

(11) Número de Publicação: **PT 1414441 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/404 (2007.10) **A61K 31/381** (2007.10)
A61K 31/4402 (2007.10) **A61K 31/437**
(2007.10)
C07D 209/08 (2007.10) **C07D 405/04** (2007.10)
C07D 409/04 (2007.10) **C07D 401/04** (2007.10)
C07D 403/04 (2007.10) **C07D 417/04** (2007.10)
C07D 413/04 (2007.10) **C07D 471/04** (2007.10)

(22) Data de pedido: **2002.07.18**

(30) Prioridade(s): **2001.07.25 US 307674 P**
2001.12.07 US 338061 P

(43) Data de publicação do pedido: **2004.05.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.01.02**
048/2008

(73) Titular(es):

BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTD.
2100 CUNARD STREET LAVAL, QUÉBEC, H7S
2G5 CA

(72) Inventor(es):

JEAN RANCOURT CA
GULREZ FAZAL CA
GEORGE KUKOLJ CA
ERIC JOLICOEUR CA
JAMES GILLARD CA

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

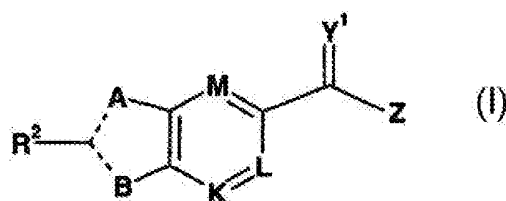
(54) Epígrafe: **INIBIDORES DA POLIMERASE DO VÍRUS DA HEPATITE C COM ESTRUTURA HETEROBICÍCLICA**

(57) Resumo:

RESUMO

"INIBIDORES DA POLIMERASE DO VÍRUS DA HEPATITE C COM ESTRUTURA HETEROBICÍCLICA"

Um isómero, enantiómero, diastereoisómero o tautómero de um composto, representado pela fórmula (I) em que: A é O, S, NR^1 ou CR_1 , em que R_1 é aqui definido; representa uma ligação simples ou dupla; R_2 é seleccionado de: H, halogéneo, R_{21} , OR_{21} , SR_{21} , COOR_{21} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, $\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ ou $\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}$, em que R^{21} e cada R^{22} é aqui definido; B é NR^3 ou CR^3 , com a condição de que um de A ou B é CR^1 ou CR^3 , em que R^3 é aqui definido; K é N ou CR^4 , em que R^4 é aqui definido; L é N ou CR^5 , em que R^5 tem o mesmo significado que R^4 definido acima; M é N ou CR^7 , em que R^7 tem o mesmo significado que R^4 definido acima; Y^1 é O ou S; Z é $\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^6$ ou OR^6 , em que R^{6a} é H ou alquilo ou $\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, em que R^{61} e R^{62} são aqui definidos; um seu sal ou derivado, como um inibidor da polimerase NS^{5B} do HCV.



DESCRIÇÃO

"INIBIDORES DA POLIMERASE DO VÍRUS DA HEPATITE C COM ESTRUTURA HETEROBICÍCLICA"

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a inibidores de polimerases de ARN dependentes de ARN, de um modo particular, aquelas polimerases virais da família Flaviviridae, de um modo mais particular, a HCV polimerase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Estima-se que surjam cerca de 30000 novos casos, por ano, de infecção por vírus da hepatite C (HCV) nos Estados Unidos (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* **74**: 2046-2051). O HCV não é facilmente eliminado pelas defesas imunológicas do hospedeiro; quase 85% das pessoas infectadas com HCV, tornam-se cronicamente infectadas. Muitas destas infecções persistentes resultam em doença hepática crónica, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular (Hoofnagle, J.H.; 1997; *Hepatology* **26**: 15S-20S). Estima-se que existam 170 milhões de portadores de HCV por todo o mundo e a doença hepática em estado terminal associada ao HCV é agora a causa principal de transplante de fígado. Só nos Estados Unidos, a hepatite C é responsável por 8000 a 10000 mortes anualmente. Sem uma intervenção eficaz, espera-se que o número triplique nos próximos 10 a 20 anos. Não existe vacina para prevenir a

infecção por HCV. O tratamento prolongado dos doentes cronicamente infectados com interferão ou interferão e ribavirina é a única terapia actualmente aprovada, mas atinge uma resposta sustentada em menos de 50% dos casos (Lindsay, K.L.; 1997; *Hepatology* **26**: 71 S-77S, e Reichard, O.; Schvarcz, R.; Weiland, O.; 1997 *Hepatology* **26**: 108S-111 S).

O HCV pertence à família *Flaviviridae*, género *hepacivirus*, que compreende três géneros de pequenos vírus de ARN de cadeia positiva com envelope (Rice, C.M.; 1996; "*Flaviviridae: the viruses and their replication*"; pp. 931-960 em *Fields Virology*, Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa.). O genoma de 9,6 kb do HCV consiste numa grelha de leitura aberta (ORF) flanqueada por regiões não traduzidas 5' e 3' (NTR). A NTR 5' do HVC apresenta 341 nucleótidos de comprimento e funciona como um local interno de entrada do ribossoma para o início da tradução independente de cap (Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; *Semin. Virol.* **8**: 274-288). A poliproteína do HCV é clivada co- e pós-tradução em, pelo menos, 10 polipéptidos individuais (Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **242**: 55-84). As proteínas estruturais resultam das peptidases de sinal na porção N-terminal da poliproteína. As duas proteases virais medeiam as clivagens a jusante, de modo a produzir proteínas não estruturais (NS), que funcionam como componentes da replicase de ARN do HCV. A protease NS2-3 atravessa a metade C-terminal da NS2 e o terço N-terminal da NS3 e catalisa a clivagem *cis* do local NS2/3. A mesma porção de NS3 codifica, também, o domínio catalítico da protease da serina NS3-4A que cliva em quatro locais a jusante. Os dois terços do C-terminal da NS3 são altamente conservados entre os isolados de HCV com ligação ao

ARN, NTPase estimulada por ARN e actividades de desenrolamento de ARN. Embora as fosfoproteínas NS4B e NS5A sejam também prováveis componentes da replicase, são desconhecidas as suas funções específicas. O produto de clivagem da poliproteína C-terminal, NS5B, é a subunidade de alongamento da replicase de HCV que possui actividade da polimerase de ARN dependente de ARN (RdRp) (Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; *EMBO J.* **15**: 12-22; e Lohmann, V.; Kömer, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997; *J. Virol.* **71**: 8416-8428). Foi demonstrado recentemente que mutações que destroem a actividade de NS5B, elimina o poder de infecção do ARN num modelo em chimpazé (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* **74**: 2046-2051).

O desenvolvimento de novos e específicos tratamentos anti-HCV é uma elevada prioridade, e as funções específicas dos vírus essenciais para a replicação são os alvos mais atractivos para o desenvolvimento de fármacos. A ausência de polimerases de ARN dependentes de ARN em mamíferos e o facto de que esta enzima parece ser essencial na replicação viral, sugere que a polimerase de NS5B é um alvo ideal para terapêuticas anti-HCV.

O documento WO 00/06529 refere inibidores de NS5B que são α,γ -dicetoácidos. Os documentos WO 00/13708, WO 00/10573, WO 00/18231 e WO 01/47883 referem inibidores de NS5B propostos para o tratamento de HCV.

O documento WO 01/47883 que corresponde ao documento EP 1162196 A1, refere-se a compostos heterobicíclicos que apresentam uma actividade anti-vírus da hepatite C. Os compostos mais preferidos aí descritos são os derivados de benzimidazole.

Os exemplos 501, 502 e 503 referem-se a indoles que na posição 5 são substituídos com um grupo carboxilato ou metilcarboxilo.

O documento US 5059621 refere-se a compostos heterocíclicos aromáticos e à sua utilização no tratamento de dores dermatológicas ligadas a distúrbio de queratinização.

O documento US 6069156 está relacionado com inibidores da fosfodiesterase de monofosfato cíclico de guanosina (GMPC-PDE) e descreve derivados de indoles.

O documento WO 97/48697 refere-se a compostos azabícíclicos substituídos e sua utilização como inibidores da produção de TNF e fosfodiesterase de AMP cíclico.

O documento JP 10067682 refere-se a inibidores da fosfodiesterase de nucleótidos cíclicos (PDE) para prevenção e tratamento de lúpus eritematoso e nefrite, e indoles como inibidores de GMPC-PDE.

O documento JP 10114654 refere-se a utilizações terapêuticas e formulações de indoles de diminuição de açúcar no sangue.

O documento JP 09124632 refere-se a preparações de derivados de benzo-heterociclos como inibidores da redutase.

O documento WO 01/32653 refere-se a pirazolonas heterocíclicas substituídas e à sua utilização como inibidores da cinase.

O documento US 3565912 refere-se a 5-alcanoil-inferior-2,3-bis(p-metoxifenil)indoles e à sua utilização no tratamento de doenças inflamatórias.

O documento JP 2001 122855 refere-se a preparações e ao efeito da activação de indoles no receptor de estrogénio.

O documento WO 01/30774 refere-se a indoles substituídos e sua utilização no tratamento de doenças, o desenvolvimento das quais envolve a actividade de NFkB aumentada.

O documento US 5912260 refere-se a derivados de indole e benzimidazole que na posição 5 e 6 exibem, cada, um grupo amida substituído. Estes compostos são descritos como antagonistas potentes da gastrina e/ou CCK.

O documento US 4740519 refere-se a derivados heterocíclicos aromáticos e à sua utilização em terapia veterinária ou humana e em formulações para cosmética.

O documento EP 0987250 refere-se a derivados do ácido indole dicarboxílico que na posição 3 do esqueleto do indole possui um grupo aminocarbonilcarbonilo. Os compostos são descritos como inibidores de sPLA₂.

O documento WO 99/28297 refere-se a indoles substituídos que mostram um efeito inibidor da trombina.

O documento EP 0242167 refere-se a carboxamidas heterocíclicas substituídas e à sua actividade como antagonistas de leucotrieno. Aqui são descritos derivados de indole (ver e. g., fórmulas Ia, II e V).

O documento WO 01/47922 refere-se a derivados de azaindole e à sua actividade como inibidores de cinases de proteínas.

O documento de Hishmat *et al.*, Boll. Chem. Farmaceutico (1999), 138(6), 259-266 refere-se à síntese de 2,6-difenil-1H-indoles farmacologicamente activos. A actividade biológica destes compostos foi testada para actividades anti-inflamatórias, ulcerogénicas e anti-espasmódicas.

O documento de Fürstner *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34(6), 678-681, com o título "Titanium induced zipper reactions" refere-se, *inter alia*, à síntese de indoles substituídos. Os indoles aqui revelados são substituídos com fenilo na posição 3 do esqueleto do indole.

O documento de Roth e Lepke, Arch. Pharmaz. 1972, 305(3), 159-171, refere-se à síntese de derivados de indole e carbazole a partir de α -hidroxicetonas e aminas aromáticas. A posição 3 dos derivados de indole aqui revelados não é substituída ou possui um grupo metil- ou fenil-.

O documento de Youngdale *et al.*, J. Med. Chem. 1969, 12, 948-949, refere-se à síntese e actividade anti-inflamatória de 2,3-bis(p-metoxifenil)indoles substituídos em 5.

Os documentos WO 02/04425 e US 2002/0065418 descrevem derivados de benzimidazole. Baseados na actividade inibidora da polimerase viral, estes compostos são úteis no tratamento e prevenção de infecção por vírus da hepatite C.

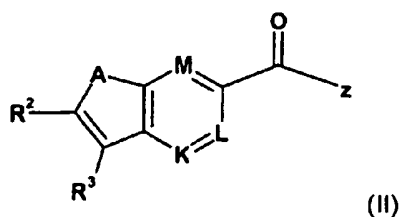
O documento US 6358992 descreve derivados indole e um método para inibir neoplasia, de um modo particular, lesões

pré-cancerosas e cancerosas, por exposição das células afectadas aos referidos derivados de indole.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É, por isso, um objectivo da invenção proporcionar novas séries de compostos com actividade inibidora melhorada contra a polimerase de HCV.

Num primeiro aspecto da invenção, é proporcionado um enantiómero, diastereoisómero ou tautómero de um composto, representado pela fórmula II:



em que:

A é O, S ou NR^1 , em que R^1 é seleccionado do grupo consistindo de: H, alquilo(C_{1-6}) opcionalmente substituído com:

- halogéneo, OR^{11} , SR^{11} ou $\text{N}(\text{R}^{12})_2$, em que R^{11} e cada R^{12} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-arilo ou alquil(C_{1-6})-**Het**, o referido arilo ou **Het** opcionalmente substituído com R^{10} ; ou

ambos R^{12} estão ligados covalentemente entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros;

R^2 é seleccionado de: H, halogéneo, R^{21} , OR^{21} , SR^{21} , $COOR^{21}$, $SO_2N(R^{22})_2$, $N(R^{22})_2$, $CON(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)R^{22}$ ou $NR^{22}C(O)NR^{22}$, em que R^{21} e cada R^{22} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), haloalquilo, alcenilo(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alcinilo(C_{2-6}), cicloalcenilo(C_{5-7}), arilo ou **Het** de 6 ou 10 membros, sendo os referidos R^{21} e R^{22} opcionalmente substituído com R^{20} ou, ambos R^{22} estão ligados entre si para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros com o azoto ao qual estão ligados; em que R^{10} e R^{20} são, cada:

- 1 a 4 substituintes seleccionados de: halogéneo, OPO_3H , NO_2 , ciano, azido, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NHalquilo(C_{1-6})$ ou $C(=NH)NHCOalquilo(C_{1-6})$; ou
- 1 a 4 substituintes seleccionados de:

a) alquilo(C_{1-6}) ou haloalquilo, cicloalquilo(C_{3-7}), espirocicloalquilo C_{3-7} contendo, opcionalmente, 1 ou 2 heteroátomos, alcenilo(C_{2-6}), cicloalcenilo(C_{3-6}), alcinilo(C_{2-8}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), **todos opcionalmente** substituídos com R^{150} ;

b) OR^{104} , em que R^{104} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** opcionalmente substituído com R^{150} ;

c) OCOR^{105} , em que R^{105} é alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** opcionalmente substituído com R^{150} ;

d) SR^{108} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ ou $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$, em que cada R^{108} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou ambos R^{108} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou heterociclo opcionalmente substituído com R^{150} ;

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, em que R^{111} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** e R^{112} é H, CN, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo, alquil(C_{1-6})**Het**, COOR^{115} ou $\text{SO}_2\text{R}^{115}$, em que R^{115} é alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou, ambos R^{111} e R^{112} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou heterociclo opcionalmente substituídos com R^{150} ;

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$, em que R^{116} e R^{117} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** sendo opcionalmente substituído com R^{150} ;

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, em que R^{118} , R^{119} e R^{120} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou R^{118} está covalentemente ligado a R^{119} e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros; ou R^{119} e R^{120} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou heterociclo, opcionalmente substituído com R^{150} ;

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, em que R^{121} e R^{122} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), um arilo de 6 ou 10 membros, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, opcionalmente substituído com R^{150} ; ou R^{122} é OR^{123} ou $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ em que R^{123} e cada R^{124} é, independentemente, H, alquil(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou R^{124} é OH ou Oalquilo(C_{1-6}) ou ambos os R^{124} estão covalentemente ligados entre si para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7

membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** e heterociclo, opcionalmente substituído com **R**¹⁵⁰;

i) **COR**¹²⁷, em que **R**¹²⁷ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, opcionalmente substituído com **R**¹⁵⁰;

j) **COOR**¹²⁸, em que **R**¹²⁸ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo o referido alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo e alquil(C₁₋₆)**Het**, opcionalmente substituído com **R**¹⁵⁰;

k) **CONR**¹²⁹**R**¹³⁰, em que **R**¹²⁹ e **R**¹³⁰ são, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, ou ambos **R**¹²⁹ e **R**¹³⁰ estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo, alquil(C₁₋₆)**Het** e heterociclo, opcionalmente substituído com **R**¹⁵⁰;

l) arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo todos estes opcionalmente substituídos com **R**¹⁵⁰; em que **R**¹⁵⁰ é definido como:

- 1 a 3 substituintes seleccionados de: halogéneo, OPO_3H , NO_2 , ciano, azido, C(=NH)NH_2 , $\text{C(=NH)NHalquilo(C}_{1-6}\text{)}$ ou $\text{C(=NH)NHCOalquilo(C}_{1-6}\text{)}$; ou

- 1 a 3 substituintes seleccionados de:

a) $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$ ou haloalquilo , $\text{cicloalquilo(C}_{3-7}\text{)}$, $\text{espirocicloalquiloC}_{3-7}$ contendo, opcionalmente, 1 ou 2 heteroátomos, $\text{alcenilo(C}_{2-6}\text{)}$, $\text{alcinilo(C}_{2-8}\text{)}$, $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)-cicloalquilo(C}_{3-7}\text{)}$, todos eles opcionalmente substituídos com R^{160} ;

b) OR^{104} , em que R^{104} é H, $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, $\text{cicloalquilo(C}_{3-7}\text{)}$ ou $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)-cicloalquilo(C}_{3-7}\text{)}$, arilo , **Het**, $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)arilo}$ ou $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)Het}$, sendo o referido alquilo , cicloalquilo , arilo , **Het**, $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)arilo}$ ou $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)Het}$, opcionalmente substituído com R^{160} ;

c) OCOR^{105} , em que R^{105} é $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, $\text{cicloalquilo(C}_{3-7}\text{)}$, $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)-cicloalquilo(C}_{3-7}\text{)}$, **Het**, $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)arilo}$ ou $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)Het}$, sendo o referido alquilo , cicloalquilo , arilo , **Het**, $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)arilo}$ ou $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)Het}$, opcionalmente substituído com R^{160} ;

d) SR^{108} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{108}\text{)}_2$ ou $\text{SO}_2\text{N(R}^{108}\text{)C(O)R}^{108}$, em que cada R^{108} é, independentemente, H, $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, $\text{cicloalquilo(C}_{3-7}\text{)}$ ou $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)-cicloalquilo(C}_{3-7}\text{)}$, arilo , **Het**, $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)arilo}$ ou $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)Het}$ ou ambos R^{108} estão covalentemente ligados entre si e ao

azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** ou heterociclo opcionalmente substituído com **R**¹⁶⁰;

e) **NR**¹¹¹**R**¹¹², em que **R**¹¹¹ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** e **R**¹¹² é H, CN, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo, alquil(C₁₋₆)**Het**, COO**R**¹¹⁵ ou SO₂**R**¹¹⁵, em que **R**¹¹⁵ é alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** ou, ambos **R**¹¹¹ e **R**¹¹² estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** ou heterociclo opcionalmente substituídos com **R**¹⁶⁰;

f) **NR**¹¹⁶**COR**¹¹⁷, em que **R**¹¹⁶ e **R**¹¹⁷ são, cada, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo o referido alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** opcionalmente substituído com **R**¹⁶⁰;

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, em que R^{118} , R^{119} e R^{120} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou R^{118} está covalentemente ligado a R^{119} e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros; ou R^{119} e R^{120} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, em que R^{121} e R^{122} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), um arilo de 6 ou 10 membros, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** opcionalmente substituído com R^{150} ; ou R^{122} é OR^{123} ou $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, em que R^{123} e cada R^{124} é, independentemente, H, alquil(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou R^{124} é OH ou Oalquilo(C_{1-6}) ou ambos os R^{124} estão covalentemente ligados entre si para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** e heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

i) COR^{127} , em que R^{127} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, opcionalmente substituído com R^{160} ;

j) tetrazole, COOR^{128} , em que R^{128} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo e alquil(C_{1-6})**Het** opcionalmente substituído com R^{160} ; e

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, em que R^{129} e R^{130} são, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-(cicloalquilo(C_{3-7}))), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, ou ambos R^{129} e R^{130} estão covalentemente ligados e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo, alquil(C_{1-6})**Het** e heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

em que R^{160} é definido como 1 ou 2 substituintes seleccionados de: tetrazole, halogéneo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, COOR^{161} , SO_3H , SR^{161} , $\text{SO}_2\text{R}^{161}$, OR^{161} , $\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ ou $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$, em que R^{161} e cada R^{162} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}),

cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-
cicloalquilo(C₃₋₇); ou ambos R¹⁶² estão
covalentemente ligados entre si e ao azoto ao
qual estão ligados para formar um heterociclo
saturado de 5, 6 ou 7 membros;

R³ é seleccionado de cicloalquilo(C₃₋₇);

K é N ou **CR**⁴, em que **R**⁴ é H, halogéneo, alquilo(C₁₋₆),
haloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇) ou
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇); ou **R**⁴ é **OR**⁴¹ ou **SR**⁴¹, **COR**⁴¹ ou
NR⁴¹**COR**⁴¹, em que cada **R**⁴¹ é, independentemente, H,
alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇) ou **R**⁴ é **NR**⁴²**R**⁴³, em que **R**⁴² e
R⁴³ são, cada, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆),
cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇) ou ambos
R⁴² e **R**⁴³ estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao
qual estão ligados, para formar um heterociclo de 5, 6 ou 7
membros;

L é N ou **CR**⁵, em que **R**⁵ tem a mesma definição que **R**⁴
definido acima;

M é N ou **CR**⁷, em que **R**⁷ tem a mesma definição que **R**⁴
definido acima;

Z é **OR**⁶, em que **R**⁶ é H, alquilo(C₁₋₆) sendo opcionalmente
substituído com: halo, hidroxilo, carboxilo, amino,
alcoxiloC₁₋₆, alcoxyc₁₋₆carbonilo ou alquilC₁₋₆amino; ou **R**⁶ é
alquilC₁₋₆arilo opcionalmente substituído com: halogéneo,
ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alcanóiloC₁₋₆,
-(CH₂)₁₋₆-COO**R**⁷, -(CH₂)₁₋₆-CON**R**⁷**R**⁸, -(CH₂)₁₋₆-N**R**⁷**R**⁸,

$-(CH_2)_{1-6}-NR^7COR^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NH SO_2R^7$, $-(CH_2)_{1-6}-OR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-SO_2R^7$ e $-(CH_2)_{1-6}-SO_2NR^7R^8$, em que cada R^7 e cada R^8 é H ou alquiloC₁₋₆,

ou Z é NR^9R^{10} , em que cada R^9 e R^{10} é seleccionado de: H, alcoxiC₁₋₆ ou alquiloC₁₋₆ opcionalmente substituído com halo, hidroxilo, carboxilo, amino, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆carbonilo e alquilC₁₋₆amino;

ou um seu sal.

Num segundo aspecto da invenção, é proporcionado um composto de fórmula II ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como um inibidor da actividade da polimerase de ARN dependente de ARN da enzima NS5B, codificada pelo HCV.

Num terceiro aspecto da invenção, é proporcionado um composto de fórmula II ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como um inibidor da replicação de HCV.

Num quarto aspecto da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção da infecção por HCV, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula II ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

De acordo com uma forma de realização específica, as composições farmacêuticas desta invenção compreendem um agente imunomodulador adicional. Exemplos de agentes imunomoduladores adicionais incluem, mas não estão limitados a, interferões α , β , δ , γ e ω .

De acordo com uma forma de realização alternativa, as composições farmacêuticas desta invenção podem compreender, adicionalmente, um agente antiviral. Exemplos de agentes antivirais incluem, ribavirina e amantadina.

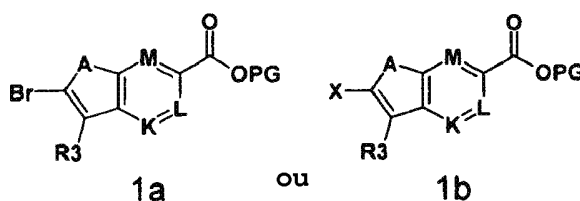
De acordo com outra forma de realização alternativa, as composições farmacêuticas desta invenção podem compreender, adicionalmente, outros inibidores da polimerase de HCV.

Ainda de acordo com outra forma de realização alternativa, as composições farmacêuticas desta invenção podem compreender, adicionalmente, um inibidor de outros alvos no ciclo de vida do HCV, tal como helicase, polimerase, metaloprotease ou IRES.

Num quinto aspecto da invenção, é proporcionada uma utilização de um composto de fórmula II, para a preparação de um medicamento para o tratamento de infecções por HCV.

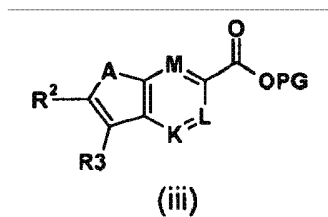
Num sexto aspecto da invenção, é proporcionada uma utilização de um composto de fórmula, como um inibidor da polimerase de HCV.

Num sétimo aspecto da invenção é proporcionado um intermediário de fórmula (1a) ou (1b):



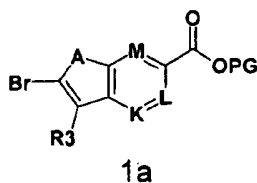
em que **A**, **K**, **L** e **M** são como aqui descrito e **R**³ é como definido na reivindicação 1 e **PG** é H ou um grupo de protecção carboxilo e X é um metal.

Num oitavo aspecto da invenção, é proporcionada a utilização de intermediários de fórmula (Ia) para produzir compostos de fórmula (iii),



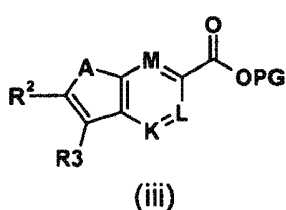
em que **A**, **R**², **K**, **L**, **M**, e **PG** são como aqui descritos, compreendendo:

a) ligação, na presença de um catalisador metálico (tais como, por exemplo, Pd, Ni, Ru, Cu), uma base e um aditivo (tais como um ligando fosfina, sal de Cu, sal de Li, sal de amónio, CsF) num solvente apropriado, intermediário (1a):



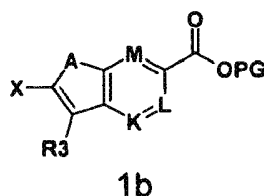
com **R**²-X, em que **R**², **A**, **K**, **L**, **M** e **PG** são como aqui descrito e **X** é (mas não limitado a): Snalquilo(C₁₋₆)₃, Sn(arilo)₃, halogeneto metálico, B(OH)₂ e B(Oalquilo(C₁₋₆))₂ para produzir compostos de fórmula (iii).

Numa alternativa ao oitavo aspecto da invenção, é proporcionada a utilização do intermediário (Ib) para produzir compostos de fórmula (iii),



em que **A**, **R²**, **K**, **L**, **M** e **PG** são como aqui descrito, compreendendo:

- b) ligação na presença de um catalisador de metal (tais como, por exemplo, Pd, Ni, Ru, Cu), uma base e um aditivo (tais como um ligando fosfina, sal de Cu, sal de Li, sal de amónio, CsF) num solvente apropriado, intermediário (1b)



com **R²-X'**, em que **X'** é halogenteto, OSO₂alquilo(C₁₋₆), OSO₂Ar, OSO₂CF₃ e semelhantes e **X** é um metal, tal como Li, Snalquilo(C₁₋₆)₃, Sn(arilo)₃, B(OH)₂, B(OalquiloC₁₋₆)₂, halogeneto metálico, para produzir compostos de formula (iii).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

Aplicam-se as seguintes definições excepto se indicado de outro modo:

Como aqui utilizado, os termos "alquilo(C₁₋₃)", "alquilo(C₁₋₄)" ou "alquilo(C₁₋₆)", isolados ou em combinação com outro radical, pretendem significar radicais alquilo lineares ou ramificados aciclicos contendo até três, quatro e seis átomos de carbono, respectivamente. Exemplos de tais radicais incluem metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo.

Como aqui utilizado, o termo "alcenilo(C₂₋₆)", isolado ou em combinação com outro radical, pretende significar um radical de cadeia linear aciclíca insaturado contendo dois a seis átomos de carbono.

