

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

(22) Data de pedido: <b>2008.01.11</b>	(73) Titular(es): <b>BIOCRIST PHARMACEUTICALS, INC.</b> <b>2190 PARKWAY LAKE DRIVE BIRMINGHAM, AL</b> <b>35244</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2007.01.12 US 880278 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2009.11.11</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2012.06.27</b> <b>185/2012</b>	(72) Inventor(es): <b>POORAN CHAND</b> <b>US</b> <b>YARLAGADDA S. BABU</b> <b>US</b> <b>V. SATISH KUMAR</b> <b>US</b> <b>PRAVIN L. KOTIAN</b> <b>US</b> <b>MINWAN WU</b> <b>US</b>
	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS ANTI-VIRAIS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO DISPONIBILIZA COMPOSTOS DE FÓRMULA (I), COMO AQUI DESCRITO, ASSIM COMO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS COMPOSTOS, E PROCESSOS SINTÉTICOS E INTERMEDIÁRIOS QUE SÃO ÚTEIS PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS. OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) SÃO ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-VIRAIS E/OU COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS.

## **Resumo**

### **"Análogos de nucleósidos anti-virais"**

A invenção disponibiliza compostos de Fórmula (I), como aqui descrito, assim como composições farmacêuticas compreendendo os compostos, e processos sintéticos e intermediários que são úteis para a preparação dos compostos. Os compostos de Fórmula (I) são úteis como agentes anti-virais e/ou como agentes anticancerígenos.

## Descrição

### "Análogos de nucleósidos anti-virais"

#### Antecedentes da Invenção

Doenças virais são uma causa importante de morte e de perdas económicas no mundo.

A família Flaviviridae de vírus consiste em três géneros: flavivirus (incluindo dengue, Nilo Ocidental, e vírus da febre amarela), vírus da hepatite (HCV), e vírus da peste (incluindo o vírus da diarreia viral de bovino, BVDV). Os estados da doença e condições provocadas pelos membros desta família incluem a febre amarela, dengue, encefalite japonesa, encefalite de St. Louis, hepatite B e C, doença do Nilo Ocidental, e SIDA. Actualmente, infecções devido ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) são responsáveis pelo maior número de mortes relacionadas com vírus em todo o mundo. Apesar de existirem alguns fármacos úteis para tratar HIV, existem apenas alguns fármacos úteis para tratar HBV, e nenhum fármaco que seja de grande utilidade para tratar HCV.

A ribavirina (1- $\beta$ -D-ribofuranosilo 1-1,2,4-triazole-3-carboxamida é um nucleósido sintético não indutor de interferon anti-viral de largo espectro. A ribavirina é estruturalmente semelhante à guanosina, e possui actividade *in vitro* contra vários vírus de ADN e ARN incluindo Flaviviridae (Davis. Gastroenterology 118: S104-114, 2000). A ribavirina reduz os níveis no soro da amino transferase para os níveis normais em 40% dos doentes, mas não baixa os níveis do soro de ARN-HCV. (Davis. Gastroenterology 118: S104-114, 2000). Assim, a

ribavirina isoladamente não é eficaz para reduzir os níveis de ARN virais. Adicionalmente, a ribavirina possui uma toxicidade significativa e é conhecida por induzir anemia.

Os interferões (IFNs) são compostos que têm estado disponíveis comercialmente para o tratamento da hepatite crónica há praticamente uma década. Os IFNs são glicoproteínas produzidas por células imunitárias em resposta a uma infecção viral. IFNs inibem a replicação viral de muitos vírus, incluindo HCV. Quando utilizado como tratamento único para infecção com hepatite C, IFN suprime o HCV-ARN do soro para níveis não detectáveis. Adicionalmente, o IFN normaliza os níveis de amino transferase do soro. Infelizmente, os efeitos de IFN são temporários e uma resposta sustentada ocorre apenas em 8%-9% dos doentes infectados cronicamente com HCV (Davis. Gastroenterology 118:S104-S114,2000).

O HCV é um vírus de ARN de cadeia positiva ss com uma ARN polimerase bem caracterizada dependente do ARN (RdRp) e uma progressão da doença bem caracterizada. Estima-se que o HCV tenha infectado 170 milhões de pessoas em todo o mundo conduzindo a uma grande crise de saúde como resultado da doença. De facto, durante os próximos anos o número de mortes relacionadas com a doença do fígado e carcinoma hepatocelular por HCV pode ultrapassar aquelas provocadas pela SIDA. O Egipto é o país mais fortemente atingido do mundo em que se estima que 23% da população transporta o vírus; enquanto nos EUA a prevalência de infecções crónicas foi recentemente determinada como sendo de cerca de 1,87% (2,7 milhões de pessoas). As infecções por HCV tornam-se crónicas em cerca de 50% dos casos. Destas 20% desenvolvem cirrose do

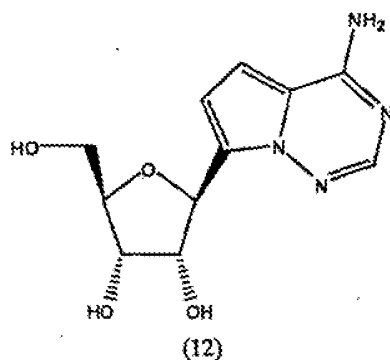
fígado que pode conduzir a falha do fígado, incluindo carcinoma hepatocelular.

A região NS5B do HCV codifica para um RdRp de 65 kDa que se pensa ser responsável pela replicação genómica viral. RdRps funcionam como uma subunidade catalítica da replicase viral necessária para a replicação de todos os vírus de cadeia positiva. A proteína NS5B foi bem caracterizada e foi demonstrado possuir o motivo GDD conservado de RdRps e têm sido reportados em sistemas de ensaios *in vitro*. Estudos de localização celular revelaram que o NS5B se encontra associado à membrana no retículo endoplasmático tal como NS5A, sugerindo que aquelas duas proteínas podem permanecer associadas uma com a outra após processamento proteolítico. Evidência adicional sugere que NS3, NS4A e NS5B interagem umas com as outras para formar um complexo que funciona como parte da maquinaria de replicação de HCV.

A estrutura cristalina de raios-X da apoenzima NS5B foi determinada e três publicações muito recentes descrevem a forma pouco habitual da molécula. Esta forma única de uma polimerase, assemelhando-se a uma esfera plana é atribuída a interacções extensivas entre os subdomínios dos dedos e do polegar de modo que o centro activo encontra-se completamente rodeado, formando uma cavidade de 15 Å de largura e 20 Å de profundidade. Estudos de modelação mostraram que a apoenzima NS5B pode acomodar um iniciador molde sem grande movimento dos subdomínios, sugerindo que a estrutura é preservada durante a reacção de polimerização. Foi mostrado que os polipéptidos RdRp dos vários membros da família dos *Flaviviridae* e outras famílias virais são conservados (J. A. Bruenn, *Nucleic Acids Research*, Vol. 19, N° 2 p. 217, 1991).

Actualmente, não existem agentes terapêuticos seguros e eficazes no mercado que têm como alvo a HCV polimerase. Existe presentemente uma necessidade de agentes terapêuticos e processos terapêuticos que são úteis para tratar infecções virais, tais como HCV, HIV e HBV.

