

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

(21) **PI0612309-0 A2**

(22) Data de Depósito: 23/06/2006
(43) Data da Publicação: 03/11/2010
(RPI 2078)



(51) Int.Cl.:

C07C 279/22
A61K 31/415
C07D 231/12
A61K 31/155
A61K 31/435
C07D 307/54
A61K 31/341
A61P 31/12
C07D 317/60
A61K 31/36
A61P 31/18
C07D 333/24
A61K 31/381
C07D 213/69

(54) Título: **COMPOSTOS ANTIVIRAIS E MÉTODOS**

(30) Prioridade Unionista: 24/06/2006 AU 2005903360

(73) Titular(es): BIOTRON LIMITED

(72) Inventor(es): Gary Dinneen Ewart, Wayne Morris Best

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT AU2006000880 de 23/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/135978 de 28/12/2006

(57) Resumo: COMPOSTOS ANTI VIRALIS E MÉTODOS. A presente invenção refere-se a novos compostos e composições tendo atividade antiviral. A invenção também se refere a métodos para o tratamento terapêutico ou profilático de infecções virais em mamíferos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ANTIVIRAIS E MÉTODOS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos e composições tendo atividade antiviral. A invenção também se refere a métodos para retardar, reduzir ou, de outro modo, inibir, crescimento viral e/ou atividade funcional.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Atualmente, existe uma grande necessidade do desenvolvimento de novos tratamentos que sejam efetivos contra infecções virais, particularmente contra infecções virais que estão associadas com alta morbidez e mortalidade, e que impactam nas populações de tamanho considerável. Os tratamentos atualmente disponíveis são inadequados ou não-efetivos em grandes proporções de pacientes infectados.

Um grande número de vírus contribui para a reunião de patogenicias humanas significantes. Exemplos destes incluem o vírus das famílias Lentivirus e Flavivírus, por exemplo, HIV, vírus de Hepatite C (HCV), vírus da Dengue, e similares.

Para aperfeiçoar o prospecto de tratamento e prevenção de infecções virais, e lidar com o avanço da evolução viral, existe um avanço necessário para identificar moléculas capazes de inibir vários aspectos do ciclo de vida viral. Um número de tais compostos é revelado em PCT/AU2004/000866. Contudo, existe ainda uma necessidade de novas composições e agentes adicionais com atividade antiviral.

É um objetivo da presente invenção superar ou melhorar pelo menos uma das desvantagens da técnica anterior, ou proporcionar uma alternativa útil.

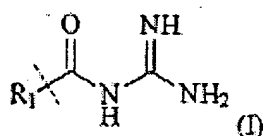
Qualquer discussão da técnica anterior através de todo relatório descritivo não deve ser considerada como uma admissão que tal técnica anterior é amplamente conhecida ou forma parte de conhecimento geral no campo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os inventores verificaram surpreendentemente que certos compostos que caem na classificação de acilguanidinas substituídas têm atividade antiviral contra vírus de uma faixa de famílias de vírus diferentes. Um número de tais compostos é revelado no PCT/AU2004/000866, incorporado em sua totalidade aqui por referência.

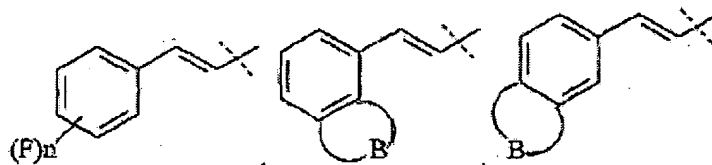
A presente invenção se refere a certos novos compostos antivirais que caem dentro da classificação de acilguanidinas substituídas.

De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona composto de Fórmula I:

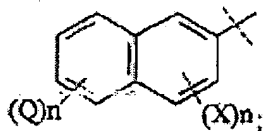


no qual

R1 é fenila, fenila substituída, naftila, naftila substituída, ou R1 é selecionado de

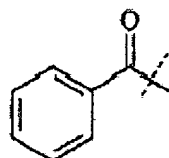
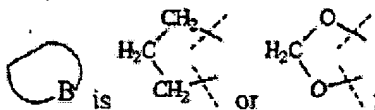


ou



e

n é 1, 2, 3 ou 4;

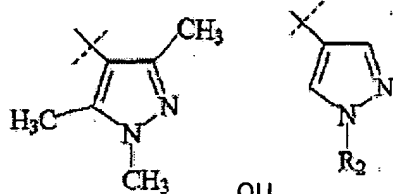


F é independentemente , halogênio, alquila, halo ou polihaloalquila;

Q é independentemente hidrogênio, alcóxi especialmente metóxi, alquila especialmente metila, cicloalquila, tienila, furila, pirazoila, pirazoila

substituído, piridila, piridila substituída, fenila, fenila substituído, halo especialmente cloro ou bromo, heterociclo ("het"), ou Q é

independentemente selecionado de

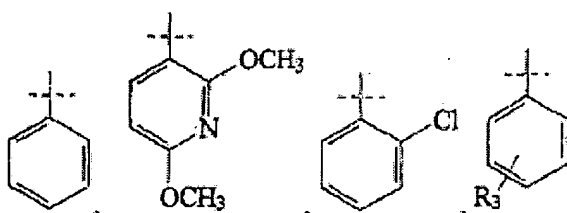


ou

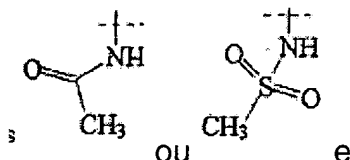
no qual R2 é alquila de cadeia reta ou ramifica-

5

da,



no qual R3 é



ou

e

X é hidrogênio ou alcóxi, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

10 Para a extensão que qualquer dos compostos foram anteriormente descritos no PCT/AU2004/000866 como agentes antivirais, eles são excluídos da presente invenção.

Preferivelmente, os compostos da invenção incluem os seguintes:

15

(3-benzoil)cinamoilguanidina,

5-metil-2-naftoilguanidina,

3(indan-4-il)-propenoilguanidina,

5-bromo-6-metóxi-2-naftoilguanidina,

5-tiofen-3-il-2-naftoilguanidina,

5-(1-metilpirazol-4-il)2-naftoilguanidina,

20

2,3-metilenodioxicinamolguanidina,

(1-metóxi-2-naftoil)guanidina,

(3-metóxi-2-naftoil)guanidina,

(5-bromo-2-naftoil)guanidina,

(1,4-dimetóxi-2-naftoil)guanidina,

- (6-(3-tienil)-2-naftoil)guanidina,
 (6-metil-2-naftoil)guanidina,
 (5-fenil-2-naftoil)guanidina,
 (5-(tien-2-il)-2-naftoil)guanidina,
 5 (5-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(3-furil)-2-naftoil)guanidina,
 (5-ciclopropil-2-naftoil)guanidina,
 (5-cloro-2-naftoil)guanidina,
 10 (6-(1-metilpirazol-4-il)-2-naftoil)acetato de guanidinium,
 (5-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(2-clorofenil)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(4-(acetilamino)fenil)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(3-(acetilamino)fenil)-2-naftoil)guanidina,
 15 (5-(4-((metilsulfonil)amino)fenil)-2-naftoil)guanidina, e sais far-
 maceuticamente aceitáveis destes.

Os grupos amina ou imina da porção guanidila dos compostos de Fórmula I podem estar presentes em qualquer forma convencional usada para a provisão de tais compostos. Por exemplo, eles podem estar presen-
 20 tes como a base livre, um hidrato, um sal orgânico ou inorgânico, ou combinações destes.

Preferivelmente, os compostos da invenção possuem atividade antiviral, e são capazes de reduzir, retardar ou, de outro modo, inibir, cres-
 cimento viral e/ou réplica.

25 Exemplos de vírus preferidos contra quais os compostos da presente invenção são ativos são vírus a partir das famílias Flavivírus ou Lenti-
 virus. Mais preferivelmente, o vírus é vírus de Hepatite C (HCV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), ou vírus da dengue. Mais preferivelmente, o
 vírus é HCV, HIV-1, HIV-2.

30 De acordo com um segundo aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de
 acordo com um primeiro aspecto, e, opcionalmente, um ou mais veículos ou

derivados farmaceuticamente aceitáveis. Os compostos ativos podem estar presentes na forma de qualquer sal adequado, aduto, em formas anidras ou solvatadas.

Em uma concretização, as composições da invenção compreendem adicionalmente um ou mais compostos conhecidos ou moléculas tendo
 5 atividade antiviral. Os compostos antivirais conhecidos podem ser selecionados a partir do grupo consistindo em Vidarabina, Acyclovir, Ganciclovir, Valganciclovir, Valacyclovir, Cidofovir, Famciclovir, Ribavirin, Amantadina, Rimantadina, Interferon, Oseltamivir, Palivizumab, Rimantadina, Zanamivir,
 10 inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo análogo (NRTI), tais como Zidovudina, Didanosine, Zalcitabine, Stavudina, Lamivudina e Abacavir, inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo (NNRTI), tais como Nevirapina, Delavirdina e Efavirenz, inibidores de protease, tais como Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, e outros compostos antivirais
 15 conhecidos e preparações.

De acordo com um terceiro aspecto, é provido um método para redução, retardamento, ou, de outro modo, inibição do crescimento e/ou replicação de um vírus compreendendo contactar uma célula infectada com referido vírus, ou exposta a referido vírus, com um composto de acordo com o
 20 primeiro aspecto.

De acordo com um quarto aspecto, é provido um método para impedir a infecção de uma célula exposta a um vírus, compreendendo contactar referida célula com um composto de acordo com o primeiro aspecto.

De acordo com um quinto aspecto da invenção, é provido um
 25 método para o tratamento terapêutico ou profilático de um indivíduo exposto a ou infectado com um vírus, compreendendo a administração ao referido indivíduo de um composto de acordo com o primeiro aspecto.

Preferivelmente, o vírus é a partir das famílias Flavivírus e Lentivirus. Mais preferivelmente, o vírus é vírus de Hepatite C (HCV), Vírus da
 30 Imunodeficiência Humana (HIV), ou vírus da dengue. Mais preferivelmente, o vírus é HCV, HIV-1 e HIV-2.

Preferivelmente, o indivíduo que suporta tratamento terapêutico

ou profilático é um mamífero, tal como, mas não limitado a, um humano, primata, animal de criação (por exemplo, carneiro, vaca, cavalo, burro, porco), animal doméstico (por exemplo, cachorro, gato), animal de teste de laboratório (por exemplo, camundongo, coelho, rato, porquinho-da-índia, hamster), ou animal selvagem em cativeiro (por exemplo, raposa, veados). Preferivelmente, o indivíduo é um primata. Mais preferivelmente, o indivíduo é um humano.

Preferivelmente, a composição farmacêutica pode compreender adicionalmente um ou mais compostos antivirais conhecidos ou moléculas. Os compostos antivirais conhecidos podem ser selecionados a partir do grupo consistindo em Vidarabina, Acyclovir, Ganciclovir, Valganciclovir, Valacyclovir, Cidofovir, Famciclovir, Ribavirin, Amantadina, Rimantadina, Interferon, Oseltamivir, Palivizumab, Rimantadina, Zanamivir, inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo análogo (NRTI), tais como Zidovudine, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina, Lamivudina e Abacavir, inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo (NNRTI), tais como Nevirapine, Delavirdine e Efavirenz, inibidores de protease, tais como Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, e outros compostos antivirais conhecidos e preparações.

No caso de quaisquer inconsistências no presente relatório entre os compostos denominados e a fórmula estrutural, a fórmula estrutural é para ser preferida.

A menos que o contexto requeira claramente de outro modo, através de toda a descrição e das reivindicações, as palavras 'compreende', 'compreendendo', e similares, são para serem construídas em um sentido inclusivo conforme oposto a um sentido exclusivo ou exaustivo; isto é, no sentido de "incluindo, mas não limitado a".

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1. Inibição do composto BIT de HIV-1_{EA-L} e citotoxicidade de célula em macrófagos humanos primários. As curvas de resposta de dose "%VC" representam as figuras de "percentagem de crescimento de vírus de controle" calculadas baseado nos níveis de vírus médio (de cavidades tripli-

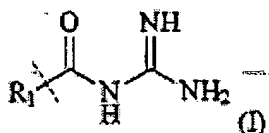
5 cadas) em cavidades contendo composto (em concentração diminuída)
 comparado aos controles (nenhum composto). Os níveis de HIV-1 foram de-
 terminados usando-se p24 ELISA, e convertidos à percentagem de valores
 de controle baseados em níveis de vírus p24 detectados em cavidades de
 10 cultura de controle que não contêm composto. A curva de "% de viabilidade"
 foi calculada de dados OD560nm gerados de ensaios MTT como uma medi-
 da de viabilidade de célula. Os valores OD (média de cavidades triplicadas)
 foram convertidos em uma percentagem de controles (não contendo com-
 posto). O nível 50% é indicado pela linha horizontal para permitir a esti-
 mativa de valores de IC₅₀ e TC₅₀.