Como aqui utilizado, o termo "alcinilo(C₂₋₆)", isolado ou em combinação com outro grupo, pretende significar um radical sp hibridado de cadeia linear aciclíca insaturada contendo 2 a seis átomos de carbono.

Como aqui utilizado, o termo "cicloalquilo(C₃₋₇)", isolado ou em combinação com outro radical, significa um radical cicloalquilo contendo de três a sete átomos de carbono e inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo.

Como aqui utilizado, o termo "cicloalcenilo(C₅₋₇)", isolado ou em combinação com outro radical, significa um radical cíclico insaturado contendo cinco a sete átomos de carbono.

Como aqui utilizado, o termo "grupo de protecção carboxilo" define grupos de protecção que podem ser utilizados durante a ligação e são referidos em Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nova Iorque (1981) e "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nova Iorque (1981).

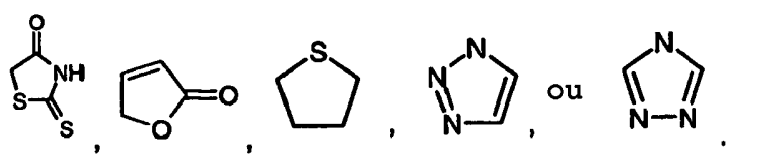
O grupo α -carboxilo do resíduo C-terminal é, normalmente, protegido como um éster (CPG) que pode ser clivado para proporcionar o ácido carboxílico. Os grupos de protecção que podem ser utilizados incluem: 1) ésteres de alquilo, tais como metilo, trimetilsililetilo e *t*-butilo, 2) ésteres de aralquilo, tais como benzilo e benzilo substituído ou 3) ésteres que podem ser clivados por tratamento com base moderada ou meios de redução moderados, tais como ésteres de tricloroetilo e fenacilo.

Como aqui utilizado, o termo "arilo" ou "arilo de 6 ou 10 membros", isolado ou em combinação com outro radical significa um radical aromático contendo seis ou dez átomos de carbono, por exemplo, fenilo ou naftilo.

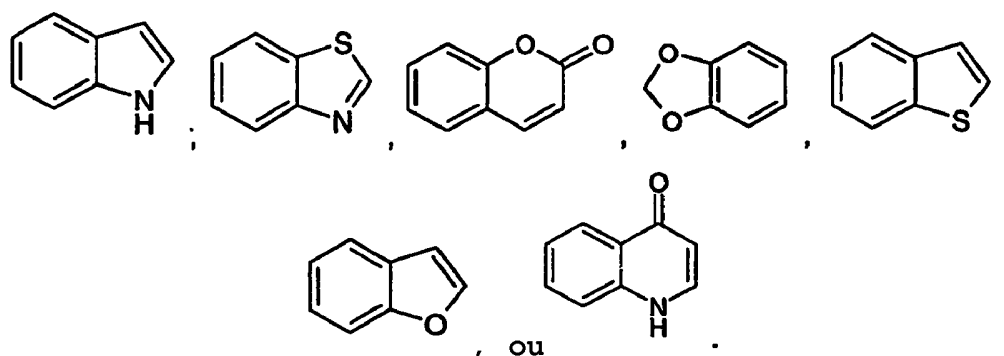
Como aqui utilizado, o termo heteroátomo significa O, S ou N.

Como aqui utilizado, o termo "heterocíclo", isolado ou em combinação com outro radical, significa um radical monovalente derivado por remoção de um hidrogénio de um heterociclo

(incluindo aromático) saturado ou insaturado de cinco, seis ou sete membros contendo de um a quatro heteroátomos seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre. Além disso, "heterobicíclico", como aqui utilizado, significa um heterociclo como definido acima, fundido a um ou mais de outros ciclos, sendo este um heterociclo ou qualquer outro ciclo. Exemplos de tais heterociclos incluem, mas não estão limitados a, pirrolidina, tetra-hidrofurano, tiazolidina, pirrole, tiofeno, coumarina, hidantoína, diazepina, 1H-imidazole, isoxazole, tiazole, tetrazole, piperidina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, piridina, N-óxido de piridina, pirimidina, tiazolo[4,5-b]-piridina, quinolina ou indole ou os seguintes heterociclos:



Como aqui utilizado, o termo "heterobiciclo de 9 ou 10 membros" ou "heterobiciclo", isolado ou em combinação com outro radical, significa um heterociclo como definido acima, fundido a um ou mais de outros ciclos, sendo um heterociclo ou qualquer outro ciclo. Exemplos de tais heterobiciclos incluem, mas não estão limitados a, tiazolo[4,5-b]-piridina, quinolina, ou indole ou aos seguintes:



Como aqui utilizado, o termo **“Het”** define um heterociclo de 5 ou 6 membros com 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N e S ou a heterobiciclo de 9 ou 10 membros com 1 a 5 heteroátomos sempre que possível, seleccionados de O, N e S.

Como aqui utilizado, o termo **“halo”** significa um átomo de halogéneo e inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Como aqui utilizado, o termo **“haloalquilo”** pretende significar um alquilo que é descrito acima, no qual cada átomo de hidrogénio pode ser sucessivamente substituído por um átomo de halogéneo, por exemplo, CH_2Br ou CF_3 .

Como aqui utilizado, o termo **“halogeneto metálico”** pretende significar qualquer metal que está ligado a um átomo de halogéneo para utilização numa reacção de ligação cruzada catalizada por metal. Exemplos de tais halogenetos de metal incluem, mas não estão limitados a, $-\text{MgCl}$, $-\text{CuCl}$ ou $-\text{ZnCl}$ e semelhantes.

Como aqui utilizado, o termo **“OH”** refere-se a um grupo hidroxilo. É bem conhecido pelo especialista na técnica que os grupos hidroxilo podem ser substituídos por grupo funcional

equivalente. Exemplos de tais equivalentes de grupo funcional que são contemplados por esta invenção incluem, mas não estão limitados a, éteres, sulfidrilos e aminas primárias, secundárias ou terciárias.

Como aqui utilizado, o termo "SH" refere-se a um grupo sulfidrilo. Pretende-se que, no âmbito da presente invenção, sempre que esteja presente um grupo "SH" ou "SR", possa também ser substituído por qualquer outro estado de oxidação apropriado, tais como SOR , SO_2R ou SO_3R .

Pretende-se que o termo "substituído", quando aplicado entre si com um radical com mais de uma porção, tais como alquil C_{1-6} -arilo ou alquil C_{1-6} -**Het**, tal substituição se aplique a ambas as porções, i. e., as porções alquilo e arilo ou **Het** podem ser substituídas com os substituintes definidos.

Como aqui utilizado, o termo "COOH" refere-se a um grupo ácido carboxílico. É bem conhecido para os especialistas na técnica que os grupos de ácido carboxílico podem ser substituídos por equivalentes de grupo funcional. Exemplos de tais equivalentes de grupo funcional que são contemplados por esta invenção incluem, mas não estão limitados a, ésteres, amidas, ácidos borónicos ou tetrazole.

Como aqui utilizado, o termo "equivalente de grupo funcional" pretende-se que signifique um elemento ou um seu derivado substituído que pode ser substituído por outro elemento que apresente propriedades electrónicas, de hibridação ou de ligação semelhantes.

Como aqui utilizado, o termo "catalisador metálico" pretende-se que signifique um metal, tais como paládio (0) ou paládio (2) que está ligado a um grupo de saída, para utilização numa reacção de ligação cruzada. Exemplos de tais catalisadores de paládio incluem, mas não estão limitados a; $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, Pd/C , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 e semelhantes. Os metais alternativos que podem catalizar reacções de ligação cruzada incluem, mas não estão limitados a: $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ ou NiCl_2 .

Como aqui utilizado, o termo "derivados" pretende-se que signifique "marcador detectável", "marcador de afinidade" ou "grupo fotoreactivo". O termo "marcador detectável" refere-se a qualquer grupo que possa ser ligado à polimerase ou a um composto da presente invenção, tal que, quando o composto está associado com o alvo da polimerase, tal marcador permite o reconhecimento, directamente ou indirectamente, do composto de modo a que possa ser detectado, determinado e quantificado. Exemplos de tais "marcadores" pretende-se que incluam, mas não estejam limitados a, marcadores fluorescentes, marcadores quimoluminescentes, marcadores colorimétricos, marcadores enzimáticos, isótopos radioactivos e marcadores de afinidade, tais como biotina. Tais marcadores são ligados ao composto ou à polimerase através de métodos bem conhecidos.

O termo "marcador de afinidade" significa um ligando (que está ligado à polimerase ou a um composto da presente invenção), cuja forte afinidade por um receptor pode ser utilizada para extrair de uma solução a entidade à qual o ligando está ligado. Exemplos de tais ligandos incluem biotina ou um seu derivado, polipéptido de histidina, poliarginina, porção de açúcar de amilose ou epitopo definido reconhecível por um anticorpo

específico. Tais marcadores de afinidade são ligados ao composto ou à polimerase através de métodos bem conhecidos.

O termo "grupo fotoreactivo" significa um grupo que é transformado, após activação por luz, a partir de um grupo inerte a espécies reactivas, tal como um radical livre. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, benzofenonas, azidas e semelhantes.

Como aqui utilizado, o termo "sal farmacêuticamente aceitável" inclui aqueles derivados de bases farmacêuticamente aceitáveis e não são tóxicos. Exemplos de bases adequadas incluem colina, etanolamina e etilenodiamina. Os sais de Na^+ , K^+ e Ca^{++} são também contemplados no âmbito desta invenção (ver, também, *Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

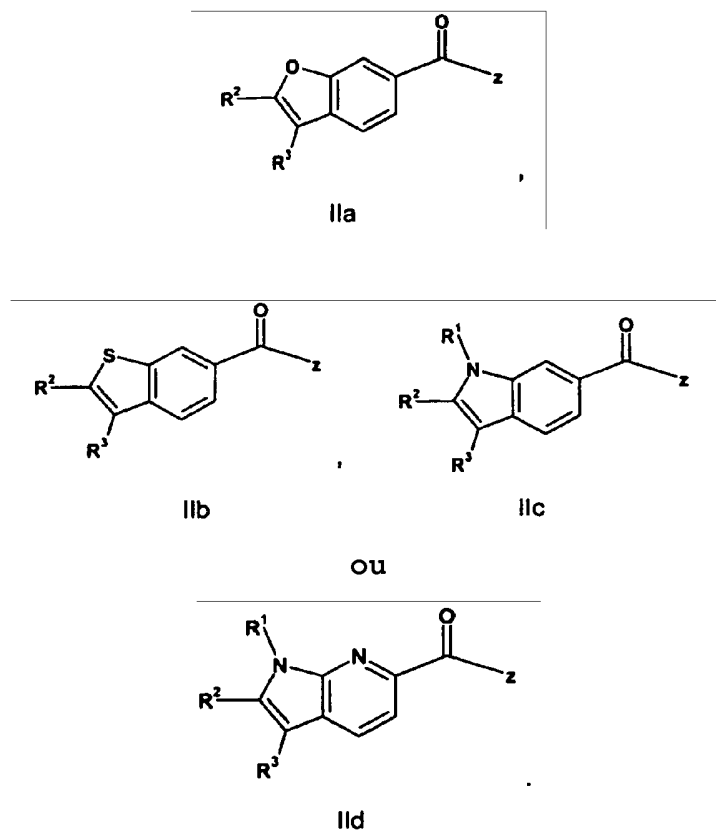
Formas de realização preferidas

A:

De um modo preferido, **A** é NR^1 .

De um modo preferido, **M**, **K** e **L** são CH ou N. De um modo mais preferido, **M**, **K** e **L** é CH.

De um modo mais preferido, os compostos da presente invenção apresentam as seguintes fórmulas:



R¹:

De um modo preferido, **R¹** é seleccionado do grupo consistindo de: H ou alquilo(C₁₋₆). De um modo mais preferido, **R¹** é H, CH₃, isopropilo ou isobutilo. De um modo ainda mais preferido, **R¹** é H ou CH₃. De um modo muito preferido, **R¹** é CH₃.

R²:

De um modo preferido, **R²** é seleccionado de: H, halogéneo, alcenilo(C₂₋₆), cicloalquilo(C₅₋₇), arilo de 6 ou 10 membros ou **Het**; em que alcenilo(C₂₋₆), cicloalcenilo(C₅₋₇), arilo ou **Het** é opcionalmente substituído com **R²⁰**, em que **R²⁰** é definido como:

- 1 a 4 substituintes seleccionados de: halogéneo, NO₂, ciano, azido, C(=NH)NH₂, C(=NH)Nhalquilo(C₁₋₆) ou C(=NH)NHCOalquilo(C₁₋₆); ou

- 1 a 4 substituintes seleccionados de:

a) alquilo(C₁₋₆) ou haloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇), alcenilo(C₂₋₆), alcinilo(C₂₋₈), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), todos opcionalmente substituídos com **R¹⁵⁰**;

b) OR¹⁰⁴, em que **R¹⁰⁴** é H, alquil(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** opcionalmente substituído com **R¹⁵⁰**;

c) OCO**R¹⁰⁵**, em que **R¹⁰⁵** é alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** opcionalmente substituído com **R¹⁵⁰**;

d) SR¹⁰⁸, SO₂N(**R¹⁰⁸**)₂ ou SO₂N(**R¹⁰⁸**)C(O)**R¹⁰⁸**, em que cada **R¹⁰⁸** é, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** ou ambos **R¹⁰⁸** estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**,

alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** ou heterociclo
opcionalmente substituído com **R**¹⁵⁰;

e) NR¹¹¹**R**¹¹², em que **R**¹¹¹ é H, alquilo(C₁₋₆),
cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇),
arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** e **R**¹¹²
é H, CN, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**,
alquil(C₁₋₆)arilo, alquil(C₁₋₆)**Het**, COOR¹¹⁵ ou SO₂**R**¹¹⁵, em
que **R**¹¹⁵ é alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**,
alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** ou, ambos **R**¹¹¹ e
R¹¹² estão covalentemente ligados entre si e ao azoto
5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo,
cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou
alquil(C₁₋₆)**Het** ou heterociclo opcionalmente
substituídos com **R**¹⁵⁰;

f) NR¹¹⁶**COR**¹¹⁷, em que **R**¹¹⁶ e **R**¹¹⁷ são, cada, H,
alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇),
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**,
alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo o referido
alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇),
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**,
alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** opcionalmente
substituído com **R**¹⁵⁰;

g) NR¹¹⁸**CONR**¹¹⁹**R**¹²⁰, em que **R**¹¹⁸, **R**¹¹⁹ e **R**¹²⁰ são, cada, H,
alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇),
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**,
alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** ou **R**¹¹⁸ está
covalentemente ligado a **R**¹¹⁹ e ao azoto ao qual estão

ligados para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros; ou R^{119} e R^{120} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou heterociclo opcionalmente substituído com R^{150} ;

h) $NR^{121}COCOR^{122}$, em que R^{121} e R^{122} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo de 6 ou 10 membros, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, opcionalmente substituído com R^{150} ; ou R^{122} é OR^{123} ou $N(R^{124})_2$, em que R^{123} e cada R^{124} é, independentemente, H, alquil(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** ou R^{124} é OH ou Oalquilo(C_{1-6}) ou ambos os R^{124} estão covalentemente ligados entre si para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het** e heterociclo opcionalmente substituído com R^{150} ;

i) COR^{127} , em que R^{127} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, **Het**, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})**Het**, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**,

alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het** opcionalmente substituído com **R**¹⁵⁰;

j) COO**R**¹²⁸, em que **R**¹²⁸ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo o referido alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo e alquil(C₁₋₆)**Het** opcionalmente substituído com **R**¹⁵⁰;

k) CON**R**¹²⁹**R**¹³⁰, em que **R**¹²⁹ e **R**¹³⁰ são, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-(C₃₋₇)cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, ou ambos **R**¹²⁹ e **R**¹³⁰ estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo, alquil(C₁₋₆)**Het** e heterociclo opcionalmente substituído com **R**¹⁵⁰;

l) arilo, **Het**, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)**Het**, sendo todos estes opcionalmente substituídos com **R**¹⁵⁰;

em que **R**¹⁵⁰ é, de um modo preferido:

- 1 a 3 substituintes seleccionados de: halogéneo, NO₂, ciano ou azido; ou
- 1 a 3 substituintes seleccionados de:

a) alquilo(C₁₋₆) ou haloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇), alcenilo(C₂₋₆), alcinilo(C₂₋₈), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), todos eles opcionalmente substituídos com **R**¹⁶⁰;

b) **OR**¹⁰⁴, em que **R**¹⁰⁴ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), sendo o referido alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído com **R**¹⁶⁰;

d) **SR**¹⁰⁸, **SO₂N(R**¹⁰⁸**)₂** ou **SO₂N(R**¹⁰⁸**)C(O)R**¹⁰⁸, em que cada **R**¹⁰⁸ é, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, **Het** ou ambos **R**¹⁰⁸ estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het** e heterociclo opcionalmente substituído com **R**¹⁶⁰;

e) **NR**¹¹¹**R**¹¹², em que **R**¹¹¹ é H, alquilo(C₁₋₆) ou cicloalquilo(C₃₋₇) e **R**¹¹² é H, alquilo(C₁₋₆) ou cicloalquilo(C₃₋₇), **COOR**¹¹⁵ ou **SO₂R**¹¹⁵, em que **R**¹¹⁵ é alquilo(C₁₋₆) ou cicloalquilo(C₃₋₇) ou ambos **R**¹¹¹ e **R**¹¹² estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo e heterociclo opcionalmente substituído com **R**¹⁶⁰;

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$, em que R^{116} e R^{117} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo(C_{1-6}) e cicloalquilo(C_{3-7}) opcionalmente substituídos com R^{160} ;

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, em que R^{118} , R^{119} e R^{120} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}) ou R^{118} está covalentemente ligado a R^{119} e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros; ou R^{119} e R^{120} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo e heterociclo opcionalmente substituído com R^{160} ;

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, em que R^{121} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo e cicloalquilo, opcionalmente substituído com R^{150} ; ou R^{122} é OR^{123} ou $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, em que R^{123} e cada R^{124} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}) ou ambos os R^{124} estão covalentemente ligados entre si para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo e heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

i) COR^{127} , em que R^{127} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo e

cicloalquilo opcionalmente substituído com R^{160} ;

j) $COOR^{128}$, em que R^{128} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo(C_{1-6}) e cicloalquilo(C_{3-7}) opcionalmente substituído com R^{160} ; e

k) $CONR^{129}R^{130}$, em que R^{129} e R^{130} são, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}) ou ambos R^{129} e R^{130} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo e heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

em que R^{160} é definido como 1 ou 2 substituintes seleccionados de:

halogéneo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, $COOR^{161}$, OR^{161} , $N(R^{162})_2$, $SO_2N(R^{162})_2$, $NR^{162}COR^{162}$ ou $CON(R^{162})_2$, em que R^{161} e cada R^{162} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}); ou ambos os R^{162} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros;

De um modo mais preferido, R^2 é seleccionado de: arilo ou **Het**, sendo cada opcionalmente mono-substituído ou dissustituído

com substituintes seleccionados do grupo consistindo de: halogéneo, haloalquilo, N_3 , ou

a) $\text{alquilo}(C_{1-6})$ opcionalmente substituído com OH, $\text{Oalquilo}(C_{1-6})$ ou $\text{SO}_2\text{alquilo}(C_{1-6})$;

b) $\text{alcoxilo}(C_{1-6})$;

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, em que ambos R^{111} e R^{112} são independentemente H, $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $\text{cicloalquilo}(C_{3-7})$ ou R^{112} é arilo de 6 ou 10 membros, **Het**, $\text{alquil}(C_{1-6})$ -arilo ou $\text{alquil}(C_{1-6})$ -**Het**; ou ambos R^{111} e R^{112} estão ligados covalentemente entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo contendo azoto, sendo cada dos referidos alquilo , cicloalquilo , arilo , **Het**, alquil-arilo ou alquil-Het ; opcionalmente substituídos com halogéneo ou:

- OR^{161} ou $\text{N}(\text{R}^{162})_2$, em que R^{161} e cada R^{162} são, independentemente, H, $\text{alquilo}(C_{1-6})$ ou ambos os R^{162} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo contendo azoto;

f) NHCOR^{117} , em que R^{117} é $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $\text{Oalquilo}(C_{1-6})$ ou $\text{Ocicloalquilo}(C_{3-7})$;

i) CO-arilo; e

k) CONH_2 , $\text{CONHalquilo}(C_{1-6})$, $\text{CONalquilo}(C_{1-6})_2$, CONH-arilo ou $\text{CONHalquil}C_{1-6}\text{-arilo}$.

De um modo ainda mais preferido, R^2 é arilo ou **Het**, cada, opcionalmente mono-substituído ou dissustituído com

substituintes seleccionados do grupo consistido de: halogéneo, haloalquilo, ou

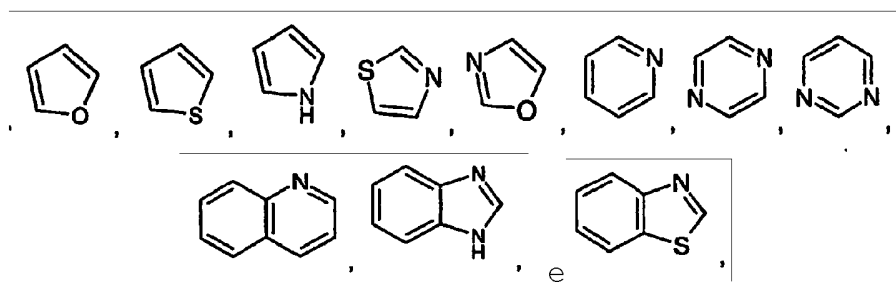
a) alquilo(C₁₋₆) opcionalmente substituído com OH, Oalquilo(C₁₋₆) ou SO₂alquil(C₁₋₆);

b) alcoxilo(C₁₋₆); e

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, em que ambos R^{111} e R^{112} são, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou R^{112} é arilo de 6 ou 10 membros, **Het**, alquil(C₁₋₆)-arilo ou alquil(C₁₋₆)-**Het**; ou ambos R^{111} e R^{112} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo contendo azoto, cada, referidos alquilo, cicloalquilo, arilo, **Het**, alquil-arilo ou alquil-**Het**; ou sendo opcionalmente substituído com halogéneo ou:

- OR^{161} ou $\text{N}(\text{R}^{162})_2$, em que R^{161} e cada R^{162} são, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆) ou ambos R^{162} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo contendo azoto.

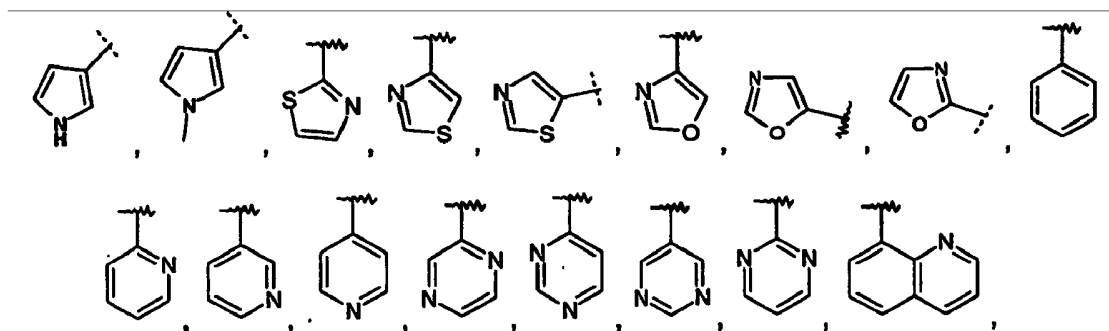
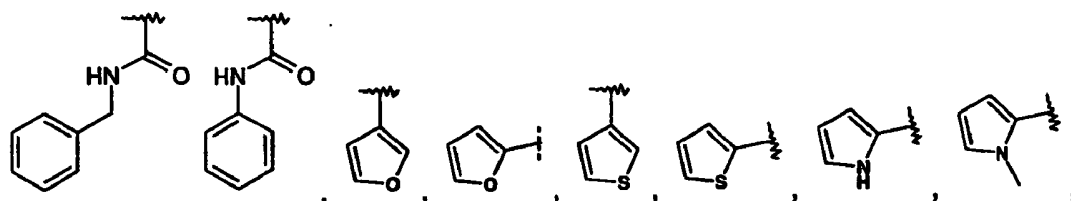
De um modo ainda mais preferido, R^2 é fenilo ou um heterociclo seleccionado de:

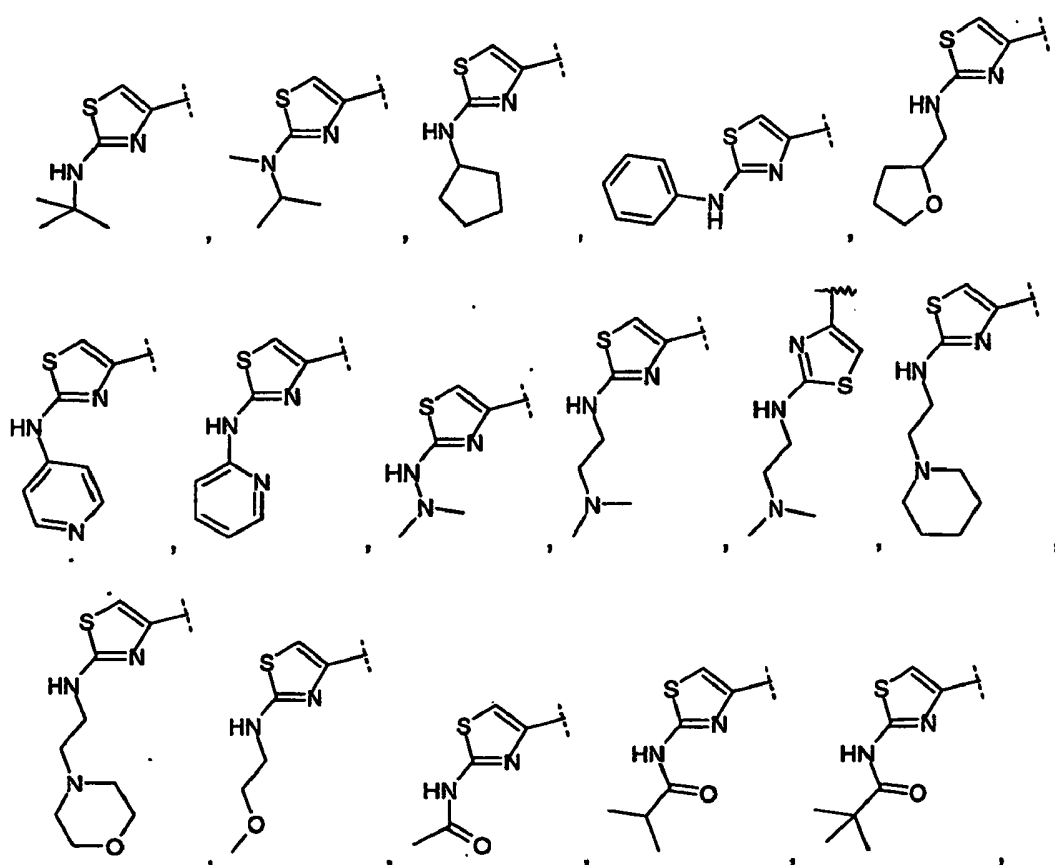
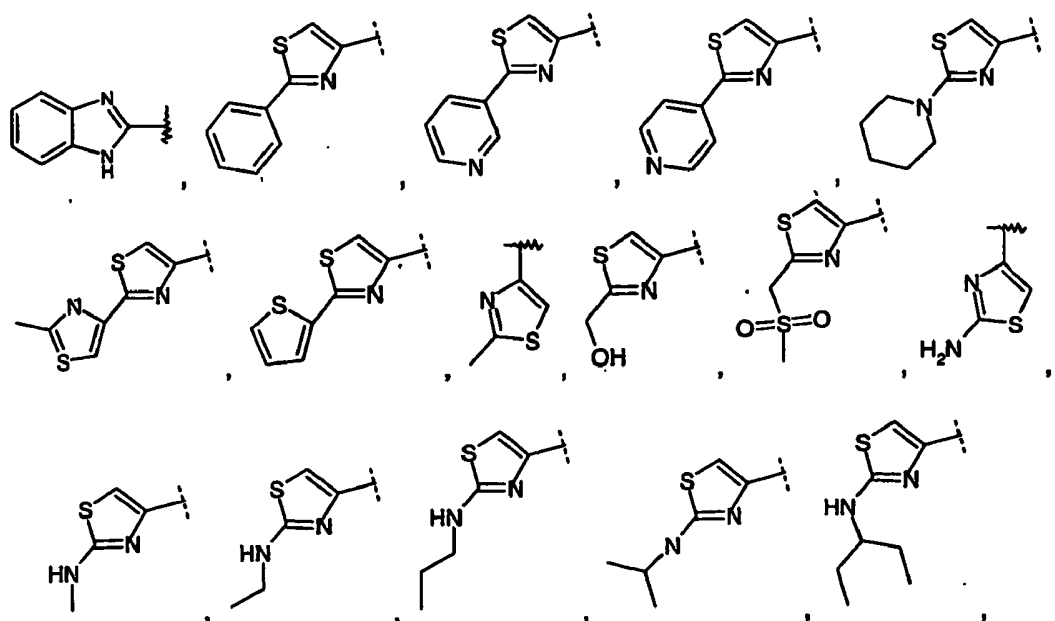


