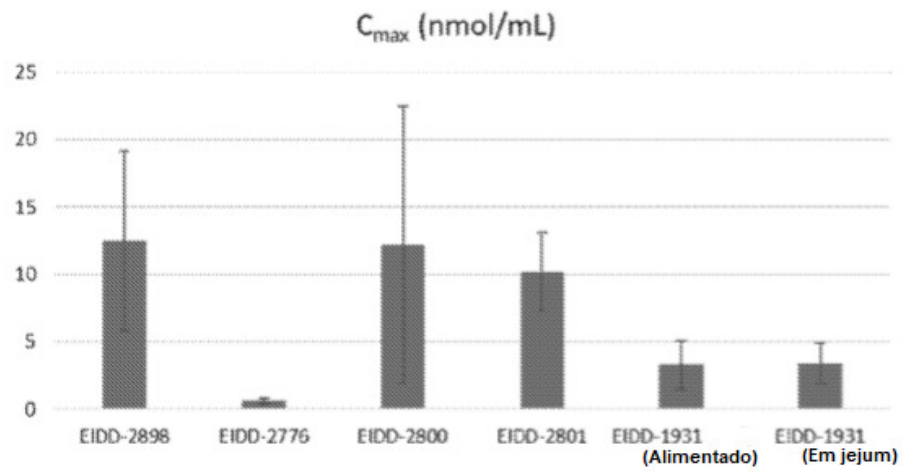


FIG. 15

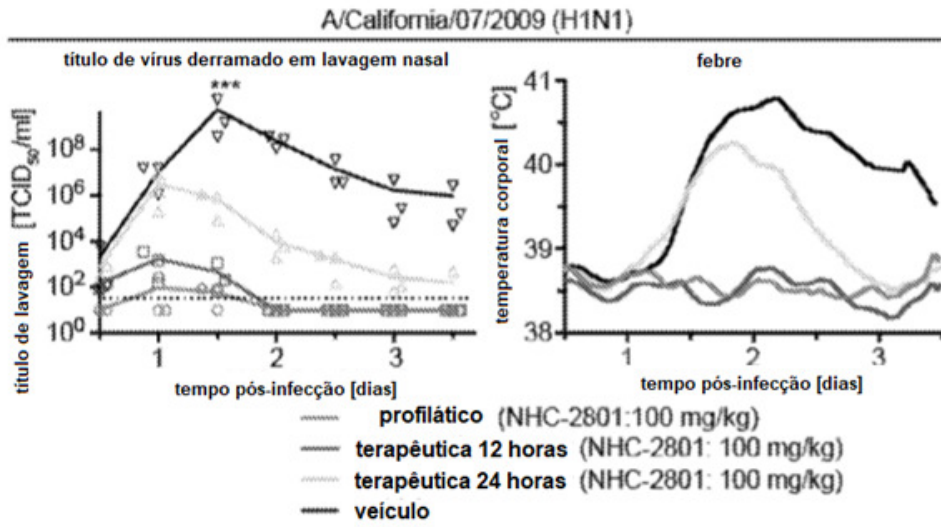


FIG. 16

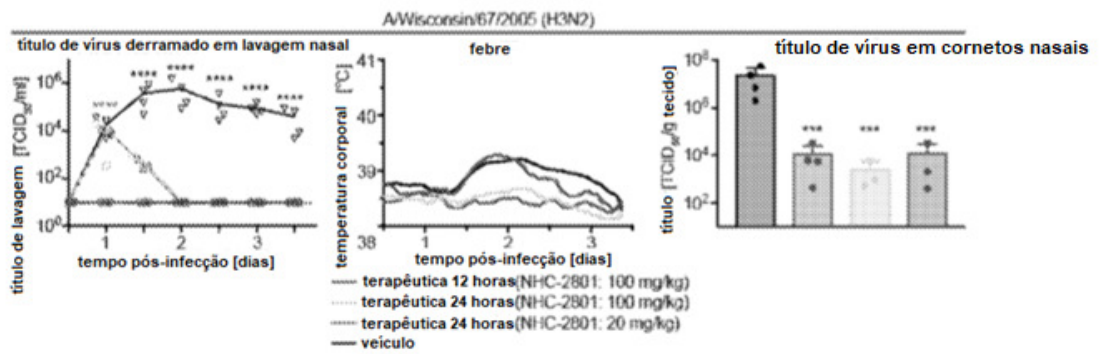


FIG. 17

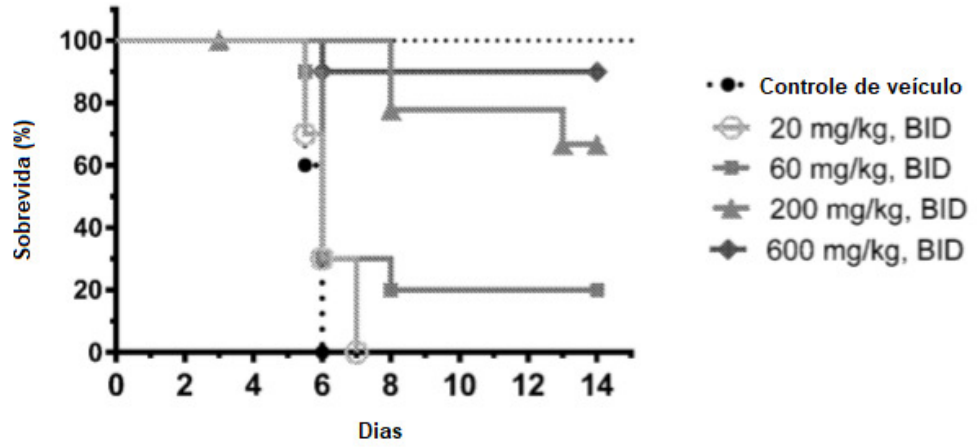


FIG. 18

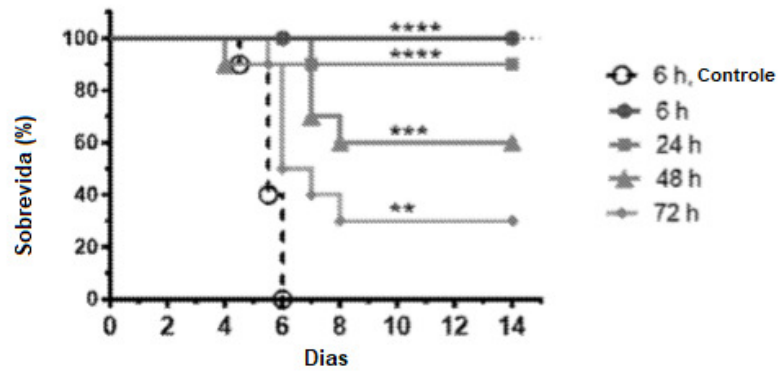
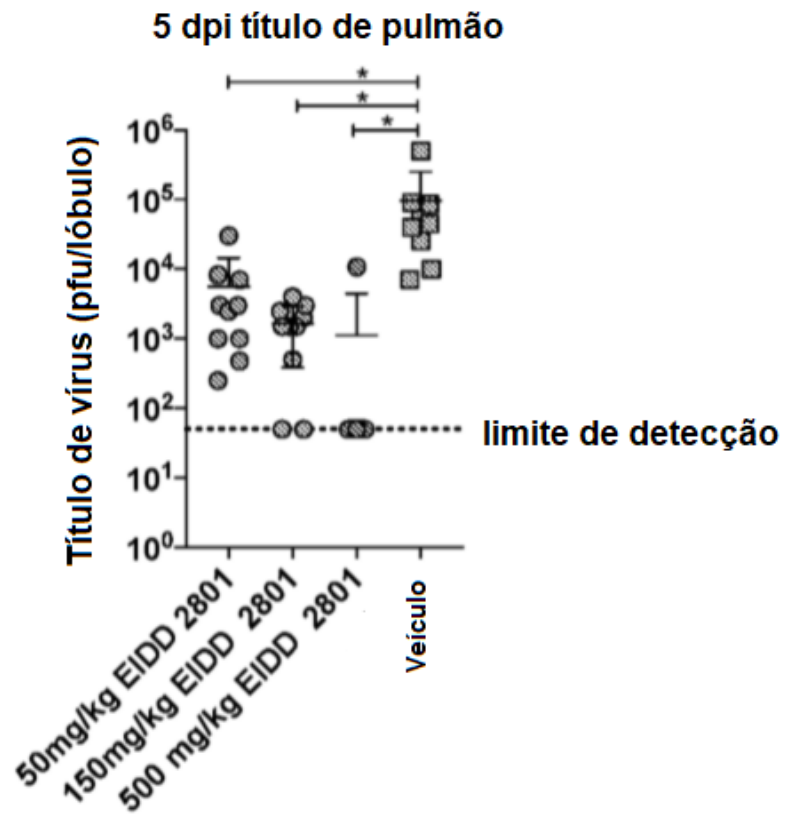


FIG. 19



\* $P < 0,05$  por ANOVA de via única e teste de comparação múltipla Krushall-Wallace

