



(10) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91489 B

(51) *Classificação Internacional: (Ed. 5)*  
C07H019/073 A A61K031/70 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.08.18	(73) <i>Titular(es):</i> THE WELLCOME FOUNDATION LTD. 183-193, EUSTON ROAD LONDRES NW1 2BP GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.08.19 GB 8819732 1989.01.20 GB 8901294	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.03.08	(72) <i>Inventor(es):</i> THOMAS ANTHONY KRENITSKY US SAAD GEORGE RAHM GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 10/94 1994.10.17	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANÁLOGOS DE 3'-FLUORO NUCLEÓSIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 91 489**

**REQUERENTE:** THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica,  
industrial e comercial, com sede em 183 -  
-193 Euston Road, London NW1 2BP, Inglaterra.

**EPIGRAFE:** " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANÁLOGOS DE  
3'-FLUORO NUCLEÓSIDOS E DE COMPOSIÇÕES FAR  
MACEUTICAS QUE OS CONTEM "

**INVENTORES:** Saad George Rahim, e Thomas Anthony Kreni -  
tsky.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Inglaterra em 19 de Agosto de 1988 e em  
20 de Janeiro de 1989, sob os n.ºs. 8819732.2 e 8901294.2,  
respectivamente.


~~CONFIDENTIAL~~

Descrição referente à patente de invenção de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em 183-193 Euston Road, London NW1 2BP, Inglaterra, (inventores: Saad George Rahim, residente na Inglaterra e Thomas Anthony Krenitsky, residente nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANÁLOGOS DE 3'-FLUORO NUCLEOSIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM"

### Descrição

A presente invenção refere-se ao processo de preparação de diversos analogos de 3'-fluoro-nucleósido, seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, e à utilização desses compostos em terapia, particularmente para o tratamento ou profilaxia de diversas infecções virais.


Um grupo de virus que recentemente assumiu particular importância é constituído pelos retrovirus. Os retrovirus constituem um sub-grupo de virus de ARN os quais, no sentido de fazerem a sua replicação, devem realizar primeiro a transcrição inversa do ARN do seu genoma em ADN ('transcrição' descreve convencionalmente a síntese de ARN a partir de ADN). Uma vez na forma de ADN, o genoma viral pode ser incorporado no genoma da célula hospedeira, permitindo-lhe tirar vantagem



do maquinismo de transcrição/translação da célula hospedeira, para efeitos de replicação. Uma vez incorporado, o ADN viral é virtualmente indistinguível do ADN da célula hospedeira, e, neste estado, o vírus pode persistir durante toda a vida da célula.

Isolou-se de modo reprodutível uma espécie de retrovírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) a partir de pacientes com o síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), ou com sintomas que frequentemente precedem o SIDA. O SIDA é uma doença imunossupressora ou imunodestrutiva que predispõe o paciente a infecções oportunistas fatais. Caracteristicamente, o SIDA está associado com a depleção progressiva das células I, especialmente o sub-conjunto indutor auxiliar que suporta o marcador superficial  $OKT^4$ . O HIV é citopático e admite-se que infecte preferencialmente e destrua as células T que suportem o marcador  $OKT^4$  sendo na actualidade geralmente reconhecido que o HIV é o agente etiológico do SIDA.

Desde que se descobriu que o HIV é o agente etiológico do SIDA têm sido feitas diversas sugestões sobre agentes quimioterapêuticos anti-HIV que possam ser eficazes para o tratamento do SIDA. Assim, por exemplo, o pedido de patente Europeia Nº 196185 descreve 3'-azido-3'-desoxitimidina (a qual é conhecida pelo nome de zidovudina), descreve os seus derivados farmacologicamente aceitáveis e a sua utilização no tratamento de infecções retrovirais humanas, incluindo o SIDA e estados clínicos associados. Outros derivados nucleosídicos que foram sugeridos para o tratamento de infecções provocadas por HIV englobam os 3'-fluoronucleósidos descritos, por exemplo, no pedido de Patente Europeia Nº 254 268 e no pedido de Patente Internacional 88/0050.

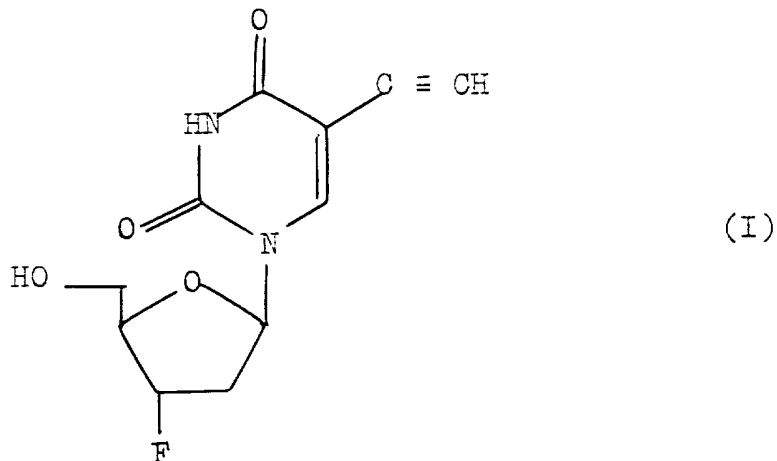


Outro grupo de agentes patogénicos virais de importantes consequências mundiais é constituído pelos virus da hepatite, em particular o virus da hepatite B (HBV). O HBV é bastante frequente nos países asiáticos e prevalecente na Africa sub-saariana. O virus está etilologicamente associado com o carcinoma hepatocelular primário e admite-se que seja a causa de 80% de cancro do fígado em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América do Norte são hospitalizados anualmente mais de 10.000 pessoas afectadas por doenças provocadas pelo HBV, morrendo 250 em média com doenças fulminantes. Admite-se que nos Estados Unidos da América do Norte existem actualmente entre 500.000 e 1 milhão de portadores infecciosos. A hepatite activa crónica desenvolver-se-á em aproximadamente 25% de portadores e evoluirá provavelmente para cirrose. Admite-se que nos EUA morram 5.000 pessoas anualmente devido à cirrose associada ao HBV, e que cerca de 1.000 pessoas morram devido ao cancro no fígado associado ao HBV. Consequentemente existe uma grande necessidade de agentes anti-virais eficazes, tanto para controlar a infecção crónica como para reduzir a progressão do carcinoma hepatocelular.

Os efeitos clínicos da infecção com HBV variam entre as dores de cabeça, febre, mal estar, náuseas, vômitos, anorexia e dores abdominais. A replicação do virus é normalmente controlada pela resposta imunológica, durante a recuperação algumas semanas ou meses nos casos dos seres humanos, mas a infecção pode ser mais grave originando uma doença de fígado crónica persistente conforme anteriormente referido. Em "Viral infections of Humans" (segunda edição, Ed., Evans, A.S. (1982) Plenum Publishing Corporation, New York), capítulo 12, encontra-se descrita a etiologia das infecções de hepatite viral.