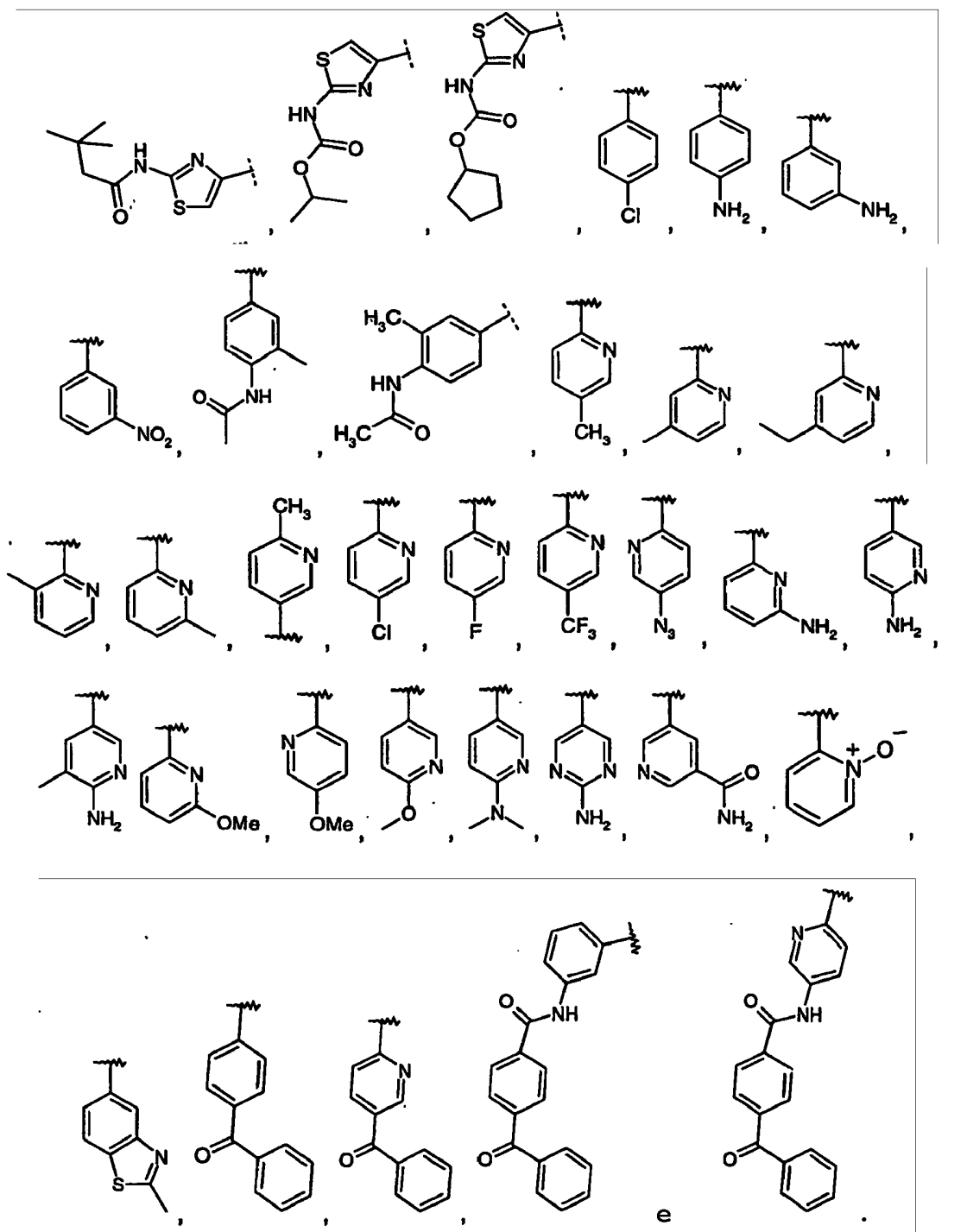
todos opcionalmente substituídos como definido acima.

De um modo ainda mais preferido, R^2 é seleccionado do grupo consistindo de:

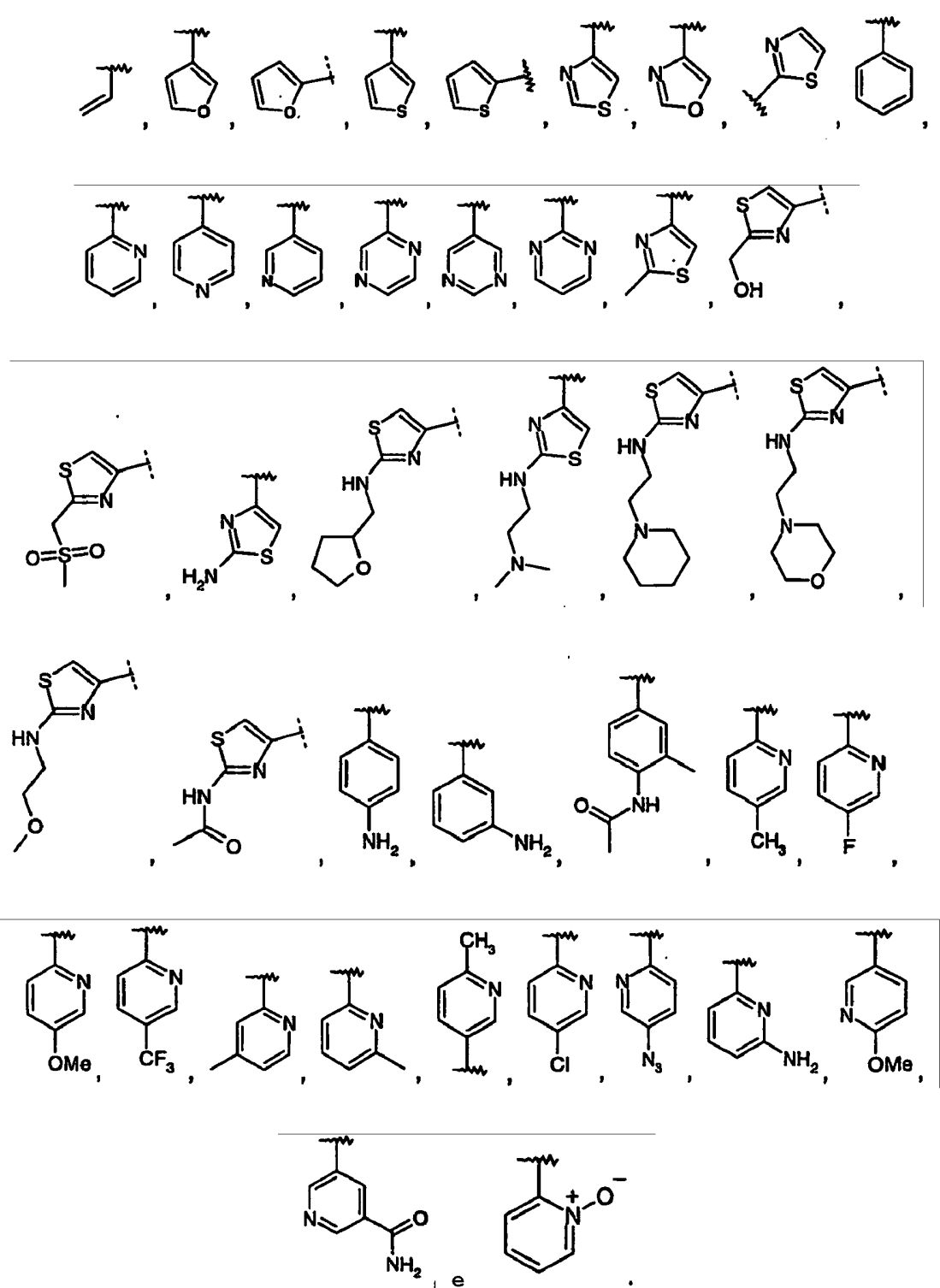
H, Br, $CH=CH_2$,



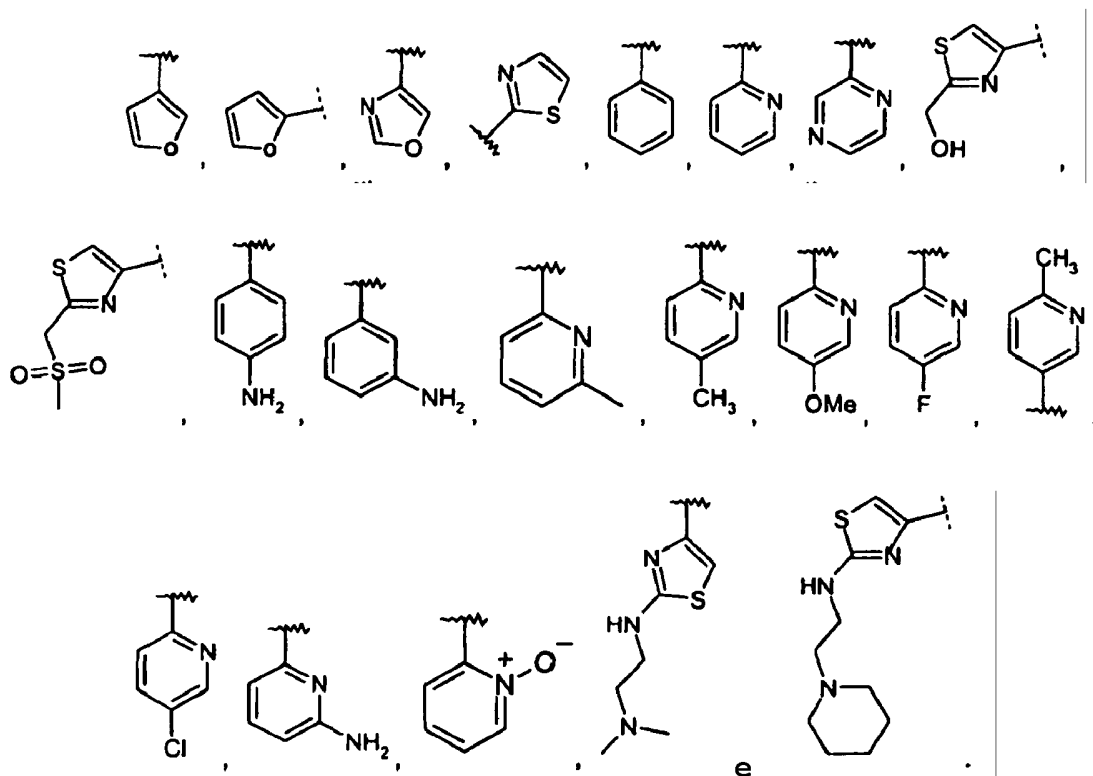




De um modo ainda mais preferido, R^2 é seleccionado de:



De um modo muito preferido, R^2 é seleccionado de:



R³:

De um modo muito preferido, **R³** é ciclopentilo ou ciclohexilo.

Z:

De um modo preferido, **Z** é **OR⁶**, em que **R⁶** é H, sendo o alquilo(C₁₋₆) opcionalmente substituído com: halo, hidroxilo, carboxilo, amino, alcóxiloC₁₋₆, alcóxiC₁₋₆carbonilo e alquilC₁₋₆amino; ou **R⁶** é alquilC₁₋₆arilo opcionalmente substituído com: halogéneo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alcanoóiloC₁₋₆, $-(CH_2)_{1-6}-COOR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-CONR^7R^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^7R^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^7COR^8$,

$-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NHSO}_2\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OR}^7$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SR}^7$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_2\text{R}^7$ e $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, em que cada R^7 e cada R^8 é H ou alquiloC₁₋₆,

ou Z é NR^9R^{10} , em que cada R^9 e R^{10} é seleccionado de: H, alcoxiloC₁₋₆ ou alquiloC₁₋₆ opcionalmente substituído com halo, hidroxilo, carboxilo, amino, alcoxiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆carbonilo e alquilC₁₋₆amino;

De um modo mais preferido, Z é OH ou Oalquilo(C₁₋₆) ou Z é NR^9R^{10} em que R^9 é, de um modo preferido, H e R^{10} é, de um modo preferido, H ou alquiloC₁₋₆.

De um modo muito preferido, Z é OH.

Formas de realização específicas

Todos os compostos de fórmula II como apresentado nas Tabelas 1 e 2 estão incluídos no âmbito da invenção.

Actividade da polimerase

A capacidade dos compostos de fórmula (II) para inibir a síntese de ARN através da polimerase de ARN dependente de ARN do HCV pode ser demonstrada através de qualquer ensaio capaz de determinar a actividade da polimerase de ARN dependente de ARN. Nos exemplos é descrito um ensaio adequado.

Especificidade para a actividade da polimerase de ARN dependente de ARN

Para demonstrar que os compostos da invenção actuam através de inibição específica da polimerase de HCV, os compostos podem ser testados para a actividade de inibição num ensaio de polimerase de ARN dependente de ADN.

Quando um composto de fórmula (II) ou um dos seus sais terapeuticamente aceitáveis é empregue como um agente antiviral, é administrado oralmente, topicamente ou sistemicamente a mamíferos, e. g., humanos, coelhos ou murganhos, num transportador compreendendo um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, cuja proporção é determinada através da solubilidade e natureza química do composto, via de administração escolhida e prática biológica convencional.

Para administração oral, o composto ou um seu sal terapeuticamente aceitável pode ser formulado em formas de dosagem unitárias, tais como cápsulas ou comprimidos, cada contendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente activo, variando de cerca de 25 a 500 mg, num veículo farmacologicamente aceitável.

Para administração tópica, o composto pode ser formulado em veículos farmacologicamente aceitáveis contendo 0,1 a 5 por cento, de um modo preferido, 0,5 a 5 por cento do agente activo. Tais formulações podem estar na forma de uma solução, creme ou loção.

Para administração parentérica, o composto de fórmula (II) é administrado quer por injeção intravenosa, subcutânea ou intramuscular, em composições com transportadores ou veículos

farmaceuticamente aceitáveis. Para administração por injeção, é preferido utilizar os compostos em solução num veículo aquoso estéril que pode também conter outros solutos, tais como tampões ou conservantes, bem como quantidades suficientes de sais farmaceuticamente aceitáveis ou de glucose para tornar a solução isotónica.

Os transportadores ou veículos adequados para as formulações referidas acima são descritos em textos farmacêuticos, e. g., em "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995, ou em "Pharmaceutical Dosage Forms And Drugs Delivery Systems", 6^a ed., H.C. Ansel et al., Eds., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.

A dosagem do composto irá variar com a forma de administração e o agente activo em particular escolhido. Além disso, irá variar com o hospedeiro em particular sob tratamento. Geralmente, o tratamento é iniciado com pequenos incrementos até ser atingido o efeito óptimo sob as circunstâncias. No geral, o composto de fórmula II é administrado, de um modo muito desejável, a um nível de concentração que irá, geralmente, proporcionar resultados antivirais eficazes sem provocar quaisquer efeitos secundários deletérios ou prejudiciais.

Para administração oral, o composto ou um sal terapeuticamente aceitável é administrado na gama de 10 a 200 mg por kilograma de peso corporal por dia, com uma gama preferida de 25 a 150 mg por kilograma.

Para administração sistémica, o composto de fórmula (II) é administrado a uma dosagem de 10 mg a 150 mg por kilograma de

peso corporal por dia, embora ocorram as variações mencionadas anteriormente possam ocorrer. Um nível de dosagem que está na gama de cerca de 10 mg a 100 mg por quilograma de peso corporal por dia é, de um modo muito desejado, empregue de modo a atingir os resultados eficazes.

Quando as composições desta invenção compreendem uma combinação de um composto de fórmula II e um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos adicionais, tanto o composto como o agente adicional deverão estar presente a níveis de dosagem de entre cerca de 10 a 100% e, de um modo mais preferido, entre cerca de 10 e 80% da dosagem normalmente administrada num regime de monoterapia.

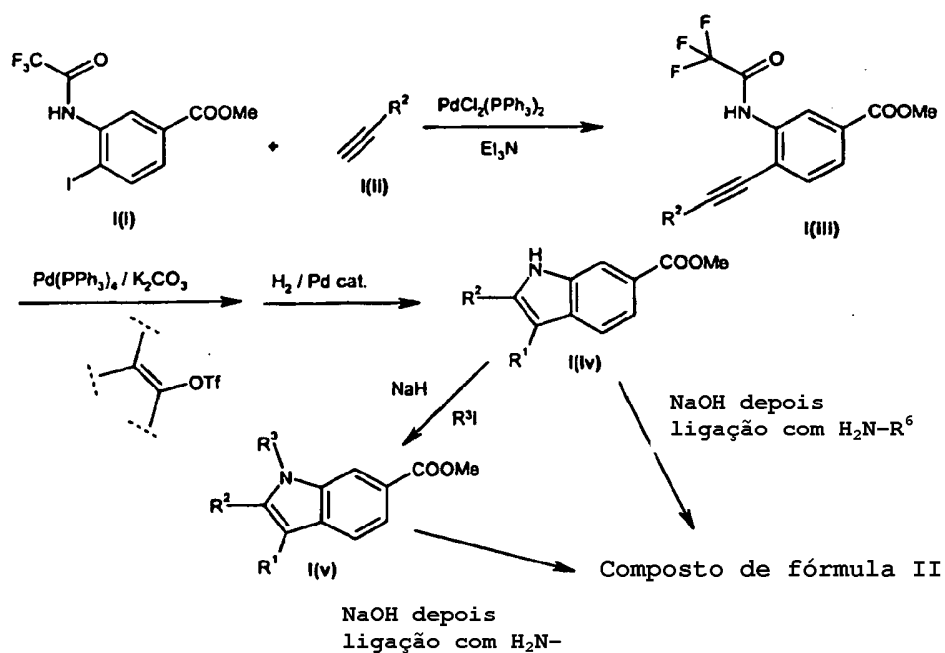
Quando estes compostos ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis são formulados entre si com um veículo farmacologicamente aceitável, a composição resultante pode ser administrada *in vivo* a mamíferos, tal como o homem, para inibir a polimerase de HCV ou para tratar ou prevenir a infecção por vírus de HCV. Tal tratamento pode também ser atingido utilizando os compostos desta invenção em combinação com agentes que incluem, mas não estão limitados a: agentes imunomoduladores, tais como os interferões α , β ou γ ; outros agentes antivirais, tais como ribavirina, amantadina; outros inibidores da polimerase de NS5B do HCV; inibidores de outros alvos no ciclo de vida do HCV, que incluem, mas não estão limitados a, helicase, protease NS2/3, protease NS3 ou local de entrada de ribossoma interno (IRES); ou as suas combinações. Os agentes adicionais podem ser combinados com os compostos desta invenção de modo a criar uma forma de dosagem individual. Alternativamente, estes agentes adicionais podem ser

administrados separadamente, a um mamífero, como parte de uma forma de dosagem múltipla.

Metodologia e Síntese

Os derivados ou análogos de indole, de acordo com a presente invenção, podem ser preparados a partir de compostos aromáticos monocíclicos conhecidos adaptando seqüências da literatura conhecidas, tais como as descritas por J.W. Ellingboe *et al.* (*Tet. Lett.* **1997**, 38, 7963) e S. Cacchi *et al.* (*Tet. Lett.* **1992**, 33, 3915). O Esquema 1, apresentado abaixo, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , K , L e M são como aqui descrito, ilustra como estes processos podem ser adaptados à síntese dos compostos de fórmula II desta invenção.

Esquema 1



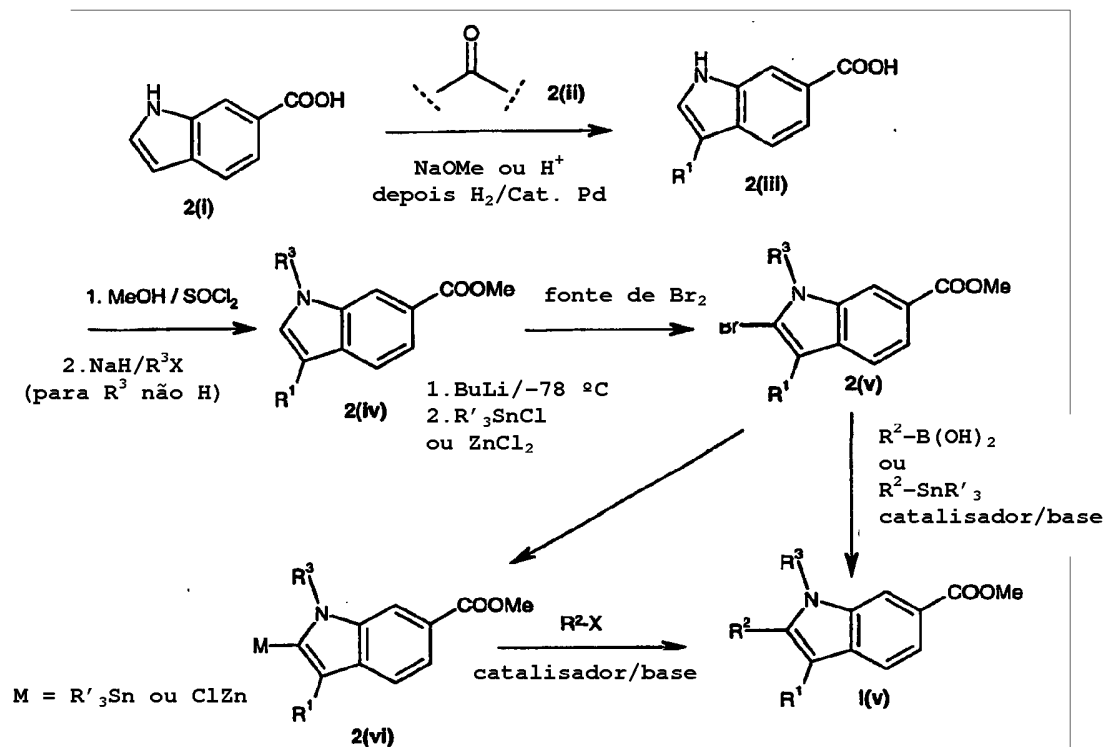
Ao efectuar a via ilustrada no Esquema 1, uma forma protegida do ácido 3-trifluoroacetamido-4-iodobenzóico **I(i)** é feita reagir com um alcino **I(ii)** na presença de um catalisador metálico (e. g. um complexo metálico de paládio, tais como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e semelhantes), uma base (Et_3N , DIEA e semelhantes ou um sal básico inorgânico incluindo carbonatos, fluoretos e fosfatos metálicos) e, opcionalmente, na presença de um ligando de fosfina adicional (triarilo ou heteroarilfosfina, dppe, dppf, dppp e semelhantes). Os solventes adequados para esta reacção incluem DMF, dioxano, THF, DME, tolueno, MeCN, DMA e semelhantes a temperaturas que variam de 20 °C a 170 °C ou, alternativamente, sem solvente por aquecimento dos componentes entre si. Alternativamente, a reacção de ligação cruzada pode ser efectuada numa forma adequadamente protegida de 3-amino-4-iodobenzoato e o grupo amino pode ser trifluoroacetilado no passo subsequente como descrito por J.W. Ellingboe *et al.* (*Tet. Lett.* **1997**, 38, 7963).

A reacção dos diarilalcinos **I(iii)** acima com um triflato de enol, sob condições de ligação cruzadas, semelhantes às descritas acima, proporciona, após hidrogenação da ligação dupla, derivados indole **I(iv)**. Os triflatos de enol são conhecidos e podem ser preparados a partir das cetonas correspondentes, seguindo métodos da literatura conhecidos (por exemplo, o triflato de ciclo-hexeno pode ser preparado a partir de ciclo-hexanona, anidrido triflico e uma base orgânica impedida, tal como 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina). A hidrogenação da dupla ligação originalmente presente no R^1 , pode ser efectuada com hidrogénio gasoso ou um dador de hidrogénio (formato de amónio, ácido fórmico e semelhantes) na presença de um catalisador metálico (de um modo preferido, Pd) num solvente adequado (álcoois de alquilo inferior, THF, etc.).

Finalmente, após hidrólise do grupo de protecção éster em **I(iv)**, o derivado 6-carboxiindole resultante **I(v)** é convertido em compostos de fórmula II por ligação com a amina apropriada de fórmula $\text{H}_2\text{N-R}^6$. A condensação do ácido 6-indolecarboxílico com aminas $\text{H}_2\text{N-R}^6$ pode ser efectuada utilizando reagentes de formação de ligação amida convencionais, tais como TBTU, HATU, BOP, BroP, EDAC, DCC, cloroformato de isobutilo e semelhantes ou por activação do grupo carboxilo por conversão no cloreto ácido correspondente antes da condensação com uma amina. Qualquer grupo de protecção que permaneça é removido seguindo este passo para proporcionar os compostos de fórmula II.

Alternativamente, os compostos de fórmula II podem ser preparados por elaboração a partir de um núcleo indole pré-existente, seguindo as adaptações dos processos da literatura como descrito, por exemplo, por P. Gharagozloo et al. (*Tetrahedron* **1996**, 52, 10185) ou K. Freter (*J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2525). Tal metodologia é ilustrada no Esquema 2:

Esquema 2



Ao proceder de acordo com a via ilustrada no Esquema 2, o ácido 6-indolecarboxílico **2(i)** disponível comercialmente, que pode também ser preparado de acordo com o método de S. Kamiya *et al.* (*Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1692), é utilizado como o material de partida. O indole **2(i)** é feito reagir com uma cetona **2(ii)** sob condições do tipo aldol básicas ou ácidas. As condições adequadas para efectuar esta condensação incluem bases fortes, tais como hidróxidos de metal alcalino, alcóxidos e hidretos em solventes, tais como álcoois de alquilo inferior (MeOH, EtOH, *terc*BuOH etc.), THF, dioxano, DMF, DMSO, DMA e semelhantes à temperatura reaccional que varia de -20 °C a 120 °C. Alternativamente, a condensação pode ser efectuada sob condições ácidas utilizando ácidos orgânicos ou minerais ou ambos. As condições apropriadas, incluem misturas de AcOH e

ácido fosfórico aquoso a temperaturas que variam de 15 °C a 120 °C.

Após a protecção do grupo ácido carboxílico na forma de um éster (normalmente, alquilo inferior) utilizando métodos conhecidos, o azoto de indole pode ser alquilado com R^3 se desejado. As condições reaccionais para alquilar o azoto de um derivado de indole são bem conhecidas para os especialistas na técnica e incluem a utilização de bases fortes, tais como hidretos de metal alcalino, hidróxidos, amidas, alcóxidos e metais alquilo, no solvente apropriado (tais como THF, dioxano, DME, DMF, MeCN, DMSO, álcoois e semelhantes) a temperaturas variando de -78 °C a 140 °C. É utilizada uma forma electrofílica de R^3 para a alquilação do anião indole. Tais espécies electrofílicas incluem ésteres de iodetos, brometos, cloretos e sulfonatos (mesilatos, tosilato, brosilato ou triflato).