S. A. Patil et al. Tetrahedron Letters Vol. 35, 1994, páginas 5339-5342 revela que o composto de fórmula (12)



é útil no tratamento do cancro

Nishimura N. et al.: "Synthesis of pyrrolo [2, 1-f][1,2,4]triazina C -nucleósides. Isosteres of sangivamycin, tubercidin, and toyocamycin", Carbohydrate Research, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdão, NL, vol. 331, nº 1,9 Março 2001 (2001-03-09), páginas 77-82, XP004317149, ISSN:0008-6215 descreve) revela C nucleósidos de pirrois [2,1-f][1,2,4]triazina (compostos 7-9) para serem utilizados contra virus de ADN e ARN (página 77).

### Sumário da Invenção

A presente invenção disponibiliza compostos que são inibidores de ARN e ADN polimerase (por ex. polimerases

da hepatite B, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana, Polio, Coxsackie A e B, Rhino, Echo, varíola, Ebola, e vírus do Nilo Ocidental) e são úteis para tratar HCV, assim como outras infecções virais (por ex. infecções flavivirais).

Neste contexto, a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I como descrito abaixo, ou um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para ser utilizado para tratar uma infecção viral num animal (por ex. um ser humano).

## **Descrição Detalhada da Invenção**

### Definições

O termo "sal farmaceuticamente aceitável", quando aqui utilizado refere-se a um composto do presente documento derivado de bases farmaceuticamente aceitáveis, ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos de ácidos adequados incluem, mas não se encontram limitados aos ácidos clorídricos, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, p-tolueno sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, trifluoroacético e benzenossulfónico. Sais derivados de bases adequadas incluem, mas não se encontram limitados a bases tais como sódio e amónia.

Os termos "tratar" "tratando" e "tratamento", quando aqui utilizados incluem a administração de um composto antes do início dos sintomas clínicos do estado/condição de uma doença de modo a evitar qualquer sintoma, assim como a administração de um composto após o início dos

sintomas clínicos do estado/condição de uma doença de modo a reduzir ou eliminar qualquer sintoma, aspecto ou característica do estado/condição da doença. Um tal tratamento necessita absolutamente de ser útil.

O termo "animal", quando aqui utilizado diz respeito a qualquer animal, incluindo mamíferos, tais como, mas não limitados a ratinhos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, porcos, gado, ovelhas, cavalos, e primatas. Numa concretização específica da invenção o animal é um ser humano.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", no que diz respeito ao tratamento do estado/condição de uma doença diz respeito a uma quantidade de um composto isoladamente ou contido numa composição farmacêutica que é capaz de possuir qualquer efeito detectável, positivo em qualquer sintoma, aspecto, ou características do estado/condição de uma doença, quando administrado numa dose única ou em doses múltiplas. Tal efeito não necessita de ser absolutamente benéfico.

O termo "alquilo", quando aqui utilizado diz respeito a grupos alquilo que possuem 1 a 6 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo e semelhantes. Numa concretização específica, os grupos alquilo possuem 1 a 4 átomos de carbono e são referidos como alquilo inferior.

O termo "alquilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito a um grupo alquilo possuindo 1 a 3 substituintes, sendo os ditos substituintes selecionados a partir do grupo constituído por alcóxi, alcóxialquilo, tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)sililo, substituído com alcóxido, acilo, acilamino, acilóxi, oxiacilo, amino, aminosubstituído, aminoacilo, arilo, arilo substituído, arilóxi, arilóxi



substituído, ciano, halogéneo, hidróxilo, nitro,  $N_3$ , carbóxilo, ésteres carboxílicos, tiol, tioalquilo, tioalquilo substituído, tioarilo, tioarilo substituído, tioheteroarilo, tioheteroarilo substituído, tiocicloalquilo, tiocicloalquilo substituído, tioheterocíclico, tioheterocíclico substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído. Numa concretização específica da invenção, o termo "alquilo substituído" diz respeito a um grupo alquilo substituído com 1 a 3 substituintes, sendo os ditos substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste em alcóxido, alcóxialquilo, tri(alquil $C_1-C_4$ )sililo, acilo, acilamino, acilóxi, oxiacilo, amino, aminoacilo, arilo, arilóxi, ciano halogéneo, hidróxilo, nitro,  $N_3$ , carbóxilo, ésteres carbóxilo, tiol, tioalquilo, tioarilo, tioheteroarilo, tiocicloalquilo, tioheterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo, e heterocíclico.

Os termos "alquenilo" ou "alceno", quando aqui utilizados dizem respeito a um grupo alquenilo possuindo 2 a 10 átomos de carbono e possuindo pelo menos um local de insaturação de alquenilo. Tais grupos são exemplificados por vinil(eteno-1-il), alilo, but-3-en-1-il, e análogos.

O termo "alquenilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito a grupos alquenilo possuindo 1 a 3 substituintes, sendo os ditos substituintes seleccionados a partir daqueles descritos acima para um alquilo substituído.

O termo "alquinilo" ou "alcino", quando aqui utilizado diz respeito a um grupo alquinilo possuindo 2-10 átomos de carbono e possuindo pelo menos um local de

insaturação alquinilo. Tais grupos são exemplificados por, mas não se encontram limitados a etin-1-il, propin-1-il, propin-2-il), 1-metilprop-2-in-1-ilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, butin-3-ilo, e semelhantes.

O termo "alquinilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito a grupos alquinilo possuindo 1 a 3 substituintes, sendo os ditos substituintes selecionados a partir daqueles descritos acima para um alquilo substituído.

O termo "alcóxi" diz respeito ao grupo alquilo-O-,

O termo "alcóxi substituído", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo alquilo substituído -O-,

O termo "acilo" quando aqui utilizado diz respeito aos grupos alquilo-C(O)-, alquenilo-C(O)-, alquinilo-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, arilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, e heterocíclico-C(O).

O termo "acilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito aos grupos alquilo substituído-C(O)-, alquenilo substituído-C(O)-, alquinilo substituído-C(O)-, cicloalquilo substituído-C(O)-, arilo substituído-C(O)-, heteroarilo substituído-C(O), e e heterocíclico substituído-C(O)-.

O termo "acilamino", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo  $-C(O)NZ_1Z_2$  em que cada  $Z_1$  e  $Z_2$  são selecionados independentemente a partir do grupo selecionado constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, e alquinilo substituído, e os substituintes descritos acima na definição de alquilo substituído.

O termo "acilóxi", quando aqui utilizado diz respeito aos grupos alquilo-C(O)O-, alquilo substituído-C(O)O-, alquenilo-C(O)O-, alquenilo substituído-C(O)O-, alquinilo-C(O)O-, alquinilo substituído-C(O)O-, arilo-

C(O)O-, arilo substituído-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo substituído-C(O)O-, heteroarilo-C(O)O-, heteroarilo substituído-C(O)O-, heterocíclico -C(O)O-, heterocíclico substituído-C(O)O-.