Surpreendentemente descobriu-se que a 2',3'-didesoxi-5-etinil-3'-fluoro-uridina, conforme adiante referida, possui poderosa actividade contra retrovirus tais como o HIV e bem assim o HBV.

Conseqüentemente, de acordo com a presente invenção proporciona-se o composto de fórmula (I):




também designado pelo nome de 2',3'-didesoxi-5-etinil-3'-fluo-ro-uridina, e seus derivados farmacologicamente aceitáveis. Daqui em diante o composto de fórmula (I) e os seus derivados farmacologicamente aceitáveis serão designados como compostos de acordo com a presente invenção.

A fórmula I anterior descreve o composto na forma ceto tautomérica. Espera-se que o composto possa também existir na forma enol tautomérica correspondente.

Num aspecto adicional da presente invenção proporciona-se compostos de acordo com a presente invenção para utilização em terapia médica, particularmente para o tratamento ou profilaxia de infecções virais, especialmente infecções retrovirais e infecções provocadas pelo vírus da hepatite B.

Os exemplos de infecções retrovirais que podem ser tratadas ou evitadas de acordo com a presente invenção englobam as infecções retrovirais humanas tais como as infecções provocadas por HIV-1, HIV-2 e o vírus linfotrópico das células T humanas (HTLV), por exemplo HTLV-I ou HTLV-II.




Os compostos de acordo com a presente invenção também são úteis para o tratamento ou profilaxia de outros estados clínicos associados com infecções retrovirais, por exemplo SIDA, sarcoma de Kaposi, trombocitopenia púrpura, complexo associado ao SIDA (ARC), linfadenopatia generalizada progressiva (PGL), e de pacientes que transportam anticorpos do SIDA ou que são seropositivos ao vírus HIV, e bem assim os estados neurológicos crônicos tais como a esclerose múltipla ou a paraparesia espasmódica tropical.

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser utilizados para o tratamento ou profilaxia de infecções veiculares pelos virus de ADN os quais, à semelhança dos retrovirus são incorporados no genoma da célula hospedeira durante o seu ciclo de vida, isto é, virus de ADN tais como os da hepatite B. Em consequência proporciona-se também compostos de acordo com a presente invenção para utilização no tratamento ou profilaxia de infecções provocadas por essas virus semelhantes a retrovirus.

Num aspecto adicional da presente invenção engloba-se:

- a) Um método para o tratamento ou profilaxia de uma infecção viral de um mamífero, incluindo seres humanos, o qual consiste em tratar o mamífero com uma quantidade eficaz antiviral de um composto de acordo com a presente invenção.
- b) A utilização de um composto de acordo com a presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de qualquer das infecções ou estados anetriormente referidos.

O termo "derivado farmacêuticamente aceitável" significa qualquer sal, éster ou sal desse éster farma-




ceuticamente aceitável, de um composto de fórmula (I) ou qualquer outro composto que ao ser administrado ao paciente seja suscetível de proporcionar (directa ou indirectamente) um desses compostos ou um seu metabolito ou resíduo activamente antiviral.

Os ésteres preferidos do composto de fórmula (I) englobam os ésteres de ácido carboxílico em que o radical não carbonilo do agrupamento éster é seleccionado entre alquilo de cadeia linear ou ramificada (por exemplo metilo, n-propilo, n-butilo ou t-butilo), alcoxi-alquilo (por exemplo metoxi-metilo), aralquilo (por exemplo benzilo), ariloxi-alquilo (por exemplo fenoxi-metilo), arilo (por exemplo fenilo opcionalmente substituído por halogéneo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou amino); esterés sulfonatos tais como alquil- ou aralquil-sulfonilo (por exemplo metano-sulfonilo). Esterés de aminoácidos (por exemplo L-valilo ou L-isoleucilo); e mono-, di- ou tri-fosfato. Nesses ésteres, salvo quando especificado de outro modo, qualquer radical alquilo presente conterà vantajosamente entre 1 e 18 átomos de carbono particularmente entre 1 e 4 átomos de carbono. Qualquer radical arilo presente nesses esterés incorpora vantajosamente um grupo fenilo. Qualquer referência a qualquer dos compostos anteriores engloba também uma referência a um sal farmacêuticamente aceitável.

Os exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis do composto de fórmula (I) e dos seus derivados farmacêuticamente aceitáveis englobam os sais de base, por exemplo derivados de uma base apropriada, tais como os sais de metais alcalino (por exemplo o sódio), os sais de metais alcalinos-terrosos (por exemplo o magnésio), sais de amónio e de NX<sub>4</sub><sup>+</sup> (em que X representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)).

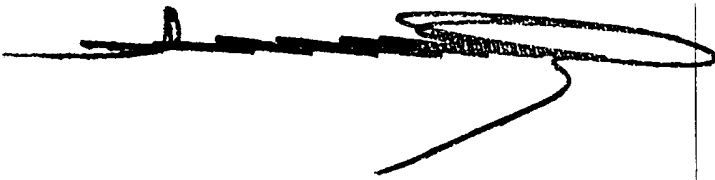
Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser utilizados em combinação com outros agentes terapêuticos para o tratamento ou profilaxia das infecções ou



estados anteriormente referidos. Os exemplos desses agentes terapêuticos adicionais englobam os agentes que são eficazes para o tratamento ou profilaxia de infecções ou de associados ao HIV, tais como 3'-azido-3'-desoxi-timidina (zidovudina), outros 2',3'-dideoxi-nucleósidos tais como 2',3'-dideoxi-citidina, 2'-3'-dideoxi-adenosina e 2',3'-dideoxi-inosina, carbovir, nucleosídeos acíclicos (por exemplo aciclovir), 2',3'-dideoxi-dro-timidina, interferências tais como a interferência  $\alpha$ , inibidores de excreção renal tais como probenecida, inibidores de transporte de nucleósidos tais como dipiridamol, e bem assim imunomoduladores tais como a interleucina II e os factores estimuladores das colónias de macrófagos granulócitos, ácido fosfonórmico e CD<sub>4</sub> solúvel e seus derivados concebidos por processos genéticos. Os compostos que compõem essa combinação terapêutica podem ser administrados simultaneamente ou em formulações separadas ou combinadas, ou em momentos diferentes, por exemplo sequencialmente, de modo a obter um efeito combinado.

Os compostos de acordo com a presente invenção, também aqui referidos como ingredientes activos, podem ser administrados para efeitos terapêuticos por qualquer via, adequada, incluindo as vias oral, rectal, nasal, tópica (incluindo a bucal e sub-lingual), vaginal e parenteral (incluindo a subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Faz-se observar que a via preferida variará com o estado e com a idade do paciente, com a natureza da infecção e com o ingrediente escolhido.