A halogenação (normalmente brominação, mas também iodação) da posição 2 do indole **2(iv)** proporciona **2(v)**. Os agentes de halogenação adequados incluem, por exemplo, brometo elementar, N-bromosuccinimida, tribrometo de piridina, dibromo-hidantoina e os derivados de iodo correspondentes. Os solventes adequados para esta reacção são inertes a agentes de halogenação reactivos e incluem, por exemplo, hidrocarbonetos, hidrocarbonetos clorados (DCM, CCl_4 , $CHCl_3$) éteres (THF, DME, dioxano), ácido acético, acetato de etilo, IPA e misturas destes solventes. A temperatura reaccional varia desde -40 °C a 100 °C. Um método de escolha para efectuar a brominação de indoles, como apresentado no Esquema 2, foi descrito por L. Chu (Tet. Lett. **1997**, 38, 3871).

Os derivados 2-bromoindole **2(v)** podem ser convertidos directamente em intermediários **I(v)** chave, totalmente substituídos através de uma reacção de ligação cruzada com ácidos ou arilo heteroarilborónicos, ésteres de boronato ou derivados trialquilestanano. Estas espécies organometálicas de boro ou estanho são de fontes comerciais ou podem ser preparadas através de processos na literatura convencionais. A ligação cruzada com reagentes organoboro pode ser efectuada através de quaisquer variações da reacção de ligação cruzada de Suzuki referida na literatura. Esta envolve, normalmente, a utilização de um catalisador de metal de transição (normalmente Pd⁰), ligandos triaril ou tri-heteroarilfosfina, um aditivo, tais como um cloreto inorgânico (e. g., LiCl) e uma base (normalmente uma base inorgânica aquosa, tais como carbonato ou fosfato de sódio ou potássio). A reacção é, normalmente, efectuada num solvente alcoólico (EtOH), DME, tolueno, THF e semelhantes a temperaturas variando desde 25 °C a 140 °C. A ligação cruzada com reagentes de estanho pode ser efectuada através de quaisquer variações da reacção de ligação cruzada de Stille referidas na literatura. Esta envolve normalmente a utilização de um catalisador de metal de transição (normalmente Pd⁰), ligandos de triarilo ou tri-heteroarilfosfina e um aditivo, tais como um cloreto inorgânico (e. g., LiCl) ou iodeto (e. g., CuI). Os solventes adequados para esta reacção incluem tolueno, DMF, THF, DME e semelhantes a temperaturas variando desde 25 °C a 140 °C. O intermediário **I(v)** é, depois, convertido em compostos de fórmula II como descrito para o Esquema 1. Alternativamente, o intermediário 2-bromoindole **2(v)** pode ser trans-metilado numa espécie organoestanho (ou organozinco) e utilizada em reacções de ligação cruzada do tipo Stille sob as condições descritas acima. Neste caso, são utilizados halogenetos aromáticos e heteroaromáticos (cloreto, brometo, iodeto) ou triflatos para

introduzir R². A conversão de derivados de 2-bromoindole **2(v)** em espécies organoestanho correspondentes **2(vi)** é realizada via permuta halogéneo-metal (normalmente -78 ° até -30 °C) a baixa temperatura inicial utilizando um reagente alquil-lítio (e. g., nBuLi ou *terc*-BuLi) ou utilizando um metal de lítio. As espécies 2-lítioindole transientes são, então, capturadas com um halogeneto de trialquilestanho (e. g., nBu₃SnCl ou Me₃SnCl). Alternativamente, o intermediário lítioindole pode ser capturado com cloreto de zinco para formar o organozincato correspondente que pode também sofrer ligação cruzada catalisada por metal de transição com halogenetos ou triflatos aromáticos e heteroaromáticos, como descrito, por exemplo, por M. Rowley (*J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1603).

EXEMPLOS

A presente invenção é ilustrada em maior detalhe através dos seguintes exemplos não limitantes. Todas as reacções foram efectuadas numa atmosfera de azoto ou árgon. As temperaturas são apresentadas em graus Celsius. A cromatografia flash foi efectuada em sílica gel. As percentagens ou proporções da solução expressam uma relação volume para volume, excepto se indicado de outro modo. As análises por espectro de massa foram registadas utilizando espectrometria de massa por electrovaporização. As abreviaturas ou símbolos aqui utilizados incluem:

DIEA: diisopropiletilamina;

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina;

DMSO: dimetilsulfóxido;

DMF: N,N-dimetilformamida;

Et: etilo;

EtOAc: acetato de etilo;

Et₂O: éter dietílico;

HPLC: cromatografia líquida de elevado desempenho;

ⁱPr: isopropilo

Me: metilo;

MeOH: Metanol;

MeCN: acetonitrilo;

Ph: fenilo;

TBE: tris-borato-EDTA;

TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-tetrametilurónio;

TFA: ácido trifluoroacético;

TFAA: anidrido trifluoroacético;

THF: tetra-hidrofurano;

MS (ES): espectrometria de massa por electrovaporização;

PFU: unidades formadoras de placa;

DEPC: pirocarbonato de dietilo;

DTT: ditiotreitól

EDTA: etilenodiaminatetracetato

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-tetrametilurónio

BOP: hexafluorofosfato de benzotriazole-1-iloxi-
tris(dimetilamino)fosfónio

EDAC: ver ECD

DCC: Carbodiimida de 1,3-diciclo-hexilo

HOBt: 1-Hidroxibenzotriazole

ES⁺: electrovaporizaçãoelectro (ionização positiva)

ES⁻: electrovaporização (ionização negativa)

DCM: diclorometano

TBME: éter *terc*-butilmetilíco

TLC: cromatografia de camada fina

AcOH: ácido acético

EtOH: etanol

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

BOC: *tert*-butiloxicarbonilo

Cbz: carbobenziloxicarbonilo

ⁱPrOH: isopropanol

NMP: N-metilpirrolidona

EDC: cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
etilcarbodiimida

RNAsin: Um inibidor da ribonuclease comercializado por
Promega Corporation

Tris: 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol

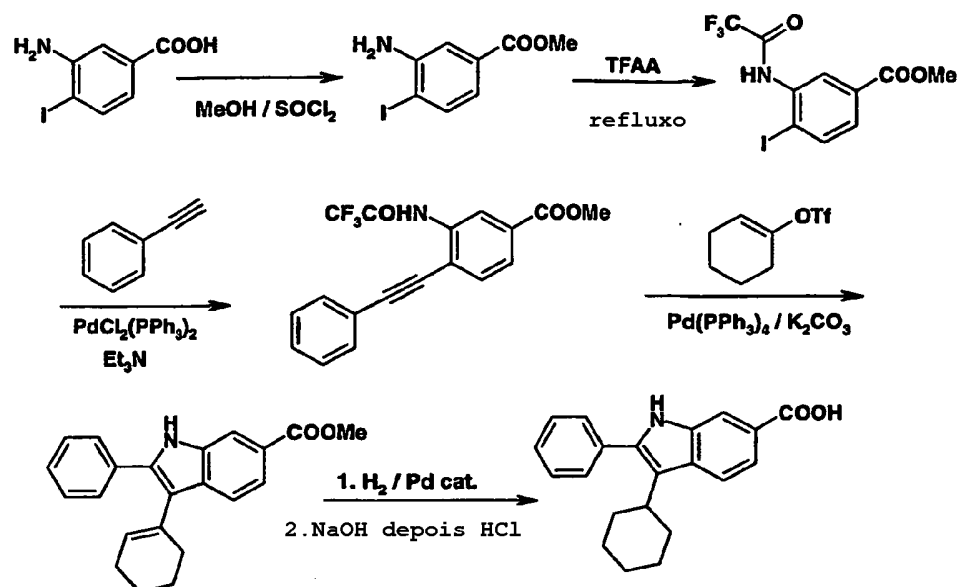
UMP: 5'-monofosfato de uridina

UTP: 5'-trifosfato de uridina

IPA: acetato de isopropilo

Os Exemplos 1-9 e 12-22 ilustram métodos de síntese de compostos representativos desta invenção.

EXEMPLO 1



3-Amino-4-iodobenzoato de metilo:

O ácido 3-amino-4-iodobenzóico (13,35 g, 50,8 mmol) foi adicionado a MeOH (150 mL) e foi adicionado SOCl₂ (4,8 mL, 65,8 mmol, 1,3 equivalentes). A mistura foi submetida a refluxo durante 3 h e, depois, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi co-evaporado três vezes com MeOH e seco *in vacuo* (15,23 g).

3-Trifluoroacetamido-4-iodobenzoato de metilo:

O derivado de anilina anterior (14,53 g, 52 mmol) foi dissolvido em DCM (200 mL) e foi adicionado TFAA (15 mL, 104 mmol). A solução roxa escura foi submetida a refluxo de um dia para o outro. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi passado através de uma almofada curta

de sílica gel, utilizando DCM como eluente. O produto desejado foi obtido como um sólido de cor rosa (13,81 g).

Éter metílico do ácido 4-feniletinil-3-(2,2,2-trifluoro-etanoilamino)-benzóico:

O iodeto anterior (0,742 g, 2 mmol), fenilacetileno (0,37 mL, 3,9 mmol, 1,7 equivalentes) e Et₃N (6 mL) foram carregados num frasco seco sob árgon. Foi adicionado PdCl₂(PPh₃)₂ (0,241 g, 0,3 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até ser considerada completa através de análise por HPLC (~5 h). A mistura reaccional foi concentrada para metade do volume sob pressão reduzida e diluída com água (80 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL) e o extracto orgânico lavado com HCl a 5% (100 mL), depois (100 mL) e solução salina saturada (40 mL). Após secagem sob MgSO₄, o resíduo foi purificado através de cromatografia flash utilizando EtOAc a 20%-hexano como eluente, para proporcionar o alcino ligado cruzado com um sólido castanho claro (0,442 g).

3-(Ciclo-hexenil)-2-fenilindole 6-carboxilato de metilo:

Um frasco seco à chama foi carregado com K₂CO₃ anidro em pó fino (0,153 g, 1,1 mmol) e o derivado alcino da reacção acima (0,390 g, 1,1 mmol). Foi adicionado DMF seco (4 mL) e a suspensão desgaseificada com um fluxo de árgon. Foi adicionado triflato enol derivado de ciclo-hexanona (0,802 g, 3,3 mmol, 3 equivalentes), preparado seguindo o processo descrito por A.G. Martinez, M. Hanack et al. (J. Heterocyclic Chem. 1988, 25,1237 ou métodos equivalentes descritos na literatura, seguido por

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,086 g, 0,07 mmol) e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. A DMF foi removida sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia flash utilizando DCM como eluente (0,260 g).

3-Ciclo-hexil-2-fenilindole-6-carboxilato de metilo:

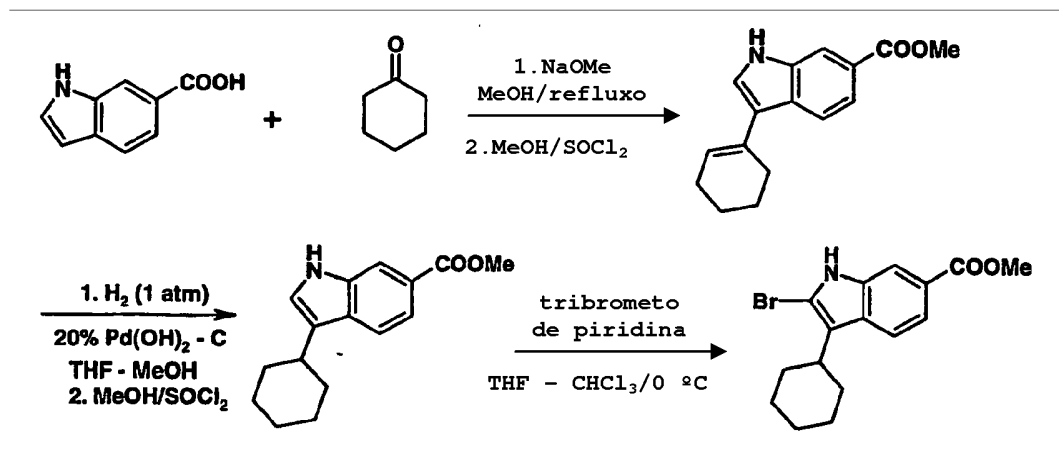
O material anterior foi hidrogenado (1 atm de H_2 gasoso) sob $\text{Pd}(\text{OH})_2$ a 20% de modo convencional, utilizando MeOH como solvente. O indole ciclo-hexano desejado foi isolado após filtração do catalisador.

Ácido 3-ciclo-hexil-2-fenilindole-6-carboxílico:

O éster metílico anterior (0,154 g, 0,15 mmol) foi submetido a refluxo de um dia para o outro numa mistura de MeOH (10 mL) e NaOH 2 N (6 mL) até ter ocorrido a hidrólise completa, como apresentado através de análise por HPLC. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foi adicionado HCl 2 N (5 mL) seguido por AcOH para pH 7. O MeOH foi removido sob pressão reduzida, foi adicionada água (50 mL) e o produto extraído com EtOAc. O extracto foi lavado com água e solução salina saturada e seco (MgSO_4). A remoção dos voláteis sob pressão reduzida proporcionou o ácido indole carboxílico do título como um sólido laranja claro (0,149 g).

Seguindo o mesmo processo, mas utilizando 2-etinilpiridina em vez de fenilacetileno, foi obtido ácido 3-ciclo-hexano-2-(2-piridil)indole-6-carboxílico.

EXEMPLO 2:



Ácido 3-ciclo-hexenil-6-indolecarboxílico:

Um frasco de fundo redondo de 12 L foi equipado com um condensador de refluxo e um agitador mecânico e o sistema foi purgado com azoto gasoso. O ácido 6-indole carboxílico (300,00 g, 1,86 mol, 3 equivalentes) foi carregado no frasco, seguido por MeOH (5,5 L). Após agitação durante 10 min à temperatura ambiente, foi adicionada ciclo-hexanona (579 mL, 5,58 mol). Foi adicionado em porções metóxido de sódio metanólico (25% p/p, 2,6 L, 11,37 mol, 6,1 equivalentes) durante 10 min. A mistura foi depois submetida a refluxo durante 48 h. Após arrefecer para a temperatura ambiente, foi adicionada água (4 L) e o metanol removido sob pressão reduzida. A fase aquosa residual foi acidificada para pH 1 com HCl concentrado (~1,2 L). O precipitado amarelado resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e seco sob vácuo a 50 °C. O derivado ciclo-hexano foi obtido como um sólido bege (451,0 g, 100% de rendimento).

Ácido 3-ciclo-hexil-6-indolecarboxílico:

O derivado insaturado da reacção acima foi hidrogenado durante 20 h sob pressão de gás de hidrogénio a 55 psi sob $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ a 20% (10,25 g), utilizando THF-MeOH 1:1 (2,5 L) como solvente. Após filtração do catalisador, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com hexano. O sólido bege foi recolhido por filtração, lavado com hexano e seco sob vácuo (356,4 g, rendimento de 78%).

3-ciclo-hexil-6-indolecarboxilato de metilo:

Um frasco de três tubuladuras de 5 L foi equipado com um condensador de refluxo e um agitador mecânico e o sistema foi purgado com azoto gasoso. O ácido índole carboxílico anterior (300,00 g, 1,233 mol) foi carregado no frasco e suspenso em MeOH (2 L). Foi adicionado, gota a gota, cloreto de tionilo (5 mL, 0,0685 mol, 0,05 equivalentes) e a mistura foi submetida a refluxo durante 48 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com hexano para proporcionar um sólido bege que foi lavado com hexano e seca sob vácuo (279,6 g, 88% de rendimento).

2-Bromo-3-ciclo-hexil-6-indolecarboxilato de metilo:

Adaptando o processo de L. Chu (Tet. Lett. 1997, 38, 3871) o 3-ciclo-hexil-6-indolecarboxilato de metilo (4,65 g, 18,07 mmol) foi dissolvido numa mistura de THF (80 mL) e CHCl_3 (80 mL). A solução foi arrefecida num banho gelado e foi adicionado perbrometo de brometo de piridínio (tribrometo de

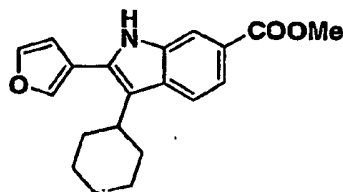
piridina, 7,22 g, 22,6 mmol, 1,25 equivalente). Após agitação durante 1,5 h a 0 °C, a reacção foi considerada como completa por TLC. Foi diluída com CHCl_3 (200 mL), lavada com NaHSO_3 1 M (2x50 mL), NaHCO_3 aquoso saturado (2x50 mL) e solução salina saturada (50 mL). Após secagem sobre Na_2SO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo cristalizado a partir de TBME-hexano. O derivado 2-bromoindole desejado foi recolhido por filtração, lavado com hexano e seco (3,45 g). A evaporação das soluções mãe proporcionou um sólido vermelho que foi purificado por cromatografia flash, utilizando EtOAc a 15% em hexano, proporcionando mais 3,62 g de material puro. O rendimento total foi de 5,17 g (85% de rendimento).

EXEMPLO 3:

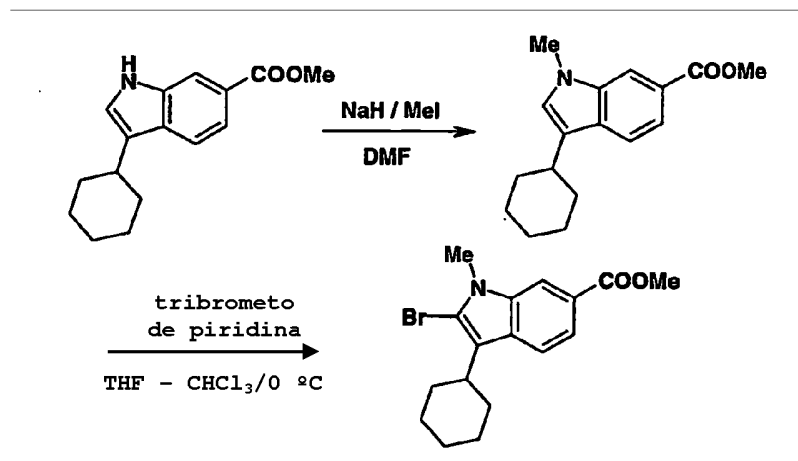
Processo geral para a ligação cruzada de Suzuki de ácidos aril e heteroarilborónicos com derivados 2-bromoindole:

A ligação cruzada de derivados estér ou ácido borónico aromático/heteroaromático com 2-bromoindoles, tal como a descrita no exemplo 2, pode ser efectuada utilizando quaisquer variações da reacção de ligação cruzada de Suzuki convencional catalizada por metal, como descrito na literatura e bem conhecida pelos especialistas na técnica. O seguinte exemplo serve para ilustrar tal processo e não é limitante.

Éster metílico do ácido 3-ciclo-hexil-2-furan-3-il-1H-indole-6-carboxílico:



O 2-bromoindole do exemplo 2 (8,92 g, 26,5 mmol), ácido 3-furanoborónico (B.P. Roques et al. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 195; 4,45 g, 39,79 mmol, 1,5 equivalentes) e LiCl (2,25 g, 53 mmol, 2 equivalentes) foram dissolvidos numa mistura de EtOH (100 mL) e tolueno (100 mL). Foi adicionada uma solução aquosa de Na₂CO₃ 1 M (66 mL, 66 mmol) e a mistura foi desgaseificada com árgon, durante 45 min. Foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (3,06 g, 2,65 mmol, 0,1 equivalentes) e a mistura agitada de um dia para o outro, a 75-85 °C, sob árgon. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo re-dissolvido em EtOAc (500 mL). A solução foi lavada com água, NaHCO₃ saturado (100 mL) e solução salina saturada (100 mL). Após secagem sobre uma mistura de MgSO₄ e carvão descorante, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo residual foi triturado com uma mistura de TBME (20 mL) e hexano (40 mL), arrefecido em gelo e o sólido precipitado recolhido por filtração, lavado com TBME a 25% frio em hexano e seco (3,09 g). O filtrado e lavagens da trituração acima foram combinados, concentrados e purificados por cromatografia flash utilizando EtOAc a 10-25% em hexano para proporcionar mais 4,36 g de produto. O rendimento total do 2-(3-furil)indole do exemplo 3 foi de 8,25 g.

EXEMPLO 4:***3-Ciclo-hexil-1-metil-6-indolecarboxilato de metilo:***

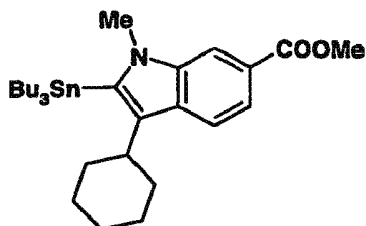
O 3-ciclo-hexil-6-indolecarboxilato de metilo do exemplo 2 (150,00 g, 0,583 mol) foi carregado num frasco de três tubuladuras de 3 L equipado com um agitador mecânico e purgado com azoto gasoso. Foi adicionada DMF (1 L) e a solução foi arrefecida num banho de gelo. Foi adicionado NaH (60% de dispersão em óleo, 30,35 g, 0,759 mole, 1,3 equivalentes) em pequenas porções (15 min) e a mistura foi agitada durante 1 h no frio. Foi adicionado iodometano (54,5 mL, 0,876 mol, 1,5 equivalente) em pequenas porções, mantendo uma temperatura interna entre 5-10 °C. A mistura reaccional foi depois agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reacção foi arrefecida rapidamente ao verte-la em água gelada (3 L), resultando na formação de um precipitado de cor creme. O material foi recolhido por filtração, lavado com água e seco sob vácuo a 45 °C (137,3 g, 86% de rendimento).

2-Bromo-3-ciclo-hexil-1-metil-6-indolecarboxílate de metilo:

O derivado 1-metilindole anterior (136,40 g, 0,503 mole) foi carregado num frasco de três tubuladuras de 5 L equipado com um agitador mecânico e purgado com azoto gasoso. Foi adicionado CHCl_3 (750 mL) e THF (750 mL) e a solução foi arrefecida para 0 °C. Foi adicionado tribrometo de piridina (perbrometo de brometo de piridínio, 185,13 g, 0,579 mole, 1,15 equivalentes) em pequenas porções e a mistura foi agitada durante 1 h a 0 °C. O solvente foi removido sob pressão reduzida à temperatura ambiente e o resíduo dissolvido em EtOAc (3 L). A solução foi lavada com água e solução salina saturada, seca (carvão descolorante/ MgSO_4) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em TBME e aquecido até 50 °C. A suspensão foi armazenada de um dia para o outro no frigorífico e o produto cristalino de cor creme foi recolhido por filtração. Foi lavado com TBME e seco sob vácuo (134,3 g, 76% de rendimento).

EXEMPLO 5:

Éster metílico do ácido ciclo-hexil-metil-tributiestanani-1H-indole-6-carboxílico:



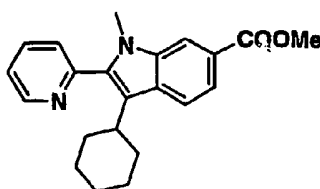
O derivado bromoindole do exemplo 4 (2,70 g, 7,71 mmol) foi dissolvido em THF seco (40 mL) e a solução arrefecida para -78 °C sob uma atmosfera de árgon. Foi adicionada, gota a gota, uma solução de nBuLi em hexano (1,4 M, 6,90 mL, 9,64 mmol, 1,25 equivalentes) durante 15 min e a agitação a baixa temperatura continuou durante 75 min. À solução resultante foi adicionado nBu₃SnCl (2,93 mL, 10,8 mmol, 1,4 equivalentes) durante 5 min. A suspensão foi dissolvida e a solução foi agitada durante 1 h a -78 °C. A mistura reaccional foi aquecida para a temperatura ambiente e o THF removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em TBME (150 mL), lavado com solução salina saturada:água 1:1 e seco sob MgSO₄. O material foi purificado por cromatografia em sílica gel que foi previamente desactivada por mistura com uma solução de Et₃N a 5% em hexano. Para a cromatografia foi utilizado o mesmo solvente como eluente. O estanano do título foi isolado como um óleo amarelo (3,42 g, 79% de rendimento).

EXEMPLO 6:

Processo geral para a ligação cruzada de Stille do 2-estananoindole do exemplo 5 com halogenetos aromáticos/heteroaromáticos:

A ligação cruzada dos halogenetos aromáticos/heteroaromáticos ou pseudo-halogenetos (de um modo preferido, brometos, ioditos e triflatos) com o derivado de estanano do exemplo 5 pode ser efectuada utilizando quaisquer variação da reacção cruzada de Stille catalizada por metal convencional como descrito na literatura. O exemplo que se segue serve para ilustrar tal processo.

Éster metílico do ácido 3-ciclo-hexil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indole-6-carboxílico:



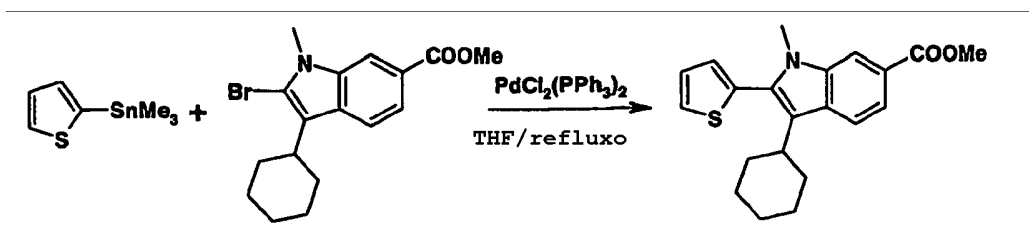
O derivado de estanano do exemplo 5 (3,42 g, 6,1 mmol) foi dissolvido em DMF (10 mL) e foram adicionados CuI (0,116 g, 0,61 mmol, 0,1 equivalentes), LiCl (0,517 g, 12,21 mmol, 2 equivalentes), trifenilfosfina (0,320 g, 1,22 mmol, 0,2 equivalentes) e 2-bromopiridina (0,757 mL, 7,94 mmol, 1,3 equivalente). A solução foi desgaseificada com um fluxo de árgon (30 min) e foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,352 g, 0,31 mmol, 0,05 equivalentes). Após purgar com árgon durante mais 10 min, a

solução foi aquecida e agitada a 100 °C de um dia para o outro sob árgon. A DMF foi, depois, removida sob vácuo e o resíduo dissolvido em EtOAc (150 mL). A solução foi lavada com NaOH 1 N (25 mL) e solução salina saturada (25 mL) e seca sob MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia flash eluída com CHCl₃, depois, EtOAc a 5-10% em CHCl₃ (1,516 g, 71% de rendimento).

EXEMPLO 7:

Processo geral para a ligação cruzada de Stille de 2-bromoindoles com arilo ou heteroarilestananos:

Éster metílico do ácido 3-ciclo-hexil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indole-6-carboxílico:



O derivado 2-bromoindole do exemplo 4 (0,150 g, 0,428 mmol) e 2-trimetilestaniltiofeno (S.F. Thames et al. J. Organometal. Chem. 1972, 38, 29; 0,150 g, 0,61 mmol, 1,4 equivalentes) foram dissolvidos em THF seco (7 mL) num tubo selado e a solução foi desgaseificada com fluxo de árgon durante 30 min. Foi adicionado Pd(Cl)₂(PPh₃)₂ (0,018 g, 0,026 mmol, 0,06 equivalentes e o tubo selado. A solução foi aquecida para 80 °C durante 40 h. A mistura reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente, foi adicionado EtOAc (10 mL) e a suspensão filtrada. Após

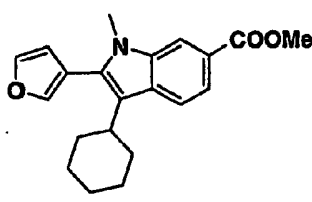
evaporação do solvente, o resíduo foi re-submetido às condições reacionais durante mais 20 h, com 2-estaniltiofeno fresco (0,150 g, 0,61 mmol) e catalisador (0,020 g). Após arrefecimento para a temperatura ambiente e filtração dos sólidos, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia flash utilizando CHCl_3 a 15-100% em hexano como eluente (0,133 g, 88% de rendimento).