O termo "oxiacilo", quando aqui utilizado diz respeito aos grupos alquilo-OC(O)-, alquilo substituído-OC(O)-, alquenilo-OC(O)-, alquenilo substituído-OC(O)-, alquinilo-OC(O)-, alquinilo substituído-OC(O)-, arilo-OC(O)-, arilo substituído-OC(O)-, cicloalquilo-OC(O)-, cicloalquilo substituído-OC(O)-, heteroarilo-OC(O)-, heteroarilo substituído-OC(O)-, heterocíclico -OC(O)-, heterocíclico substituído-OC(O)-.

O termo "amino", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -NH<sub>2</sub>.

O termo "amino substituído", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> em que Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub> são descritos na definição acima de acilamino, desde que Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub> não sejam ambos hidrogénio.

O termo "aminoacilo", quando aqui utilizado diz respeito aos grupos -NZ<sub>3</sub>C(O)alquilo, -NZ<sub>3</sub>C(O) alquilo substituído, -NZ<sub>3</sub>C(O)cicloalquilo, -NZ<sub>3</sub>C(O)cicloalquilo substituído, -NZ<sub>3</sub>C(O)alquenilo, -NZ<sub>3</sub>C(O)alquenilo substituído, -NZ<sub>3</sub>C(O)alquinilo, -NZ<sub>3</sub>C(O)alquinilo substituído, -NZ<sub>3</sub>C(O)arilo, -NZ<sub>3</sub>C(O) arilo substituído, -NZ<sub>3</sub>C(O)heteroarilo, -NZ<sub>3</sub>C(O)heteroarilo substituído, -NZ<sub>3</sub>C(O)heterocíclico, e -NZ<sub>3</sub>C(O) heterocíclico substituído, em que Z<sub>3</sub> é hidrogénio ou alquilo.

O termo "arilo", quando aqui utilizado diz respeito a um grupo cíclico monovalente aromático de 6 a 14 átomos de carbono possuindo um anel único (por ex. fenilo), ou anéis condensados múltiplos (por ex., naftilo ou antrilo), cujos anéis aromáticos podem ser, ou não ser

aromáticos. Exemplos de arilos incluem, mas não se encontram limitados a fenilo e naftilo.

O termo "arilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito a grupos arilo que se encontram substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo e alquinilo substituído e aqueles substituintes descritos acima na definição de alquilo substituído.

O termo "arilóxi", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo arilo-O\_ que inclui a título de exemplo, mas não limitativo, fenóxi, naftóxi, e semelhantes.

O termo "arilóxi substituído", quando aqui utilizado diz respeito a grupos arilo-O- substituídos.

O termo "carbóxilo", quando aqui utilizado diz respeito a -COOH ou os seus sais.

O termo "ésteres carbóxilo", quando aqui utilizados diz respeito aos grupos-C(O)Oalquilo, -C(O)O alquilo substituído, -C(O)O-arilo, e -C(O)O-arilo substituído.

O termo "cicloalquilo", quando aqui utilizado diz respeito a sistemas de hidrocarbonetos cíclicos saturados, ou insaturados, tais como aqueles que contêm 1 a 3 anéis e de 3 a 7 átomos de carbono por anel. Exemplos de grupos incluem, mas não se encontram limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, e adamantilo.

O termo "cicloalquilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito a um cicloalquilo possuindo 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo constituído por oxo(=O), tioxo (=S), alquilo, alquilo substituído e aqueles substituintes descritos na definição de alquilo substituído.

O termo "cicloalcóxi", quando aqui utilizado diz respeito a grupos -O-cicloalquilo.

O termo "cicloalcóxi substituído", quando aqui utilizado diz respeito a grupos cicloalquilo -O-substituídos.

O termo "formilo", quando aqui utilizado diz respeito a HC(O)-.

O termo "halogéneo", quando aqui utilizado diz respeito a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "heteroarilo", quando aqui utilizado diz respeito a um grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir do grupo constituído por oxigénio, azoto, enxofre no anel. Os heteroátomos enxofre e azoto podem-se também encontrar presentes nas suas formas oxidadas. Tais grupos heteroarilo podem possuir um único anel (por ex., piridilo ou furilo) ou anéis múltiplos condensados (por ex. indolizínilo ou benzotienilo), em que os anéis condensados podem ser ou não ser aromáticos e/ou conterem um heteroátomo. Exemplos de grupos heteroarilo incluem, mas não se encontram limitados a, heteroarilos incluindo piridilo, pirrolilo, tienilo, indolilo, tiofenilo, e furilo.

O termo "heteroarilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito a grupos heteroarilo que se encontram substituídos com 1 a 3 substituintes seleccionados a partir do mesmo grupo de substituintes definidos para arilo substituído.

O termo "heteroarilóxi", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -O-heteroarilo.

O termo "heteroarilóxi substituído", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo heteroarilo-O-substituído.

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" ou "heterocicloalquilo" diz respeito a um grupo saturado ou insaturado (mas não heteroarilo) possuindo um único anel ou múltiplos anéis condensados de 1 a 10 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir do grupo constituído por azoto, oxigénio, enxofre no anel no anel em que em sistemas cíclicos condensados um ou vários anéis podem ser cicloalquilo, arilo ou heteroarilo desde o local de ligação seja através do anel heterocíclico. Os heteroátomos enxofre e azoto podem também encontrar-se presentes nas suas formas oxidadas.

O termo "heterociclo substituído" ou "heterocíclico substituído" ou heterocicloalquil substituído" diz respeito a grupos heterocíclicos que se encontram substituídos com 1 a 3 substituintes iguais de acordo com o definido para arilo substituído.

Exemplos de heterociclos e heteroarilos incluem, mas não se encontram limitados a azetidina, pirrole, imidazole, pirazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindole, indole, dihidroindole, indazole, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazole, carbolina, fenentridina, acridina, fenantrolina, isotiazole, fenazina, isoxazole, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetraisoquinolina, 4,5,6,7-tetraidrobenzo[b] tiofeno, tiazole, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (também referido como tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranilo, e semelhantes.

O termo "heterocicliloxi", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -O-heterocíclico.

O termo "heterociclicilóxi substituído", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo heterocíclico-O-substituído.

O termo "fosfato", quando aqui utilizado diz respeito aos grupos  $\text{OP(O)(OH)}_2$  (monofosfato ou fosfo),  $-\text{OP(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$  (difosfato ou difosfo) e  $-\text{OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$  (trifosfato ou trifosfo), ou seus sais incluindo os seus sais parciais. Entende-se que o oxigénio inicial do mono-, di-, e trifosfato pode incluir o átomo de oxigénio de um açúcar.

O termo "ésteres fosfatos", quando aqui utilizado diz respeito aos grupos mono-, di e trifosfato descritos acima em que um ou vários dos grupos hidróxilo são substituídos por um grupo alcóxido.

O termo "fosfonato" diz respeito aos grupos  $-\text{OP(O)(Z}_4\text{)(OH)}$  ou  $-\text{OP(O)(Z}_4\text{)(OZ}_4\text{)}$  ou os seus sais incluindo os seus sais parciais, em que cada  $\text{Z}_4$  é selecionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, ácido carboxílico, e éster carboxílico. Entende-se que o oxigénio inicial do fosfonato pode incluir o oxigénio de um açúcar.