FIGURA 2. CITOTOXICIDADE DA CÉLULA. OS COMPOSTOS FORAM
TESTADOS PARA CITOTOXICIDADE EM UMA FAIXA AMPLA DE CON-
CENTRAÇÕES

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

15 A presente invenção é baseada, em parte, na observação sur-
 preendente que certas acilguanidas substituídas têm atividade antiviral con-
 tra uma faixa ampla de vírus, incluindo aqueles das famílias Lentivirus e Fla-
 vivírus.

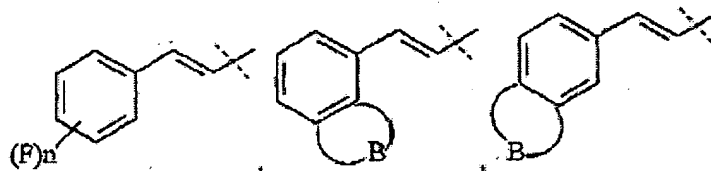
A presente invenção refere-se a composto de Fórmula I:



20

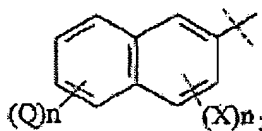
no qual

R1 é fenila, fenila substituído, naftila, naftila substituído, ou R1 é
 selecionado de



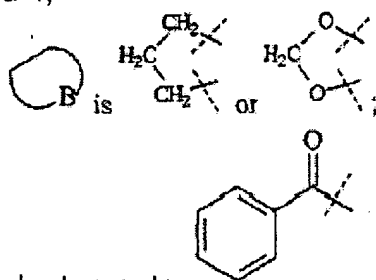
25

ou



e

n é 1, 2, 3 ou 4;

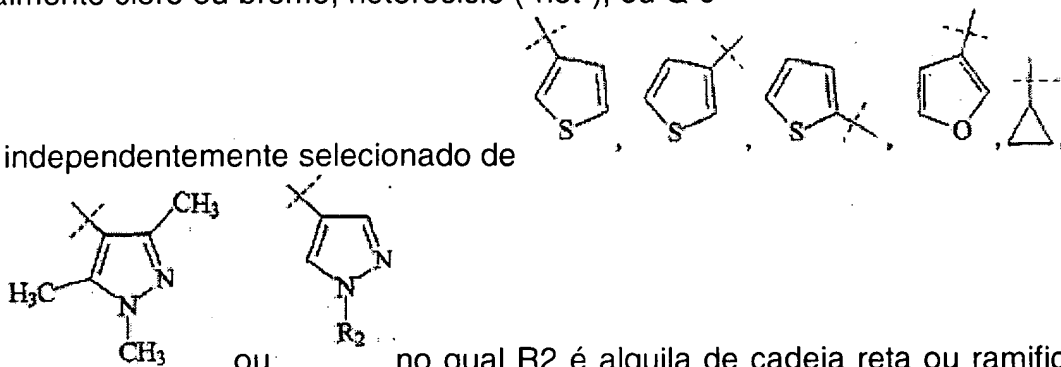


F é independentemente , halogênio, alquila, halo ou

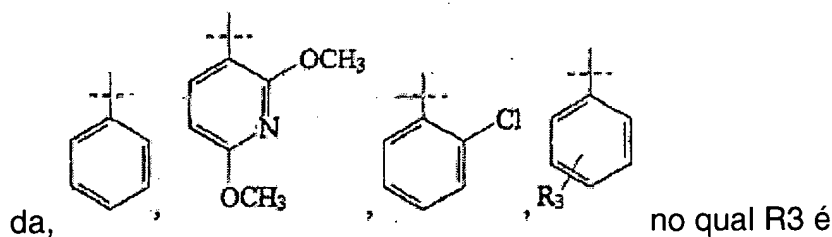
5 polihalo alquila;

Q é independentemente hidrogênio, alcóxi especialmente metóxi, alquila especialmente metila, cicloalquila, tienila, furila, pirazoíla, pirazoíla substituída, piridila, piridila substituída, fenila, fenila substituída, halo especialmente cloro ou bromo, heterociclo ("het"), ou Q é

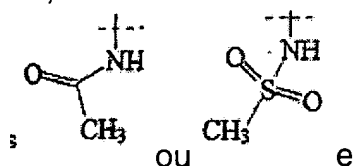
10 independentemente selecionado de



no qual R2 é alquila de cadeia reta ou ramifica-



no qual R3 é



X é hidrogênio ou alcóxi, e sais farmaceuticamente aceitáveis

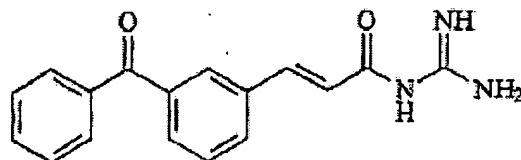
15 destes.

Para a extensão que qualquer dos compostos foram anteriormente descritos no PCT/AU2004/000866 como agentes antivirais, eles são excluídos da presente invenção.

Particularmente, compostos úteis podem ser selecionados a par-

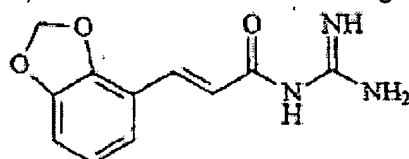
tir dos seguintes:

(3-benzoil)cinamoilguanidina compreendendo a estrutura



BIT-216

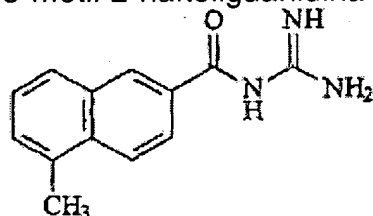
2,3-metilenodioxycinamoil guanidina compreendendo a estrutura



BIT-217

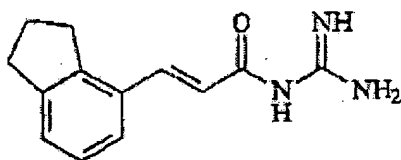
5

5-metil-2-naftoilguanidina compreendendo a estrutura



BIT-218

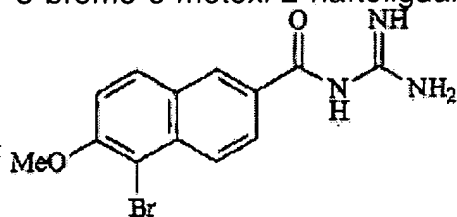
3(indan-4-il)-propenoilguanidina compreendendo a estrutura



BIT-222

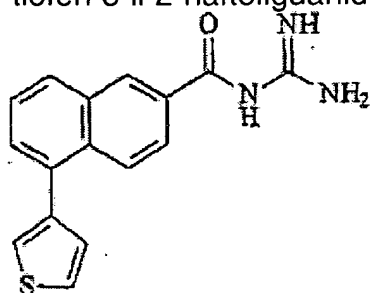
10

5-bromo-6-metóxi-2-naftoilguanidina compreendo a estrutura



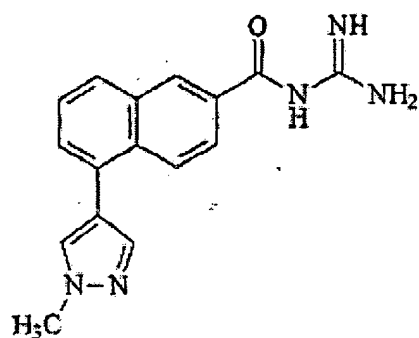
BIT-223

5-tiofen-3-il-2-naftoilguanidina compreendendo a estrutura



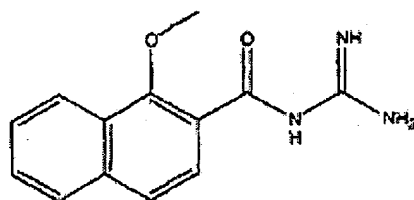
BIT-224

5-(1-metilpirazol-4-il)2-naftoilguanidina compreendendo a estrutura



BIT-225

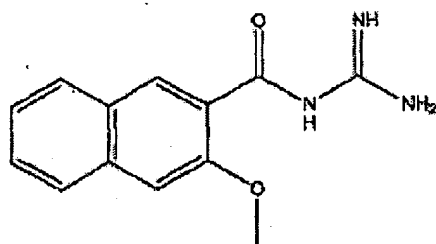
(1-metóxi-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



BIT-301

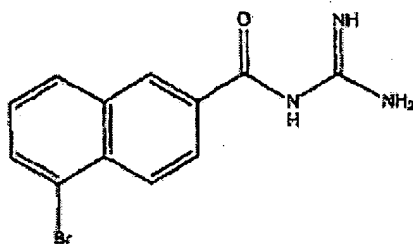
5

(3-metóxi-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



BIT-302

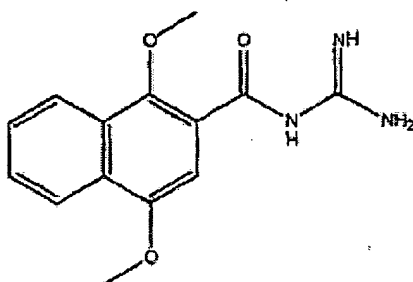
(5-bromo-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



BIT-303

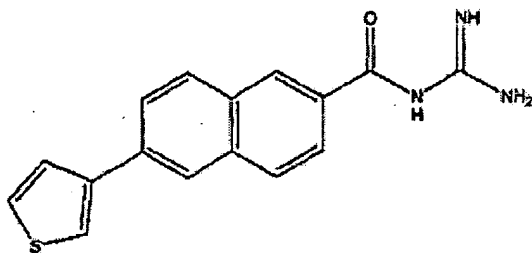
10

(1,4-dimetóxi-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



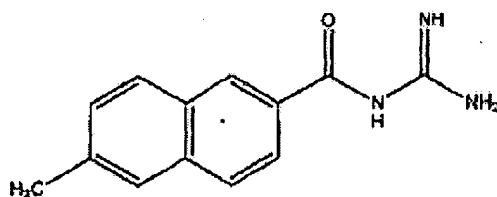
BIT-304

(6-(3-tienil)2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



BIT-305

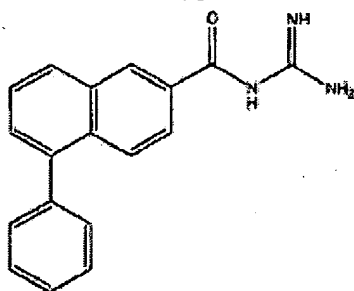
(6-metil-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



BIT-306

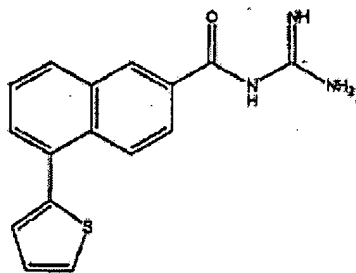
5

(5-fenil-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



BIT-307

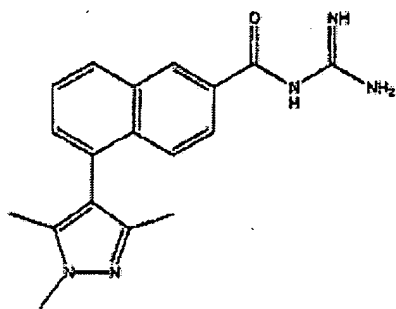
(5-(tien-2-il)-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



BIT-308

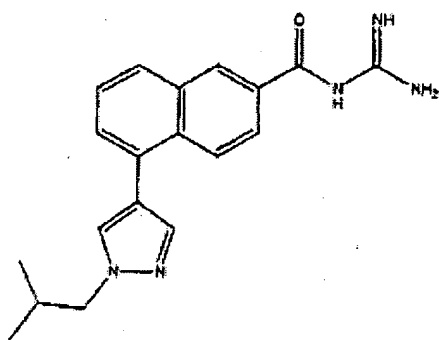
(5-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-2-naftoil)guanidina compreendendo a