Pode ser utilizado o mesmo processo para juntar derivados de estanano ao 2-bromoindole do Exemplo 2.

EXEMPLO 8:

Procedimento geral para a N-alquilação de 2-arilo e 2-heteroaril-6-indolecarboxilatos:

Éster metílico do ácido 3-ciclo-hexil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indole-6-carboílico:



O NaH (60% de dispersão em óleo, 0,186 g, 4,64 mmol, 1,5 equivalentes) foi lavado com hexano (20 mL) para remover o óleo e, depois, re-suspenso em DMF (5 mL). Após arrefecimento para 0 °C num banho de gelo, foi adicionado, gota a gota, o derivado de indole do exemplo 3 (1,000 g, 3,09 mmol) como uma solução em DMF (enxaguar 3 mL + 2 mL). Após agitação durante

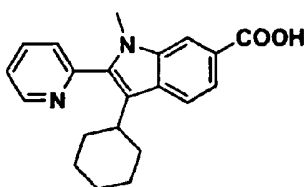
15 min, foi adicionado iodometano (0,385 mL, 6,18 mmol, 2 equivalentes) numa porção e a mistura foi agitada durante 2 h no frio e durante mais 2 h à temperatura ambiente. A reacção foi depois arrefecida rapidamente por adição de HCl 1 N (1 mL) e diluída com TBME (100 mL). A solução foi lavada com HCl 1 N (25 mL) e seca (MgSO₄). Após remoção dos voláteis sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash utilizando EtOAc a 5-10% em hexano como eluente, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,903 g, 86% de rendimento). Outros derivados de N-alquilindole, dentro do âmbito desta invenção, podem ser preparados a partir de electrólitos apropriados (e. g., EtI, iPrI, iBuI, BnBr) utilizando um processo semelhante.

EXEMPLO 9:

Processo geral para a saponificação de 6-indolecarboxilatos nos ácidos carboxílicos livres correspondentes:

Este processo aplica-se a ambos, indole e N-metilindolecarboxilatos.

Ácido 3-ciclo-hexil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indole-6-carboxílico:

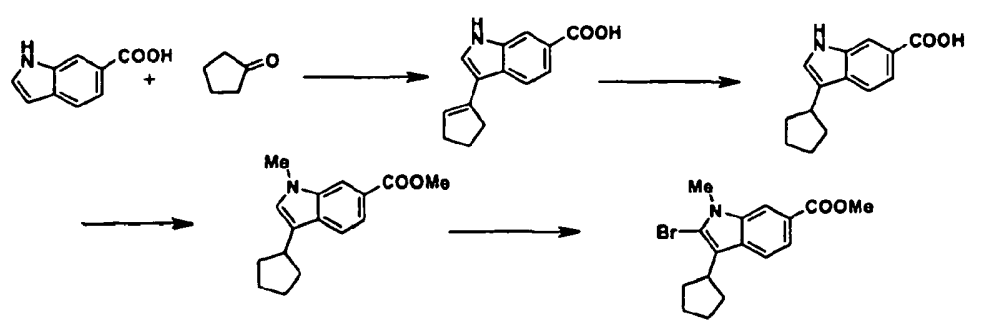


O 6-indolecarboxilato do exemplo 6 (1,517 g, 4,35 mmol) foi dissolvido em DMSO (8 mL) e foi adicionado NaOH 5 N (4,4 mL). A

mistura foi agitada a 50 °C durante 30 min. A solução foi, depois, arrefecida para a temperatura ambiente e adicionada, gota a gota, a água (15 mL). As impurezas pretas insolúveis foram removidas por filtração e foi adicionado, gota a gota, AcOH (2 mL) ao filtrado. O precipitado branco que se formou foi recolhido por filtração, lavado com água e seco (1,37 g, 94% de rendimento).

EXEMPLO 12:

Éster metílico do ácido 2-bromo-3-ciclopentil-1-metil-1H-indole-6-carboxílico:



Um frasco de três tubuladuras de 3 L equipado com um agitador mecânico foi carregado com ácido indole-6-carboxílico (220 g, 1,365 mole) e sedimentos de KOH (764,45 g, 13,65 mole, 10 equivalentes). Foi adicionada água (660 mL) e MeOH (660 mL) e a mistura aquecida para 75 °C. Foi adicionado, gota a gota, ciclopentanona (603,7 mL, 6,825 mole, 5 equivalentes) durante 18 h utilizando uma bomba. A mistura reaccional foi aquecida durante mais 3 h (após as quais a reacção foi considerada como completa por HPLC) e arrefecida para 0 °C durante 1 h. O sal de potássio precipitado é recolhido por filtração e lavado com TBME

(2X500 mL) para remover os produtos de auto-condensação da ciclopentanona. O sólido castanho foi re-dissolvido em água (2,5 L) e a solução lavada com TBME (2X1 L). Após acidificação para pH 3 com HCl concentrado (425 mL), o precipitado bege foi recolhido por filtração, lavado com água (2X1 L) e seco sob vácuo a 70 °C. O produto em bruto pesava 275,9 g (88,9% de recuperação de massa) e apresentava uma homogeneidade de 85% (HPLC).

O produto em bruto anterior (159,56 g, 0,70 mole) foi dissolvido em MeOH (750 mL) e foi adicionado $\text{Pd}(\text{OH})_2$ a 20% em carvão (8,00 g). A mistura foi hidrogenada num dispositivo de Parr sob 50 psi de gás de hidrogénio durante 18 h. Após completa, o catalisador foi removido por filtração através de celite e o solvente removido sob pressão reduzida. O sólido castanho resultante foi seco a 70 °C, sob vácuo, durante 12 h. O produto em bruto (153,2 g) foi obtido como um sólido castanho e apresentava 77% de homogeneidade por HPLC.

O ácido 3-ciclopentilindole-6-carboxílico em bruto (74,00 g, 0,323 mole) foi carregado num frasco de três tubuladuras de 3 L equipado com um agitador mecânico e um termómetro. O sistema foi purgado com azoto gasoso e foi adicionado DMF anidro (740 mL). Após dissolução do material partida, foi adicionado carbonato de potássio anidro (66,91 g, 0,484 mole, 1,5 equivalentes) e a mistura foi agitada durante 5 minutos. Foi adicionado iodometano (50 mL, 0,807 mole, 2,5 equivalentes) e a mistura agitada durante 5 h, após as quais a análise por HPLC da mistura reaccional indicou 97% de conversão no éster metílico. A mistura reaccional foi arrefecida num banho de gelo e foi adicionado hidreto de sódio (95%, livre de óleo, 10,10 g, 0,420 mole, 1,3 equivalente) em pequenas

porções durante 3 min (exotérmica: aumento da temperatura interna de 8 °C a 30 °C). Após agitação durante mais 15 min, o banho de arrefecimento foi removido e a agitação prosseguiu durante 1,5 h à temperatura ambiente, após as quais não foi observada mais progressão (HPLC). Foi adicionado mais NaH (1,55 g, 65 mmol, 0,2 equivalentes) e iodometano (1,0 mL, 16 mmol, 0,05 equivalentes) e, após agitação durante 15 min, a reacção foi considerada completa por HPLC (96% N-metilada).

A mistura reaccional foi vertida lentamente (2 min) em água (4 L) com agitação vigorosa e, após 10 min, acidificada para pH<2 com HCl conc. (85 mL). A mistura foi agitada durante 5 min para permitir a conversão completa de qualquer carbonato e bicarbonato de potássio restante para o cloreto mais solúvel. O pH foi ajustado para ~7 com NaOH 4 N (40 mL) e a mistura agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O material precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água (600 mL) e seco a 60 °C, sob vácuo. O produto bruto (79% de homogeneidade por HPLC) foi obtido como um sólido castanho (72,9 g).

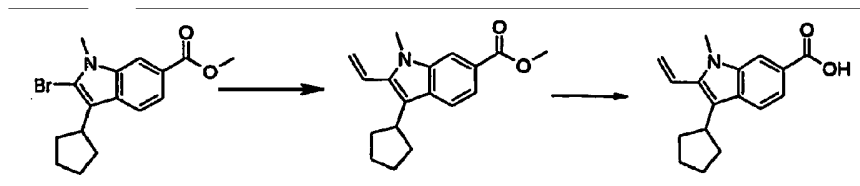
O material bruto anterior é triturado com uma quantidade mínima de MeOH para remover algumas impurezas menores. O sólido foi, depois, recolhido por filtração e dissolvido numa quantidade mínima de EtOAc quente. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, foi adicionado hexano (5 x volume) e a mistura arrefecida em gelo e filtrada. O filtrado foi, depois, evaporado até à secura para proporcionar o produto desejado.

O N-metilindole anterior (10,60 g, 41,2 mmol) foi dissolvido em acetato de isopropilo (150 mL) e foi adicionado acetato de sódio (5,07 g, 62 mmol, 1,5 equivalentes). A

suspensão foi arrefecida num banho gelado e foi adicionada, gota a gota, bromina (2,217 mL, 43,3 mmol, 1,05 equivalentes), durante 2 min. A suspensão âmbar pálida tornou-se vermelha escura (exotérmica de 5 °C para 13°C). Foi agitada durante 1 h a 0 °C. A reacção ficou completa por adição de mais bromina (0,21 mL, 4,2 mmol, 0,10 equivalentes) como demonstrado por análise por HPLC. A reacção foi depois arrefecida rapidamente por adição de solução aquosa de sulfito de sódio a 10% (15 mL), seguida por água (50 mL) e K₂CO₃ (10,6 g, 1,8 equivalentes) para neutralizar o HBr. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa de sulfito de sódio a 10% e K₂CO₃ aquoso e seca (MgSO₄). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo co-evaporado com TBME (75 mL) para proporcionar um sólido bege que foi seco, sob vácuo, de um dia para o outro (13,80 g). O material em bruto foi triturado com MeOH em ebulição (80 mL) durante 30 min, arrefecido em gelo e o sólido bege recolhido por filtração. O produto foi seco a 60 °C sob vácuo (10,53 g, 76% de recuperação).

EXEMPLO 13

Ácido *3-ciclopentil-1-metil-2-vinil-1H-indole-6-carboxílico:*

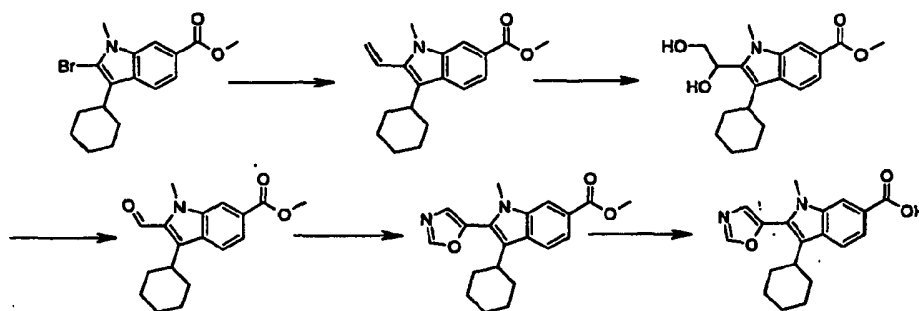


Ao derivado 2-bromoindole do exemplo 12 (2,044 g, 6,08 mmol) em dioxano seco (20 mL), foi adicionado viniltributilestanho (1,954 mL, 6,69 mmol). A solução foi desgaseificada por azoto borbulhante durante 15 min. Depois, foi adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina) de paládio (II) (213,4 mg, 0,304 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida a 100 °C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com éter e lavada, sucessivamente, com água e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO_4 , filtração e concentração), o resíduo foi submetido a cromatografia flash (5 cm, AcOEt a 10%-hexano) para proporcionar o composto desejado (1,32 g, 4,70 mmol, 77% de rendimento) como um sólido branco.

Ao éster anterior (153 mg, 0,54 mmol) numa mistura de THF (2,8 mL) e metanol (1,4 mL), foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de lítio (226,6 mg, 5,40 mmol em 1,6 mL de água). A mistura reaccional foi agitada a 50 °C durante 1,5 h e diluída com água. A camada aquosa foi acidificada com HCl aq. 1 M, extraída três vezes com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas, sucessivamente, com água (2X) e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO_4 , filtração e concentração) foi isolado o ácido em bruto (150 mg).

EXEMPLO 14

Ácido 3-ciclo-hexil-1-metil-2-oxazol-5-il-1H-Indole-6-carboxílico:



Ao brometo do exemplo 4 (1,00 g, 2,855 mmol) em dioxano seco (10 mL), foi adicionado viniltributilestanho (917,8 μ L, 3,141 mmol). A solução foi desgaseificada por borbulhamento com azoto durante 15 min. Depois, foi adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina) de paládio (II) (101 mg, 0,144 mmol) e a solução foi submetida a refluxo durante 7 h. A mistura reaccional foi diluída com éter e lavada sucessivamente com água e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO_4 , filtração e concentração), o resíduo foi submetido a cromatografia flash (5 cm, hexano para AcOEt a 2,5% para AcOEt a 5% para AcOEt a 10%-hexano) para proporcionar o composto desejado (773 mg, 2,60 mmol, 91% de rendimento) como um sólido amarelo pálido.

Ao derivado olefínico anterior (100 mg, 0,336 mmol) numa mistura de acetona (690 μ L), terc-butanol (690 μ L) e água (690 μ L), foi adicionado sucessivamente N-óxido de N-metilmorfolina (NMMO; 48 mg, 0,410 mmol) e uma solução a 2,5%

de tetróxido de ósmio em *terc*-butanol (33 μ L). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante três dias e, depois, concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado sucessivamente com água (2X) e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO_4 , filtração e concentração), foi isolado o diol em bruto (117 mg).

Ao diol em bruto obtido anteriormente (ca. 0,336 mmol) numa mistura de THF (3,2 mL) e água (3,2 mL) a 0 °C, foi adicionado periodato de sódio (86,2 mg, 0,403 mmol). O banho de arrefecimento foi depois removido e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h e 45 min. Foi depois adicionado AcOEt. A solução resultante foi lavada sucessivamente com ácido cítrico aq. a 10%, água, NaHCO_3 aq. saturado, água (2X) e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO_4 , filtração e concentração) foi isolado o aldeído em bruto desejado (92 mg, 0,307 mmol, 91% de rendimento).

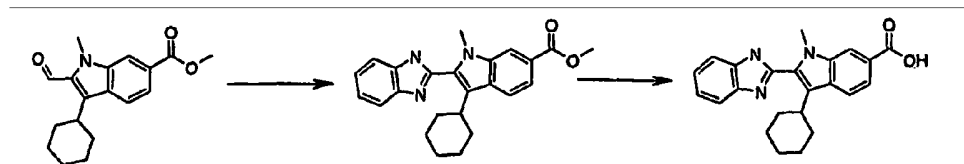
Uma mistura do aldeído anterior (25,8 mg, 0,086 mmol), carbonato de potássio anidro (12,4 mg, 0,090 mmol) e Tosmic (17,57 mg, 0,090 mmol) em MeOH absoluto (500 μ L) foi submetido a refluxo durante 2 h. Foi depois adicionado AcOEt e a mistura foi lavada sucessivamente com água (2X) e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO_4 , filtração e concentração), foi isolado o oxazole em bruto desejado (28 mg, 0,083 mmol, 96% de rendimento).

Ao éster anterior (28 mg, 0,083 mmol) numa mistura de THF (425 μ L), MeOH (210 μ L) e água (250 μ L), foi adicionado hidróxido de lítio (34,8 mg, 0,830 mmol). A mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, depois diluída com água e acidificada com uma solução aq. de HCl

1 N. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3X) e lavada sucessivamente com água (2X) e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO_4 , filtração e concentração), foi isolado o ácido em bruto do título (30 mg)

EXEMPLO 15

Ácido 2-(1H-benzimidazol-2-il)-3-ciclo-hexil-1-metil-1H-indole-6-carboxílico:



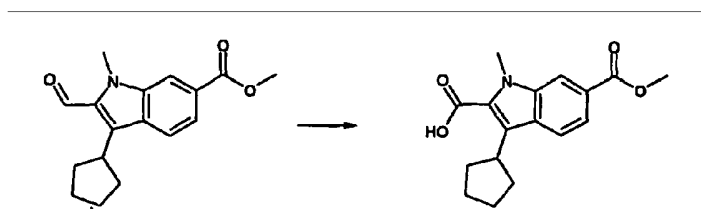
A uma mistura do aldeído do exemplo 14 (28 mg, 0,094 mmol) e 1,2-diaminobenzeno (10,9 mg, 0,101 mmol) em acetonitrilo (500 μL) e DMF (200 μL), foi adicionado cloranilo (24,8 mg, 0,101 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante três dias. Foi adicionado AcOEt e a mistura reaccional foi lavada, sucessivamente, com uma solução aq. de NaOH 1 N (2X), água (4X) e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO_4 , filtração e concentração), o resíduo foi submetido a cromatografia flash (1 cm, AcOEt a 30%-hexano) para proporcionar o derivado de éster de benzimidazole desejado (11 mg, 0,028 mmol, 30% de rendimento).

Ao éster anterior (11 mg, 0,028 mmol) numa mistura de THF (240 μL), MeOH (120 μL) e água (140 μL), foi adicionado hidróxido de lítio (11,7 mg, 0,280 mmol). A mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente,

depois, diluída com água e acidificada com uma solução aq. de HCl 1 N. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3X) e lavada, sucessivamente, com água (2X) e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO₄, filtração e concentração), foi isolado o ácido em bruto do título (9 mg, 0,0241 mmol, 86% de rendimento).

EXEMPLO 16

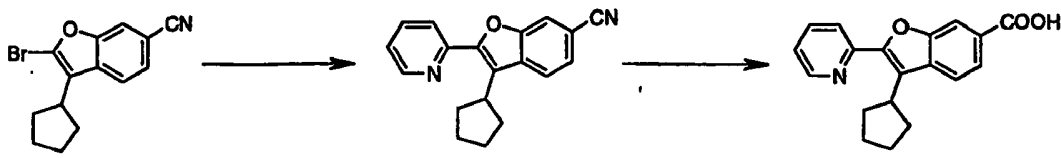
Éster 6-metílico do ácido 3-ciclopentil-1-metil-1H-indole-2,6-dicarboxílico:



Ao aldeído 3-ciclopentilo preparado de modo semelhante ao descrito no exemplo 15 (20 mg, 0,07 mmol) e 2-metil-2-butenol (541 µL, 5,11 mmol) em terc-butanol (500 µL) a 0 °C, foi adicionada uma solução preparada de fresco de clorito de sódio (64,2 mg, 0,711 mmol) em tampão de fosfatos (98 mg de NaH₂PO₄ em 150 µL de água). A mistura reaccional foi agitada durante 45 min à temperatura ambiente, depois, foi adicionada solução salina saturada. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada, sucessivamente, com uma solução aq. de HCl 0,5 N e solução salina saturada. Após o tratamento normal (MgSO₄, filtração e concentração) foram isoladas 23,1 mg do ácido em bruto desejado como um sólido amarelo.

EXEMPLO 18

Ácido 3-ciclopentil-2-piridin-2-il-benzofuran-6-carboxílico:



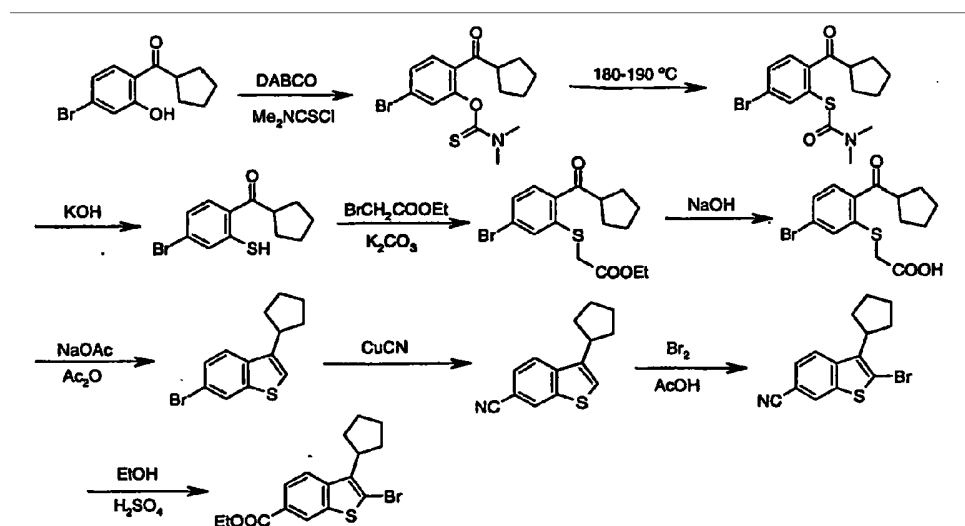
O derivado 2-bromobenzofurano do exemplo 17 (0,850 g, 2,93 mmol), 2-tri(n-butil)estanilpiridina (1,362 g, 3,7 mmol), trifenilfosfina (0,760 g, 2,90 mmol), cloreto de lítio (0,250 g, 5,9 mmol) e CuI (0,057 g, 0,3 mmol) foram dissolvidos em DMF (30 mL) e a mistura desgaseificada por borbulhamento de árgon durante 30 min. Foi adicionado tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0,208 g, 0,18 mmol) e a mistura agitada a 100 °C sob uma atmosfera de árgon. Após 19 h, a reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente, vertida em água (70 mL) e extraída com TBME. A fase orgânica foi lavada com água (2 X) e solução salina saturada, seca (MgSO₄) e concentrada, para proporcionar um resíduo que foi purificado por cromatografia flash. O derivado 2(2-piridil)benzofurano (0,536 g, 63% de rendimento) foi obtido como um sólido branco.

O nitrilo anterior (0,200 g, 0,694 mmol) foi suspenso numa mistura de H₂SO₄ concentrado (5 mL), AcOH (4 mL) e água (2 mL). Após ser submetida a refluxo durante 1,5 h, a TLC mostrou a hidrólise completa. A mistura foi arrefecida em gelo e foi adicionado NaOH 10 N, gota a gota, até pH 9. A camada aquosa foi lavada com diclorometano e, depois, acidificada para pH 6 com HCl 5 N. O produto foi extraído com EtOAc, seco (MgSO₄) e os

solventes removidos sob pressão reduzida. Foi obtido o ácido carboxílico desejado como um sólido branco.

EXEMPLO 19

Éster etílico do ácido 2-bromo-3-ciclopentil-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico



A uma solução de 3-bromo-6-ciclopentanocarbonilfenol do Exemplo 17 (5,194 g, 19,30 mmol) em DMF (58,0 mL), foi adicionado 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (4,33 g, 38,60 mmol) e cloreto de dimetiltiocarbamilo (4,77 g, 38,6 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi acidificada com HCl 1 N para pH 3 e, depois, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com solução salina saturada e secas sobre MgSO_4 . A mistura em bruto foi purificada através de uma camada de sílica gel com EtOAc a 3%/hexanos, para proporcionar 6,976 g (100%) do tiocarbamato desejado, como um óleo incolor.

O *N,N*-dimetiltiocarbamato de *O*-3-bromo-6-ciclopentanocarbonilo puro anterior (43,147 g, 121,1 mmol) foi aquecido para temperatura interna de 180-190 °C, durante 5 h. Foi utilizada TLC (EtOAc a 20%/hexanos: R_f 0,6 (material de partida), 0,5 (produto)) para monitorizar o progresso da reacção. O material em bruto foi utilizado para a reacção seguinte sem purificação posterior. O *N,N*-dimetiltiocarbamato de *S*-3-bromo-6-ciclopentanocarbonilo em bruto anterior foi dissolvido em MeOH (600 mL), foi adicionado KOH (40,0 g, 714 mmol) e a mistura foi aquecida para refluxo durante 1,5 h. A mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente e o solvente foi removido por evaporação rotativa. O resíduo foi dissolvido em água e acidificado com HCl 6 N para pH 3. Foi extraído com EtOAc e o produto em bruto foi purificado através de uma cromatografia em sílica gel com EtOAc a 1-5%/hexanos. Foram obtidas 31,3 g (91%) do derivado tiofenol desejado como um óleo amarelo.

A uma solução do 3-bromo-6-ciclopentanocarboniltiofenol de cima (0,314 g, 1,105 mmol) em acetona (5,0 mL), foi adicionado K_2CO_3 (0,477 g, 3,45 mmol) seguido pela adição de bromoacetato de etilo (0,221 g, 0,147 mL, 1,33 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada através de papel de filtro e o filtrado foi concentrado. A purificação através de sílica gel com EtOAc a 5%/hexanos proporcionou 0,334 g (82%) do produto como um óleo incolor.

O éster em bruto anterior foi dissolvido em THF (12,0 mL), foi adicionado NaOH 1 N (5,0 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2-3 h ou até a TLC indicar que a reacção terminou. O solvente foi removido por evaporação rotativa. Foi adicionada água e a mistura foi

acidificada com HCl 6 N para pH 3 e extraída com EtOAc, lavada com solução salina saturada e seca sob MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi utilizado sem purificação posterior.

Ao ácido em bruto anterior, foi adicionado anidrido acético (16,0 mL) e, depois, NaOAc (0,573 g) e a mistura foi aquecida até refluxo, de um dia para o outro. A mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente e vertida numa mistura de gelo e tolueno. Foi adicionado NaOH 6 N até pH de cerca de 7 e extraída com EtOAc, lavada com solução salina saturada e seca sob MgSO_4 . O solvente foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi purificado por sílica gel com hexanos, para proporcionar 0,795 g (80%) do 6-bromo-3-ciclopentilbenzotiofeno, como um óleo incolor.

Uma mistura de 6-bromo-3-ciclopentilbenzotiofeno anterior (0,723 g, 2,57 mmol) e cianeto de cobre (0,272 g, 3,04 mmol) em DMF (1,4 mL), foi aquecida refluxo, de um dia para o outro. A mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente e diluída com EtOAc. Foi adicionado NH_4OH 2 N e a mistura foi agitada durante 10 minutos e filtrada através de Celite. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com solução salina saturada, secas sob MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi utilizado sem purificação posterior.

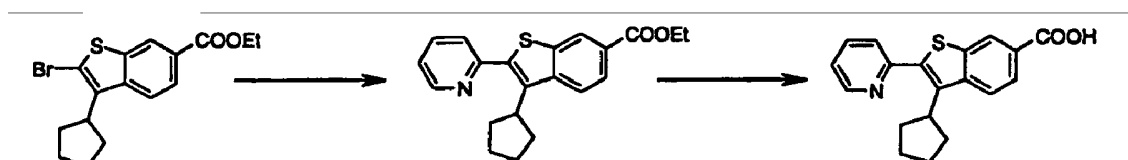
O 3-ciclopentil-6-cianobenzotiofeno (17,65 g, 77,65 mmol) foi dissolvido em ácido acético (310 mL), foi adicionado bromo (49,64 g, 310,6 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro e foi utilizada a análise por HPLC para monitorizar o progresso da

reacção. Após a reacção estar completa, foi adicionado tolueno à mistura reaccional para remover o ácido acético (3x100 mL). O produto em bruto foi seco sob pressão reduzida e utilizado sem purificação posterior.