De um modo geral uma dose adequada estará compreendida entre 3,0 e 120 mg por quilograma do peso do corpo do paciente por dia, preferencialmente estará compreendida entre 6 e 90 mg por quilograma do peso do corpo por dia e mais preferencialmente compreendida entre 15 e 60 mg por quilograma do peso do corpo por dia. A dose desejada apresenta-se preferencialmente em 2, 3, 4, 5, 6 ou mais sub-doses administradas a intervalos apropriados ao longo do dia. Estas sub-doses podem ser administradas em formas de dosagem uni



tárias, por exemplo, contendo entre 10 e 1500 mg, preferencialmente entre 20 e 1000 mg, e mais preferencialmente entre 50 e 700 mg de ingrediente activo por forma de dosagem unitária.


Idealmente o ingrediente activo deverá ser administrado de modo a conseguir-se picos de concentrações de composto activo no plasma, variáveis entre 1 e 75  $\mu\text{M}$ , preferencialmente entre 2 e 50  $\mu\text{M}$ , mais preferencialmente entre 3 e 30  $\mu\text{M}$ . Isot pode ser conseguido, por exemplo, por injeção intravenosa de uma solução variável entre 0,1 % e 5 % de ingrediente activo, opcionalmente uma solução salina, ou por administração de uma pílula grande contendo entre 1 e 100 mg/kg de ingrediente activo. Os níveis desejados no sangue podem ser mantidos por infusão contínua para proporcionar entre 0,01 e 5,0 mg/kg/hora ou por infusões intermitentes contendo entre 0,4 e 15 mg/kg de ingrediente activo.

Embora seja possível administrar apenas o ingrediente activo é preferível apresentá-lo na forma de uma formulação farmacéutica. As formulações da presente invenção incorporam pelo menos um ingrediente activo conforme anteriormente definido, em conjunto com um ou vários veículos aceitáveis e opcionalmente com outros agentes terapêuticos. Cada veículo deve ser "aceitável" no sentido em que deve ser compatível com outros ingredientes da formulação e não deve ser nocivo para o paciente. As formulações englobam as que são adequadas para administração oral, rectal, nasal, tópica (incluindo bucal e sub-lingual), vaginal ou parenteral (incluindo a subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). As formulações podem ser apresentadas convenientemente na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer métodos bem conhecidos na especialidade farmacéutica. Esses métodos englobam o passo de associar o ingrediente activo ao veículo, o qual constitui um ou vários ingredientes acessórios. Em geral as formulações são preparadas associando uniforme e intimamente o ingrediente activo com veículos li-

quidos ou com veículos sólidos finamente divididos, ou com ambos, e quando necessário, formatando o produto.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas, comprimidos ou pastilhas, contendo cada uma uma quantidade pré-determinada de ingrediente activo; podem ser apresentadas na forma de pó ou de grânulos; podem ser apresentadas como solução ou suspensão em líquidos aquosos ou ao aquosos; ou podem ser apresentadas como uma emulsão líquida-em-água ou como uma emulsão líquida água-em-óleo. O ingrediente activo também pode ser apresentado numa pilula grande num electuário ou numa pasta.

Pode preparar-se uma pastilha por compressão ou por moldagem, opcionalmente com um ou vários ingredientes acessórios. É possível preparar pastilhas comprimidas por compressão numa máquina adequada do ingrediente activo numa forma que flua livremente tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um ligante (por exemplo povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulose), com um lubrificante, diluente inerte, conservante, agente desintegrador (por exemplo amido-glicolato de sódio, povidona de estrutura reticulada, carboximetilcelulose de sódio de estrutura reticulada), agentes tensio-activos ou agentes dispersantes. As pastilhas moldadas podem ser preparadas por moldagem numa máquina adequada, de uma mistura de composto pulverizado humedecido com um diluente líquido inerte. Opcionalmente as pastilhas podem ser revestidas ou entalhadas e podem ser formulada de modo a proporcionar a libertação lenta ou controlada do ingrediente activo utilizando, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose em proporções variáveis, para proporcionar o perfil de libertação desejado. Opcionalmente as pastilhas podem ser dotadas com um revestimento entérico para proporcionar a libertação em partes do intestino, para além do estomago.



As formulações adequadas para administração tópica na boca englobam os comprimidos constituídos pelo ingrediente activo numa base aromatizada, normalmente sacarose e goma de acácia ou goma alcantira; pastilhas constituídas pelo ingrediente activo numa base inerte tal como a gelatina e a glicerina, ou sacarose e goma de acácia; e líquidos para bochechar incorporando o ingrediente activo num veículo líquido adequado.

As composições farmacêuticas para administração tópica de acordo com a presente invenção podem ser formuladas como um unguento, creme, suspensão, loção, pó, solução, pasta, gel, aspersão, aerosol ou óleo. Em alternativa a formulação pode ser constituída por um penso tal como uma ligadura ou emplastro adesivo impregnados com os ingredientes activos e opcionalmente com um ou vários diluentes ou excipientes. Os veículos que podem ser utilizados englobam, por exemplo, os alcoois poli-hídricos tais como o polietileno-glicol, propileno-glicol ou glicerol. Os excipientes adequados são os considerados apropriados na especialidade.

As formulações para administração rectal podem ser apresentadas na forma de supositórios com uma base adequada constituída por exemplo por manteiga de cacau ou por um salicilato.

As formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, geles, pastas, espumas ou formulações para aspersão contendo para além do ingrediente activo veículos apropriados conhecidos na especialidade.

As formulações adequadas para administração parenteral englobam as soluções injectáveis esterilizadas isotónicas aquosas e não aquosas, as quais podem conter anti-oxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornem a

~~SECRET~~

formulação isotónica com o sangue do paciente visado; e suspensões esterilizadas aquosas e não aquosas as quais podem incorporar agentes de suspensão e agentes de espessamento, e lipossomas ou outros sistemas de partículas infimas concebidos para conduzir o composto aos componentes sanguíneos ou a um ou vários órgãos. As formulações podem ser apresentadas em recipientes vedados de dose unitária ou de dose múltipla, por exemplo, ampôlas e frascos, e podem ser armazenadas num estado de secagem por congelamento (liofilização), apenas sendo necessária a adição de um veículo líquido esterilizado, por exemplo água para injeções imediatamente antes da utilização. É possível preparar soluções e suspensões injectáveis extemporâneas a partir de pós, grânulos e pastilhas esterilizadas do tipo anteriormente descrito.