10 estrutura



BIT-309

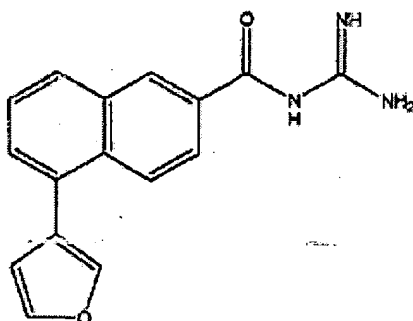
(5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



BIT-310

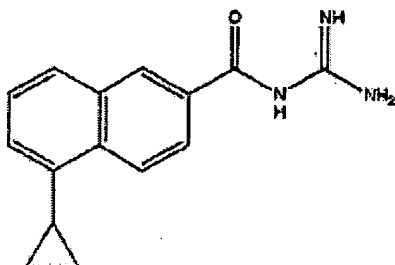
5

(5-(3-furil)-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



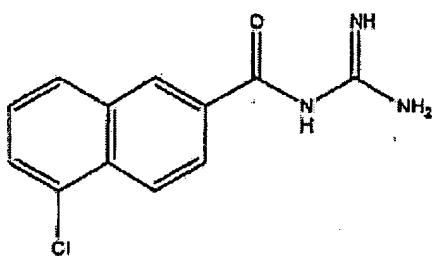
BIT-311

(5-ciclopropil-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



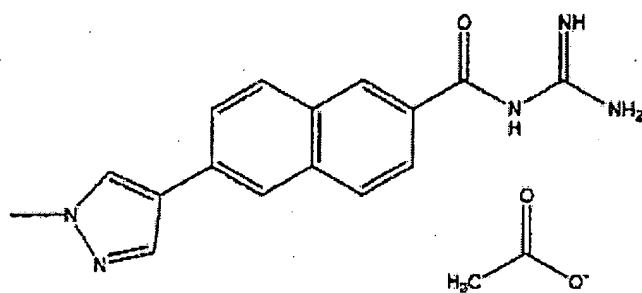
BIT-312

(5-cloro-2-naftoil)guanidina compreendendo a estrutura



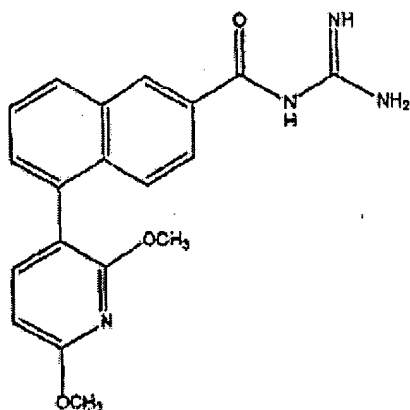
BIT-313

(6-(1-metilpirazol-4-il)-2-naftoil)acetato de guanidinium,



BIT-314

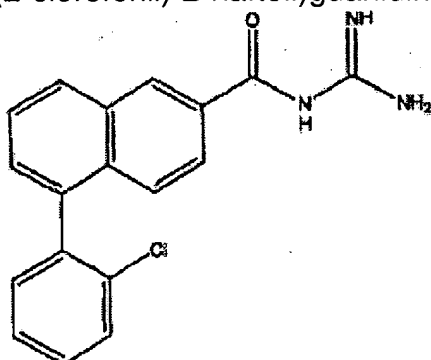
(5-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-naftoil)guanidina



BIT-315

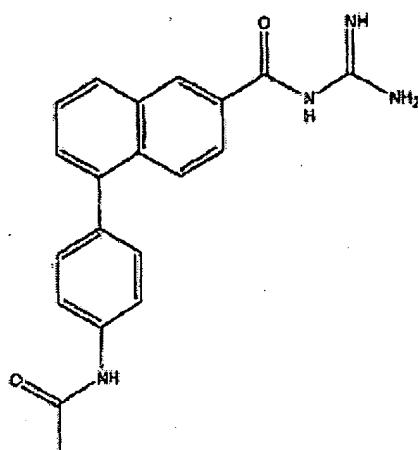
5

(5-(2-clorofenil)-2-naftoil)guanidina



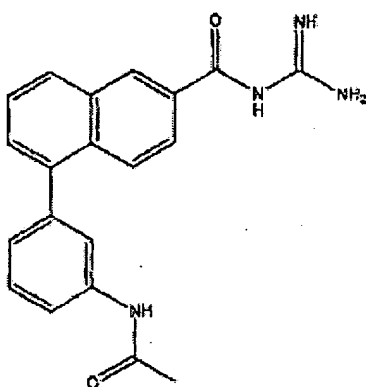
BIT-316

(5-(4-(acetilamino)fenil)-2-naftoil)guanidina



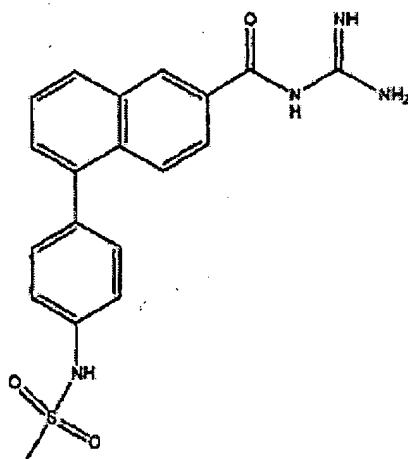
BIT-317

(5-(3-(acetilamino)fenil)-2-naftoil)guanidina



BIT-318

(5-(4-((metilsulfonil)amino)fenil)-2-naftoil)guanidina



BIT-319

5

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Os grupos amina ou imina da porção guanidila dos compostos de Fórmula I podem estar presentes em qualquer forma conveniente usada para a provisão de tais compostos. Por exemplo, eles podem estar presentes como base livre, um hidrato, um sal orgânico ou inorgânico, ou combinações destes.

10

Os métodos desenvolvidos para classificação dos compostos da presente invenção para atividade antiviral são descritos em detalhe em PCT/AU2004/000866, incorporado em sua totalidade por referência.

Referência a "HIV", "HCV" e "vírus da Dengue" e similares, deve ser compreendida como uma referência a qualquer cepa de vírus de HIV, HCV ou vírus da Dengue, e incluindo homólogos e mutantes.

Referência à "atividade funcional" de um vírus deve ser compreendida como uma referência a qualquer uma ou mais funções que um vírus realiza ou é envolvido.

Referência à "réplica viral" deve ser compreendida para incluir qualquer um ou mais estágios ou aspectos do ciclo de vida viral, tal como inibição da montagem ou liberação de vírions. Conseqüentemente, o método da presente invenção envolve a mediação de réplica viral, via a indução de uma cascata de etapas que conduzem a mediação de qualquer um ou mais aspectos ou estágios do ciclo de vida viral.

Referência a uma "célula" infectada com um vírus deve ser compreendida como a referência a qualquer célula, procariótica ou eucariótica, que foi infectada com um vírus. Isto inclui, por exemplo, linhagens de células imortais ou primárias, culturas bacteriais, e células *in situ*.

Será compreendido àqueles técnicos no assunto que os compostos da invenção podem ser administrados na forma de uma composição ou formulação compreendendo veículos farmaceuticamente aceitáveis, e/ou excipientes.

As composições farmacêuticas da invenção podem adicionalmente compreender um ou mais compostos antivirais conhecidos, ou moléculas. Preferivelmente, os compostos antivirais conhecidos são selecionados a partir do grupo consistindo em Vidarabine, Acyclovir, Ganciclovir, Valganciclovir, Valacyclovir, Cidofovir, Famciclovir, Ribavirin, Amantadina, Rimantadina, Interferon, Oseltamivir, Palivizumab, Rimantadina, Zanamivir, inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo análogo (NRTI), tais como Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina, Lamivudina e Abacavir, inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo (NNRTI), tais como Nevirapina,

Delavirdina e Efavirenz, inibidores de protease, tais como Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, e outros compostos antivirais conhecidos e preparações.

O indivíduo da inibição viral é um mamífero, tal como, mas não limitado a, um humano, primata, animal de criação (por exemplo, carneiro, vaca, cavalo, burro, porco), animal doméstico (por exemplo, cachorro, gato), animal de teste de laboratório (por exemplo, camundongo, coelho, rato, porquinho-da-índia, hamster), ou animal selvagem em cativeiro (por exemplo, raposa, veados). Preferivelmente, o indivíduo é um primata. Mais preferivelmente, o indivíduo é um humano.

O método da presente invenção é útil no tratamento e profilaxia de infecção viral, tal como, por exemplo, HIV, HCV, Dengue, e outras infecções virais. Por exemplo, a atividade antiviral pode ser afetada em indivíduos conhecidos por serem infectados com HIV de modo a impedir réplica de HIV, impedindo, desse modo, o ataque de AIDS. Alternativamente, o método da presente invenção pode ser usado para reduzir carga viral de soro, ou para aliviar sintomas de infecção viral. Este conceito se aplica a qualquer infecção viral.

O método da presente invenção pode ser particularmente útil, ou nos estágios anteriores de infecção viral para impedir o estabelecimento de um reservatório viral em células afetadas, ou como tratamento profilático a ser aplicado imediatamente antes, ou por um período após exposição a uma possível fonte de vírus.

Referência aqui a "terapêutico" e "profilático" é para ser considerada em seus contextos mais amplos. O termo "terapêutico" não implica necessariamente que um mamífero é tratado até recuperação total. Similarmente, "profilático" não significa necessariamente que o indivíduo não contrairá eventualmente uma condição de doença. Conseqüentemente, terapia e profilaxia incluem melhora dos sintomas de uma condição particular ou prevenção ou, de outro modo, redução do risco de desenvolvimento de uma condição particular. O termo "profilaxia" pode ser considerado como redução da severidade de começo de uma condição particular. A terapia pode tam-

bém reduzir a severidade de uma condição existente, ou a freqüência de ataques agudos.

De acordo com os métodos da presente invenção, mais do que um composto ou composição pode ser co-administrado com um ou mais outros compostos, tais como compostos antivirais conhecidos ou moléculas. Por "co-administrado" é significativo administração simultânea na mesma formulação, ou em duas formulações diferentes, via as mesmas ou rotas diferentes, ou administração seqüencial pelas mesmas ou rotas diferentes. Por administração "seqüencial", é significativo uma diferença de tempo a partir de segundos, minutos, horas ou dias entre a administração dos dois ou mais compostos separados. Os compostos antivirais do indivíduo podem ser administrados em qualquer ordem.

As rotas de administração incluem, mas não estão limitadas a, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intracranial, intradermal, intramuscular, intra-ocular, intratecal, intracerebral, intranasal, transmucosal, ou por infusão oralmente, retalmente, via gota, emplastro e implante. As rotas intravenosas são particularmente preferidas.

As composições adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (onde solúvel em água), e pós estéreis para preparação extemporânea de soluções injetáveis estéreis. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido, e similares), misturas adequadas destes, e óleos vegetais. A prevenção da ação de microorganismos pode ser provida por vários antibacteriais e agentes antifungais, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal e similares. Em muitos casos, será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares ou cloreto de sódio. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser provida pelo uso nas composições de agentes que retardam a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Soluções injetáveis estéreis são preparadas pela incorporação de compostos ativos na quantidade requerida no solvente apropriado com vários outros ingredientes enumerados acima, conforme requerido, seguido

por, por exemplo, esterilização de filtro ou esterilização por outros meios apropriados. As dispersões são também contempladas, e estas podem ser preparadas pela incorporação dos vários ingredientes ativos estabilizados em um veículo estéril que contém o meio de dispersão básico e os outros
5 ingredientes requeridos a partir daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, um método preferido inclui a técnica de secagem a vácuo e de secagem-congelamento, que produz um pó do ingrediente ativo, mais qualquer ingrediente adicional de uma solução filtrada previamente estéril.

10 Quando os ingredientes ativos são adequadamente protegidos, eles podem ser oralmente administrados, por exemplo, com um diluente inerte, ou com um veículo comestível assimilável, ou eles podem ser encerrados em cápsula de gelatina de invólucro duro ou macio, ou eles podem ser comprimidos em tabletes. Para administração terapêutica oral, o composto
15 ativo pode ser incorporado com excipientes, e usados na forma de tabletes deglutíveis, tabletes bucais, comprimidos, cápsulas, elixires, xaropes, pastilhas e similares. Tais composições e preparações devem conter pelo menos 0,01% em peso, mais preferivelmente 0,1% em peso, ainda mais preferivelmente 1% em peso de composto ativo. A percentagem das composições e
20 preparações pode, naturalmente, ser variada, e pode convenientemente estar entre cerca de 1 a cerca de 99%, mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 90%, ainda mais preferivelmente cerca de 5 a cerca de 80% do peso da unidade. A quantidade de composto ativo em tal composição terapêutica-
mente útil é tal que uma dosagem adequada será obtida. Composições ou
25 preparações preferidas, de acordo com a presente invenção, são preparadas de modo que uma forma de unidade de dosagem oral contém entre cerca de 0,1 g e 2000 mg de composto ativo.