O termo "tiol", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo  $-\text{SH}$ .

O termo "tioalquilo" ou "alquiltioéter" ou "tioalcóxi" diz respeito ao grupo S-alquilo.

O termo "tioalquilo substituído" ou "alquiltioéter substituído" ou "tioalcóxi substituído" diz respeito ao grupo  $-\text{S-alquilo}$  substituído.

O termo "tiocicloalquilo", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo  $-\text{S-cicloalquilo}$ .

O termo "tiocicloalquilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo cicloalquilo-S-substituído.

O termo "tioarilo", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -S-arilo.

O termo "tioarilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -S-arilo substituído.

O termo "tioheteroarilo", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -S-heteroarilo.

O termo "tioheteroarilo substituído", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -S-heteroarilo substituído.

O termo "tioheterocíclico", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -S-heterocíclico.

O termo "tioheterocíclico substituído", quando aqui utilizado diz respeito ao grupo -S-heterocíclico substituído.

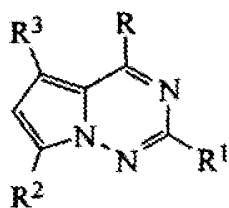
O termo "cadeia lateral do aminoácido" diz respeito ao substituinte  $Z_7$  de  $\alpha$ -aminoácidos de fórmula  $Z_6\text{NHCH}(Z_7)\text{COOH}$ , em que  $Z_7$  é selecionado a partir do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído e arilo e  $Z_6$  é hidrogénio ou conjuntamente com  $Z_7$  e os átomos de azoto e carbono a eles ligados respectivamente formam um anel heterocíclico. Numa concretização, a cadeia lateral do  $\alpha$ -aminoácido é a cadeia lateral de um dos 20 aminoácidos L de ocorrência natural.

Os açúcares aqui descritos podem estar na configuração D ou L.

#### Compostos de Fórmula I

Os compostos da invenção incluem compostos de fórmula I:





(I)

em que

R é  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_aR_b$ ,  $NR_aNR_bR_c$ , alquilo, alquilo substituído, alquênilo, alquênilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, arilo, arilo substituído,  $(CH_2)_n-CH(NHR_a)CO_2R_b$ ,  $(CH_2)_n-S$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S$ -arilo, Cl, F, Br, I, CN,  $COOR_a$ ,  $CONR_aR_b$ ,  $NHC(=NR_a)NHR_b$ ,  $NR_aOR_b$ ,  $NR_aNO$ ,  $NHCONHR_a$ ,  $NR_aN=NR_b$ ,  $NR_aN=CHR_b$ ,  $NR_aC(O)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(S)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(O)OR_b$ ,  $CH=N-OR_a$ ,  $NR_aC(=NH)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(O)NR_bNR_cR_d$ ,  $=C(O)R_a$ ,  $OC(O)-OR_a$ ,  $ONH-C(O)O$ -alquilo,  $ONHC(O)O$ -arilo;  $ONR_aR_b$ ,  $SNR_aR_b$ ,  $S-ONR_aR_b$ , CHO,  $C(=S)NR_aR_b$ , nitro,  $CH(NR_a)OR_b$ , ou  $SO_2NR_aR_b$ ; e  $R^3$  é H, CN,  $NO_2$ , alquilo, alquilo substituído, alquênilo, alquênilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído,  $CH=CF_2$ ,  $CH(=NR_a)OR_b$ , CHO,  $CH=CH-OCH_3$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHCSNH_2$ ,  $CONR_aR_b$ ,  $CSNR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ , alcóxi,  $NH_2$ , alquilamino, dialquilamino, halogéneo, (1,3-oxazol-2-il), (1,3-oxazol-5-il), (1,3-tiazol-2-il), (imidazol-2-il), (2-oxo[1,3]ditiol-4-il), furan-2-il), (2H[1,2,3]triazol-4-il),  $C(=NH)NHOH$ ,  $C(=NOH)NH_2$ , acilo, acilo substituído,  $OR_a$ ,  $C(=NR_a)R_b$ ,  $CH=NNR_aR_b$ ,  $CH=NOR_a$ ,  $CH(OR_a)_2$ ,  $B(OR_a)_2$ ,  $C\equiv C-C(=O)NR_aR_b$ ,  $(CH_2)_n-S$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S$ -arilo,  $(CH_2)_n-S-(O)$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S(O)$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S(O)$ -arilo,  $(CH_2)_n-S(O_2)$ -arilo,  $(CH_2)_n-SO_2-NR_aR_b$ , ou  $(CH_2)_n-OR_a$ ; ou R e  $R^3$  conjuntamente com os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, ou heteroarilo substituído;

$n$  é 0-5;

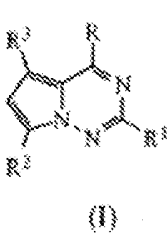
$R^1$  é H,  $NR_aR_b$ , Cl, F,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NHCO R_a$ ,  $NHSO_2R_a$ ,  $NHCONHR_a$ , CN, alquilo, arilo,  $ONR_aR_b$ , ou  $NR_aC(O)OR_b$ ;

$R^2$  é um grupo açúcar nucleósido;

$R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ , e  $R_d$  são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilo substituído, acilo, acilo substituído, alquilo- $SO_2$ , amino, amino substituído, e NO; ou  $R_a$  e  $R_b$  conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; ou  $R_b$  e  $R_c$  conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; e

$R_c$ , e  $R_d$  são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, e heteroarilo substituído; ou  $R_c$  e  $R_d$  conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados podem formar um anel heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, ou heteroarilo substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa concretização da invenção os compostos da invenção incluem compostos de Fórmula I:



em que:

R é  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_aR_b$ ,  $NR_aR_bR_c$ , alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, arilo, arilo substituído,  $(CH_2)_n-CH(NHR_a)CO_2R_b$ ,  $(CH_2)_n-S$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S$ -arilo, Cl, F, Br, I, CN,  $COOR_a$ ,  $CONR_aR_b$ ,  $NHC(=NR_a)NHR_b$ ,  $NR_aOR_b$ ,  $NR_aNO$ ,  $NHCONHR_a$ ,  $NR_aN=NR_b$ ,  $NR_aN=CHR_b$ ,  $NR_aC(O)-NR_bR_c$ ,  $NR_aC(S)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(O)-OR_b$ ,  $CH=N-OR_a$ ,  $NR_aC(=NH)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(O)NR_bNR_cR_d$ ,  $O-C(O)R_a$ ,  $OC(O)-OR_a$ ,  $ONH-C(O)O$ -alquilo,  $ONHC(O)O$ -arilo;  $ONR_aR_b$ ,  $SNR_aR_b$ ,  $S-ONR_aR_b$ , CHO,  $C(=S)NR_aR_b$ , nitro,  $CH(NR_a)OP_b$ , ou  $SO_2NR_aR_b$ ; e  $R^3$  é H, CN,  $NO_2$ , alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído,  $CH=CF_2$ ,  $CH(=NR_a)OR_b$ , CHO,  $CH=CH-OCH_3$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHCSNH_2$ ,  $CONR_aR_b$ ,  $CSNR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ , alcóxi,  $NH_2$ , alquilamino, dialquilamino, halogéneo, (1,3-oxazol-2-il), (1,3-oxazol-5-il), (1,3-tiazol-2-il), (imidazol-2-il), (2-oxo[1,3]ditiol-4-il), (furan-2-il), (2H[1,2,3]triazol-4-il),  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)NHOH$ ,  $C(=NOH)NH_2$ , acilo, acilo substituído,  $OR_a$ ,  $C(=NR_a)R_b$ ,  $CH=NNR_aR_b$ ,  $CH=NOR_a$ ,  $CH(OR_a)_2$ ,  $B(OR_a)_2$ ,  $C\equiv C-C(=O)NR_aR_b$ , ou  $N(=NHNH_2)NHNH_2$ ; ou R e  $R^3$  conjuntamente com os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, ou heteroarilo substituído;

n é 0-5;