FIG. 20

EIDD 2801 terapêutico com desafio SARS-CoV: Hemorragia de pulmão

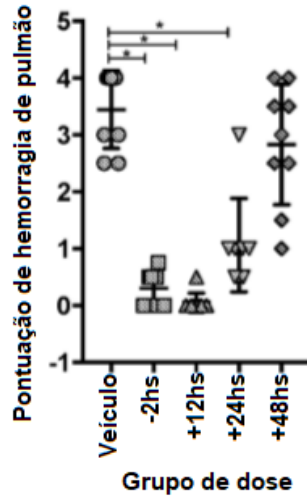


FIG. 21

Título de pulmão de vírus SARS MA15 com tratamento com EIDD 2801

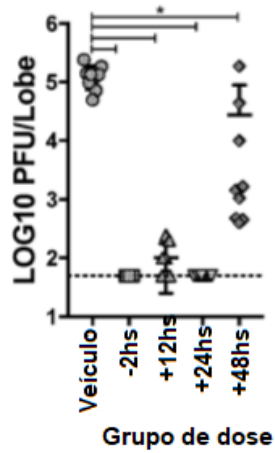


FIG. 22

Pontuação de hemorragia de pulmão

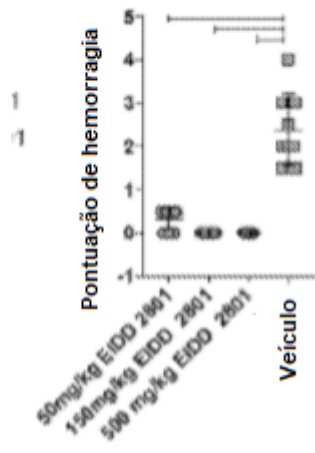


FIG. 23