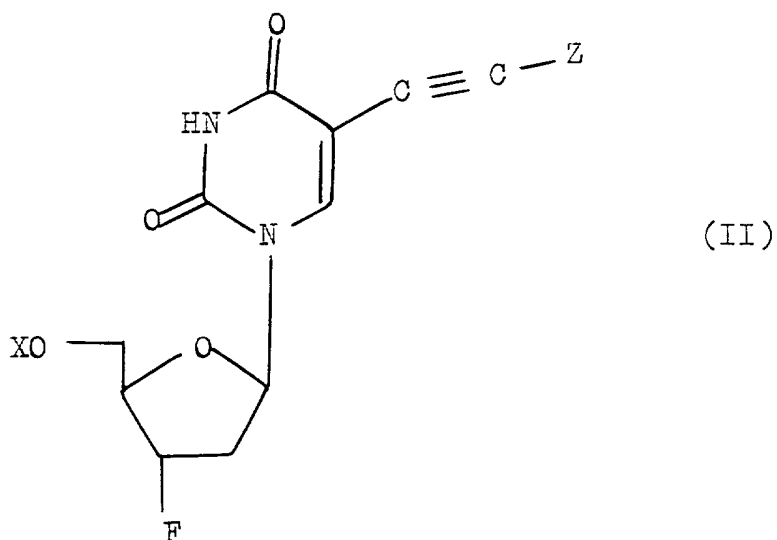
As formulações de dosagem unitária preferidas são as que contêm uma dose diária de um ingrediente activo, ou uma sub-dose unitária diária, conforme anteriormente referido, ou uma sua fracção apropriada.

Faz-se observar que para além dos ingredientes particularmente referidos antes, as formulações da presente invenção podem incorporar outros agentes convencionais utilizados na especialidade, tendo em atenção o tipo de formulação em questão, por exemplo, as formulações adequadas para administração oral podem incorporar agentes edulcorantes, espessantes e aromatizantes adicionais.

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser apresentados para utilização na forma de formulações veterinárias, as quais podem ser preparadas, por exemplo, por métodos convencionais na especialidade.

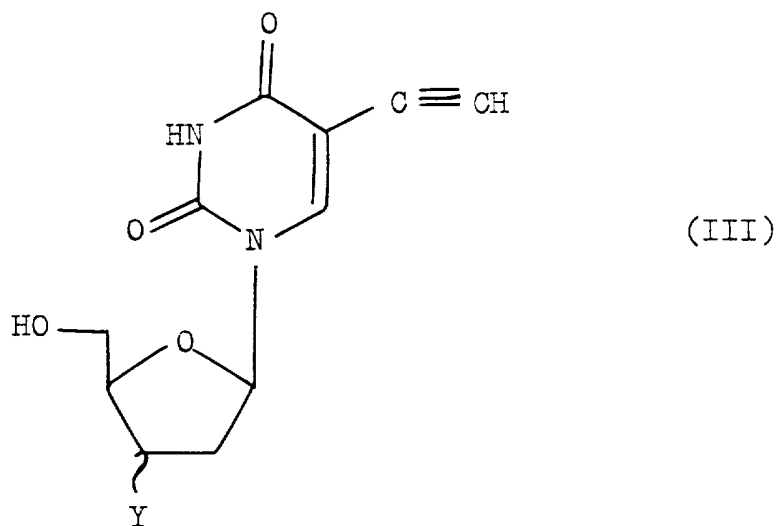
A presente invenção engloba também um processo para a preparação do composto de fórmula (I) e dos seus derivados farmacologicamente aceitáveis, o qual consiste em:

- (A) remover um grupo de protecção de um composto de fórmula (II):



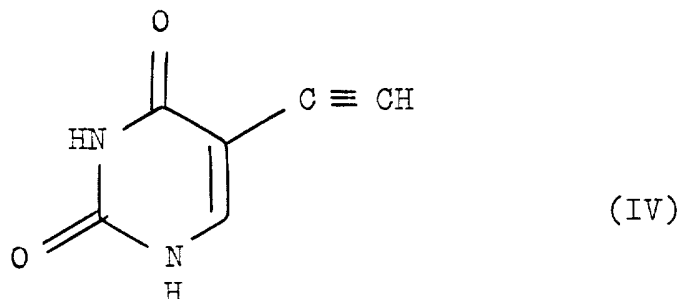
(em que X representa hidrogénio ou um grupo de protecção hidroxí e Z representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de etinilo, desde que pelo menos um dos radicais X e Z represente um grupo de protecção);

- (B)



(em que Y representa um grupo precursor para o grupo fluor) com um agente ou sob condições que sirvam para converter o referido grupo precursor num grupo fluor; ou

(C) fazer reagir uma base de pirimidina de fórmula (IV):




ou um seu equivalente funcional, com um composto que sirva para introduzir o desejado anel ribofuranosilo na posição 1 da base de pirimidina de fórmula (IV);

e depois, ou em simultâneo, efectuar uma ou várias das seguintes conversões opcionais:

- (i) remoção de quaisquer grupos de protecção remanescentes;
- (ii) quando se formar um composto de fórmula (I), conversão num seu derivado farmacologicamente aceitável;
- (iii) quando se formar um derivado farmacologicamente aceitável de um composto de fórmula (I), conversão do referido derivado num composto de fórmula (I), ou um seu derivado diferente.

No processo anteriormente descrito, de acordo com a presente invenção, faz-se observar que os compostos de partida de fórmulas (II), (III) e (IV), e bem assim as condições e agentes anteriormente referidos, serão seleccionados entre os que são conhecidos na especialidade da química de síntese de nucleósidos. A título de exemplo ver as descrições em "Nucleic Acid Chemistry; Improved New Synthetic Procedures, Methods and Techniques. Ed. L.B. Townsend e R.S. Tipson-Wiley Interscience (1978)" e "Nucleoside Analogues: Chemistry





Os exemplos de grupos de protecção do grupo etinilo representado por Z na fórmula (II) englobam os grupos trialquilsililo (por exemplo trimetil-sililo), os quais podem ser removidos por tratamento sob condições alcalinas utilizando por exemplo metóxido de sódio/metanol.

É possível preparar os compostos de fórmula (II), por exemplo, utilizando o método descrito por "Robins e outros, Can. J. Chem. 60, 554 e seg. (1982)", por exemplo, tratando um composto correspondente no qual a posição 5 da base uracilo é substituída com um grupo removível, por exemplo halogéneo tal como o iodo e no qual o grupo 5'-hidroxi é protegido, por exemplo, por um grupo acilo tal como um grupo p-tolunil- ou acetilo, com o composto de alquinileno protegido apropriado tal como o trimetil-silil-acetileno, utilizando paládio como catalisador e ainda outro catalisador como um sal de cobre (I) na presença de uma base orgânica tal como a trietil-amina, a qual serve também como solvente, a uma temperatura elevada da ordem dos 50°C, para proporcionar o 5-alquinil nucleosido protegido,

Um catalisador de paládio preferido é o dicloreto de bis(trifenil-fosfina) paládio e um catalisador de cobre preferido é o iodeto cuproso. É possível obter facilmente o composto original fazendo a remoção de quaisquer grupos de protecção alquinilo, por exemplo, trialquil-sililo, por tratamento sob condições alcalinas utilizando por exemplo metóxido de sódio/metanol.