$R^1$  é H,  $NR_aR_b$ , Cl, F,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NHCOR_a$ ,  $NHSO_2R_a$ ,  $NHCONHR_a$ , CN, alquilo, arilo,  $ONR_aR_b$ , ou  $NR_aC(O)OR_b$ ;

$R^2$  é um grupo açúcar nucleósido;

$R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ , e  $R_d$  são seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, heterocíclico,

arilo, arilo substituído, acilo, acilo substituído, alquilo-SO<sub>2</sub>, amino, amino substituído, e NO; ou R<sub>a</sub> e R<sub>b</sub> conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; ou R<sub>b</sub> e R<sub>c</sub> conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; e

R<sub>c</sub>, e R<sub>d</sub> são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, e heteroarilo substituído; ou R<sub>c</sub> e R<sub>d</sub> conjuntamente com o átomo de N ao qual estão ligados podem formar um anel heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, ou heteroarilo substituído; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa concretização da invenção a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I de acordo com o descrito acima, em que R é OR<sub>a</sub>, Cl, SR<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, ou NR<sub>a</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I de acordo com o descrito acima, em que R é NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; R<sub>a</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilo substituído, acilo, acilo substituído, SO<sub>2</sub>-alquilo e NO; R<sub>b</sub> é seleccionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilo substituído, acilo, acilo substituído, SO<sub>2</sub>-alquilo e NO; ou R<sub>a</sub> e R<sub>b</sub> conjuntamente

com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino.

Numa concretização da invenção a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I de acordo com o descrito acima, em que R é  $\text{NR}_a\text{NR}_b\text{R}_c$ , alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, arilo, arilo substituído  $(\text{CH}_2)_n\text{-CH}(\text{NHR}_a)\text{CO}_2\text{R}_b$ , Cl, F, Br, I, CN,  $\text{COOR}_a$ ,  $\text{CONR}_a\text{R}_b$ ,  $\text{NHC}(=\text{NR}_a)\text{NHR}_b$ ,  $\text{NR}_a\text{OR}_b$ ,  $\text{NR}_a\text{NO}$ ,  $\text{NHCONHR}_a$ ,  $\text{NR}_a\text{N}=\text{NR}_b$ ,  $\text{NR}_a\text{N}=\text{CHR}_b$ ,  $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})-\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_a\text{C}(\text{S})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $\text{CH}=\text{N}-\text{OR}_a$ ,  $\text{NR}_a\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{NR}_c\text{R}_d$ ,  $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(\text{O})-\text{OR}_a$ ,  $\text{ONH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo}$ ,  $\text{ONHC}(\text{O})\text{O}-\text{arilo}$ ,  $\text{ONR}_a\text{R}_b$ ,  $\text{SNR}_a\text{R}_b$ ,  $\text{S}-\text{ONR}_a\text{R}_b$ ,  $\text{S}-\text{ONR}_a\text{R}_b$ , ou  $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ .

Numa concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I de acordo com o descrito acima, em que  $\text{R}^1$  é H, ou  $\text{NR}_a\text{R}_b$ ; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa concretização a invenção disponibiliza um composto de fórmula I como descrito acima, em que  $\text{R}^2$  é um grupo açúcar nucleósido do Grupo A, B, C, D, E; ou F aqui descrito abaixo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I de acordo com o acima descrito, em que  $\text{R}^2$  é ribose, 2-metilribose, 2-desoxiribose; 2-desoxi-2-fluororibose; arabinose; 2-desoxi-2-fluoroarabinose; 2,3-didesoxiribose; 2,3-didesóxi-2-fluoroarabinose; 2,3-didesoxi-3-fluororibose; 2,3-didesóxi-2,3-didehidroribose; 2,3-didesoxi-3-azidoribose; 2,3-didesóxi-3-tiaribose; ou 2,3-didesóxi-3-oxaribose; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I de acordo com o acima descrito, em que  $R^2$  é tioribose, 2-desoxitioribose; 2-desoxi-2-fluorotioribose; tioarabinose; 2-desoxi-2-fluorotioarabinose; 2,3-didesoxitioribose; 2,3-didesóxi-2-fluorotioarabinose; 2,3-didesoxi-3-fluorotioribose; 2,3-didesóxi-2,3-didehidrotioribose; ou 2,3-didesoxi-3-azidotioribose; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de fórmula I de acordo com o acima descrito, em que  $R^2$  é 4-hidróximetilciclopent-2-eno; 2,3-dihidróxi-4-hidróximetilciclopent-4-eno; 3-hidróxi-4-hidróximetilciclopentano; 2-hidróxi-4-hidróximetilciclopenteno; 2-fluoro-3-hidróxi-4-hidróximetilciclopentano; 2,3-dihidróxi-4-hidróximetil-5-metileneciclopentano; 4-hidróximetilciclopentano, 2,3-dihidróxi-4-hidróximetilciclopentano; ou 2,3-dihidróximetilciclobutano; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I como descrito acima, em que  $R^2$  é 4-hidróximetilpirrolidina; 2,3-dihidróxi-4-hidróximetilpirrolidina; 2/3-hidróxi-4-hidróximetilpirrolidina; 2-fluoro-3-hidróxi-4-hidróximetilpirrolidina; ou 3-fluoro-2-hidróxi-4-hidróximetilpirrolidina; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I de acordo com o acima descrito, em que  $R^3$  é CN, NO<sub>2</sub>, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, CH=CF<sub>2</sub>, CH(=NR<sub>a</sub>)OR<sub>b</sub>, CHO, CH=CH-OCH<sub>3</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, NHCSNH<sub>2</sub>,

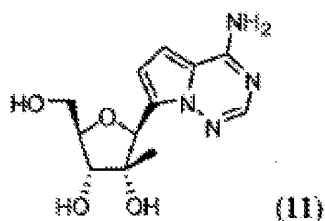
CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CSNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, alcóxi, NH<sub>2</sub>, alquilamino, dialquilamino, halogéneo, (1,3-oxazol-2-il), (1,3-oxazol-5-il), (1,3-tiazol-2-il), (imidazol-2-il), (2-oxo[1,3]ditiol-4-il), (furan-2-il), (2H[1,2,3]triazol-4-il), C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH, C(=NOH)NH<sub>2</sub>, acilo, acilo substituído, OR<sub>a</sub>, C(=NR<sub>a</sub>)R<sub>b</sub>, CH=NNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CH=NOR<sub>a</sub>, CH(OR<sub>a</sub>)<sub>2</sub>, B(OR<sub>a</sub>)<sub>2</sub>, C≡C-C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-alquil, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-arilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(O)-alquil, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)-arilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O<sub>2</sub>)-alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O<sub>2</sub>)-arilo, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>a</sub>.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de fórmula I de acordo com o acima descrito, em que R<sup>3</sup> é CN, alquilo substituído, alquenilo, CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, halogéneo, ou C(=NH)NH<sub>2</sub>.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de fórmula I como descrito acima, em que R<sup>3</sup> é CN, hidróximetil, 1,2-dihidróxietyl, vinil, aminocarbonil, metóxicarbonil, carbóxi, fluoro, bromo, ou C(=NH)NH<sub>2</sub>.