Os tabletes, comprimidos, pílulas, cápsulas e similares também contêm os componentes conforme listados daqui por diante. Um ligante, tal
30 como goma, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes, tais como fosfato de dicálcio; um agente desintegrante, tais como amido de milho, amido de batata, ácido algínico e similares; um lubrificante, tal como estearato de

magnésio; e um agente de adoçamento, tais como, sacarose, lactose e sacarina, pode ser adicionado, ou um agente aromatizante, tais como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria, ou aromatizante de cereja. Quando a forma de unidade de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, em adição aos materiais do tipo acima, um veículo líquido. Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou, de outro modo, modificarem a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, tabletes, pílulas ou cápsulas podem ser revestidos com verniz, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter o composto ativo, sacarose como um agente de adoçamento, metila e propilparabenos como conservantes, um corante, e aromatizante, tais como aroma de cereja ou laranja. Qualquer material usado na preparação de qualquer forma de unidade de dosagem deve ser farmacêuticamente puro, e substancialmente não-tóxico nas quantidades empregadas. Em adição, o(s) composto(s) ativo(s) pode(m) ser incorporado(s) em preparações e formulações de liberação sustentada.

A presente invenção também se estende a formas adequadas para aplicação tópica, tais como cremes, loções e géis. Em tais formas, os peptídeos anticoagulantes podem ser necessários serem modificados para permitir penetração da barreira superficial.

Os procedimentos para a preparação de formas de unidade de dosagem e preparações tópicas são prontamente disponíveis àqueles técnicos no assunto a partir de textos, tais como *Pharmaceutical Handbook A Martindale Companion Volume Ed. Ainley Wade Nineteenth Edition The Pharmaceutical Press London*, *CRC Handbook of Chemistry and Physics Ed. Robert C. Weast Ph D. CRC Press Inc.*; *Goodman and Gilman's; The Pharmacological basis of Therapeutics. Ninth Ed. McGraw Hill; Remington; and The Science and Practice of Pharmacy. Nineteenth Ed. Ed. Alfonso R. Genaro Mack Publishing Co. Easton Pennsylvania.*

Veículos farmacêuticamente aceitáveis e/ou diluentes incluem quaisquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacteriais e antifúngais, isotônicos, e agentes de retardamento, e similares. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacêuticamente ati-

vas é bem conhecido na técnica. Exceto a menos que qualquer meio convencional ou agente seja incompatível com o ingrediente ativo, o uso destas composições terapêuticas é contemplado. Ingredientes ativos suplementares podem também serem incorporados nas composições.

5 É especialmente vantajoso formular composições parenterais em forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem conforme usada aqui se refere a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos mamíferos a serem tratados; cada unidade con-
10 tendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. As especificações para as novas formas de unidade de dosagem da invenção são ditadas por e diretamente dependentes (a) das características únicas do material ativo e do efeito terapêutico particular a ser alcançado, e (b) das limitações inerentes na técnica de composição.

15 Quantidades efetivas contempladas pela presente invenção variarão dependendo da severidade da condição, e da saúde e idade do recipiente. Em termos gerais, quantidades efetivas podem variar de 0,01 ng/kg de peso corpóreo a cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo.

20 Quantidades alternativas incluem cerca de 0,1 ng/kg de peso corpóreo a cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo, ou de 1,0 ng/kg de peso corpóreo a cerca de 80 mg/kg de peso corpóreo.

25 O indivíduo da inibição viral é geralmente um mamífero, tal como, mas não limitado a, um humano, primata, animal de criação (por exemplo, carneiro, vaca, cavalo, burro, porco), animal doméstico (por exemplo, cachorro, gato), animal de teste de laboratório (por exemplo, camundongo, coelho, rato, porquinho-da-índia, hamster), ou animal selvagem em cativeiro (por exemplo, raposa, veados). Preferivelmente, o indivíduo é um humano ou primata. Mais preferivelmente, o indivíduo é um humano.

30 A presente invenção será agora descrita em maiores detalhes com referência a exemplos específicos, mas não limitativos, que descrevem protocolos sintéticos, inibição viral e outras propriedades antivirais dos com-

postos da presente invenção. A síntese e classificação dos compostos que têm atividade antiviral podem ser alcançadas pela faixa de metodologias descritas aqui, ou descritas em maiores detalhes no PCT/AU2004/000866 incorporado em sua totalidade aqui por referência.

5 É para ser compreendido, contudo, que a descrição detalhada de procedimentos específicos, compostos e métodos, é incluída somente para a proposta de exemplificação da presente invenção. Ela não deve ser compreendida de qualquer modo como uma restrição na descrição ampla da invenção conforme colocado acima.

10 EXEMPLOS

 A atividade antiviral de todos os compostos da presente invenção pode ser, e tem sido, alcançada usando-se os métodos aqui descritos, ou descritos em detalhe no PCT/AU2004/000866, incorporado em sua totalidade aqui por referência. Adicionalmente, métodos para síntese dos compostos da invenção, ambos genéricos e específicos, descritos aqui, descritos nas publicações referenciadas ou, de outro modo, conhecidos àqueles técnicos no assunto, podem ser usados para preparar todos os compostos da presente invenção.

 Mais especificamente, as acilguanidinas podem ser sintetizadas por uma variedade de métodos incluindo reação de guanidina (geralmente geradas *in situ* a partir de seu sal de cloridrato) com um derivado adequadamente ativado de um ácido carboxílico. Exemplos incluem:

(i) síntese de cloretos ácidos, exemplificada por Yamamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 1997, **45**, 1282.

25 (ii) síntese de ésteres simples, exemplificada pela patente US 2.734.904.

(iii) síntese de ácido carboxílico, via ativação *in situ* por carbonil-diimidazol, exemplificada pela patente US 5.883.133.

 Os precursores de ácido carboxílico requeridos para a preparação das acilguanidinas aqui descritas foram obtidos por uma variedade de métodos diversos. Um grande número dos ácidos cinâmicos substituídos é comercialmente disponível. Em adição, numerosos procedimentos para a

síntese de ácidos cinâmicos substituídos e seus ésteres simples são bem descritos na técnica, incluindo

i) A reação de ácido malônico com um aldeído aromático e base (the Doebner Condensation), descrita em *Chemical Reviews*, 1944, **35**, 156, e referências contidas nesta.

ii) A reação de anidrido acético com um aldeído aromático e base (the Perkin Reaction), descrita em *Organic Reaction*, 1942, **1**, 210, e referências contidas nesta.

iii) A reação de ácido acrílico e ésteres simples deste com um haleto aromático ou triflato aromático usando-se catalisador paládio (the Heck Reaction), descrita em *Organic Reactions*, 1982, **28**, 345, e referências contidas nesta.

iv) A reação de um trialquil fosfonoacetato com um aldeído aromático e base (the Horner-Emmouss Reaction), descrita em *Organic Reactions*, 1977, **25**, 73, e referências contidas nesta.

Um número de halo simples, hidróxi, e ácidos naftóicos alcóxi substituídos são, ou comercialmente disponíveis, ou conhecidos na técnica, e estes proporcionam os materiais de partida para as naftoilguanidinas substituídas.

Os ácidos naftóicos que são substituídos com grupos alquila, cicloalquila, arila, e heterocíclico podem freqüentemente serem preparados pela reação de um ácido halonaftóico com um reagente organometálico adequado usando-se um catalisador de metal de transição. Uma tal variante desta metodologia que foi usada para preparar um número dos ácidos naftóicos substituídos usados como precursores às naftoilguanidinas aqui descritas, foi a reação de formação de ligação carbono-carbono catalisada por paládio entre ácidos bromonaftóicos e um ácido brômico adequadamente substituído (ou éster boronato) que é amplamente conhecido na técnica como o acoplamento Suzuki (descrito em *Chemical Review*, 1995, **95**, 2457, e referências nesta). A reação tem ampla aplicabilidade, e pode ser usada em uma faixa de halonaftalenos substituídos que podem, em seguida, serem elaborados para introduzir ou não-mascarar o grupo de ácido carboxílico

requerido.

1. Metodologia Sintética Geral

1.1 Procedimento Geral A – Preparação de Aril Triflatos

À uma solução do fenol (10 mmols) em piridina (7 mL) a 0°C, foi
5 vagarosamente adicionado anidrido trifluormetanosulfônico (11 mmols, 1
eq.). A mistura resultante foi agitada a 0°C por uns 5 minutos adicionais an-
tes de ser permitida aquecer à temperatura ambiente, e agitada até análise
de TLC que mostrou que o fenol de partida tinha sido consumido. A mistura
foi, em seguida, derramada em água e extraída com acetato de etila (x3). Os
10 extratos combinados foram lavados sequencialmente com água, ácido clorí-
drico aquoso 1M, água e salmoura, em seguida secada (MgSO₄), e concen-
trada *em vácuo* para dar o produto bruto. Os produtos brutos foram cromatografadas sobre sílica-gel. Eluição com uma mistura de acetato de etila/hexano deu aril triflatos desejados, geralmente como óleos incolores.

15 1.2 Procedimento Geral B – Ésteres cinamatos Via Reação de Heck de Triflatos

Uma mistura do fenil triflato (10 mmols), metil acrilato (14 mmols, 1,4 eq.), trietilamina (40 mmols, 4 eq.), e diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,3 mmols, 0,03 eq) em dimetilformamida (30 mL) foi aquecida a 90°C. A reação
20 foi monitorada por GC/MS e bateladas frescas de metil acrilato (1 eq), trieti-
lamina (2 eq) e o catalisador paládio (0,03 eq) foram adicionadas conforme
requerido, em um esforço para forçar a reação para completação. A mistura
foi, em seguida, derramada em água e extraída com uma mistura 1:1 de die-
til éter/hexano (x3). Os extratos combinados foram lavados com água, em
25 seguida salmoura, secados (MgSO₄), filtrados através de uma almofada de
sílica-gel, e o filtrado foi concentrado *em vácuo* para dar o produto bruto co-
mo um óleo. Os produtos brutos foram cromatografadas sobre sílica-gel. Elu-
ição com uma mistura de acetato de etila/hexano deu os metil cinamatos
desejados, geralmente como óleos incolores.

30 1.3 Procedimento Geral C – Ésteres cinamatos Via Reação de Heck de Brometos

O aril brometo (10 mmols), acetato de paládio (0,1 mmols, 0,01

eq) e tri-*o*-tolilfosfina (0,4 mmols, 0,04 eq) foram adicionados ao frasco de reação, e purgados com nitrogênio. A esta, macetato de etila (12,5 mmols, 1,25 eq), trietilamina (12,5 mmols, 1,25 eq.), e dimetilformamida (1 mL) foram, em seguida, adicionados, e a mistura foi aquecida a 100°C. A reação
5 foi monitorada por GC/MS e bateladas frescas de acetato de paládio (0,01 eq) tri-*o*-tolilfosfina (0,04 eq), metil acrilato (1,25 eq) e trietilamina (1,25 eq) foram adicionados conforme requerido, em um esforço para forçar a reação para completação. A mistura foi derramada em água e extraída com uma mistura 1:1 de dietil éter/hexano (x4). Os extratos combinados foram lavados
10 com água, em seguida salmoura, secados (MgSO₄), filtrados através de uma almofada de sílica-gel, e o filtrado foi concentrado *em vácuo* para dar o produto bruto. Os produtos brutos foram cromatografadas sobre sílica-gel. Eluição com uma mistura de acetato de etila/hexano deu os metil cinamatos desejados, geralmente como óleos incolores.