O material de partida anteriormente preferido no qual a posição 5 da base uracilo é substituída com halogéneo (particularmente com um átomo de cloro, bromo ou iodo) pode ser preparado, por exemplo, fazendo a halogenação de um composto de uricína correspondente no qual a posição 5 é insubstituída no qual o grupo 5'-hidroxi é bloqueado, por exemplo, por um grupo acilo tal como um grupo p-toluoilo ou


~~SECRET~~

acetilo. Pode efectuar-se a halogenação do material de partida anterior por um processo convencional, por exemplo, pode fazer-se a iodação utilizando monocloreto de iodo, por exemplo, em dicloreto de metileno, ou iodo num solvente contendo ácido nítrico, pode fazer-se a bromação utilizando bromo, por exemplo, em ácido acético glacial, ou pode fazer-se a cloração utilizando um complexo clorado de iodobenzeno, por exemplo em ácido acético glacial.

Os materiais de partida para o último processo referido, isto é, o nucleósido de uracilo de grupo 5'-hidroxi bloqueado podem ser preparados conforme descrito por exemplo por "G. Kowollik e outros, J. Prakt. Chem. 1973.315(5) 895-900", para a preparação de 2',3'-didesoxi-3'-fluoro-ureidina e posterior bloqueio do grupo 5'-hidroxi por um processo convencional, tal como no caso dos grupos de bloqueio acilo, por tratamento com um halogeneto de acilo apropriado (por exemplo o cloreto) ou com um anidrido conforme anteriormente descrito.

Relativamente ao processo (B) é possível efectuá-lo, por exemplo, fazendo o tratamento de um composto de fórmula III na qual Y representa um grupo removível, por exemplo um grupo hidroxi ou um grupo hidroxi protegido tal como o mesilo ou trifluoro-sulfonilo, com um agente de fluoreção apropriado tal como o ácido fluorídrico, fluoreto de potássio, amino-enxofre-trifluoreto de dietilo, fluoreto ácido de potássio ou fluoreto de tetra-n-butil-amónio.

O processo (C) pode ser efectuado, por exemplo, fazendo o tratamento da base de pirimidina da fórmula (IV) ou de um seu sal ou derivado protegido, com 3'-desoxi-3'-fluoro-timidina, por exemplo na presença de uma enzima apropriada de transferência de pentosilo ou de um catalisador orgânico tal como o trimetil-sililo ou o sulfonato de trifluoro-metano, numa solução aquosa tamponada.



O composto de fórmula (I) pode ser convertido num seu ester farmacêuticamente aceitável por reacção com um agente de esterificação apropriado, por exemplo, um anidrido ou halogeneto ácido. O composto de fórmula (I) incluindo os seus esteres, pode ser convertido nos seus sais farmacêuticamente aceitáveis por um processo convencional, por exemplo, fazendo o tratamento com uma base apropriada. É possível converter um ester ou um sal de um composto de fórmula (I) no composto original, por exemplo, por hidrolise.

Os exemplos seguintes pretendem apenas ilustrar a presente invenção e não pretendem de qualquer modo limitar o seu âmbito. O termo 'ingrediente activo' tal como utilizado nos exemplos significa um composto de fórmula (I) ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável.

#### Exemplo 1

a) 2',3'-didesoxi-3'-fluoro-5'-O-p-toluoil-uridina

Adicionou-se cloreto de p-tolueno (recentemente destilado, 325 mg; 2,10 mmol) a uma solução de 2',3'-didesoxi-3'-fluoro-uridina (G. Kowollick e outros, J. Prakt. Chem. 315(5), 895, 1973) (440 mg; 1,91 mmol) em piridina seca (10 ml). Agitou-se a solução a 50°C durante 1,5 horas e depois a 25°C durante 18 horas. Evaporou-se a piridina e dissolveu-se o resíduo em CHCl<sub>3</sub> (25 ml). Extraiu-se esta solução com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M (5 ml) e depois com H<sub>2</sub>O (2 x 10 ml) e a seguir secou-se (MgSO<sub>4</sub>). A evaporação do CHCl<sub>3</sub> proporcionou um vidro incolor 0,72 g) o qual se submeteu a cromatografia sobre gel de sílica. A eluição com 2% de MeOH/CHCl<sub>3</sub> proporcionou o produto em epígrafe com o aspecto de uma espuma sólida branca.

Rendimento = 0,66 g; 90%

b) 2',3'-didesoxi-3'-fluoro-5-iodo-5'-O-p-toluoil-uridina





~~CONFIDENTIAL~~

Utilizando azoto desgasificou-se completamente uma solução do produto do passo b) (0,8 g; 1,69 mmol), de cloreto de bis(trifenil-fosfina)-paládio (II) (25 mg) e de iodeto de cobre (I) (25 mg) em trietil-amina seca (40 ml) e em N,N-dimetil-formamida (3 ml). Adicionou-se (trimetil-silil)-acetileno (0,47 ml; 3,37 mmol) e agitou-se a mistura sob uma atmosfera de  $N_2$  à temperatura de  $50^\circ C$  durante 8 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno (40 ml) e lavou-se com uma solução de EDTA dissódica aquosa a 2% (4 ml), com água (50 ml) e secou-se (sulfato de sódio). A evaporação do solvente e a purificação do resíduo por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 2% de MeOH/ $CH_2Cl_2$  proporcionou o composto em epígrafe. A trituração com éter/hexano proporcionou o composto em epígrafe analiticamente puro na forma de um pó branco sujo.

Rendimento: 0.56 g, 74%

P.F. =  $130^\circ C$

Microanálise: calculado C, 59.49; H, 5.63; N, 6.30%  
encontrado C, 59.54; H, 5.75; N, 6.29%

d) 2',3'-didesoxi-5-etinil-3'-fluoro-uridina

Dissolveu-se o produto do passo c) (0,53 g; 1,18 mmol) em metanol (17 ml) contendo metóxido de sódio (a partir de 0,027 g; 1,18 mmol de sódio metálico) e deixou-se a solução em repouso à temperatura ambiente durante 7 horas. Depois neutralizou-se a mistura utilizando resina "Dowex 50 ( $H^+$ )", filtrou-se e evaporou-se até à secura. Triturou-se o resíduo final com éter (2 x 7 ml) e recristalizou-se a partir de etanol para proporcionar o composto em epígrafe.

Rendimento = 0.144 g, 50%

P.F. =  $225 - 6^\circ C$

Microanálise: calculado C, 51.99; H, 4.33; N, 11.02%  
encontrado C, 52.14; H, 4.48; N, 10.98%

Exemplo 3

a) 5'-O-acetil-2',3'-didesoxi-3'-fluoro-uridina

Adicionou-se anidrido acético (1,2 ml; 13 mmol) a uma solução de 2',3'-didesoxi-3'-fluoro-uridina (1 g; 4,34 mmol) em piridina seca (10 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Adicionou-se etanol (2 ml) e evaporou-se a mistura até à secura. Removeu-se a piridina residual por evaporação conjunta com porções de etanol e purificou-se o resíduo final por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar o composto em epígrafe o qual se isolou após trituração com éter,

Rendimento = 0,91 g; 77%.

b) 5'-O-acetil-2',3'-didesoxi-3'-fluoro-5-iodo-uridina

Combinou-se monocloreto de iodo (0,3 ml; 6 mmol) e o produto do passo a) (0,91 g; 3,34 mmol) em dicloro-metano (10 ml) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3 horas. Ao arrefecer-se até à temperatura ambiente diluiu-se a solução com dicloro-metano (20 ml) e lavou-se com um volume mínimo de uma solução de sulfito de sódio aquosa a 2% para proporcionar a descoloração, com água (2 x 30 ml) e depois secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A evaporação do solvente proporcionou o composto em epígrafe com o aspecto de uma espuma branca sujo.