O derivado ciano em bruto anterior foi adicionado a etanol (150 mL, desnaturado) e H₂SO₄ conc. (45 mL) e a mistura aquecida para refluxo durante 1-2 dias. Após completa (HPLC), a mistura reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente e vertida em gelo-água e extraída com diclorometano (5x100 mL), as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com NaHCO₃ a 5% e solução salina saturada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com sílica gel por EtOAc a 1%/hexanos. As fracções recolhidas foram concentradas e com resíduo fez-se pasta. O sólido foi filtrado e lavado com metano gelado para proporcionar 15,9 g (58%, dois passos) de éster etílico puro como um sólido ligeiramente amarelo.

EXEMPLO 20

Ácido 3-ciclopentil-2-piridin-2-il-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico:



O 2-bromobenzotiofeno do exemplo 19 (0,354 g, 1,00 mmol),
2-tri(n-butil)estanilpiridina (0,442 g, 1,2 mmol),

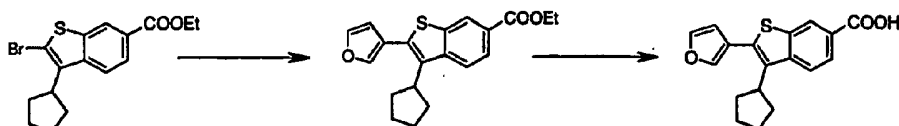
trifenilfosfina (0,262 g, 1,00 mmol), cloreto de lítio (0,085 g, 2,0 mmol) e CuI (0,019 g, 0,1 mmol) foram dissolvidos em DMF (10 mL) e a mistura foi desgaseificada por borbulhamento de árgon durante 30 min. Foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,069 g, 0,06 mmol) e a mistura agitada a 100 °C sob uma atmosfera de árgon. Após 24 h, a reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente, vertida em água (70 mL) e extraída com TBME. A fase orgânica foi lavada com água (2 X) e solução salina saturada, seca (MgSO₄) e concentrada para proporcionar um resíduo que foi purificado por cromatografia flash. Foi obtido o éster 2(2-piridil)benzotiofeno desejado (0,197 g, 56% de rendimento), como um sólido ceroso amarelo pálido.

O éster de cima foi hidrolizado da maneira normal utilizando NaOH para proporcionar o ácido do título que pode ser utilizado directamente ou purificado por HPLC e cromatografia flash.

O ácido pode ser ligado a derivados amina seguindo o processo geral descrito no exemplo 37.

EXEMPLO 21

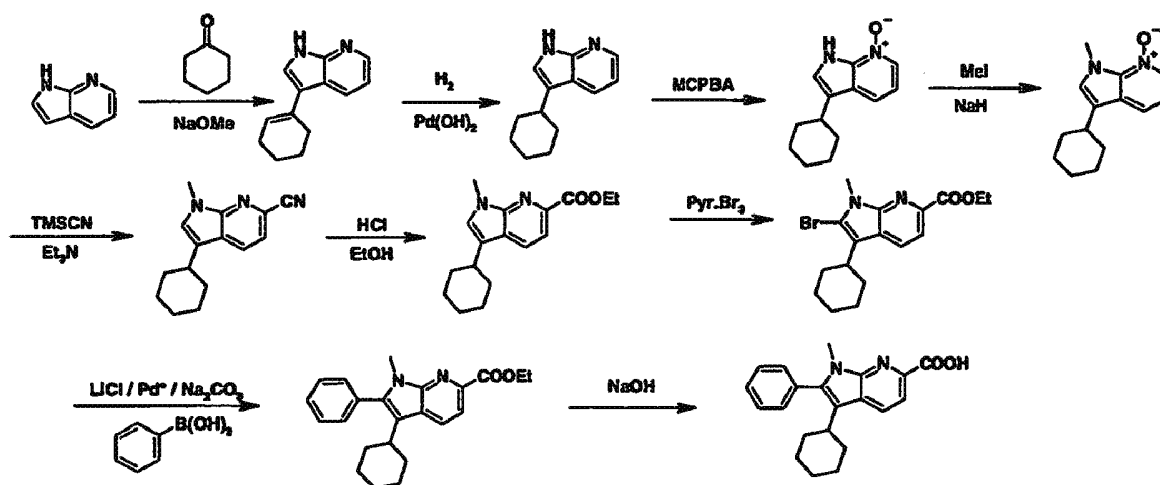
Ácido *3-ciclopentil-2-furan-3-il-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico:*



O éster de 2-bromobenzotiofeno do exemplo 19 foi ligado ao ácido 3-furanborónico como descrito no exemplo 3, para proporcionar o éster de 2(3-furil)benzotiofeno desejado num rendimento de 85%. A saponificação do éster etílico foi efectuada com NaOH à temperatura ambiente para proporcionar o derivado do ácido carboxílico do título.

EXEMPLO 22

Ácido *3-ciclo-hexil-i-metil-2-fenil-1H-pirrolo[2,3,b]piridina-6-carboxílico:*



O 7-azaindole (15,00 g, 0,127 mole) foi dissolvido em MeOH (330 mL) e foram adicionados metóxido de sódio (25% p/p em MeOH, 172 mL, 0,753 mole) e ciclo-hexanona (52,86 mL, 0,51 mole). A mistura foi submetida a refluxo durante 60 h e, depois, concentrada sob pressão reduzida. Após arrefecimento em água gelada, a mistura reaccional foi acidificada para pH 8 com HCl 3 N e o sólido precipitado foi recolhido por filtração. O produto foi lavado com água, triturado com TBME-hexano e seco por azeotropia com tolueno (19,8 g).

O material anterior (15,00 g, 75,65 mmol) foi dissolvido numa mistura de EtOH (130 mL) e THF (30 mL) e foi adicionado $\text{Pd}(\text{OH})_2$ a 20% em carbono (1,30 g). A mistura foi hidrogenada sob 1 atm de gás H_2 durante 24 h, após as quais foi adicionado mais catalisador (1,30 g). Após agitação sob gás H_2 durante mais 16 h, o catalisador foi removido por filtração e a solução evaporada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo que foi triturado com TBME para proporcionar um sólido âmbar (13,9 g).

O derivado de azaindole anterior (7,50 g, 37,45 mmol) foi dissolvido em DME (130 mL) e foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico (12,943 g, 60,0 mmol). Após agitação durante 2 h, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo suspenso em água (100 mL). A mistura foi basificada para pH 10 por adição de solução aquosa de Na_2CO_3 saturada sob agitação vigorosa. O sólido foi depois recolhido por filtração, lavado com água e uma pequena quantidade de TBME e seco (7,90 g).

O N-óxido em bruto anterior (4,00 g, 18,49 mmol) foi dissolvido em DMF (350 mL) e foi adicionado NaH (dispersão a 60%, 1,52 g, 38 mmol) em pequenas porções durante 5 min. A

mistura foi agitada durante 30 min e foi adicionado, gota a gota, iodometano (1,183 mL, 19 mmol), durante 20 min, à suspensão. Após agitação durante 3 h à temperatura ambiente, não foi medida mais progressão por análise através de HPLC. A mistura reaccional foi vertida em água e extraída 3 vezes com EtOAc. O extracto foi lavado com solução salina saturada, seco (MgSO_4) e evaporado para proporcionar um sólido âmbar (3,65 g, 60% de homogeneidade por RMN) que foi utilizado imediatamente sem purificação.

O produto em bruto de cima (0,80 g, 3,47 mmol) foi dissolvido em MeCN (10 mL).

Foi adicionada trietilamina (1,13 mL, 8,1 mmol), seguida por cianeto de trimetilsililo (2,13 mL, 16 mmol). A solução foi, depois, submetida a refluxo durante 19 h. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, a reacção foi arrefecida rapidamente por adição lenta de NaHCO_3 aquoso e o produto extraído com EtOAc. O extracto foi lavado com solução salina saturada, seco (MgSO_4) e concentrado num resíduo que foi purificado por cromatografia flash em sílica gel utilizando EtOAc a 15%-hexano (0,285 g).

O nitrilo (0,300 g, 1,254 mmol) foi suspenso em EtOH (15 mL) e foi borbuhlado cloreto de hidrogénio gasoso durante 15 min para proporcionar uma solução límpida. A solução foi, depois, submetida a refluxo durante 1,5 h até a TLC mostrar a conversão completa do material de partida. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em EtOAc. A solução foi lavada com solução salina saturada, seca (MgSO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia

flash em sílica gel (EtOAc a 15-20%-hexano) para proporcionar o éster etílico desejado como uma goma amarelo pálido (0,227 g).

O éster anterior (0,100 g, 0,35 mmol) foi dissolvido em THF (4 mL) e foi adicionado perbrometo de bromidrato de piridínio (0,200 g, 0,532 mmol). A mistura foi agitada a 65 °C num frasco selado, durante 16 h (>80% de conversão). A solução foi evaporada e o resíduo removido em EtOAc. A solução foi lavada com água e solução salina saturada, seca (MgSO_4) e concentrada. O material em bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (EtOAc a 15%-hexano). O brometo anterior (0,100 g, 0,274 mmol), ácido fenilborónico (0,049 g, 0,4 mmol) e cloreto de lítio (0,019 g, 0,45 mmol) foram dissolvidos numa mistura de tolueno (2 mL), EtOH (2 mL) e Na_2CO_3 1 M (0,43 mL). A mistura foi desgaseificada por passagem de gás árgon através da solução durante 30 min e foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,035 g, 0,03 mmol). A mistura foi submetida a refluxo durante 18 h, após as quais foi adicionado mais catalisador (0,035 g, 0,03 mmol). Após ser submetida a refluxo durante mais 2 h, o EtCH foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e a solução lavada com HCl aquoso a 10% e solução salina saturada e seca (MgSO_4). A remoção dos voláteis sob pressão reduzida proporcionou uma goma laranja que foi purificada por cromatográfica flash em sílica gel utilizando EtOAc a 20%-hexano (0,105 g, bruto).

O éster parcialmente purificado anterior (0,100 g, 0,276 mmol) foi dissolvido numa mistura de THF (2 mL) e EtOH (2 mL). Foi adicionado NaOH 1 N (2,8 mL) e a mistura agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo diluído com HCl aquoso a 10%. O produto foi extraído com EtOAc (3x), seco (MgSO_4), evaporado e

purificado por HPLC preparativa de fase reversa para proporcionar o composto do título.

EXEMPLO 23: INIBIÇÃO DA ACTIVIDADE DA ARN POLIMERASE DEPENDENTE DE ARN NS5B

Os compostos da invenção foram testados para a actividade inibidora contra a polimerase dependente de ARN (NS5B) do vírus da hepatite C, de acordo com o seguinte ensaio:

Os substratos são:

um iniciador oligo-uridilato de ARN com 12 nucleótidos (ou oligo-uridina-monofosfato) (oligo-U) modificado com biotina na posição 5'C livre;

um molde poli-adenilado complementar (ou adenosina monofosfato) (polyA) de comprimento heterogéneo (1000-10000 nucleótidos); e

UTP-[5,6 ^3H].

A actividade da polimerase é determinada como a incorporação de UMP-[5,6 ^3H] na cadeia alongada a partir do iniciador oligo-U. O produto de reacção marcado com ^3H é capturado por esferas de SPA revestidas com estreptavidina e quantificado no TopCount.

Todas as soluções foram preparadas a partir de água de MilliQ tratada com DEPC [2 mL de DEPC são adicionados a 1 L de água do MilliQ; a mistura é agitada, vigorosamente, para

dissolver o DEPC, depois autoclavada a 121 °C durante 30 minutos].

Enzima: A NS5B do HCV de comprimento total (**SEQ ID Nº 1**) foi purificada como uma proteína de fusão hexa-histidina N-terminal de células de insecto infectadas com baculovírus. A enzima pode ser armazenada a -20 °C em tampão de armazenamento (ver abaixo). Sob estas condições, verificou-se que mantinha a actividade durante, pelo menos, 6 meses.

Substratos: O iniciador oligo-U₁₂ biotinilado, o molde Poly(A) e o UTP-[5,6 ³H] foram dissolvidos em água. As soluções podem ser armazenadas a -80 °C.

Tampão de ensaio:

Tris 20 mM-HCl pH 7,5
MgCl₂ 5 mM
KCl 25 mM
EDTA 1 mM
DTT 1 mM

Tampão de armazenamento de NS5B:

NS5B 0,1 µM
Tris 25 mM-HCl pH 7,5
NaCl 300 mM
DTT 5 mM
EDTA 1 mM
n-Dodecilmaltósido a 0,1%
glicerol a 30%

Mistura do composto de teste: Mesmo antes do ensaio, os compostos de teste da invenção foram dissolvidos em tampão de ensaio contendo DMSO a 15%.

Mistura do substrato: Mesmo antes do ensaio, os substratos foram misturados em tampão de ensaio nas seguintes concentrações:

Componente	Concentração na mistura do substrato	Concentração Final no ensaio
RNasin™	0,5 U/μL	1,67 U/μL
Iniciador Biotin-oligo-U ₁₂	3 ng/μL	1 ng/μL
Molde PolyA	30 ng/ μL	10 ng/μL
UTP-[5,6- ³ H] 35 Ci/mmol	0,025 μCi/μL	0,0083 μCi/μL
		0,25 μM
UTP	2,25 μM	0,75 μM

Mistura Enzimático: Mesmo antes do ensaio, foi preparado a mistura de polimerase de ARN (NS5B) em tampão de ensaio nas seguintes especificações:

Componente	Concentração na mistura
Tris-HCl a pH 7,5	20 mM
MgCl ₂	5 mM
KCl	25 mM
EDTA	1 mM
DTT	1 mM
n-Dodecilmaltósido	1%
NS5B	30 nM

Protocolo:

A reacção do ensaio foi efectuada numa placa de fundo em “U” branca Microfluor™ (Dynatech™ nº 7105) por adição sucessiva de:

20 µL da mistura do composto de teste;

20 µL da mistura do substrato; e

20 µL da mistura enzimático

([NS5B]final no ensaio = 10 nM; [n-dodecilmaltósido]final no ensaio = 0,33%; DMSO final no ensaio = 5%).

A reacção foi incubada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Foi adicionada a solução STOP (20 µL; EDTA 0,5 M, 150 ng/µL de ARNt), seguida por 30 µL de esferas de PVT revestidas com estreptavidina (8 mg/mL em Tris 20 mM-HCl, pH 7,5, KCl 25 mM, NaN₃ a 0,025%). A placa foi, depois, agitada durante 30 minutos. Foi adicionada uma solução de CsCl (70 µL, 5 M) para perfazer a concentração de CsCl para 1,95 M. A mistura foi depois deixada repousar durante 1 hora. As esferas foram depois contadas num instrumento TopCount™ Hewlett Packard utilizando o seguinte protocolo:

Modo de dados: contagens por minuto

cintilador: liq/plast

Gama de energia: baixa

Modo de eficácia: normal

Região: 0-50

Atraso na contagem: 5 minutos

Tempo da contagem: 1 minuto

Resultados esperados: 6000 cpm/poço

200 cpm/poço no controlo enzimático.

Com base nos resultados a dez concentrações diferentes do composto de teste, foram representadas graficamente curvas concentração-% de inibição convencionais e analisadas de modo a determinar os IC_{50} para os compostos da invenção. Para alguns compostos, o IC_{50} foi estimado a partir de dois pontos.

EXEMPLO 24: ESPECIFICIDADE DA ARN POLIMERASE DEPENDENTE DE ARN NS5B

INIBIÇÃO

Os compostos da invenção foram testados para a actividade de inibição contra a polimerase de ARN dependente de ARN do vírus da pólio e polimerase de ARN II dependente de AND do timo de bezerro no formato que é descrito para a polimerase de HCV com a excepção que foi utilizada outra polimerase em vez da polimerase NS5B de HCV.

EXEMPLO 25: ENSAIO DE RELICAÇÃO DE ARN DE HCV BASEADO EM CÉLULAS

Cultura celular

As células Huh7 que mantêm, de um modo estável, um replicação de HCV subgenómico foram estabelecidas como descrito previamente (Lohman *et al.*, 1999. Science **285**: 110-113) e designadas como a linha celular S22.3. As células S22.3 são mantidas em Meio Earle Modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com FBS a 10% e 1 mg/mL de neomicina (Meio Padrão). Durante o ensaio, foi utilizado um meio DMEM suplementado com FBS a 10%, contendo DMSO a 0,5% e sem neomicina (Meio de Ensaio). 16 horas antes da adição do composto, as células S22.3 são tripsinizadas e diluídas para 50000 células/mL em Meio Convencional. São distribuídos 200 µL (10000 células) em cada poço de uma placa de 96 poços. A placa foi, depois, incubada a 37 °C com CO₂ a 5% até ao dia seguinte.

Reagentes e Materiais:

Produto	Companhia	Nº Catalogo	Armazenamento
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4 °C
DMSO	Sigma	D-2650	t.a.
PBS Dulbecco	Gibco-BRL	14190-136	t.a.
Soro Bovino Fetálico	Bio-Whittaker	14-901 F	-20 °C/4 °C
Neomicina (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20 °C/4 °C
Tripsina-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20 °C/4 °C
Placas de 96 poços	Costar	3997	t.a.
Unidade de Filtro de 0,22 µm de PVDF	Millipore	SLGV025LS	t.a.
Placa de Titulação de Poço Fundo de Polipropileno	Beckman	267007	t.a.

Preparação do Composto de Teste

Foram adicionados 10 µL de Composto de teste (em DMSO a 100%) a 2 mL de Meio de Ensaio para uma concentração final de DMSO de 0,5% e a solução foi sonicada durante 15 min e filtrada através de uma Unidade de Filtro de 0,22 µm Millipore. Foram transferidos 900 µL para a fila A de uma Placa de Titulação de De Poço Fundo de Polipropileno. As filas B a H contêm alíquotas de 400 µL de Meio de Ensaio (contendo DMSO a 0,5%) e são utilizadas para preparar diluições em série (1/2) por transferência de 400 µL de fila para fila (não foi incluído Composto na fila H).

Aplicação do Composto de teste às células

O meio de cultura celular foi aspirado da placa de 96 poços contendo as células S22,3. Foram transferidos 175 µL de meio de ensaio com a diluição apropriada de Composto de teste de cada poço da placa de Composto para o poço correspondente da placa de cultura celular (foi utilizada a fila H como o “Controlo sem inibição”). A placa de cultura celular foi incubada a 37 °C com CO₂ a 5% durante 72 h.

Extracção de ARN Celular Total

Após o período de incubação de 72 h, foi extraído o ARN celular total das células S22,3 da placa de 96 poços, utilizando o kit RNeasy 96 (Qiagen®, RNeasy Handbook. 1999.). Resumidamente, o meio de ensaio foi completamente removido das células e foram adicionados 100 µL de tampão RLT (Qiagen®) contendo β-mercaptoetanol 143 mM a cada dos poços da placa de cultura de 96 poços. A microplaca foi cuidadosamente agitada durante 20 s. Foram, depois, adicionados 100 µL de etanol a 70% a cada poço da microplaca e misturados por pipetagem. O lisado foi removido e aplicado aos poços de uma placa de RNeasy 96 (Qiagen®) que foi colocada sobre um Bloco de Poço Quadrado Qiagen®. A placa RNeasy 96 foi selada com fita adesiva e o Bloco de Poço Quadrado com a placa RNeasy 96 foi carregada num suporte e colocada num rotor de balde de uma centrífuga 4K15C. A amostra foi centrifugada a 6000 rpm (~5600 x g) durante 4 min à temperatura ambiente. A fita adesiva foi removida da placa e foram adicionados 0,8 mL de Tampão RW1 (kit Qiagen® RNeasy 96) a cada poço da placa RNeasy 96. A placa RNeasy 96 foi selada com uma nova tira de fita adesiva e centrifugada a 6000 rpm durante

4 min à temperatura ambiente. A placa RNeasy 96 foi colocada sobre outro Bloco de Poço Quadrado limpo, a fita adesiva removida e foram adicionados 0,8 mL de Tampão RPE (kit Qiagen® RNeasy 96) a cada poço da placa RNeasy 96. A placa RNeasy 96 foi selada com uma nova tira de fita adesiva e centrifugada a 6000 rpm, durante 4 min, à temperatura ambiente. A fita adesiva foi removida e foram adicionados outros 0,8 mL de Tampão RPE (kit Qiagen® RNeasy 96) a cada poço da placa RNeasy 96. A placa RNeasy 96 foi selada com uma nova tira de fita adesiva e centrifugada a 6000 rpm durante 10 min à temperatura ambiente. A fita adesiva foi removida, a placa RNeasy 96 foi colocada sobre um suporte contendo microtubos de recolha de 1,2 mL. O RNA foi eluído por adição de 50 µL de água livre de RNAase a cada poço, selagem da placa com uma nova tira de fita adesiva e incubação durante 1 min à temperatura ambiente. A placa foi depois centrifugada a 6000 rpm, durante 4 min, à temperatura ambiente. O passo de eluição foi repetido com um segundo volume de 50 µL de água livre de ARNase. Os microtubos com o ARN celular total são armazenados a -70 °C.

Quantificação do ARN Celular Total

O ARN foi quantificado no sistema STORM® (Molecular Dynamics®) utilizando o kit de Quantificação de ARN RiboGreen® (Molecular Probes®). Resumidamente, o reagente RiboGreen foi diluído 200 vezes em TE (Tris-HCl 10 mM pH =7,5, EDTA 1 mM). Geralmente, foram diluídos 50 µL de reagente em 10 mL de TE. Uma Curva de Calibração de AR ribossomal foi diluída em TE para 2 µg/mL e quantidades pré-determinadas (100, 50, 40, 20, 10, 5, 2 e 0 µL) da solução de ARN ribossomal são depois transferidas para uma nova placa de 96 poços (COSTAR n° 3997) e o volume foi

completo para 100 µL com TE. Geralmente, a coluna 1 da placa de 96 poços foi utilizada para a curva de calibração e os outros poços são utilizados para a quantificação das amostras de RNA. 10 µL de cada amostra de ARN a ser quantificada foram transferidos para o poço correspondente da placa de 96 poços e foram adicionados 90 µL de TE. A cada poço da placa de 96 poços foi adicionado um volume (100 µL) de reagente RiboGreen diluído e incubados durante 2 a 5 minutos à temperatura ambiente, protegidos da luz (uma amostra de ARN de 10 µL num volume final de 200 µL proporciona uma diluição de 20X). Foi determinada a intensidade da fluorescência de cada poço no sistema STORM® (Molecular Dynamics®). Foi preparada uma curva de calibração com base em quantidades conhecidas do ARN ribossomal e as intensidades de fluorescência resultantes. A concentração de ARN nas amostras experimentais foi determinada a partir da curva de calibração e corrigida para a diluição 20X.

Reagentes e Materiais:

Produto	Companhia	Nº Catalogo	Armazenamento
DEPC	Sigma	D5758	4 °C
EDTA	Sigma	E5134	t.a.
Base Trizma	Sigma	T8524	t.a.
HCl Trizma	Sigma	T7149	t.a.
Fitas do Tubo de Recolha	Qiagen	19562	t.a.
Kit de Quantificação de ARN Ribogreen	Molecular Probe	R11490	-20 °C
Kit Rneasy 96t	Qiagen	74183	t.a.
Blocos de Poço Quadrado	Qiagen	19573	t.a.

RT-PCR tempo real

Foi efectuado o RT-PCR tempo real no Sistema de Detecção de Sequência ABI Prism 7700 utilizando o kit TaqMan EZ R.T.-PCR de (Perkin-Elmer Applied Biosystems®). O PCR-R.T. foi optimizado para a quantificação do 5' IRES do ARN de HCV utilizando a tecnologia Taqman (Roche Molecular Diagnostics Systems), semelhante à técnica previamente descrita (Martell *et al.*, 1999. J. Clin. Microbiol. 37: 327-332). O sistema explora a actividade nucleolítica 5'-3' da polimerase de ADN AmpliTaq. Resumidamente, o método utiliza uma sonda de hibridação fluorogénica duplamente marcada (PUTR Probe) que liga especificamente ao molde entre os iniciadores de PCR (iniciadores 8125 e 7028). A extremidade 5' da sonda contém um repórter fluorescente (6-carboxifluoresceína [FAM]) e a extremidade 3' contém um atenuante fluorescente (6-carboxitetrametilrodamina[TAMRA]). O espectro de emissão do repórter FAM foi suprimido pelo atenuante na sonda de hibridação intacta. A degradação da sonda de hibridação pela nuclease liberta o repórter, resultando num aumento na emissão de fluorescência. O detector de sequência ABI Prism 7700 determina, continuamente, o aumento na emissão de fluorescência durante a amplificação por PCR, de modo a que o produto amplificado foi directamente proporcional ao sinal. O gráfico de amplificação foi analisado no início da reacção num ponto que representa a fase logaritmica da acumulação de produto. Um ponto representando um limite de detecção definido do aumento no sinal de fluorescência associado com o crescimento exponencial do produto de PCR para o detector de sequência foi definido como o limite de ciclo (C_T). Os valores C_T são inversamente proporcionais à quantidade de entrada de ARN de HCV; tal que sob condições de PCR idênticas, quando mais elevada a concentração de partida do ARN de HCV mais baixo é o C_T . Foi preparada

automaticamente uma curva de calibração através do sistema de detecção ABI Prism 7700 ao representar graficamente o C_T em função de cada diluição convencional de concentração de ARN de HCV conhecida.

São incluídas amostras de referência para a curva de calibração em cada placa de PCR-R.T. O replicão de ARN de HCV foi sintetizado (por transcrição T7) *in vitro*, purificado e quantificado por OD₂₆₀. Considerando que 1 µg deste ARN = $2,15 \times 10^{11}$ cópias de ARN, são preparadas diluições de modo a obter 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 ou 10^2 cópias genómicas de ARN/ 5 µL. Com cada diluição foi, também, incorporado o ARN Huh-7 celular total (50 ng /5 µL). Foram combinados 5 µL de cada padrão de referência (Replicão de HCV + ARN de Huh-7) com 45 µL de Reagent Mix e utilizados na reacção de PCR-R.T.em Tempo Real.

A reacção de RT-PCR tempo real foi programada para as amostras experimentais que foram purificadas nas placas RNeasy de 96 poços ao combinar 5 µL de cada amostra de ARN celular total com 45 µL de Reagent Mix.

Reagentes e Materiais:

Produto	Companhia	Nº Catalogo	Armazenamento
Kit PCR-R.T. TaqMan EZ	PE Applied Biosystems	N808-0236	-20 °C
Cápsulas MicroAmp Optical	PE Applied Biosystems	N801-0935	t.a.
Placa de Reacção de 96 poços MicroAmp Optical	PE Applied Biosystems	N801-0560	t.a.

Preparação de Reagente Mix:

Componente	Volume para uma amostra (µL)	Volume para Uma Placa (µL) (91 amostras + Volume Morto)	Conc. Final
Água livre de Rnase	16,5	1617	
Tampão TaqMan EZ 5X	10	980	1X
Mn(OAc) ₂ (25 mM)	6	588	3 mM
dATP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dCTP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dGTP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dUTP (20 mM)	1,5	147	600 µM
Iniciador em sentido directo (10 µM)	1	98	200 nM
Iniciador em sentido reverso (10 µM)	1	98	200 nM
Sonda PUTR (5 µM)	2	196	200 nM
Polimerase de ADN rTth (2,5 U/µL)	2	196	0,1 U/µL
AmpErase UNG (1 U/µL)	0,5	49	0,01 U/µL
Volume Total	45	4410	

Sequência do Iniciador em Sentido Directo (SEQ ID. 2): 5'-ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT AGT-3'

Sequência do Iniciador em Sentido Reverso (SEQ ID Nº 3): 5'-TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG-3'

Nota: Estes iniciadores amplificam uma região de 256-nt presente na região não traduzida 5' de HCV.

Sequência da Sonda PUTR (SEQ ID Nº 4): **[6FAM]**-TGG TCT GCG GAA CCG
GTG AGT ACA CC - **[TAMRA]**

Controlos Sem Molde (NTC): Em cada placa, são utilizados 4 poços como "NTC". Para estes controlos, são adicionados 5 µL de água ao poço em vez de ARN.