15 1.4 Procedimento Geral D – Ésteres cinamatos Via Reação de Horner-Emmons

Uma solução de trietil fosfonoacetato (13 mmols, 1,3 eq) em tetrahidrofuran anidro (10 mL) foi adicionada, sobre 5 minutos, a uma suspensão de sódio hidrido (14,3 mmols, 1,4 eq) em tetrahidrofuran anidro (10 mL)
20 a 0°C sob nitrogênio. A mistura foi, em seguida, agitada a 0°C por 20 minutos. Uma solução de benzaldeído (10 mmols) em tetrahidrofuran (15 mL) foi, em seguida, adicionada sobre 10 minutos a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por uns 30 minutos adicionais antes de ser permitida agitar à temperatura ambiente até que GC/MS ou análise de TLC mostrou que o material de partida de benzaldeído tinha sido consumido. Tipicamente, as reações foram
25 permitidas agitar à temperatura ambiente durante toda a noite para assegurar consumo completo do aldeído de partida. A mistura foi derramada em água, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (x3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com
30 água, em seguida salmoura, secados (MgSO₄), e concentrados *em vácuo* para dar o produto bruto. Os produtos brutos foram cromatografadas sobre sílica-gel. Eluição com uma mistura de acetato de etila/hexano deu os metil

cinamatos desejados, geralmente como óleos incolores.

1.5 Procedimento Geral E – Preparação de 5-Fenilpenta-2,4-Ésteres Dienólicos

Uma solução de trietil 4-fosfonocrotonato (26 mmols, 1,4 eq) em tetrahidrofuran anidro (10 mL) foi adicionada sobre 5 minutos a uma suspensão de hidrido de sódio (28 mmols, 1,4 eq, suspensão 60% em óleo) em tetrahidrofuran anidro (15 mL) a 0°C sob nitrogênio. A mistura foi, em seguida, agitada a 0°C por 20 minutos. Uma solução do benzaldeído (20 mmols) em tetrahidrofuran (10 mL) foi, em seguida, adicionada sobre 10 minutos a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por uns 30 minutos adicionais, e, em seguida, permitida agitar à temperatura ambiente até que GC/MS ou análise de TLC mostrou que o aldeído de partida tinha sido consumido. A mistura de reação foi derramada em água, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (x3). Os extratos orgânicos combinados foram, em seguida, lavados com água, em seguida salmoura, secados (Mg-SO₄), e concentrados *em vácuo* para dar o etil éster bruto como um óleo. Os produtos brutos foram cromatografadas sobre sílica-gel. Eluição com uma mistura de acetato de etila/hexano deu os etil ésteres desejados, como óleos incolores.

20 1.6 Procedimento Geral F – Hidrólise de Ésteres

Uma solução do éster (10 mmols) em metanol (50 mL) e água (5 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de potássio 6M (20 mmols), e a mistura foi aquecida sob refluxo até que a análise de TLC mostrou que nenhum material de partida estava mais presente (usualmente 2-3 horas). A mistura foi, em seguida, derramada em água (50-200 mL), e acidificada com ácido clorídrico concentrado para aproximadamente pH 2. O ácido carboxílico resultante foi coletado por filtração, lavado com água, e seco durante toda a noite sob vácuo alto.

30 1.7 Procedimento Geral G – Reações de Suzuki de Ácidos Bromonaftóicos

O ácido bromo-2-naftóico (2 mmols), o ácido borônico apropriado (ou éster boronato), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,1 mmols), e car-

bonato de sódio sólido (6,8 mmols), foram adicionados ao frasco de reação que foi, em seguida, purgado com nitrogênio. Acetonitrila (6 mL) e água (2,5 mL) foram adicionados, e a mistura foi aquecida sob refluxo com agitação vigorosa até que o ácido bromo-2-naftóico de partida tivesse sido consumido. A mistura de reação foi, em seguida, dividida entre tolueno (50 mL) e solução de hidróxido de sódio 0,5M (100 mL). A camada aquosa foi lavada com tolueno (para remover qualquer trifetilfosfina, 3 x 20 mL), em seguida acidificada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado. Os derivados de ácido naftóico foram extraídos em acetato de etila (4 x 20 mL). Os extratos de acetato de etila combinados foram lavados com água (3 x 20 mL) e salmoura, em seguida secados (MgSO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi analisado por ^1H RMN, e cromatografado sobre sílica-gel (se requerido).

1.8 Procedimento Geral H – Preparação de Acilguanidinas

À uma suspensão/solução de ácido carboxílico (10 mmols) em diclorometano (30 mL) contendo uma gota de dimetilformamida, foi adicionado cloreto de oxalila (12 mmols, 1,2 eq) que fez com que a solução se torne efervescente. Após agitação por 2 horas, a solução resultante foi evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofuran seco (30 mL) e adicionado a uma solução de cloridrato de guami-dina (50 mmols, 5,0 eq) em hidróxido de sódio aquoso 2M (30 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, a camada de tetrahidrofuran foi separada. A camada aquosa foi extraída com clorofórmio (100 mL), seguido por acetato de etila (100 mL), e as camadas orgânicas combinadas evaporadas com pressão reduzida. O resíduo resultante foi dividido entre clorofórmio (200 mL) e hidróxido de sódio aquoso 2M (100 mL), e a camada orgânica foi separada e secada (Na_2SO_4). A solução foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida ao ponto onde um sólido começa a precipitar. Neste ponto, hexanos foram adicionados, causando precipitação do produto que foi coletado por filtração, e secado sob vácuo alto.

30 2. EXEMPLOS EXPERIMENTAIS ESPECÍFICOS DE SÍNTESE

EXEMPLO 1: 4-HIDROXIINDAN

4-Aminoindan (3,0 g) foi adicionado a uma solução de ácido sul-

fúrico concentrado (2,4 mL) em água (15 mL). Mais água (15 mL) foi adicionada, e a mistura arrefecida a 5°C. Uma solução de nitrito de sódio (1,71 g) em água (4,5 mL) foi adicionada porção a porção à mistura, enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 5°C. Após adição ser completada, a mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente, e uréia (0,29 g) foi adicionada. A mistura foi agitada por outros 5 minutos antes de ser aquecida a 45°C por 30 minutos. A mistura foi, em seguida, arrefecida à temperatura ambiente, e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com hidróxido de sódio aquoso 2M (2 x 100 mL), e estes extratos aquosos foram, em seguida, acidificados com ácido clorídrico, e extraídos com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram, em seguida, lavados com salmoura e secados (Na₂SO₄) antes de serem concentrados em vácuo. O produto bruto resultante foi cromatografado sobre sílica-gel. Eluição com acetato de etila/hexano (1:7) deu 4-hidroxiindan como um óleo laranja (1,0 g).

EXEMPLO 2: 4-INDANIL TRIFLATO

À uma solução de 4-hidroxiindan (1,2 g, 8,9 mmols) em piridina (5 mL) a 0°C foi vagarosamente adicionado anidrido trifluormetanosulfônico (1,6 mL, 9,8 mmols). A mistura resultante foi agitada a 0°C por 5 minutos antes de ser permitida aquecer à temperatura ambiente, e, em seguida, agitada por 45 minutos. A mistura foi, em seguida, derramada em água e extraída com acetato de etila (3 x 25 mL). Os extratos combinados foram lavados sequencialmente com água, ácido clorídrico aquoso 1M, água e salmoura, em seguida secados (Na₂SO₄), e concentrados *em vácuo* para dar o triflato bruto como um óleo laranja (2,13 g, 89%).

EXEMPLO 3: METIL 3-(INDAN-4-IL)ACRILATO

Uma mistura de 4-indanil triflato bruto (2,13 g, 8,0 mmols), metil acrilato (1,101 mL, 11,2 mmols), trietilamina (4,4 mL, 32 mmols, 4 eq) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio (170 mg, 0,24 mmols) em dimetilformamida (15 mL) foi aquecida a 85°C por 71 horas. Uma alíquota pequena foi removida e operada para análise de GC/MS que revelou que uma quantidade significativa de material de partida estava ainda presente. Metil acrilato adicional (0,7

mL), trietilamina (2 mL), e o catalisador paládio (170 mg) foram adicionados, e a mistura foi aquecida por outras 24 horas. A mistura foi, em seguida, derramada em água, extraída com acetato de etila, e os extratos orgânicos foram lavados com água, em seguida salmoura, secados (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo para dar o produto bruto como um óleo (2,4 g). O produto bruto foi cromatografado sobre sílica-gel. Eluição com acetato de etila/hexano (1:19) deu o triflato de partida (812 mg, 38%) como um óleo incolor, seguido pelo metil-3-(indan-4-il)acrilato desejado como um óleo marrom (880 mg, 54%).

10 EXEMPLO 4: METIL 3-BROMOBENZOFENONA

À uma mistura de 3-bromobenzofenona (5,0 g, 19 mmols), acetato de paládio (215 mg, 0,958 mmols) e tri-*o*-tolilfosfina (290 mg, 0,953 mmol), foi adicionado trietilamina (3,3 mL, 45 mmols), tolueno (4 mL), e metil acrilato (2,2 mL, 27 mmols). A mistura foi aquecida a 100°C por 18 horas em
15 cujo tempo a análise de TLC mostrou que as reações estavam ainda incompletas. Porções adicionais de acetato de paládio (215 mg, 0,958 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (290 mg, 0,953 mmol), trietilamina (3,3 mL, 45 mmols), e metil acrilato (2,2 mL, 27 mmols) foram adicionadas, e a mistura foi aquecida a 110°C por outras 18 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a
20 mistura foi derramada em água, e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados sequencialmente com água e salmoura, e, em seguida, secados (Na_2SO_4), e concentrados em um óleo marrom (5,3 g). O óleo foi cromatografado sobre sílica-gel. Eluição com acetato de etila/hexano (1:9) proporcionou metil-3-benzoilcinamato (4,6 g, 91%) como um sólido amarelo.
25

EXEMPLO 5: ÁCIDO 3-BENZOILCINÂMICO

Hidróxido de potássio 5M aquoso (10 mL, 50 mmols) foi adicionado a uma solução de metil-3-benzoilcinamato (2,5 g, 9,4 mmols) em metanol (20 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas.
30 A mistura foi concentrada e acidificada a pH 1 usando-se ácido clorídrico aquoso 1M. O precipitado resultante foi coletado por filtração e secado sob vácuo para dar ácido 3-benzoilcinâmico (2,2 g, 93%) como um sólido amarelo.

lo.

EXEMPLO 6: 5-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-2-ÁCIDO NAFTÓICO

Uma mistura de 5-bromo-2-ácido naftóico (2,12 g, 8,44 mmols), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (1,84 g, 8,86 mmols), e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (502 mg, 0,435 mmols) em um frasco de fundo redondo de 250 mL foi evacuada e purgada com nitrogênio (em três ciclos). Acetonitrila (40 mL) e carbonato de sódio aquoso 2M (10 mL) foram adicionados à mistura, via seringa, e a mistura foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio por 22 horas. A mistura de reação foi permitida arrefecer antes da adição de ácido clorídrico aquoso 1M (30 mL) e foi, em seguida, extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas em vácuo para proporcionar um produto bruto (2,98 g após secagem de ar). Este material bruto foi dissolvido em etanol quente (150 mL), e filtrado enquanto quente para remover uma impureza amarela (120 mg). O filtrado foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi recristalizado de diclorometano (30 mL) para proporcionar 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ácido naftóico como um sólido branco (724 mg, 34%). Uma segunda porção de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-ácido naftóico (527 mg, 25%) foi obtida a partir dos licores-mãe concentrados por recristalização de diclorometano (20 mL).

EXEMPLO 7: 5-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-2-NAFTOILGUANIDINA

Oxalil cloreto (1,1 mL, 13 mmols) foi adicionado a uma solução de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-ácido naftóico (1,19 g, 4,71 mmols) em diclorometano anidro (200 mL (que foi adicionado em porções durante a reação para efetuar dissolução)) contendo dimetilformamida (2 gotas) sob nitrogênio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4,25 horas. A mistura de reação foi, em seguida, aquecida por 1 hora a 40°C, antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O cloreto ácido resultante foi suspenso em tetrahidrofuran anidro (50 mL), e esta mistura foi adicionada gota a gota a uma solução de cloridrato de guanidina (2,09 g, 21,9 mmols) em hidróxido de sódio aquoso 2M (15 mL, 30 mmols), e a mistura de reação foi, em seguida, agitada por 30 minutos. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi

extraída com clorofórmio (3 x 30 mL), seguido por acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados seqüencialmente com hidróxido de sódio aquoso 1M (60 mL) e água (40 mL), em seguida secados (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo para dar um sólido vítreo (1,45 g após secagem sob vácuo alto). Este sólido foi dissolvido em diclorometano que foi, em seguida, permitido evaporar vagarosamente para dar 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-naftoilguanidina como um sólido amarelo (1,15 g, 83%).