Rendimento = 1,27 g; 96%.

c) 5'-O-acetil-2',3'-didesoxi-3'-fluoro-5-(trimetil-silil-etinil)-uridina

Utilizando azoto livre de oxigénio desgasi-ficou-se uma mistura do produto do passo b) (0,7 g; 1.76 mmol), de cloreto de bis(trifenil-fosfina)-paládio (II) (0,036 g) e de iodeto de cobre (I) (36 mg) em trietil-amina bidestilada







depois o resíduo recristalizou duas vezes a partir de etanol para proporcionar o produto em epígrafe cromatograficamente puro.

Rendimento = 0.063 g, (45%)

P.F. 182-185°C

Microanálise para 0,2 de hidrato=

=calculado C = 56,21; H = 5.68; N = 8.20%

encontrado C = 55.96; H = 5.57; N = 8.01%

### Exemplo 7

#### Formulações para Pastilhas

As formulações A e B seguintes foram preparadas por granulação a húmido dos ingredientes com uma solução de povidona, seguindo-se a adição de estearato de magnésio e a compressão.

	<u>mg/pastilha</u>	<u>mg/pastilha</u>
<u>Formulação A</u>		
(a) ingrediente activo	250	250
(b) Lactose B.P.	210	26
(c) Povidona B.P.	15	9
(d) Glicolato de amido de sódio	20	12
(e) Estearato de magnésio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300
<u>Formulação B</u>		
	<u>mg/pastilha</u>	<u>mg/pastilha</u>
(a) Ingrediente activo	250	250
(b) Lactose	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
(d) Povidona B.P.	15	9
(e) Glicolato de amido de sódio	20	12
(f) Estearato de magnésio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300



Formulação C

	<u>ng/pastilha</u>
Ingrediente activo	100
Lactose	200
Amido	50
Povidona	5
Estearato de magnésio	<u>4</u>
	359

As formulações D e E seguintes foram preparadas por compressão directa dos ingredientes misturados.

Formulação D

	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	250
Amido NF 15 pre-gelatinizado	<u>150</u>
	400

Formulação E

	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	250
Lactose	150
Avicel	<u>100</u>
	500

Formulação F (Formulação de Libertação Controlada)

Preparou-se a formulação por granulação a húmido dos ingredientes seguintes com uma solução de povidona, seguindo-se a adição de estearato de magnésio e a compressão.



	<u>mg/pastilha</u>
(a) Ingrediente activo	500
(b) Hidroxi-propil-metil-celulose (Methocel K4M Premium)	112
(c) Lactose B.P.	53
(d) Povidona B.P.C.	28
(e) Estearato de magnésio	<u>7</u>
	700

A libertação do fármaco ocorre durante um período de aproximadamente 6-8 horas e fica completa ao fim de 12 horas.

Exemplo 8

Formulações para cápsulas

Formulação A

Prepara-se uma formulação para cápsulas misturando os ingredientes da fórmulação d no Exemplo 4 anterior e enchendo cápsulas de gelatina dura formadas por duas partes.

Formulação B

	<u>mg/capsula</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Lactose B.P.	143
(c) Glicolato de amido de sódio	25
(d) Estearato de magnésio	<u>2</u>
	420

Fez-se a preparação de cápsulas misturando os ingredientes anteriores e enchendo cápsulas de gelatina dura formadas por duas partes.

Formulação C

	<u>mg/capsula</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Macrogol 4000 BP	<u>350</u>
	600



Ingrediente activo	0.200 g
Solução de ácido clorídrico 0,1M	q.s. para pH entre 4.0 e 7.0
Solução de hidróxido de sódio 0.1M	q.s. para pH entre 4.0 e 7.0
água destilada	q.s. para 10 ml

Dissolve-se o ingrediente activo na maior parte de água (35-40°C) e ajusta-se o pH para um valor entre 4,0 e 7,0 com ácido clorídrico ou com hidróxido de sódio, conforme for apropriado. Ajusta-se depois o volume do lote com água e filtra-se através de um filtro microporoso esterilizado, para o interior de frascos de vidro de 10 ml e cor de âmbar (tipo 1) e faz-se a vedação com tampas esterilizadas e braçadeiras.

#### Formulação B.

Ingrediente activo	0.125 g
Tampão fosfato de pH 7 esterilizado e livre de pirogéneo,	q.s. até 25 ml

#### Exemplo 10:

#### Injecção Intramuscular

Ingrediente activo	0.20 g
Alcool benzílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Água para injecções q.s. até	3.00 ml

Dissolve-se o ingrediente activo em glicofurol. Depois adiciona-se o álcool benzílico e dissolve-se e a seguir adiciona-se água até 3 ml. Filtra-se depois a mistura através de um filtro microporoso esterilizado e enchem-se frascos de vidro de 3 ml e cor de âmbar (tipo 1) e depois procede-se à sua vedação.

Exemplo 11:

Xarope

Ingrediente activo	0,25 g
Solução de sorbitol	1.50 g
Glicerol	2.00 g
Benzoato de sódio	0.005 g
Aroma de pessego 17.42.3169	0.00125 ml
Água pura q.s. até	5.00 ml

Dissolve-se o ingrediente activo numa mistura do glicerol e da maior parte da água pura. Depois adiciona-se a essa solução uma outra solução aquosa de benzoato de sódio, seguindo-se a adição da solução de sorbitol e finalmente adiciona-se o aroma. Ajusta-se o volume com água pura e mistura-se bem.

Exemplo 12:

Supositórios

	<u>mg/supositório</u>
Ingrediente activo	250
Gordura sólida, BP (witepsol H15 - Dynamit Nobel)	<u>1770</u>
	2020

Funde-se um quinto do "Witepsol H15" em autoclave em banho de vapor à temperatura máxima de 45°C. Criva-se o ingrediente activo através de um crivo de 200 um e adiciona-se à base fundida enquanto se mistura, utilizando uma colher de prata dotada com uma cabeça cortante, até se conseguir uma dispersão uniforme. Mantendo a mistura à temperatura de 45°C adiciona-se à suspensão a parte restante do "Witepsol H15" e agita-se para se garantir uma mistura homogénea. Faz-se passar toda a suspensão através de um crivo de aço inoxidável de 250 um e deixa-se arrefecer para 40°C mantendo continuamente a agitação. A uma temperatura compreendi-



efeito citopático intenso e evitou o desenvolvimento celular em mais do que 80%. O efeito antiviral do fármaco é indicado como um valor  $IC_{50}$ , isto é, como a concentração inibidora que protegeria 50% de células de serem aniquiladas, medido como sendo 50% do desenvolvimento celular determinado para as células MT4 de controlo não infectadas.