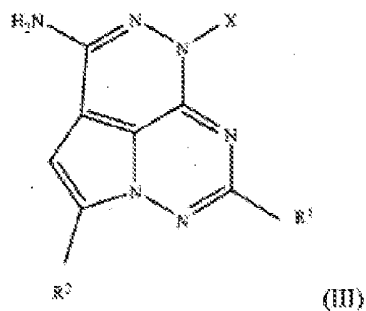
Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I de acordo com o acima descrito, em que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, e R<sub>d</sub> são seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, alquilo, e alquilo substituído; ou R<sub>a</sub> e R<sub>b</sub> conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; ou R<sub>b</sub> e R<sub>c</sub> conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I, que é um composto de fórmula seguinte (11);



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa outra concretização a invenção disponibiliza um composto de Fórmula I, que é um composto da fórmula seguinte (III);



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; em que X é H ou alquilo.

Numa concretização da invenção, "halogéneo" é Br, Cl, ou F.

### Grupos de Açúcares Nucleósidos

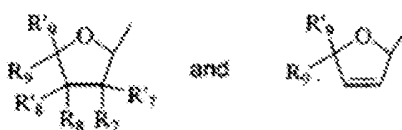
O termo "grupo de açúcar nucleósido", quando aqui utilizado inclui grupos cíclicos e acíclicos que podem ser incluídos como uma porção de açúcar de um análogo de nucleósido de Fórmula I. São conhecidos muitos exemplos de tais grupos no campo da química dos nucleósidos (ver por exemplo Antiviral Drugs by John S. Driscoll (2002) publicado por Ashgate Publishing Ltd.).



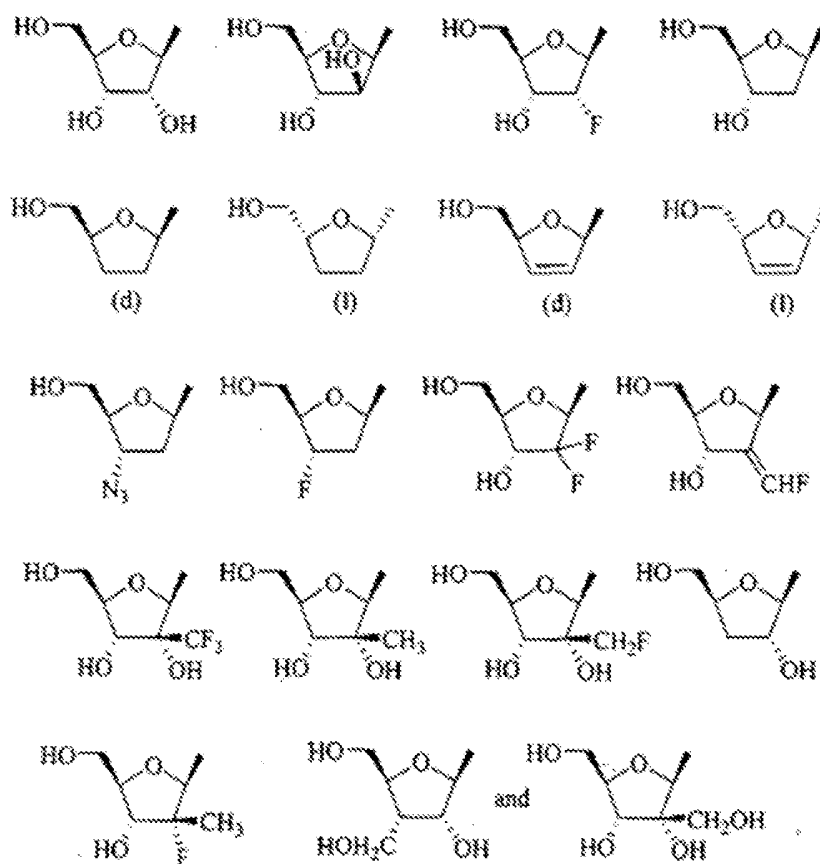
O termo açúcar nucleósido inclui compostos tetrahidrofuranilo e dihidrofuranilo substituídos e não substituídos incluindo aqueles apresentados no grupo (A) abaixo, compostos tetrahidrotiofenilo e dihidrotiofenilo substituídos e não substituídos incluindo aqueles apresentados no grupo (B) abaixo, compostos alquilo substituído e não substituído incluindo aqueles apresentados no grupo (C) abaixo, compostos cicloalquilo e cicloalquenilo substituídos e não substituídos incluindo aqueles apresentados no grupo (D) abaixo, compostos dihidropirrolidinilo e tetrahidropirrolidinilo substituído e não substituído apresentados no grupo (E) abaixo, e dioxolanos substituídos e não substituídos, tioxolanos substituídos e não substituídos, e compostos ditiolano substituídos e não substituídos incluindo aqueles apresentados no grupo (F) abaixo.

#### Grupo A

Exemplos de compostos tetrahidro e dihidrofuranilo substituídos incluem aqueles compostos representados pelas estruturas gerais:

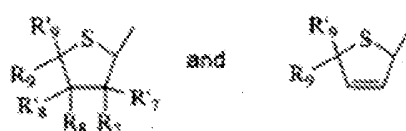


Exemplos específicos incluem, mas não se encontram limitados aos compostos seguintes:

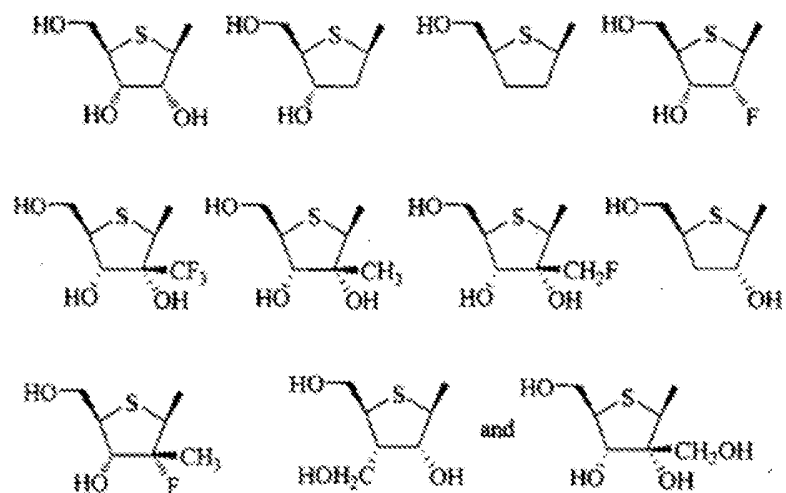


### Grupo B

Exemplos de compostos tetrahidrotiofenilo e dihidrotiofenilo substituídos incluem aqueles compostos representados pelas estruturas gerais:

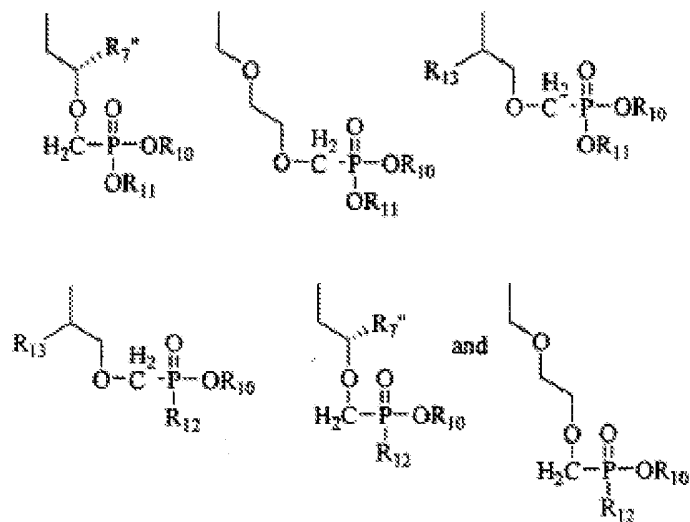


Exemplos específicos incluem, mas não se encontram limitados aos compostos seguintes:

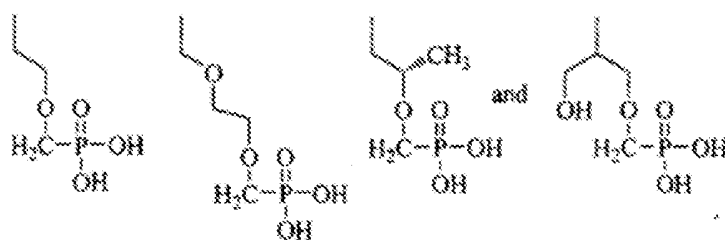


### Grupo C

Exemplos de compostos alquilo substituídos incluem aqueles compostos representados por:

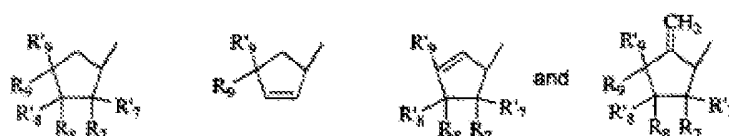


Exemplos específicos incluem, mas não se encontram limitados aos compostos seguintes:

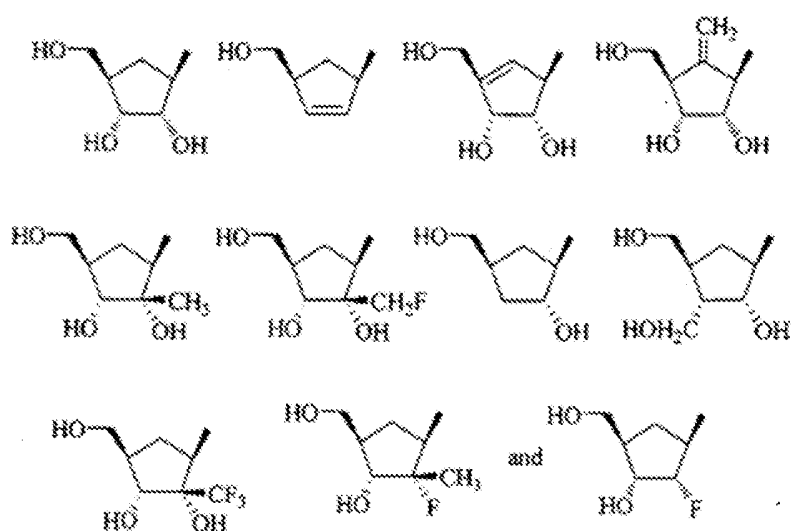


#### Grupo D

Exemplos de compostos cicloalquilo e cicloalquenilo substituídos incluem aqueles compostos representados pelas estruturas gerais:

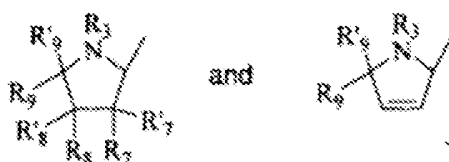


Exemplos específicos incluem, mas não se encontram limitados aos compostos seguintes:

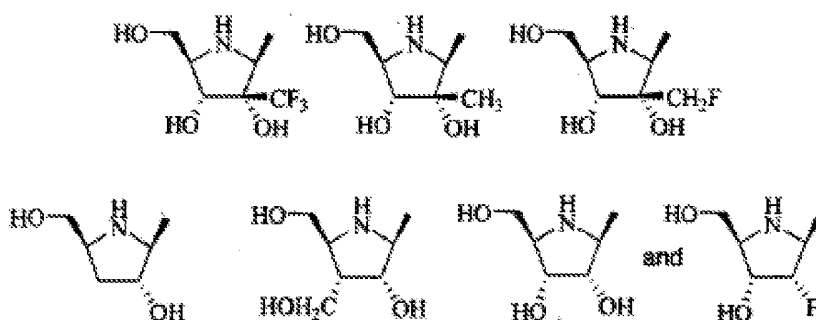


#### Grupo E

Exemplos de compostos dihidropirrolidinilo e tetrahidropirrolidinilo substituídos incluem aqueles compostos representados pelas estruturas gerais:

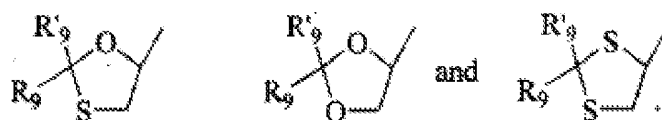


Exemplos específicos incluem, mas não se encontram limitados aos compostos seguintes:



#### Grupo F

Exemplos de compostos dioxolano, tioxolanos substituídos e ditiolano substituídos incluem aqueles compostos representados pelas estruturas gerais:



Exemplos específicos incluem, mas não se encontram limitados aos compostos seguintes:



Para as estruturas nos Grupos A-F, aplicam-se as seguintes definições:

$R_7$  é H,  $OR_{14}$ ,  $N_3$ ,  $NH_2$ , ou F; e  $R'_7$  é H, F, OH, O-alquilo, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, ou alquinilo substituído; ou  $R_7$  e  $R'_7$  conjuntamente podem ser  $=CH_2$ , CHF; em que ambos  $R_7$  e  $R'_7$  não são OH; e quando um de  $R_7$  e  $R'_7$  é  $NH_2$ , o outro não é OH; e quando um de  $R_7$  e  $R'_7$  é  $N_3$ , o outro não é OH;