Condições de Ciclização Térmica:

50 °C	2 min	
60 °C	30 min	
95 °C	5 min	
95 °C	15 s	} para 2 ciclos
60 °C	1 min	
90 °C	15 s	} para 40 ciclos
60 °C	1 min	

Após a conclusão da reacção de PCR-R.T., a análise dos dados necessita o estabelecimento do limite do sinal de fluorescência para a placa de PCR e foi preparada uma curva de calibração através da representação gráfica do valor C_t versus número de cópias de ARN utilizado em cada reacção de referência. Os valores C_t obtidos para as amostras do ensaio são utilizados para interpolar um número de cópias de ARN baseado na curva de calibração.

Finalmente, o número de cópias de ARN foi normalizado (com base na quantificação de ARN com RiboGreen do ARN total extraído do poço da cultura celular) e expresso como equivalentes de genoma/ μg de ARN total [g.e./ μg].

O número de cópias de ARN [g.e./ μg] de cada poço da placa de cultura celular foi uma medida da quantidade de ARN de HCV replicado na presença de várias concentrações de inibidor. A % de inibição foi calculada com a seguinte equação:

$$100 - \left[\frac{(g.e./\mu g \text{ inh})}{(g.e./\mu g \text{ ctrl})} \times 100 \right].$$

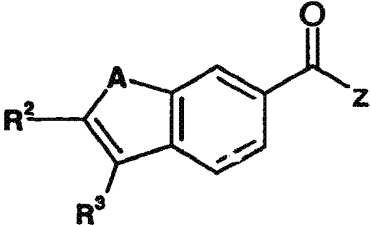
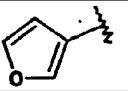
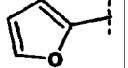
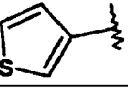
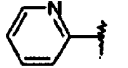
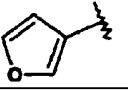
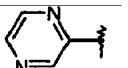
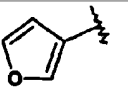
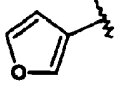
Aos dados de inibição-concentração foi aplicado um ajuste de curva não linear com o modelo de Hill e foi calculada a concentração com 50% de eficácia (EC_{50}) foi através da utilização de software SAS (Statistical Software System; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

Na Tabela 1 abaixo, foram aplicadas as seguintes gamas:

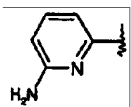
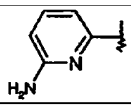
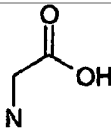
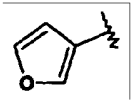
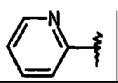
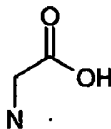
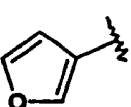
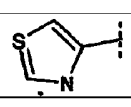
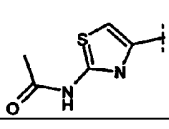
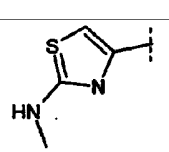
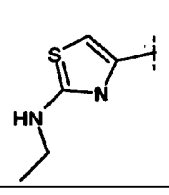
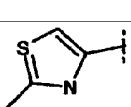
IC_{50} : A= $\geq 1 \mu\text{M}$; B= $1 \mu\text{M}$ -500 nM; e C<500nM.

EC_{50} : A= $\geq 1 \mu\text{M}$; e B = <1 μM

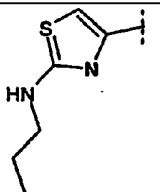
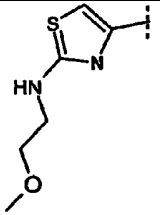
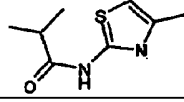
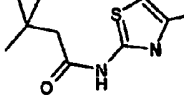
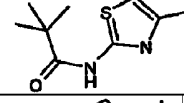
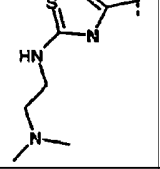
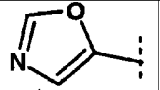
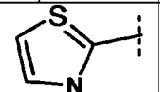
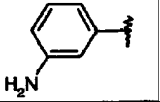
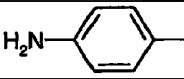
TABELA 1

							
Cpt. nº	A	R²	R³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
101	N-Me	fenilo	ciclo-hexilo	OH	A	--	334,1
102	NH		ciclo-hexilo	OH	A	A	310,0
103	NH		ciclo-hexilo	OH	A	--	308,0
104	NH		ciclo-hexilo	OH	A	--	324,0 (M-H)
105	NH	Br	ciclo-hexilo	OH	A	--	319,9
106	N-Me		ciclo-hexilo	OH	B	A	335,2
107	N-Me		ciclo-hexilo	OH	B	A	324,1
108	N-Me		ciclo-hexilo	OH	B	B	349,1
109	N-Me		ciclo-hexilo	OH	C	A	336,1
110	NH		ciclopentilo	OH	C	--	296,0
111	N-Me		ciclopentilo	OH	C	A	310,0

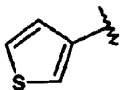
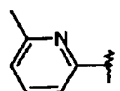
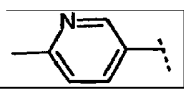
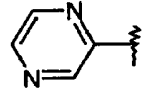
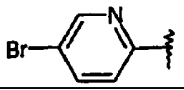
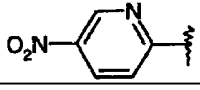
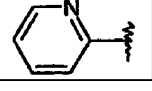
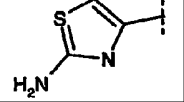
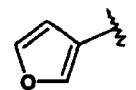
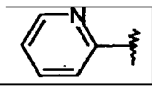
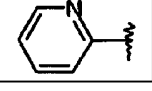
(continuação)

Cpt. n°	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
112	N-Me		ciclo-hexilo	OH	C	A	350,1
113	N-Me		ciclopentilo	OH	C	--	336,1
114			ciclo-hexilo	OMe	A	A	382
115	N-Me		ciclopentilo	OH	B	A	321
116			ciclo-hexilo	OH	C	--	368,1
117	N-Me		ciclopentilo	OH	C	A	327,1
118	N-Me		ciclopentilo	OH	C	A	384,1
119	N-Me		ciclopentilo	OH	B	A	356,2
120	N-Me		ciclopentilo	OH	A	--	370,2
121	N-Me		ciclopentilo	OH	B	A	341,1

(continuação)

Cpt. nº	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
122	N-Me		ciclopentilo	OH	A	--	384,2
123	N-Me		ciclopentilo	OH	C	A	400,2
124	N-Me		ciclopentilo	OH	A	--	384,1
125	N-Me		ciclopentilo	OH	A	--	440,2
126	N-Me		ciclopentilo	OH	A	--	426,2
127	N-Me		ciclopentilo	OH	C	A	413,2
128	N-Me		ciclopentilo	OH	C	A	311,1
129	N-Me		ciclopentilo	OH	B	A	327,1
130	N-Me		ciclopentilo	OH	A	--	335,2
131	N-Me		ciclopentilo	OH	B	A	335,2

(continuação)

Cpt. nº	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
132	N-Me		ciclopentilo	OH	C	A	326,1
133	N-Me		ciclopentilo	OH	B	A	335,2
134	N-Me		ciclopentilo	OH	B	--	335,2
135	N-Me		ciclopentilo	OH	C	A	322,2
136	N-Me		ciclopentilo	OH	B	--	399,1
137	N-Me		ciclopentilo	OH	B	--	366,1
138	S		ciclopentilo	OH	A	A	324,1
139	N-Me		ciclo-hexilo	OH	C	--	356,1
140	S		ciclopentilo	OH	A	--	331,1
141	O		ciclopentilo	OH	A	A	308,2
142	NH		ciclo-hexilo	OH	A	--	321,1

(continuação)

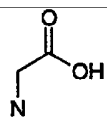
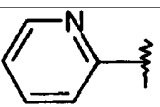
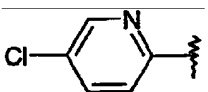
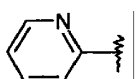
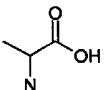
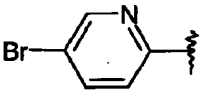
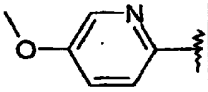
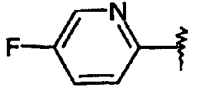
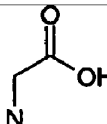
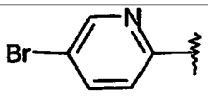
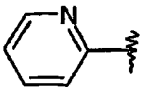
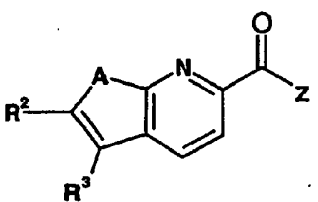
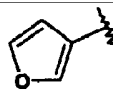
Cpt. n°	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
143			ciclo-hexilo	OH	B	--	379,2
144	N-Me		ciclopentilo	OH	A	--	355,0
145	NH		ciclopentilo	OH	A	A	307,1
146			ciclo-hexilo	OH	A	--	471,1
147	N-Me		ciclopentilo	OH	A	--	351,1
148	N-Me		ciclopentilo	OH	B	--	339,1
149			ciclo-hexilo	OH	B	--	457,2
150	N-Me			OH	--	--	319,0

TABELA 2

							
Cpt. n.º	A	R²	R³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
201	N-Me	fenilo	ciclo-hexilo	OH	A	--	335,3
202	N-Me		ciclo-hexilo	OH	A	--	325,2

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Boehringer Ingelheim (Canadá) Ltd.

<120> Inibidores da Polimerase Viral

<130> 13/095

<140> 60/307,674

<141> 2001-07-25

<150> 60/338,061

<151> 2001-12-07

<160> 4

<170> FastSEQ para Windows Versão 4.0

<210> 1

<211> 621

<212> PRT

<213> NS5B de HCV

<400> 1

Gln	Pro	Glu	Tyr	Asp	Leu	Glu	Leu	Ile	Thr	Ser	Cys	Ser	Ser	Asn	Val
385					390					395					400
Ser	Val	Ala	His	Asp	Ala	Ser	Gly	Lys	Arg	Val	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Arg
				405					410						415
Asp	Pro	Thr	Thr	Pro	Leu	Ala	Arg	Ala	Ala	Trp	Glu	Thr	Ala	Arg	His
			420					425					430		
Thr	Pro	Ile	Asn	Ser	Trp	Leu	Gly	Asn	Ile	Ile	Met	Tyr	Ala	Pro	Thr
		435					440					445			
Leu	Trp	Ala	Arg	Met	Val	Leu	Met	Thr	His	Phe	Phe	Ser	Ile	Leu	Leu
	450					455					460				
Ala	Gln	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu	Asp	Cys	Gln	Ile	Tyr	Gly	Ala
465					470					475					480
Cys	Tyr	Ser	Ile	Glu	Pro	Leu	Asp	Leu	Pro	Gln	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu
				485					490					495	
His	Gly	Leu	Ser	Ala	Phe	Ser	Leu	His	Ser	Tyr	Ser	Pro	Gly	Glu	Ile
			500					505					510		
Asn	Arg	Val	Ala	Ser	Cys	Leu	Arg	Lys	Leu	Gly	Val	Pro	Pro	Leu	Arg
		515					520					525			
Val	Trp	Arg	His	Arg	Ala	Arg	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Leu	Leu	Ser	Gln
	530					535					540				
Gly	Gly	Arg	Ala	Ala	Thr	Cys	Gly	Lys	Tyr	Leu	Phe	Asn	Trp	Ala	Val
545					550					555					560
Arg	Thr	Lys	Leu	Lys	Leu	Thr	Pro	Ile	Pro	Ala	Ala	Ser	Arg	Leu	Asp
				565					570					575	
Leu	Ser	Gly	Trp	Phe	Val	Ala	Gly	Tyr	Asn	Gly	Gly	Asp	Ile	Tyr	His
			580					585					590		
Ser	Leu	Ser	Arg	Ala	Arg	Pro	Arg	Trp	Phe	Met	Leu	Cys	Leu	Leu	Leu
		595					600					605			
Leu	Ser	Val	Gly	Val	Gly	Ile	Tyr	Leu	Leu	Pro	Asn	Arg			
	610					615					620				

<210> 2
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Iniciador no sentido directo

 <400> 2
 acgcagaaag cgtctagcca tggcgtagt 30

 <210> 3
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Iniciador no sentido inverso

 <400> 3
 tcccggggca ctcgcaagca ccctatcagg 30

 <210> 4
 <211> 26

<212> ADN

<213> Sonda PUTR

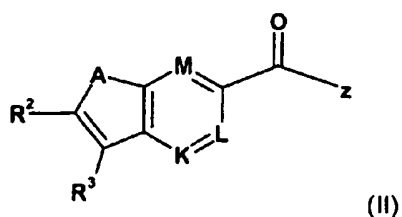
<400> 4

tgggtctgcgg aaccggtgag tacacc 26

Lisboa, 26 de Fevereiro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Enantiómero, diastereoisómero ou tautómero de um composto, representado pela fórmula (II):



em que:

A é O, S ou NR¹, em que R¹ é seleccionado do grupo consistindo de: H, alquilo(C₁₋₆) opcionalmente substituído com:

- halogéneo, OR¹¹, SR¹¹ ou N(R¹²)₂, em que R¹¹ e cada R¹² é, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-arilo ou alquil(C₁₋₆)-Het, o referido arilo ou Het opcionalmente substituído com R¹⁰; ou ambos os R¹² estão ligados covalentemente entre si e ao azoto ao qual estão ligados, de modo a formar um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros;

R² é seleccionado de: H, halogéneo, R²¹, OR²¹, SR²¹, COOR²¹, SO₂N(R²²)₂, N(R²²)₂, CON(R²²)₂, NR²²C(O)R²² ou NR²²C(O)NR²², em que R²¹ e cada R²² é, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), haloalquilo, alcenilo(C₂₋₆),

cicloalquilo(C₃₋₇), alcinilo(C₂₋₆), cicloalcenilo(C₅₋₇), arilo ou Het de 6 ou 10 membros, sendo o referido R²¹ e R²² opcionalmente substituídos com R²⁰ ou, ambos os R²² estão ligados entre si para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros com o azoto ao qual estão ligados;

em que R¹⁰ e R²⁰ são, cada:

- 1 a 4 substituintes seleccionados de: halogéneo, OPO₃H, NO₂, ciano, azido, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHalquilo(C₁₋₆) ou C(=NH)NHCOalquilo(C₁₋₆); ou
- 1 a 4 substituintes seleccionados de:

a) alquilo(C₁₋₆) ou haloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇), espirocicloalquiloC₃₋₇ contendo, opcionalmente, 1 ou 2 heteroátomos, alcenilo(C₂₋₆), cicloalcenilo(C₃₋₆), alcinilo(C₂₋₈), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), todos opcionalmente substituídos com R¹⁵⁰;

b) OR¹⁰⁴, em que R¹⁰⁴ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

c) OCOR¹⁰⁵, em que R¹⁰⁵ é alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

d) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ ou $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, em que cada R^{108} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou ambos os R^{108} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou heterociclo opcionalmente substituído com R^{150} ;

e) $NR^{111}R^{112}$, em que R^{111} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het e R^{112} é H, CN, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo, alquil(C_{1-6})Het, $COOR^{115}$ ou SO_2R^{115} , em que R^{115} é alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou, ambos os R^{111} e R^{112} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou heterociclo opcionalmente substituídos com R^{150} ;

f) $NR^{116}COR^{117}$, em que R^{116} e R^{117} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het, sendo o referido alquil(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het,

alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het sendo opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, em que R¹¹⁸, R¹¹⁹ e R¹²⁰ são, cada, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het ou R¹¹⁸ está covalentemente ligado a R¹¹⁹ e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros; ou R¹¹⁹ e R¹²⁰ estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het ou heterociclo, opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

h) NR¹²¹COCOR¹²², em que R¹²¹ e R¹²² são, cada, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), um arilo de 6 ou 10 membros, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, opcionalmente substituído com R¹⁵⁰; ou R¹²² é OR¹²³ ou N(R¹²⁴)₂ em que R¹²³ e cada R¹²⁴ é, independentemente, H, alquil(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het ou R¹²⁴ é OH ou Oalquilo(C₁₋₆) ou ambos os R¹²⁴ estão covalentemente ligados entre si para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo,

arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het e heterociclo, opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

i) COR¹²⁷, em que R¹²⁷ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

j) COOR¹²⁸, em que R¹²⁸ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o referido alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo e alquil(C₁₋₆)Het, opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

k) CONR¹²⁹R¹³⁰, em que R¹²⁹ e R¹³⁰ são, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, ou ambos os R¹²⁹ e R¹³⁰ estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo, alquil(C₁₋₆)Het e heterociclo, opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

l) arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo todos estes opcionalmente substituídos com R¹⁵⁰;

em que R¹⁵⁰ é definido como:

- 1 a 3 substituintes seleccionados de: halogéneo, OPO_3H , NO_2 , ciano, azido, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NHalquilo}(\text{C}_{1-6})$ ou $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCOalquilo}(\text{C}_{1-6})$; ou

- 1 a 3 substituintes seleccionados de:

a) $\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$ ou haloalquilo , $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, $\text{espirocicloalquiloC}_{3-7}$ contendo, opcionalmente, 1 ou 2 heteroátomos, $\text{alcenilo}(\text{C}_{2-6})$, $\text{alcinilo}(\text{C}_{2-8})$, $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{-cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, todos eles opcionalmente substituídos com R^{160} ;

b) OR^{104} , em que R^{104} é H , $\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$, $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{-cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, arilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$, sendo o referido alquilo , cicloalquilo , arilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$, opcionalmente substituído com R^{160} ;

c) OCOR^{105} , em que R^{105} é $\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$, $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{-cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$, sendo o referido alquilo , cicloalquilo , arilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$, opcionalmente substituído com R^{160} ;

d) SR^{108} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ ou $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$, em que cada R^{108} é, independentemente, H , $\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$, $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{-cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, arilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$ ou ambos R^{108} estão covalentemente ligados entre si e ao

azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het ou heterociclo opcionalmente substituído com R¹⁶⁰;

e) NR¹¹¹R¹¹², em que R¹¹¹ é H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het e R¹¹² é H, CN, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo, alquil(C₁₋₆)Het, COOR¹¹⁵ ou SO₂R¹¹⁵, em que R¹¹⁵ é alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het ou, ambos R¹¹¹ e R¹¹² estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het ou heterociclo opcionalmente substituídos com R¹⁶⁰;

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, em que R¹¹⁶ e R¹¹⁷ são, cada, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o referido alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het opcionalmente substituído com R¹⁶⁰;

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, em que R^{118} , R^{119} e R^{120} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou R^{118} está covalentemente ligado a R^{119} e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros; ou R^{119} e R^{120} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$, em que R^{121} e R^{122} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), um arilo de 6 ou 10 membros, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het opcionalmente substituído com R^{150} ; ou R^{122} é OR^{123} ou $\text{N}(\text{R}^{124})_2$, em que R^{123} e cada R^{124} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou R^{124} é OH ou Oalquilo(C_{1-6}) ou ambos os R^{124} estão covalentemente ligados entre si para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het e heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

i) COR^{127} , em que R^{127} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het, opcionalmente substituído com R^{160} ;

j) tetrazole, COOR^{128} , em que R^{128} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het, sendo o referido alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo e alquil(C_{1-6})Het opcionalmente substituído com R^{160} ; e

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$, em que R^{129} e R^{130} são, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-(C₃₋₇)cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het, ou ambos R^{129} e R^{130} estão covalentemente ligados e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo, alquil(C_{1-6})Het e heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

em que R^{160} é definido como 1 ou 2 substituintes seleccionados de: tetrazole, halogéneo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, COOR^{161} , SO_3H , SR^{161} , $\text{SO}_2\text{R}^{161}$, OR^{161} , $\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$, $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ ou $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$, em que R^{161} e cada R^{162} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}),

cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-
cicloalquilo(C₃₋₇); ou ambos os R¹⁶² estão
covalentemente ligados entre si e ao azoto ao
qual estão ligados, para formar um heterociclo
saturado de 5, 6 ou 7 membros;

R³ é seleccionado de cicloalquilo(C₃₋₇);

K é N ou CR⁴, em que R⁴ é H, halogéneo, alquilo(C₁₋₆),
haloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇) ou
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇); ou R⁴ é OR⁴¹ ou SR⁴¹, COR⁴¹
ou NR⁴¹COR⁴¹, em que cada R⁴¹ é, independentemente, H,
alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇) ou R⁴ é NR⁴²R⁴³, em que R⁴² e
R⁴³ são, cada, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆),
cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇) ou ambos
R⁴² e R⁴³ estão covalentemente ligados entre si e ao azoto
ao qual estão ligados, para formar um heterociclo de 5, 6
ou 7 membros;

L é N ou CR⁵, em que R⁵ tem a mesma definição que R⁴
definido acima;

M é N ou CR⁷, em que R⁷ tem a mesma definição que R⁴
definido acima;

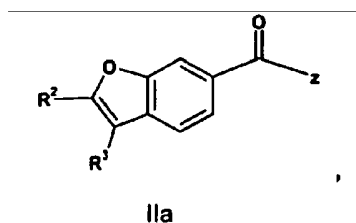
Z é OR⁶, em que R⁶ é H, alquilo(C₁₋₆) sendo opcionalmente
substituído com: halo, hidroxilo, carboxilo, amino,
alcoxiloC₁₋₆, alcoxycarbonilo ou alquilC₁₋₆amino; ou R⁶
é alquilC₁₋₆arilo opcionalmente substituído com:
halogéneo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆,
alcanoíloC₁₋₆, -(CH₂)₁₋₆-COOR⁷, -(CH₂)₁₋₆-CONR⁷R⁸,

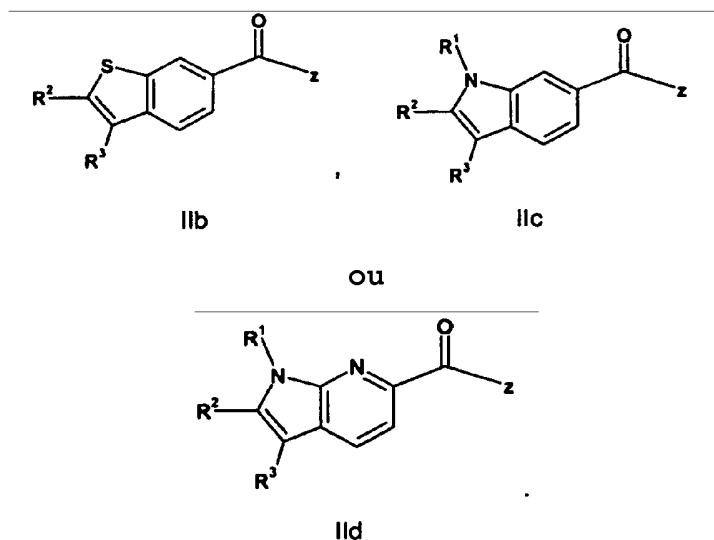
$-(CH_2)_{1-6}-NR^7R^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^7COR^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NHSO_2R^7$,
 $-(CH_2)_{1-6}-OR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-SO_2R^7$ e
 $-(CH_2)_{1-6}-SO_2NR^7R^8$, em que cada R^7 e cada R^8 é H ou alquiloC₁₋₆,

ou Z é NR^9R^{10} , em que cada R^9 e R^{10} é seleccionado de: H, alcoxiloC₁₋₆ ou alquiloC₁₋₆ opcionalmente substituído com halo, hidroxilo, carboxilo, amino, alcoxiloC₁₋₆, alcoxyc₁₋₆carbonilo e alquilC₁₋₆amino;

ou um seu sal.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é NR^1 .
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que M, K e L são CH ou N.
4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que M, K e L são CH.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, com as seguintes fórmulas:





em que R^1 , R^2 , R^3 e Z são como definido na reivindicação 1.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é seleccionado do grupo consistindo de: H ou alquilo(C_{1-6}).
7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que R^1 é H, CH_3 , isopropilo ou isobutilo.
8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que R^1 é H ou CH_3 .
9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que R^1 é CH_3 .
10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^2 é seleccionado de: H, halogéneo, alcenilo(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{5-7}), arilo de 6 ou 10 membros ou Het; em que alcenilo(C_{2-6}), cicloalcenilo(C_{5-7}), arilo ou Het é opcionalmente substituído com R^{20} , em que R^{20} é definido como:

- 1 a 4 substituintes seleccionados de: halogéneo, NO_2 , ciano, azido, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{Nhalquilo}(\text{C}_{1-6})$ ou $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCOalquilo}(\text{C}_{1-6})$; ou

- 1 a 4 substituintes seleccionados de:

a) $\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$ ou haloalquilo , $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, $\text{alcenilo}(\text{C}_{2-6})$, $\text{alcinilo}(\text{C}_{2-8})$, $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})$ - $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, todos opcionalmente substituídos com R^{150} ;

b) OR^{104} , em que R^{104} é H, $\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$, $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})$ - $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, arilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$, sendo o referido alquilo , cicloalquilo , arilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$ opcionalmente substituído com R^{150} ;

c) OCOR^{105} , em que R^{105} é $\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$, $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})$ - $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$, sendo o referido alquilo , cicloalquilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$ opcionalmente substituído com R^{150} ;

d) SR^{108} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ ou $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$, em que cada R^{108} é, independentemente, H, $\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$, $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})$ - $\text{cicloalquilo}(\text{C}_{3-7})$, arilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$ ou ambos R^{108} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo , cicloalquilo , arilo , Het , $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{arilo}$ ou $\text{alquil}(\text{C}_{1-6})\text{Het}$ ou heterociclo opcionalmente substituído com R^{150} ;

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, em que R^{111} é H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het e R^{112} é H, CN, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo, alquil(C_{1-6})Het, COOR^{115} ou $\text{SO}_2\text{R}^{115}$, em que R^{115} é alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou, ambos R^{111} e R^{112} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou heterociclo opcionalmente substituídos com R^{150} ;

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$, em que R^{116} e R^{117} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het, sendo o referido alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het opcionalmente substituído com R^{150} ;

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$, em que R^{118} , R^{119} e R^{120} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het, alquil(C_{1-6})arilo ou alquil(C_{1-6})Het ou R^{118} está covalentemente ligado a R^{119} e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros; ou R^{119} e R^{120} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o

referido alquilo, cicloalquilo,
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het,
alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het ou heterociclo
opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

h) NR¹²¹COCOR¹²², em que R¹²¹ e R¹²² são, cada, H,
alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇),
alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), um arilo de 6 ou 10
membros, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o
referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo,
arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het,
opcionalmente substituído com R¹⁵⁰; ou R¹²² é OR¹²³ ou
N(R¹²⁴)₂, em que R¹²³ e cada R¹²⁴ é, independentemente, H,
alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-
cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou
alquil(C₁₋₆)Het ou R¹²⁴ é OH ou Oalquilo(C₁₋₆) ou ambos os
R¹²⁴ estão covalentemente ligados entre si para formar um
heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o
referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo,
arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het e
heterociclo opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

i) COR¹²⁷, em que R¹²⁷ é H, alquilo(C₁₋₆),
cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇),
arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o
referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het,
alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het opcionalmente
substituído com R¹⁵⁰;

j) COOR¹²⁸, em que R¹²⁸ é H, alquilo(C₁₋₆),
cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇),
arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo o

referido alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ou alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo e alquil(C₁₋₆)Het opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

k) CONR¹²⁹R¹³⁰, em que R¹²⁹ e R¹³⁰ são, independentemente, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alquil(C₁₋₆)-(C₃₋₇)cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, ou ambos R¹²⁹ e R¹³⁰ estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo, alquil(C₁₋₆)Het e heterociclo opcionalmente substituído com R¹⁵⁰;

l) arilo, Het, alquil(C₁₋₆)arilo ou alquil(C₁₋₆)Het, sendo todos opcionalmente substituídos com R¹⁵⁰; em que R¹⁵⁰ é, de um modo preferido:

- 1 a 3 substituintes seleccionados de: halogéneo, NO₂, ciano ou azido; ou

- 1 a 3 substituintes seleccionados de:

a) alquilo(C₁₋₆) ou haloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇), alcenilo(C₂₋₆), alcinilo(C₂₋₈), alquil(C₁₋₆)-cicloalquilo(C₃₋₇), todos eles opcionalmente substituídos com R¹⁶⁰;

b) OR^{104} , em que R^{104} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído com R^{160} ;

d) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ ou $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, em que cada R^{108} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, Het ou ambos R^{108} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo, arilo, Het e heterociclo opcionalmente substituído com R^{160} ;

e) $NR^{111}R^{112}$, em que R^{111} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}) e R^{112} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), $COOR^{115}$ ou SO_2R^{115} , em que R^{115} é alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}) ou R^{111} e R^{112} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo e heterociclo opcionalmente substituído com R^{160} ;

f) $NR^{116}COR^{117}$, em que R^{116} e R^{117} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo(C_{1-6}) e cicloalquilo(C_{3-7}) opcionalmente substituídos com R^{160} ;

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$, em que R^{118} , R^{119} e R^{120} são, cada, H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}) ou R^{118} está covalentemente ligado a R^{119} e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros; ou R^{119} e R^{120} estão covalentemente

ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo e heterociclo opcionalmente substituído com R^{160} ;

h) $NR^{121}COCOR^{122}$, em que R^{121} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo e cicloalquilo, opcionalmente substituído com R^{150} ; ou R^{122} é OR^{123} ou $N(R^{124})_2$, em que R^{123} e cada R^{124} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}) ou ambos os R^{124} estão covalentemente ligados entre si para formar um heterociclo saturado com 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo, cicloalquilo e heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

i) COR^{127} , em que R^{127} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo e cicloalquilo opcionalmente substituído com R^{160} ;

j) $COOR^{128}$, em que R^{128} é H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}), sendo o referido alquilo(C_{1-6}) e cicloalquilo(C_{3-7}) opcionalmente substituído com R^{160} ;
e

k) $CONR^{129}R^{130}$, em que R^{129} e R^{130} são, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7}) ou ambos R^{129} e R^{130} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros, sendo o referido alquilo,

cicloalquilo e heterociclo, opcionalmente substituído com R^{160} ;

em que R^{160} é definido como 1 ou 2 substituintes seleccionados de: halogéneo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, $COOR^{161}$, OR^{161} , $N(R^{162})_2$, $SO_2N(R^{162})_2$, $NR^{162}COR^{162}$ ou $CON(R^{162})_2$, em que R^{161} e cada R^{162} é, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{3-7}); ou ambos os R^{162} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo saturado de 5, 6 ou 7 membros;

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R^2 é seleccionado de: arilo ou Het, sendo cada opcionalmente mono-substituído ou dissustituído com substituintes seleccionados do grupo consistindo de: halogéneo, haloalquilo, N_3 , ou

a) alquilo(C_{1-6}) opcionalmente substituído com OH ou Oalquilo(C_{1-6});

b) alcoxilo(C_{1-6});

e) $NR^{111}R^{112}$, em que ambos R^{111} e R^{112} são independentemente H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou R^{112} é arilo de 6 ou 10 membros, Het, alquil(C_{1-6})-arilo ou alquil(C_{1-6})-Het; ou ambos R^{111} e R^{112} estão ligados covalentemente entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo contendo azoto, sendo cada dos referidos alquilo,

cicloalquilo, arilo, Het, alquil-arilo ou alquil-Het; opcionalmente substituídos com halogéneo ou:

- OR^{161} ou $\text{N}(\text{R}^{162})_2$, em que R^{161} e cada R^{162} são, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}) ou ambos os R^{162} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo contendo azoto;

f) NHCOR^{117} , em que R^{117} é alquilo(C_{1-6}) ou cicloalquilo(C_{3-7});

i) CO-arilo; e

k) CONH_2 , $\text{CONHalquilo}(\text{C}_{1-6})$, $\text{CONalquilo}(\text{C}_{1-6})_2$, CONH-arilo ou CONHalquil C_{1-6} -arilo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R^2 é arilo ou Het, cada opcionalmente mono-substituído ou dissustituído com substituintes seleccionados do grupo consistido de: halogéneo, haloalquilo, ou

a) alquilo(C_{1-6}) opcionalmente substituído com OH, Oalquilo(C_{1-6});

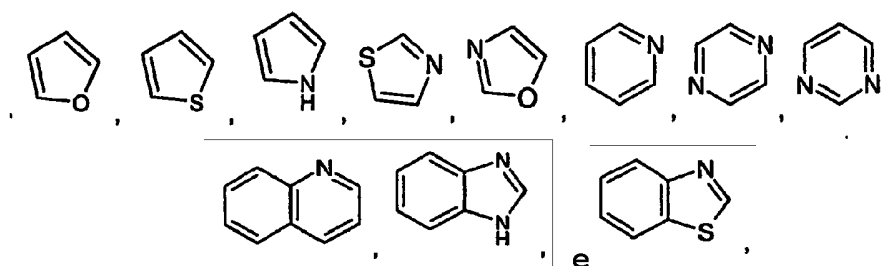
b) alcoxilo(C_{1-6}); e

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, em que ambos R^{111} e R^{112} são, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) ou R^{112} é arilo de 6 ou 10 membros, Het, alquil(C_{1-6})-arilo ou alquil(C_{1-6})-Het; ou ambos R^{111} e R^{112} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto

ao qual estão ligados para formar um heterociclo contendo azoto, cada dos referidos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil-arilo ou alquil-Het; ou sendo opcionalmente substituído com halogéneo ou:

- OR^{161} ou $N(R^{162})_2$, em que R^{161} e cada R^{162} são, independentemente, H, alquilo(C_{1-6}) ou ambos R^{162} estão covalentemente ligados entre si e ao azoto ao qual estão ligados, para formar um heterociclo contendo azoto.

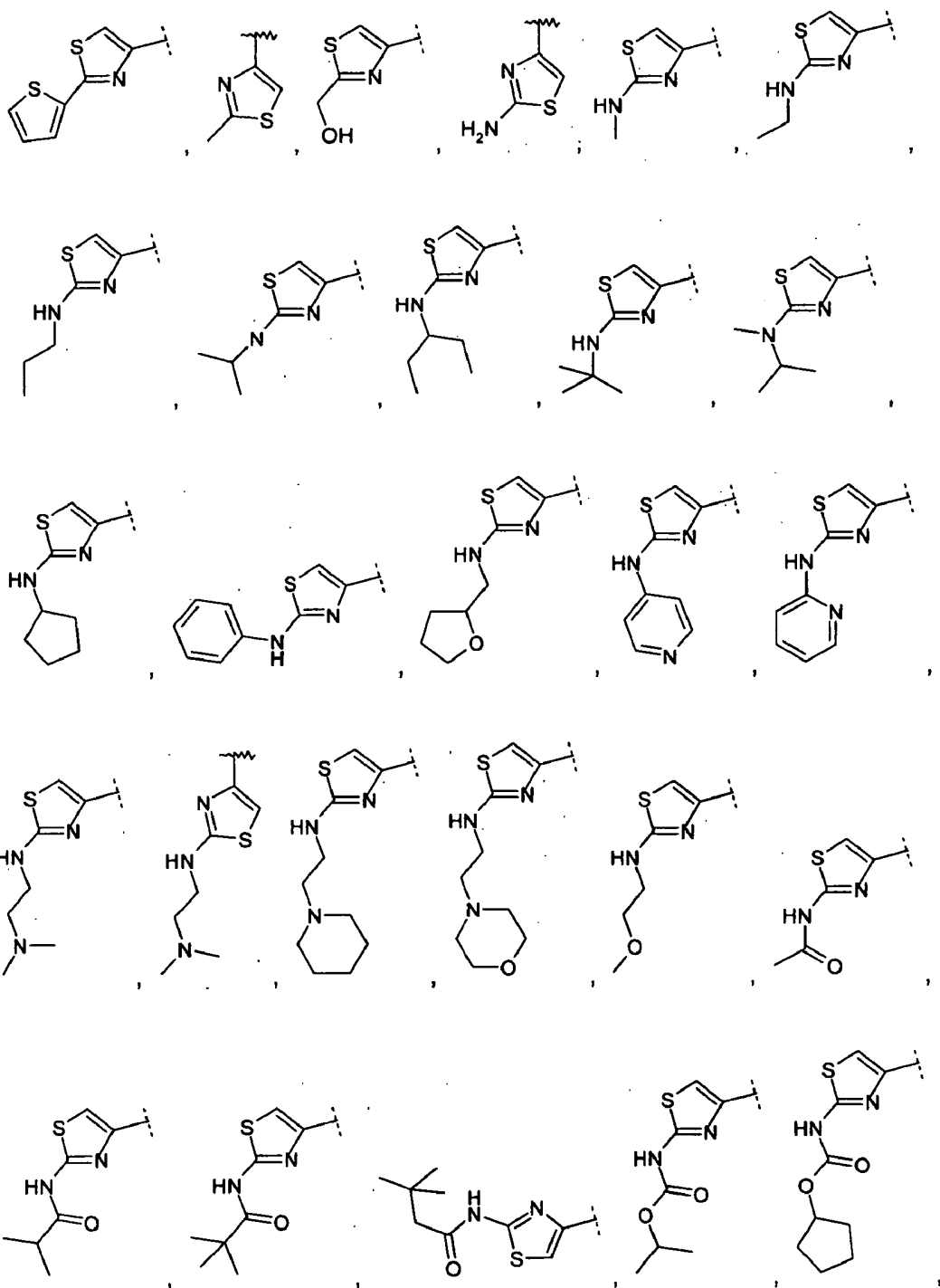
13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que R^2 é fenilo ou um heterociclo seleccionado de:



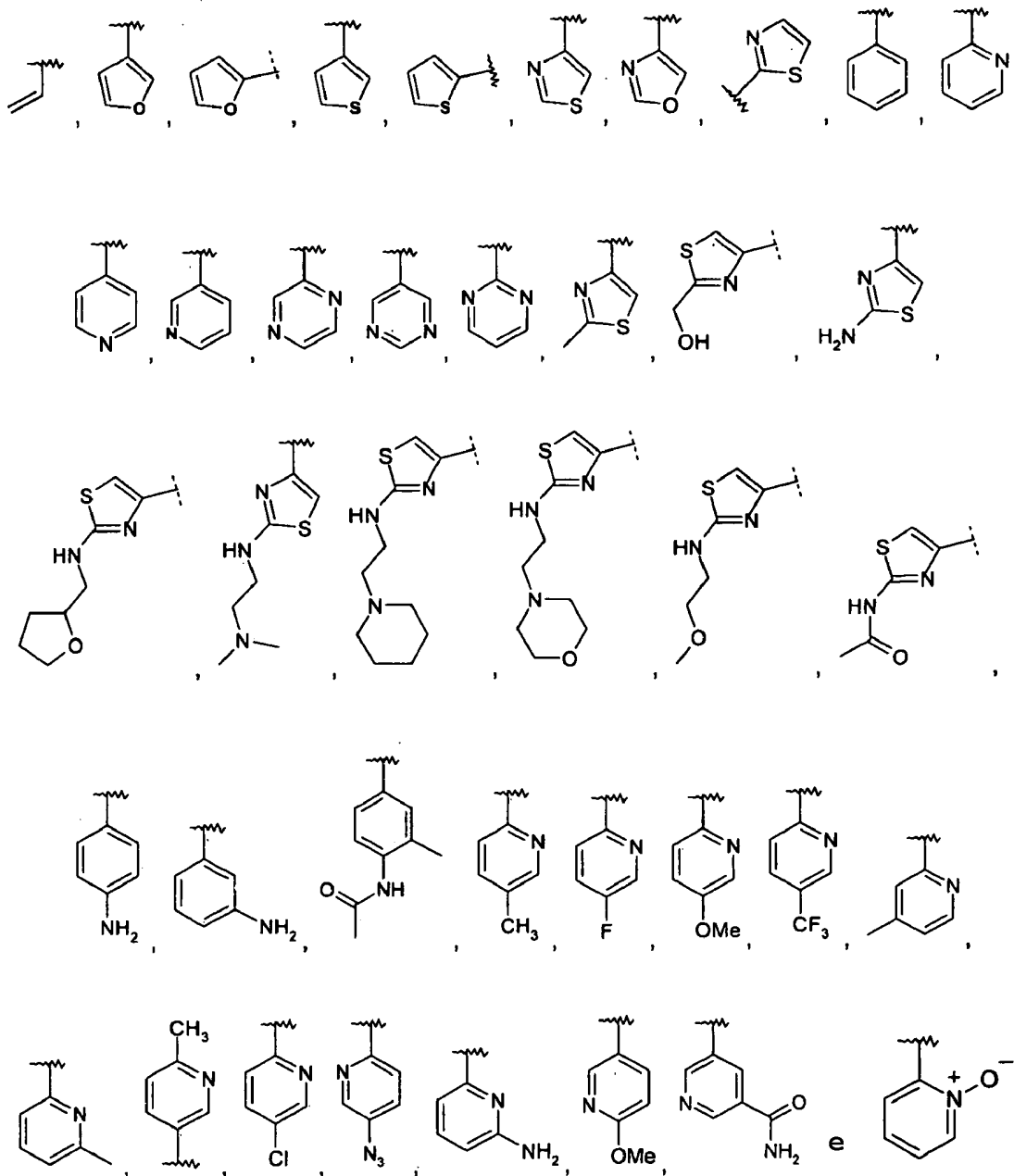
todos opcionalmente substituídos como definido na reivindicação 12.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^2 é seleccionado de: H, Br, $CH=CH_2$,

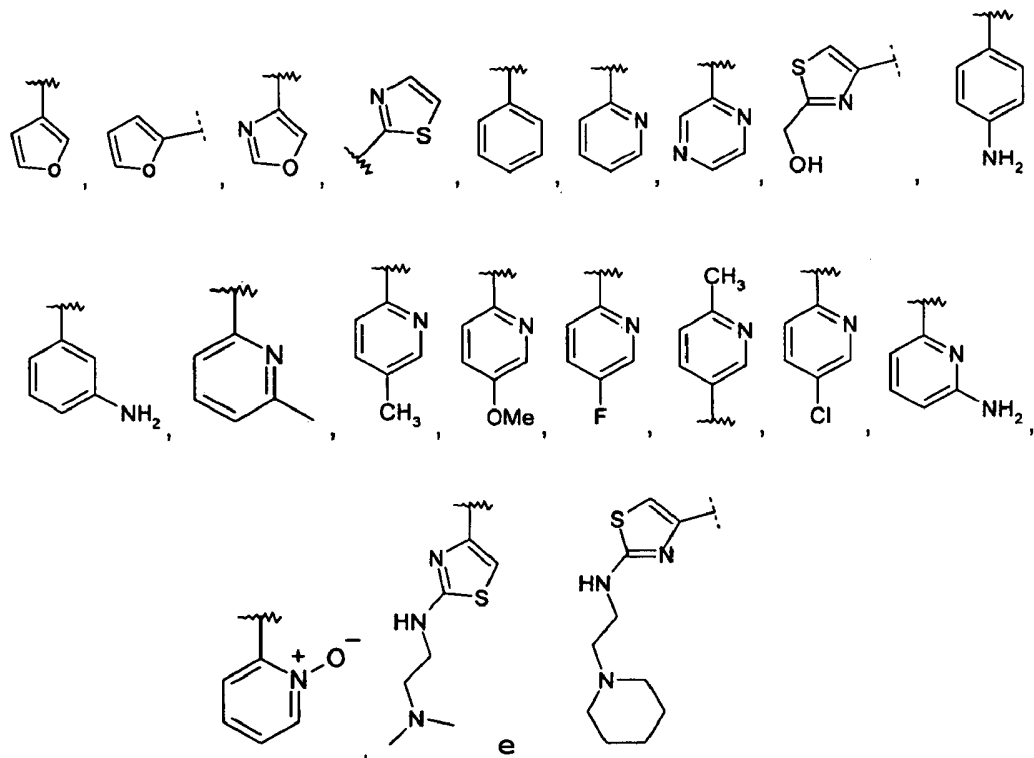




15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que R^2 é seleccionado de:



16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que R^2 é seleccionado de:



17. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

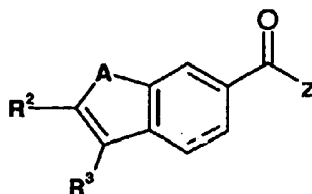
18. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Z é OR^6 , em que R^6 é H, sendo o alquilo(C_{1-6}) opcionalmente substituído com: halo, hidroxilo, carboxilo, amino, alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} carbonilo e alquil C_{1-6} amino; ou R^6 é alquil C_{1-6} arilo opcionalmente substituído com: halogéneo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{1-6}-COOR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-CONR^7R^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^7R^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^7COR^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NHOSO_2R^7$, $-(CH_2)_{1-6}-OR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-SO_2R^7$ e $-(CH_2)_{1-6}-SO_2NR^7R^8$, em que cada R^7 e cada R^8 é H ou alquilo C_{1-6} ,

ou Z é NR^9R^{10} , em que cada R^9 e R^{10} é seleccionado de: H, alcóxilo C_{1-6} ou alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com halo, hidróxilo, carboxilo, amino, alcóxilo C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} carbonilo e alquil C_{1-6} amino.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, em que Z é OH ou Oalquilo(C_{1-6}) ou Z é NR^9R^{10} , em que R^9 é H e R^{10} é H ou alquilo C_{1-6} .

20. Composto seleccionado de acordo com a reivindicação 19, em que Z é OH.

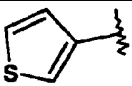
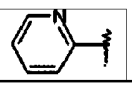
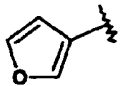
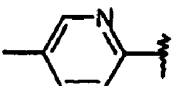
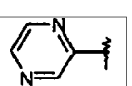
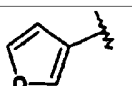
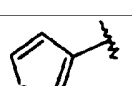
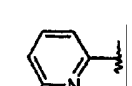
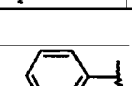
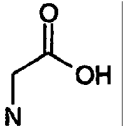
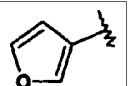
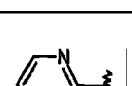
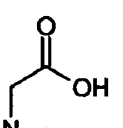
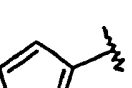
21. Composto seleccionado dos compostos de fórmula:



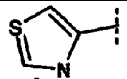
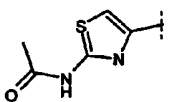
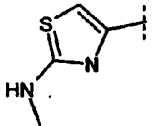
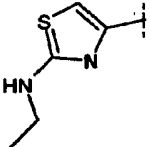
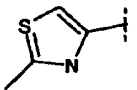
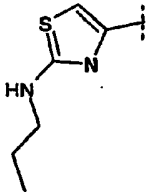
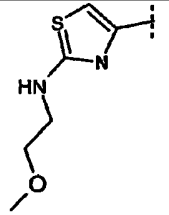
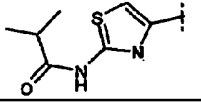
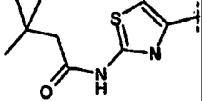
em que A, R^2 , R^3 e Z são como definido abaixo

Cpt. nº	A	R^2	R^3	Z	
101	N-Me	fenilo	ciclo-hexilo	OH	;
102	NH		ciclo-hexilo	OH	;
103	NH		ciclo-hexilo	OH	;
104	NH		ciclo-hexilo	OH	;

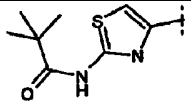
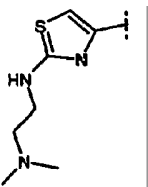
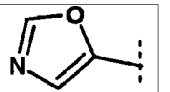
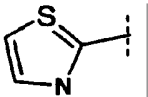
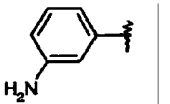
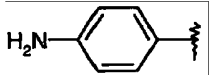
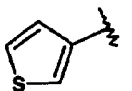
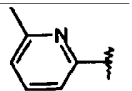
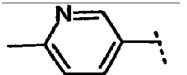
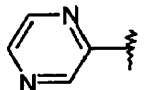
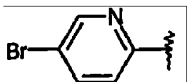
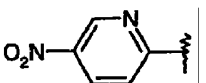
(continuação)

Cpt. n°	A	R ²	R ³	Z	
					
105	NH	Br	ciclo-hexilo	OH	;
106	N-Me		ciclo-hexilo	OH	;
107	N-Me		ciclo-hexilo	OH	;
108	N-Me		ciclo-hexilo	OH	;
109	N-Me		ciclo-hexilo	OH	;
110	NH		ciclopentilo	OH	;
111	N-Me		ciclopentilo	OH	;
112	N-Me		ciclo-hexilo	OH	;
113	N-Me		ciclopentilo	OH	;
114			ciclo-hexilo	Ome	;
115	N-Me		ciclopentilo	OH	;
116			ciclo-hexilo	OH	;
117	N-Me		ciclopentilo	OH	;

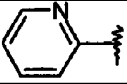
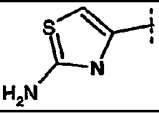
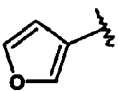
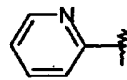
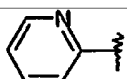
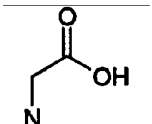
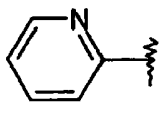
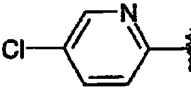
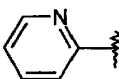
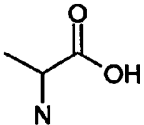
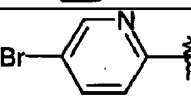
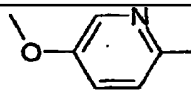
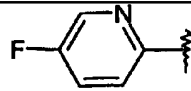
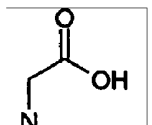
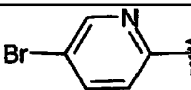
(continuação)

Cpt. n°	A	R ²	R ³	Z
				
118	N-Me		ciclopentilo	OH ;
119	N-Me		ciclopentilo	OH ;
120	N-Me		ciclopentilo	OH ;
121	N-Me		ciclopentilo	OH ;
122	N-Me		ciclopentilo	OH ;
123	N-Me		ciclopentilo	OH ;
124	N-Me		ciclopentilo	OH ;
125	N-Me		ciclopentilo	OH ;
126	N-Me		ciclopentilo	OH ;

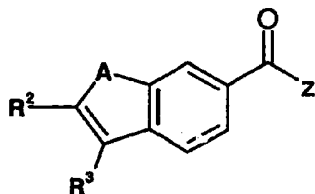
(continuação)

Cpt. n°	A	R ²	R ³	Z
				
127	N-Me		ciclopentilo	OH ;
128	N-Me		ciclopentilo	OH ;
129	N-Me		ciclopentilo	OH ;
130	N-Me		ciclopentilo	OH ;
131	N-Me		ciclopentilo	OH ;
132	N-Me		ciclopentilo	OH ;
133	N-Me		ciclopentilo	OH: ;
134	N-Me		ciclopentilo	OH ;
135	N-Me		ciclopentilo	OH ;
136	N-Me		ciclopentilo	OH ;
137	N-Me		ciclopentilo	OH ;

(continuação)

Cpt. n°	A	R ²	R ³	Z	
138	S		ciclopentilo	OH	;
139	N-Me		ciclo-hexilo	OH	;
140	S		ciclopentilo	OH	;
141	O		ciclopentilo	OH	;
142	NH		ciclo-hexilo	OH	;
143			ciclo-hexilo	OH	;
144	N-Me		ciclopentilo	OH	;
145	NH		ciclopentilo	OH	;
146			ciclo-hexilo	OH	;
147	N-Me		ciclopentilo	OH	;
148	N-Me		ciclopentilo	OH	; e
149			ciclo-hexilo	OH	.

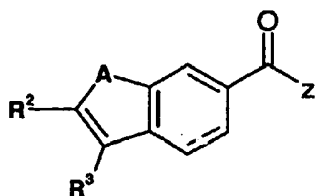
22. Composto de fórmula:



em que A, R², R³ e Z são como definido abaixo

Cpt. n°	A	R ²	R ³	Z
150	N-Me			OH.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado dos compostos de fórmula:

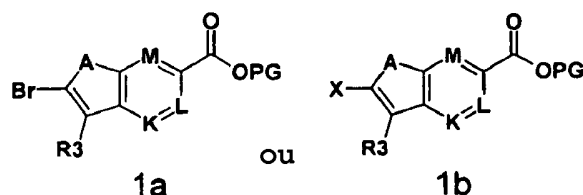


em que A, R², R³ e Z são como definido abaixo

Cpt. n°	A	R ²	R ³	Z	
201	N-Me	fenilo	ciclo-hexilo	OH	; e
202	N-Me		ciclo-hexilo	OH	

24. Composto de fórmula II de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um inibidor da replicação do HCV.
25. Composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção da infecção por HCV, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula II, de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.
26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, compreendendo também um agente imunomodelador.
27. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 26, em que o referido agente imunomodelador é seleccionado de: interferões α , β , γ e ω .
28. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, compreendendo também ribavirina e amantadina.
29. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, compreendendo também outro inibidor da polimerase de HCV.
30. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, compreendendo também um inibidor de outro alvo do HCV, seleccionado de: helicase, polimerase, metaloprotease e IRES.

31. Intermediário de fórmula (1a) ou (1b):



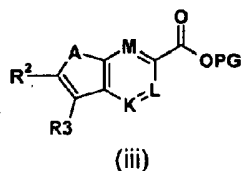
em que K, L e M são como definido na reivindicação 1,

A é O, S ou NR¹, em que R¹ é como definido na reivindicação 1,

R³ é como definido na reivindicação 1,

PG é H um grupo de protecção de carboxilo e X é um metal.

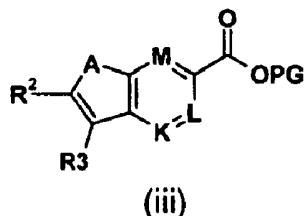
32. Processo para a produção de compostos de fórmula (iii),



em que A, R₃, K, L, M, PG e X são como definido na reivindicação 31 e, em que R² é como definido na reivindicação 1, compreendendo:

a) ligação, na presença de um catalisador metálico, uma base e um aditivo num solvente apropriado, do intermediário (1a), de acordo com a reivindicação 31, com R²-X.

33. Processo para a produção de compostos de fórmula (iii)



em que A, R3, K, L, M e PG são como definido na reivindicação 31 e, em que R² é como definido na reivindicação 1, compreendendo:

a) ligação, na presença de um catalizador metálico, uma base e um aditivo num solvente apropriado, do intermediário (1b), de acordo com a reivindicação 31, com R²-X', em que X' é halogeneto, OSO₂alquil(C₁₋₆), OSO₂Ar, OSO₂CF₃.

34. Processo de acordo com a reivindicação 32 ou 33, em que o referido catalisador metálico é seleccionado de Pd, Ni, Ru e Cu.

35. Processo de acordo com a reivindicação 32 ou 33, em que o referido aditivo é seleccionado de:

ligando fosfina, sal de Cu, sal de Li, sal de amónio e CsF.

36. Processo de acordo com a reivindicação 32, em que o referido metal é seleccionado de:

Snalquilo(C₁₋₆)₃, Sn(arilo)₃, B(OH)₂, B(OalquiloC₁₋₆)₂ e halogeneto metálico.

37. Processo de acordo com a reivindicação 33, em que o referido metal é seleccionado de: Li, Snalquilo(C₁₋₆)₃, Sn(arilo)₃, B(OH)₂, B(OalquiloC₁₋₆)₂ e halogeneto de metal.
38. Utilização de um composto de fórmula II, de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de infecção por HCV.

Lisboa, 26 de Fevereiro de 2008