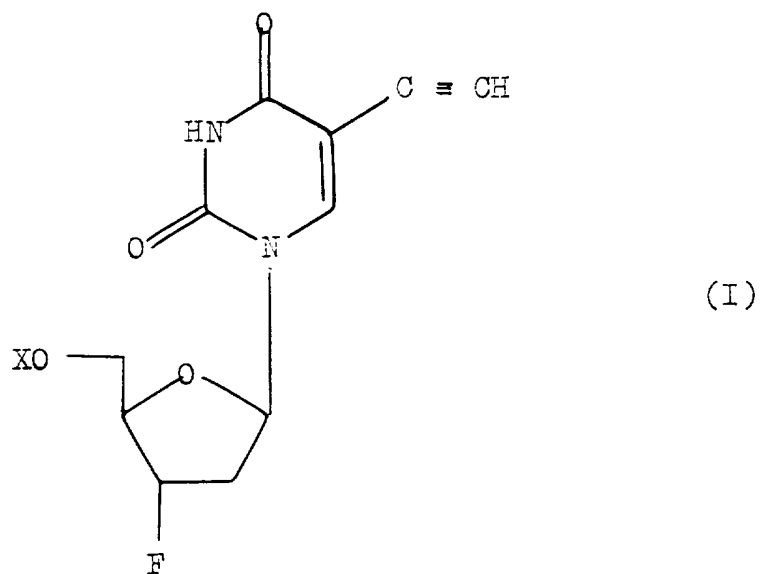
Avaliou-se a toxicidade celular de acordo com um ensaio de inibição de desenvolvimento celular sobre células MT4 não infectadas ou sobre a linha celular Vero num disco de microtitulação de 96 tubos. Faz-se a exposição de idêntico número de células não infectadas às diferentes diluições de fármaco e determinou-se a viabilidade celular diariamente sobre as culturas replicadas utilizando a absorção de MTT. A concentração necessária para uma inibição a 50% da viabilidade celular decorridos 5 dias designa-se por  $CCID_{50}$ .

<u>Composto</u>	<u><math>IC_{50}^{HIV}</math></u>	<u><math>CCID_{50}</math></u>
2',3'-didesoxi-5-etinil- -3'-fluoro-uridina	8.9 $\mu$ M	224 $\mu$ M(MT4 cells)
2',3'-didesoxi-5-etinil- -3'-fluoro-uridina	-	464 $\mu$ M(Vero cells)

### REI V I N D I C A Ç Õ E S

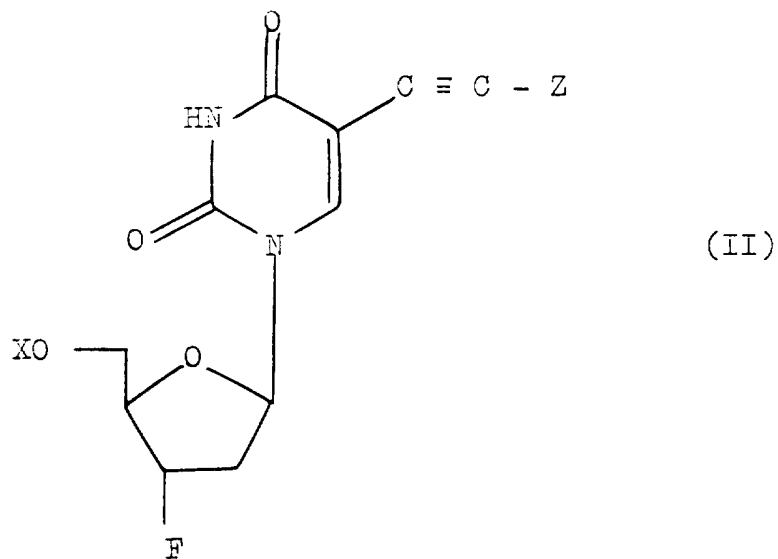
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula (I)



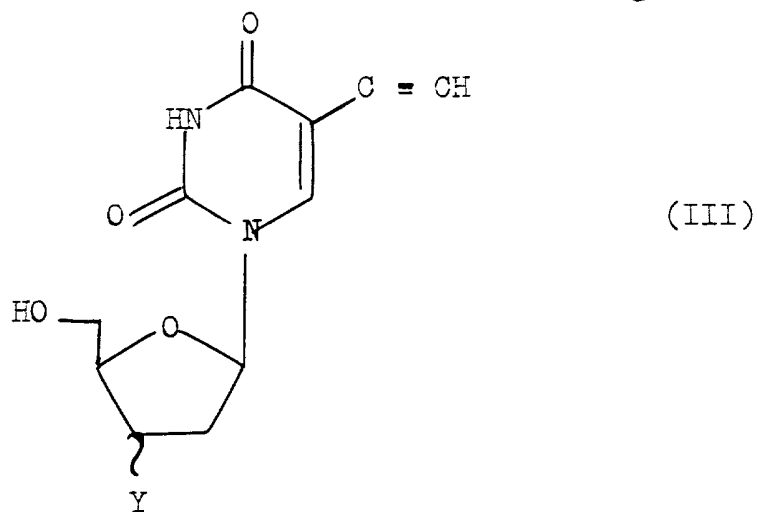
ou um seu derivado farmacologicamente aceitável, caracterizado por

A) se remover um grupo protector de um composto de fórmula (II):



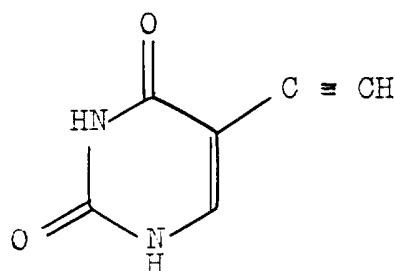
(em que X representa hidrogénio ou um grupo protector de hidroxilo e Z representa hidrogénio ou um grupo protector de etinilo, desde que pelo menos um de X e Z represente um grupo protegido);

B) se fazer reagir um composto de fórmula (III);




(em que Y representa um grupo precursor para o grupo fluor) com um agente ou sob condições que servem para converter o referido grupo precursor num grupo fluor; ou

C) se fazer reagir uma base de pirimidina de fórmula (IV):



que serve para introduzir o desejado anel ribofuranosilo na posição 1 da base pirimidínica de fórmula (IV); e depois, ou simultâneamente, se efectuar uma ou mais das seguintes conversões opcionais:

- i) remoção de quaisquer grupos protectores remanescentes;
- ii) conversão, num derivado farmacêuticamente aceitável, de um composto de fórmula (I) quando este se forma;
- iii) conversão, num composto de fórmula (I) ou num derivado diferente, de um derivado farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula I quando este se forma.



- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 (A), caracterizado por o grupo protector de hidroxil W no composto de fórmula (II) ser um grupo alcanoílo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por X ser acetilo.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 (A), caracterizado por o grupo protector de hidroxil X no composto de fórmula (II) ser um grupo aroílo.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por X ser p-toluílo.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 (A), caracterizado por o grupo protector de etinilo Z no composto de fórmula (II) ser um grupo tri-álquil-sílo.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por Z ser trimetil-sílo.

- 8ª -

Processo de acordo com as reivindicações

- 35 -

de 2 a 7, caracterizado por pelo menos um dos referidos grupos protectores ser removido sob condições básicas.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 (B), caracterizado por o grupo precursor Y no composto de fórmula (III) ser um grupo trifluoro-sulfonilo.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 (C), caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula (IV) com 3'-desoxi-3'-fluoro-timidina.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos britânicos apresentados em 19 de Agosto de 1988 e em 20 de Janeiro de 1989, sob os N.ºs. 8819732.2 e 8901294.2, respectivamente.

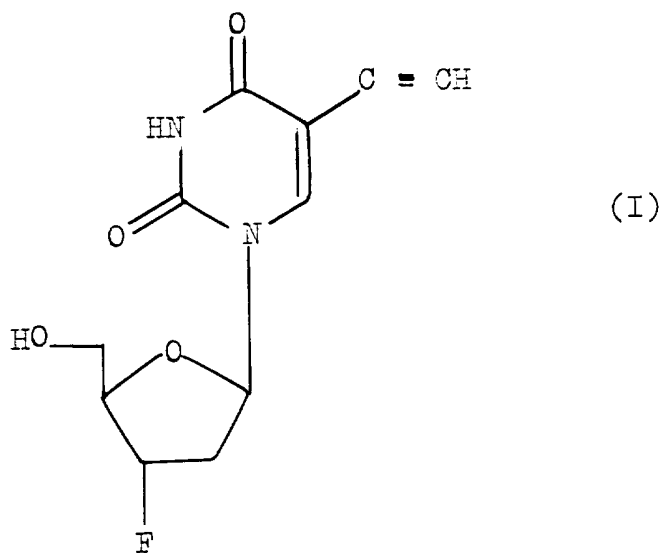
Lisboa, 18 de Agosto de 1989  
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



RESUMO

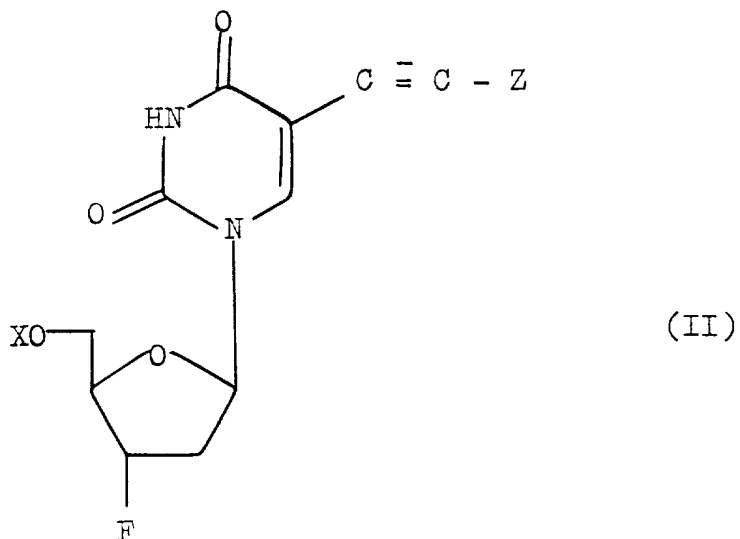
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANÁLOGOS DE 3'-FLUORO NUCLEÓSI-  
DOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I)



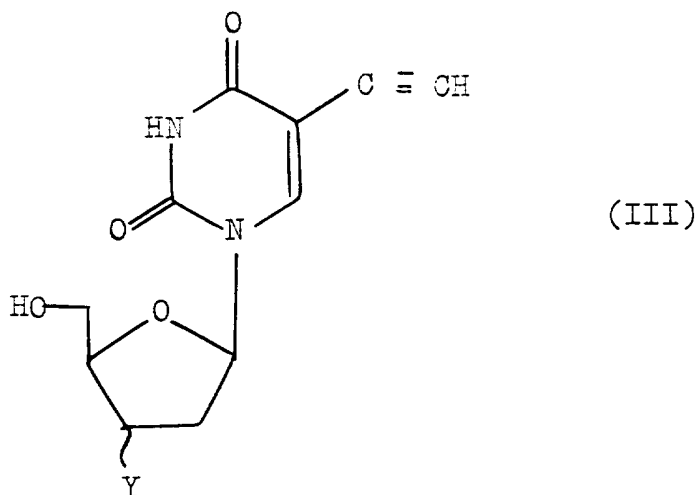
ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável, que compreende

A) remover-se um grupo protector de um composto de fórmula (II):



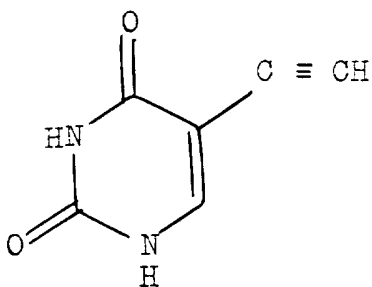
(em que X representa hidrogénio ou um grupo protector de hidróxi e Z representa hidrogénio ou um grupo protector de etilnilo, desde que pelo menos um de X e Z representa um grupo protegido);

B) fazer-se reagir um composto de fórmula (III):

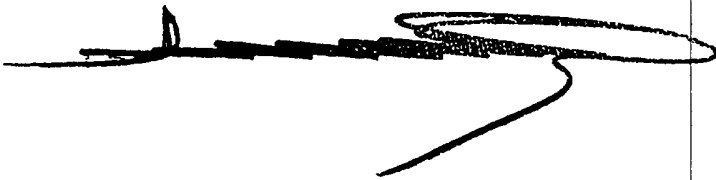


(em que Y representa um grupo precursor para o grupo fluor) com um agente ou sob condições que servem para converter o referido grupo precursor num grupo fluor; ou

C) fazer-se reagir uma base de pirimidina de fórmula (IV):



ou um seu equivalente funcional, com um composto que serve para introduzir o desejado anel ribofuranosilo na posição 1 da base pirimidínica de fórmula (IV); e depois, ou simultâneamente, se efectuar uma ou mais das seguintes conversões opcionais:



- i) remoção de quaisquer grupos protectores remanescentes;
- ii) conversão, num derivado farmacêuticamente aceitável, de um composto de fórmula (I) quando este se forma;
- iii) conversão, num composto de fórmula (I) ou num derivado diferente, de um derivado farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula I quando este se forma.