EXEMPLO 8: ETIL 2,3-METILENODIOXICINAMATO

Trietilfosfonoacetato (4,05 mL, 20,2 mmols) foi adicionado gota a gota a uma suspensão agitada de sódio hidrido (0,8 g, 20 mmols) em tetrahidrofuran anidro (20 mL) a 0°C sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 0°C por 20 minutos. Uma solução de 2,3-metilenodioxibenzaldeído (2,50 g, 16,7 mmols) em tetrahidrofuran (10 mL) foi adicionada gota a gota a 0°C. A mistura foi agitada por 2 horas, durante cujo tempo foi permitida aquecer à temperatura ambiente. A mistura foi derramada em água (250 mL), e extraída com acetato de etila (3 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram, em seguida, lavados com salmoura, secados (MgSO_4), e concentrados em vácuo. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica-gel. Eluição com acetato de etila/hexano (1:10) deu etil 2,3-metilenodioxicinamato como um sólido incolor (3,50 g, 92%).

EXEMPLO 9: ÁCIDO 2,3-METILENODIOXICINÂMICO

Uma solução de etil 2,3-metilenodioxicinamato (3,40 g) em metanol (25 mL) e água (5 mL) foi tratada com uma solução de hidróxido de potássio (4,3 g) em água (25 mL). A mistura foi agitada durante toda noite à temperatura ambiente antes de ser concentrada em vácuo a metade de seu volume original. O concentrado foi, em seguida, acidificado com HCl concentrado para dar ácido 2,3-metilenodioxicinâmico como um sólido incolor (2,81 g, 95%), que foi coletado por filtração, e secado durante toda noite sob um vácuo.

EXEMPLO 10: 2,3-METILENODIOXICINAMOILGUANIDINA

Cloreto de oxalila (0,68 mL, 7,8 mmols) foi adicionado a uma suspensão de ácido 2,3-metilenodioxicinâmico (500 mg, 2,6 mmols) em di-

clorometano (5 mL) contendo uma gota de dimetilformamida. A mistura foi agitada por 2,5 horas, e a solução resultante foi evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetrahidrofurano seco (5 mL) e adicionado a uma solução de cloridrato de guanidina (1,24 g, 13 mmols) em hidróxido de sódio aquoso 2M (8 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e clorofórmio foi, em seguida, adicionado. O precipitado resultante de produto bruto (100 mg) foi coletado por filtração. O filtrado foi extraído com clorofórmio (3 x 30 mL) e acetato de etila (20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com hidróxido de sódio aquoso 2M (20 mL), água (20 mL), secados (Na_2SO_4), e concentrados sob pressão reduzida para dar uma quantidade adicional de produto bruto (400 mg). As duas porções de produto bruto foram combinadas, suspensas em clorofórmio (10 mL), e agitadas vigorosamente por 20 minutos. A 2,3-metilenodioxycinamoilguanidina resultante (420 mg) foi coletada por filtração, e secada sob vácuo.

EXEMPLO 11: ENSAIOS DE INIBIÇÃO VIRAL

Conforme indicado anteriormente, os métodos usados para classificar a atividade antiviral dos compostos da presente invenção foram descritos em detalhes no PCT/AU2004/000866, incorporado em sua totalidade aqui por referência.

A inibição especificamente de crescimento de HIV-1 pelos compostos da invenção foi testada em macrófagos primários *in vitro* usando um método similar aquele usado para acessar neutralização de anticorpo (VanCott TC et al (1999)). No presente caso, a cepa Ba-L de HIV-1 adaptada em laboratório foi usada, que é conhecida por infectar macrófagos.

11.1 PREPARAÇÃO DE MACRÓFAGOS

Células Mononucleares de Sangue Periférico (PBMC) foram preparadas de doadores saudáveis usando-se porções revestidas a partir de Australian Red Cross Blood Service (ARCBS). O sangue foi recebido no dia seguinte à doação, e tinha sido exaurido de soro e plaquetas, deixando um pequeno volume (menos do que 100 mL) de leucócitos concentrados.

Os leucócitos foram separados das células sanguíneas e granu-

lócitos por centrifugação de gradiente de densidade (Ficoll Paque), e lavados extensivamente em PBS (sem Ca/Mg) para remover as plaquetas. As células recuperadas foram permitidas aderir aos frascos de cultura de tecido plásticos (Becton Dickinson) por 2 horas, 37°C, 5% de CO₂ em meio (DMEM (alto) 10% de soro AB/50 ug/mL de gentamicin/2mM de L-glutamina) durante 5 cujo tempo as células mielóides formaram uma monocamada aderente que deixa linfócitos não-fixados.

Os linfócitos não-aderentes foram removidos por lavagem com PSB⁺ quente (com Ca/Mg), e foram geralmente descartados. Em alguns casos aquelas células foram recuperadas e congeladas no meio/10% de DMSO para uso em infecções de estoque viral. Os monócitos aderentes foram recuperados por raspagem branda com um raspador de célula plástico. As células mielóides foram, em seguida, colocadas em placas de 96 cavidades em uma concentração celular de $1,5 \times 10^6$ /mL, e permitidas diferenciarem-se 15 totalmente sobre um período de 14 dias.

11.2 PROTOCOLO DE ENSAIO

Os macrófagos foram permitidos diferenciarem-se sobre um período de 14 dias, com mudanças de meio conforme requerido. No décimo quarto dia, as células foram infectadas na presença de concentração diminuída de compostos de BIT sobre uma faixa 0 - 10µM. As amostras de 25 µL 20 de sobrenadantes de cultura foram removidas a partir de cada cavidade no sétimo dia, e meio recente, mais diluição de composto, foram adicionados.

11.3 ANÁLISE DE INIBIÇÃO VIRAL

Após 7 dias, as amostras com e sem composto foram analisadas 25 para acessar o nível de vírus presente nas cavidades, usando um p24 ELISA (Innotest). Os níveis de vírus nas amostras foram convertidos em valores de "percentagem de crescimento viral de controle" baseados nos controles (não contendo composto). A partir desta curva de resposta de dose (exemplo figura 1), o IC₅₀ foi calculado e usado como uma medida de atividade anti-HIV 30 do composto.

11.4 CITOTOXICIDADE

A toxicidade dos compostos testes para células no ensaio de

inibição viral foi determinada usando-se ensaio de MTT (Pauwels R, et al. (1988); D'Brutoz OJ et al. (1999); Joo H. (2003)). Este método utiliza Tiazolil Azul (MTT), que é adicionado à cultura celular (100 ug/cavidade), e incubado por 4-5 horas, enquanto que as células vivas metabolicamente ativas convertem a química em seus metabólitos de cor púrpura, que formam cristais intracelulares. A cor púrpura é medida colorimetricamente (570-590 nm), uma vez que as células tenham sido permeabilizadas usando-se isopropanol acidificado contendo 10% de triton X-100. O desenvolvimento de cor mais intensa ocorre nas cavidades onde as células de metabolização são mais numerosas.

Os valores de OD medido foram convertidos em figuras de "viabilidade de percentagem" baseados nos controles (não contendo compostos), e o valor no qual 50% de viabilidade de célula (TC_{50}) foi medido pode, em seguida, ser estimado. Estes valores foram estimados manualmente a partir da Viabilidade de Percentagem versus Concentração das curvas de resposta de dose (figura 1).

11.5 RESULTADOS

Os valores de IC_{50} para cada composto foram calculados a partir dos experimentos individuais realizados e mostrados nas figuras 1 e 2.

A toxicidade do composto para células em cultura foi levada em conta nos experimentos de inibição, e em experimentos separados envolvendo concentrações aumentadas de composto.

O valor do Índice Antiviral (AI) foi calculado usando-se a fórmula:

$$AI = [TC_{50}] / [IC_{50}]$$

Tabela 1. Valores de IC_{50} e AI para compostos testes contra HIV-1_{Ba-L} em macrófagos primários.

Composto N ^o	IC_{50} (μM)	TC_{50} (μM)	AI
(3-benzoil)cinamoilguanidina	0,9	25-495	28-550
2,3-metilenodioxycinamoil guanidina	1,1	>100	>91
5-metil-2-naftoilguanidina	1,56	>300	>192
3(indan-4-il)-propenoilguanidina	>10	>100	>10
5-bromo-6-metóxi-2-naftoilguanidina	0,3	>300	>1000

Composto Nº	IC ₅₀ (µM)	TC ₅₀ (µM)	A1
5-tiofen-3-il-naftoilguanidina	1,0	>2--	>100
5-(1-metilpirazol-4-il)-2-naftoilguanidina	2,5	>200	>80

Todos os valores IC₅₀ foram estimados a partir das curvas de resposta de dose mostradas na figura 1. Os valores TC₅₀ foram estimados em experimentos separados (não mostrados), onde as concentrações do composto foram maiores.

5

Compostos adicionais foram testados usando-se o mesmo sistema de ensaio e curvas de resposta de dose conforme descrito acima, e seu IC₅₀ foi estimado. A Tabela 2 mostra um resumo dos dados obtidos.

Tabela 2: Valores de IC₅₀ estimados para compostos adicionais da invenção

Composto Nº		
(1-metóxi-2-naftoil)guanidina	<2,5	>50
(3-metóxi-2-naftoil)guanidina	<2,5	>50
(5-bromo-2-naftoil)guanidina	<2,5	10-50
(1,4-dimetóxi-2-naftoil)guanidina	<10	10-50
(6-(3-tienil)-2-naftoil)guanidina	<0,63	<10
(6-metil-2-naftoil)guanidina	<10	10-50
(5-fenil-2-naftoil)guanidina	<0,63	10-50
(5-tien-2-il)-2-naftoil)guanidina	<0,63	10-50
(5-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-2-naftoil)guanidina	>10	>50
(5-(1-isobutil-1-H-pirazol-4-il)-2-naftoil)guanidina	<2,5	10-50
(5-(3-furil)-2-naftoil)guanidina	<0,63	10-50
(5-ciclopropil-2-naftoil)guanidina	<0,63	10-50
(5-cloro-2-naftoil)guanidina	<2,5	10-50

EXEMPLO 12: ATIVIDADE ANTIVIRAL DE COMPOSTOS USANDO O MÉ-

10

TODO DE BIOENSAIO BACTERIAL

O método de bioensaio bacteriano usado no presente exemplo para testar a atividade antiviral dos compostos contra alvos virais diferentes

foi descrito em detalhe em PCT/2004/000866, incorporado em sua totalidade aqui por referência. Os resultados dos testes de bioensaio bacterial são resumidos na Tabela 3 abaixo. Vpu, p7 e M referidos na tabela são proteínas de membrana pequena codificadas por HIV, HCV e vírus da Dengue, respectivamente, que têm atividades funcionais que suportam crescimento e/ou réplica viral.

Embora a invenção tenha sido descrita com referência à concretizações específicas, será compreendido que variações e modificações que se mantêm dentro dos princípios e espírito da invenção descrita estão também envolvidas.

Nome do Composto	BIT#	Classificação do Ensaio Bacterial Médio		
		Vpu	HCV p7	Den M
(3-benzoil)cinamoilguanidina	216	1,3	1,3	1,5
2,3-metilenodioxycinamolguanidina	217	1,8	1,0	
5-metil-2-naftoilguanidina	218	1,8	1,7	1,3
3(indan-4-il)-propenoilguanidina	222	1,2	2,0	2,2
5-bromo-6-metóxi-2-naftoilguanidina	223	0	0,0	
5-tiofen-3-il-2-naftoilguanidina	224	2,2	1,1	1,3
5-(1-metilpirazol-4-il)2-naftoilguanidina	225	1,4	1,2	0,9
3,4-diclorocinamoil guanidina	300	1,52	0,67	3,40
(1-metóxi-2-naftoil)guanidina	301	1,54	0,25	0,50
(3-metóxi-2-naftoil)guanidina	302	1,04	0,42	0,50
(5-bromo-2-naftoil)guanidina	303	0,22	0,00	2,10
(1,4-dimetóxi-2-naftoil)guanidina	304	0,62	0,33	1,90
(6-(3-tienil)2-naftoil)guanidina	305	0,38	0,00	1,15
(6-metil-2-naftoil)guanidina	306	0,52	0,25	2,53
(5-fenil-2-naftoil)guanidina	307	0,12	0,08	2,40

		Classificação do Ensaio Bacterial Médio		
(5-(tien-2-il)-2-naftoil)guanidina	308	0,45	0,08	2,40
(5-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-2-naftoil)guanidina	309	0,12	0,00	0,00
(5-(1-isobutil-1H-pirazoil-4-il)naftoil)guanidina	310	0,00	0,00	1,60
(5-(3-furil)-2-naftoil)guanidina	311	0,42	0,42	1,60
(5-ciclopropil-2-naftoil)guanidina	312	0,50	0,80	2,25
(5-cloro-2-naftoil)guanidina	313	0,30	1,30	3,00
(6-(1-metilpirazol-4-il)-2-naftoil)acetato de guanidínio	314	0,00	3,30	1,60
(5-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-naftoil)guanidina	315	0,20	0,30	1,00
(5-(2-clorofenil)-2-naftoil)guanidina	316	0,20	0,80	0,50
(5-(4-(acetilamino)fenil)-2-naftoil)guanidina	317	0,00	0,20	0,40
(5-(3-(acetilamino)fenil)-2-naftoil)guanidina	318	2,00	0,30	0,35
(5-(4-((metilsulfonil)amino)fenil)-2-naftoil)guanidina	319	0,00	0,00	0,15
CONTROLE POSITIVO DE ENSAIO				
(3-Bromocianaloil)guanidina	BIT067	2,88		
5-bromo-2-fluorcinamoilguanidina	BIT124		2,25	
5-(2'-bromofenil)penta-2,4-dienoilguanidina	BIT128			2,87

REFERÊNCIAS

VanCott TC, Masciola JR, Loomis-Price LD, Sinangil F, Zitomersky N, McNeil J, Robb ML, Birx DL, Barnett S. (1999) *J. Virol.* 73(6):4640-50

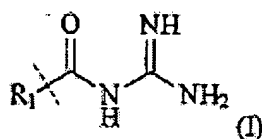
Pauwels R, Balzarini J, Baba M, Sneek R, Schols D, Herdewijn P, Desmyter J and De Clerq E. (1988) *J. Virolog. Methods.* 20:309-321

D'Brutoz OJ, Shih M-J, Yiv SH, Chen C-L, Uckurn FM. (1999) *Mol. Hum. Reprod.* 5(5):421-432

5 Joo, Hong-Gu, (2003) *J. Vet. Sci* 4(3):229-234

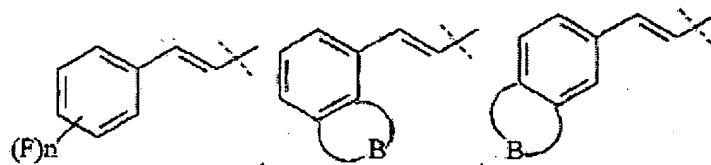
REIVINDICAÇÕES

1.- Composto de Fórmula I:

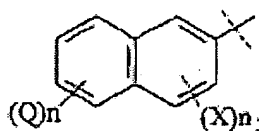


no qual

5 R1 é fenil, fenila substituída, naftila, naftila substituída, ou R1 é selecionado de



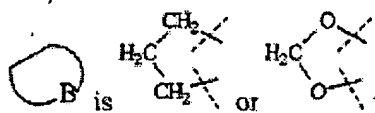
ou



10

e

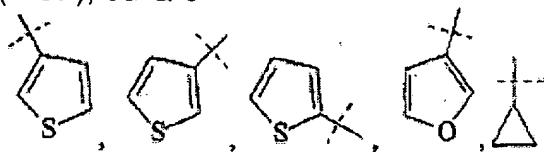
n é 1, 2, 3 ou 4;



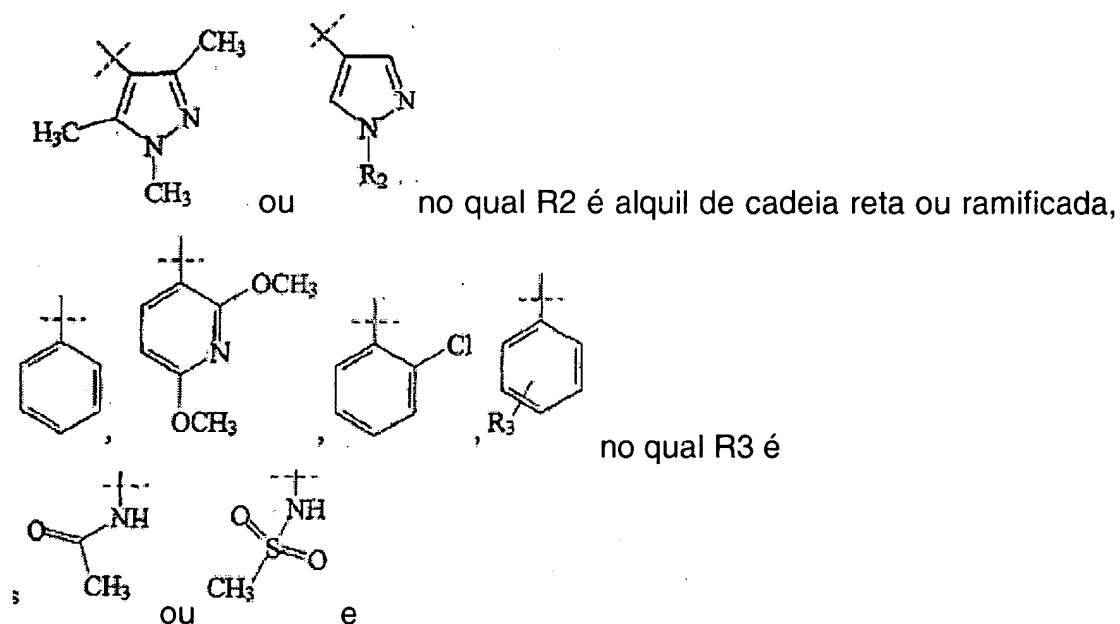
F é independentemente, halogênio, alquila, halo ou polihaloalquila;

15

Q é independentemente hidrogênio, alcóxi especialmente metóxi, alquila especialmente metila, cicloalquila, tienila, furila, pirazoila, pirazoila substituída, piridila, piridila substituída, fenila, fenila substituída, halo especialmente cloro ou bromo, heterociclo ("het"), ou Q é



independentemente selecionado de



X é hidrogênio ou alcóxi, e sais farmaceuticamente aceitáveis

5 destes.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em:

- (3-benzoil)cinamoilguanidina,
- 5-metil-2-naftoilguanidina,
- 10 3(indan-4-il)-propenoilguanidina,
- 5-bromo-6-metóxi-2-naftoilguanidina,
- 5-tiofen-3-il-2-naftoilguanidina,
- 5-(1-metilpirazol-4-il)-2-naftoilguanidina,
- 2,3-metilenodioxycinamolguanidina,
- 15 (1-metóxi-2-naftoil)guanidina,
- (3-metóxi-2-naftoil)guanidina,
- (5-bromo-2-naftoil)guanidina,
- (1,4-dimetóxi-2-naftoil)guanidina,
- (6-(3-tienil)-2-naftoil)guanidina,
- 20 (6-metil-2-naftoil)guanidina,
- (5-fenil-2-naftoil)guanidina,
- (5-(tien-2-il)-2-naftoil)guanidina,
- (5-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-2-naftoil)guanidina,
- (5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-naftoil)guanidina,

- (5-(3-furil)-2-naftoil)guanidina,
 (5-ciclopropil-2-naftoil)guanidina,
 (5-cloro-2-naftoil)guanidina,
 (6-(1-metilpirazol-4-il)-2-naftoil)acetato de guanidínio,
 5 (5-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(2-clorofenil)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(4-(acetilamino)fenil)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(3-(acetilamino)fenil)-2-naftoil)guanidina,
 (5-(4-((metilsulfonil)amino)fenil)-2-naftoil)guanidina, e
 10 sais farmaceuticamente aceitáveis destes.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual os grupos amina ou imina da porção guanidila dos compostos de Fórmula I podem estar presentes como a base livre, um hidrato, um sal orgânico ou inorgânico, ou combinações destes.
- 15 4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, no qual o composto tem atividade antiviral.
5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, no qual o composto é capaz de reduzir, retardar ou, de outro modo, inibir, crescimento viral e/ou réplica.
- 20 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, no qual a atividade antiviral é direcionada contra vírus das famílias Flavivírus ou Lentivírus.
7. Composto de acordo com a reivindicação 5, no qual o vírus é selecionado a partir do grupo consistindo em vírus de Hepatite C (HCV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e vírus da dengue.
- 25 8. Composto de acordo com a reivindicação 6, no qual o vírus é selecionado a partir do grupo consistindo em HCV, HIV-1, HIV-2 e vírus da Dengue.
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, no qual o composto está na forma de um sal, um aduto, ou na forma anidra ou solvatada.
- 30 10. Composição farmacêutica compreendendo um composto

como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, opcionalmente em combinação com ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis ou adjuvantes.

5 11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, compreendendo adicionalmente um ou mais agentes antivirais conhecidos.

12. Método para redução, retardamento, ou, de outro modo, inibição do crescimento e/ou réplica de um vírus compreendendo contactar uma célula infectada com referido vírus, ou exposta a referido vírus, com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou com
10 uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 9 ou 10.

13. Método para impedir a infecção de uma célula exposta a um vírus, compreendendo contactar referida célula com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou com uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 9 ou 10.

15 14. Método para o tratamento terapêutico ou profilático de um indivíduo exposto a ou infectado por um vírus, compreendendo a administração ao referido indivíduo de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 9 ou 10.

20 15. Método para o tratamento terapêutico ou profilático de um indivíduo exposto a ou infectado por um vírus, compreendendo a administração ao referido indivíduo de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 9, em conjunto outro um ou mais agentes antivirais conhecidos.
25

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 14, no qual o vírus é selecionado a partir das famílias Flavivírus ou Lentivirus.

17. Método de acordo com a reivindicação 15, no qual o vírus é
30 selecionado a partir do grupo consistindo em vírus de Hepatite C (HCV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e vírus da dengue.

18. Método de acordo com a reivindicação 16, no qual o vírus é

selecionado a partir do grupo consistindo em HCV, HIV-1, HIV-2 e vírus da Dengue.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 17, no qual o indivíduo que suporta tratamento terapêutico ou profilático é um mamífero selecionado a partir do grupo consistindo em humano, primata, animal de criação, e animal doméstico, animal de teste de laboratório ou animal selvagem em cativeiro.

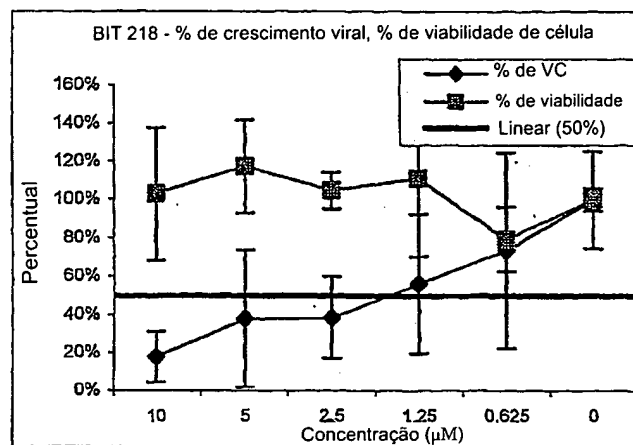
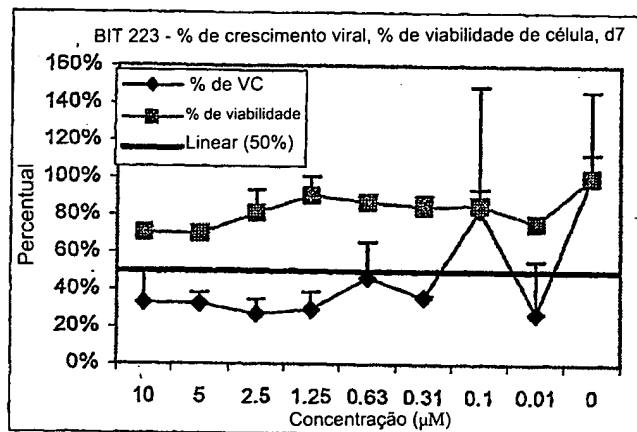
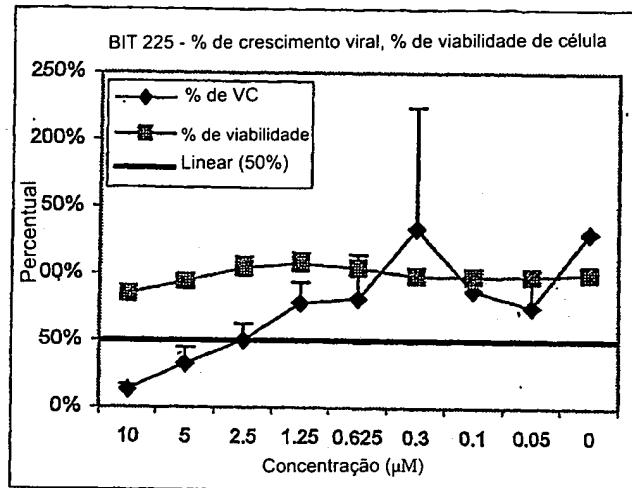


FIG. 1

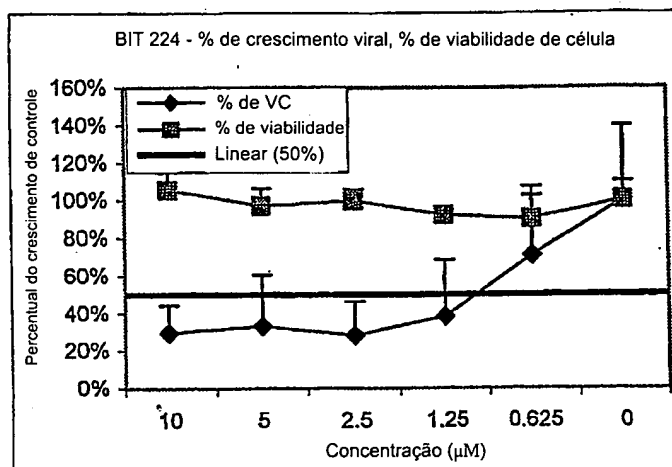
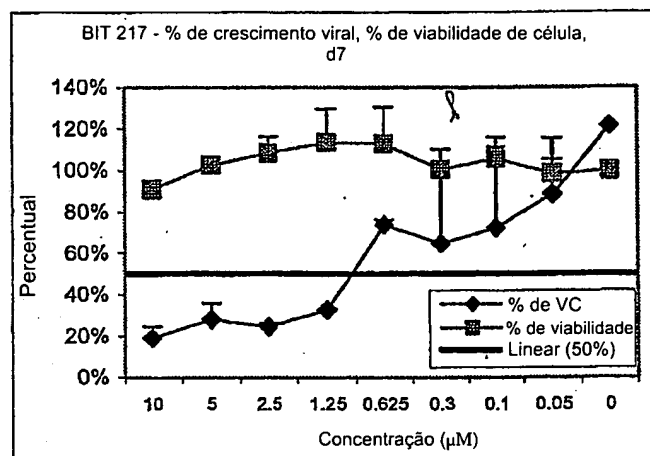
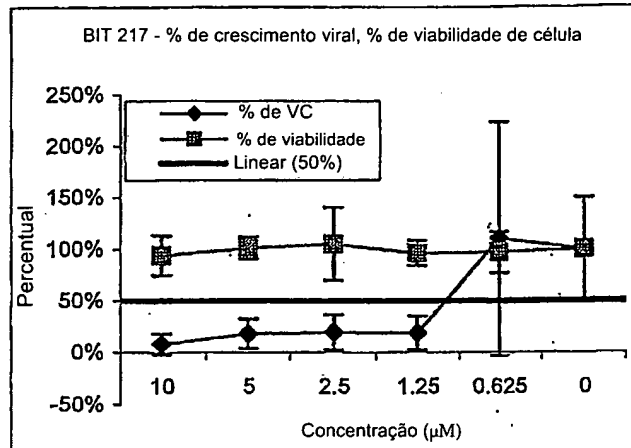


FIG. 1 (cont)

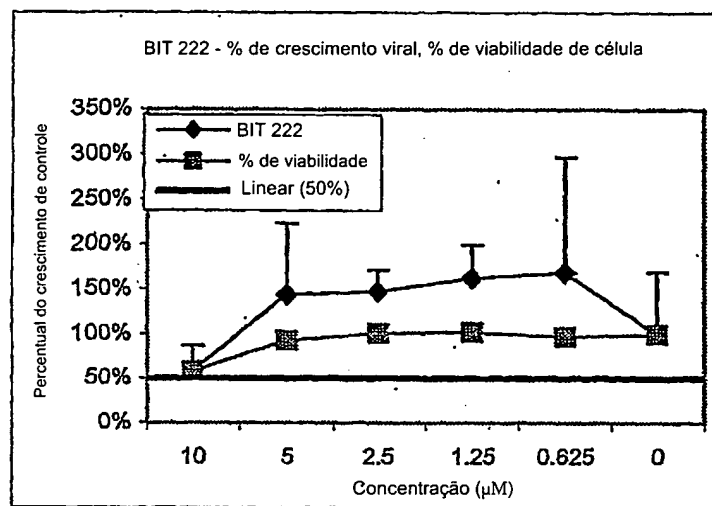


FIG. 1 (cont)

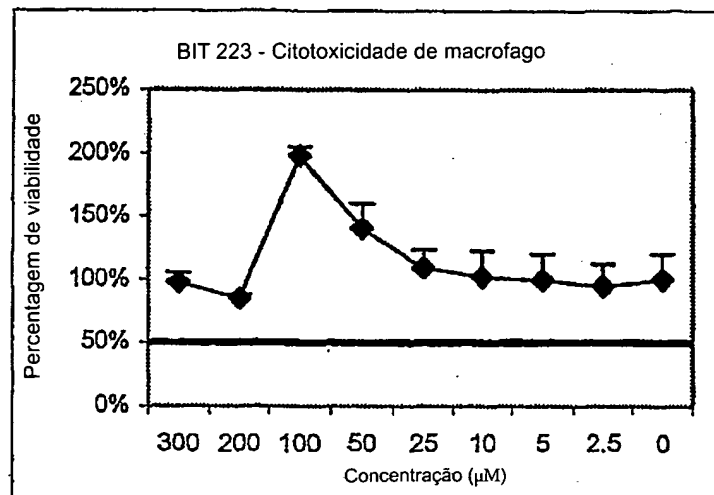
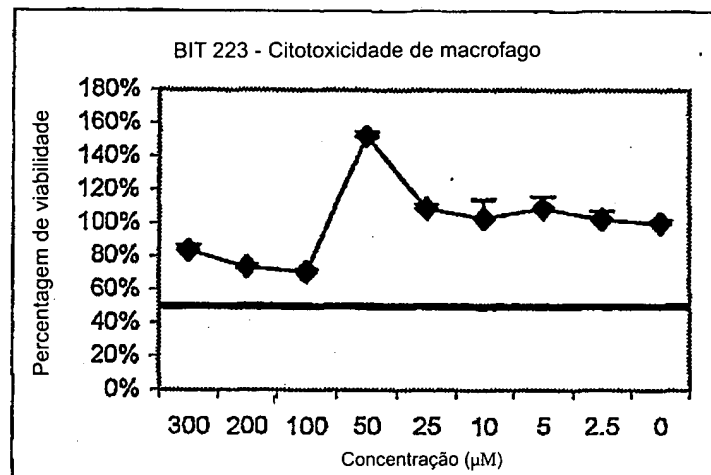
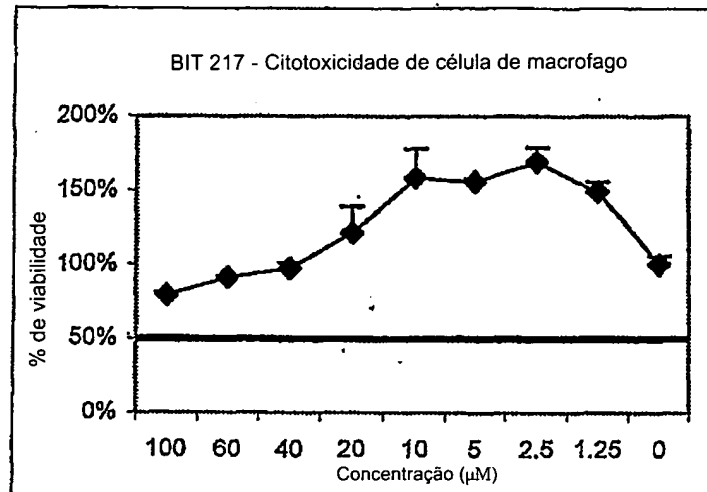


FIG. 2

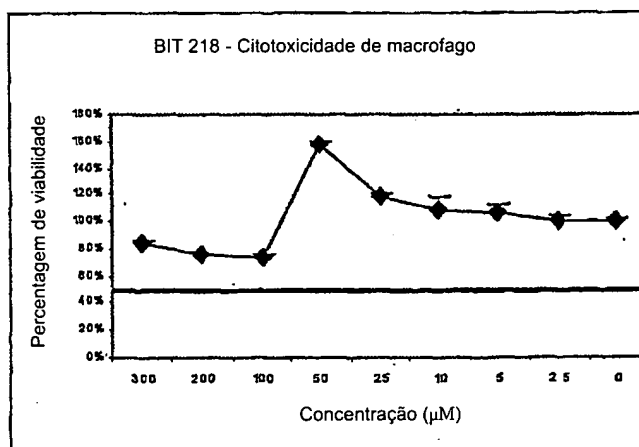
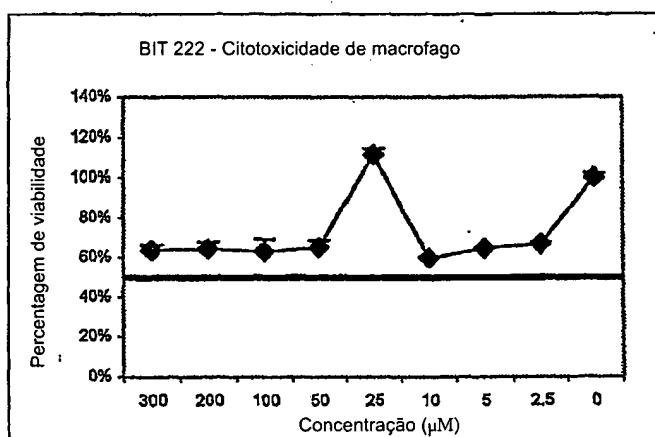
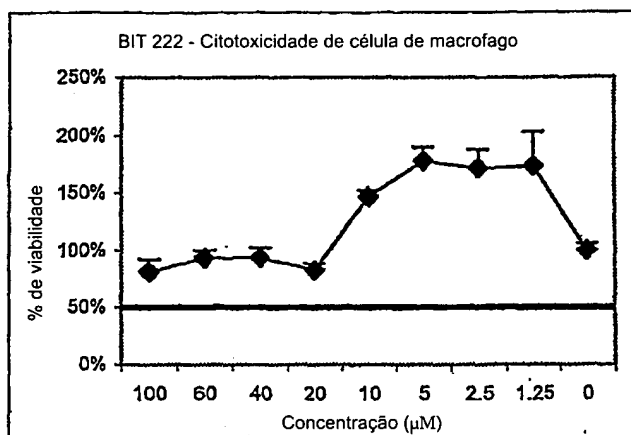


FIG. 2 (cont)

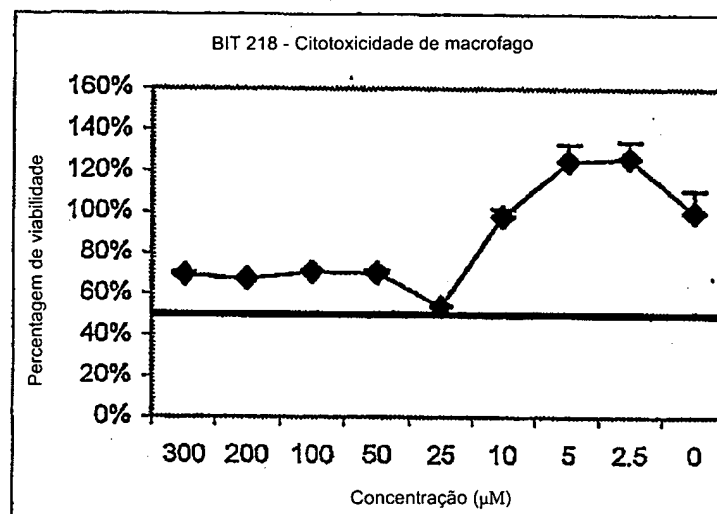


FIG. 2 (cont)

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ANTIVIRAIS E MÉTODOS**".

A presente invenção refere-se a novos compostos e composições tendo atividade antiviral. A invenção também se refere a métodos para
5 o tratamento terapêutico ou profilático de infecções virais em mamíferos.