$R_8$  é H,  $OR_{14}$ ,  $N_3$ ,  $NH_2$ , ou F; e  $R'_8$  é H, F, OH, O alquilo, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, ou alquinilo substituído; ou  $R_8$  e  $R'_8$  conjuntamente podem ser  $=CH_2$ ,  $=CHF$ ; em que ambos  $R_8$  e  $R'_8$  não são OH; e quando um dos  $R_8$  e  $R'_8$  é  $NH_2$ , o outro não é OH; e quando um de  $R_8$  e  $R'_8$  é  $N_3$ , o outro não é OH; ou  $R_7$  e  $R_8$  conjuntamente podem formar

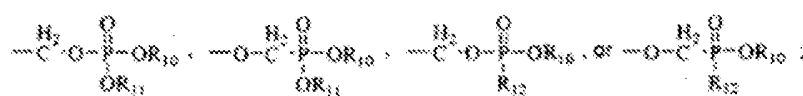


em que:  $R_{100}$  é alquilo  $C_{1-12}$  cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo ou heteroarilo; em que qualquer alquilo  $C_{1-12}$  e cicloalquilo  $C_{3-8}$  de  $R_{100}$  não se encontra substituído ou encontra-se substituído com 1-3 substituintes selecionados a partir de halogéneo, hidróxi, carbóxi, e alcóxi  $C_{1-4}$ ; e em que qualquer arilo ou heteroarilo de  $R_{100}$  não se encontra substituído ou encontra-se substituído com 1-5 substituintes selecionados independentemente a partir de  $R_{101}$ ;

cada  $R_{101}$  é independentemente halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcóxi  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, amino, fenilo, carbóxilo, trifluorometilo, trifluorometóxi, alquilamino  $C_{1-4}$ , di(alquil $C_{1-4}$ )amino, alcanoílo  $C_{1-4}$ , alcanoilóxi  $C_{1-4}$ , ou alquilóxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;

$R_9$  é H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , ou  $N_3$ ;

$R'_9$  é  $CH_2OR_{14}$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2SH$ ,  $CHFOH$ ,  $CF_2OH$ ,  $CH_2$ -difosfato,  $CH_2$ -trifosfato,



$R_{10}$  e  $R_{11}$  são cada um independentemente H, alquilo, arilo, arilo substituído, acilóxialquilo, ou  $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ;

$R_{12}$  é um resíduo de aminoácido N-ligado (por ex.  $-NH-CH(CH_3)CO_2$  alquilo ou  $-NH-CH(isopropil)-CO_2$  alquilo); e

$R_{14}$  é H;

$n$  é 2-5; e

$m$  é 10-20.

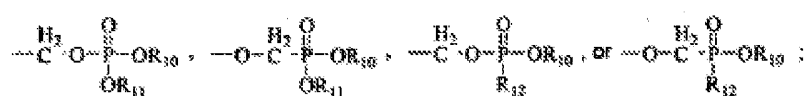
Numa concretização específica da invenção nas estruturas dos Grupos A-F:

$R_7$  é H,  $OR_{14}$ ,  $N_3$ ,  $NH_2$ , ou F; e  $R'_7$  é H, F, OH, O-alquilo, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, ou alquinilo substituído; ou  $R_7$  e  $R'_7$  conjuntamente podem ser  $=CH_2$ ,  $CHF$ ; em que ambos  $R_7$  e  $R'_7$  não são OH; e quando um de  $R_7$  e  $R'_7$  é  $NH_2$ , o outro não é OH; e quando um de  $R_7$  e  $R'_7$  é  $N_3$ , o outro não é OH;  $R''_7$  é alquilo ou alquilo substituído

$R_8$  é H,  $OR_{14}$ ,  $N_3$ ,  $NH_2$ , ou F; e  $R'_8$  é H, F, OH, O alquilo, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, ou alquinilo substituído; ou  $R_8$  e  $R'_8$  conjuntamente podem ser  $=CH_2$ ,  $=CHF$ ; em que ambos  $R_8$  e  $R'_8$  não são OH; e quando um dos  $R_8$  e  $R'_8$  é  $NH_2$ , o outro não é OH; e quando um de  $R_8$  e  $R'_8$  é  $N_3$ , o outro não é OH;

$R_9$  é H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , ou  $N_3$ ;

$R'_9$  é  $CH_2OR_{14}$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2SH$ ,  $CHFOH$ ,  $CF_2OH$ ,



$R_{10}$  e  $R_{11}$  são cada um independentemente H, alquilo, arilo, arilo substituído, acilóxialquilo, ou  $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ;

$R_{12}$  é um resíduo de aminoácido N-ligado (por ex.  $-NH-CH(CH_3)CO_2$  alquilo ou  $-NH-CH(\text{isopropil})-CO_2$  alquilo);

$R_{13}$  é H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2N_3$ ,  $CH_2CH_2N_3$ ,  $CH_2NH_2$ , ou  $CH_2CH_2NH_2$ ;

$R_{14}$  é H;

$n$  é 2-5; e

$m$  é 10-20.

### Isómeros e Formas Físicas

Será considerado pelos peritos no estado da técnica que podem existir compostos da invenção com um centro quiral e serem isolados nas formas opticamente activas e racémicas. Alguns compostos podem exibir polimorfismo. Entende-se que a presente invenção abrange qualquer forma racémica, opticamente activa, polimórfica, tautomérica, ou estereoisomérica, ou suas misturas de um composto da invenção (por ex. um composto de Fórmula I, que possui propriedades úteis aqui descritas sendo bem conhecido do



estado da técnica como preparar formas opticamente activas (por exemplo, através da resolução da forma racémica, através de técnicas de recristalização, através da síntese de materiais de partida opticamente activos, através de síntese quirais, ou através de separação cromatográfica utilizando uma fase quiral estacionária) e como determinar actividade anti-viral utilizando os testes padrão aqui descritos, ou utilizando outros testes semelhantes que são bem conhecidos do estado da técnica.

Uma concretização da invenção disponibiliza compostos que possuem a estereoquímica absoluta representada nos exemplos abaixo.

#### Composições Farmacêuticas, Processos de Administração e Processos de Tratamento

O presente documento disponibiliza um composto de Fórmula geral I e uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula geral I como aqui descrito. Tais composições farmacêuticas podem também compreender um veículo farmacêuticamente aceitável e outros ingredientes conhecidos do estado da técnica, ou pode compreender apenas um composto de Fórmula geral I.

Os veículos farmacêuticamente aceitáveis aqui descritos incluindo, mas não limitados a veículos, adjuvantes, excipientes, ou diluentes são bem conhecidos dos peritos no estado da técnica. Tipicamente, o veículo farmacêuticamente aceitável é quimicamente inerte em relação aos compostos activos e não possui efeitos secundários prejudiciais, ou toxicidade nas condições de utilização. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem incluir polímeros e matrizes poliméricas.

Os compostos descritos na presente invenção podem ser administrados, através de qualquer processo convencional disponível para ser utilizado conjuntamente com produtos farmacêuticos, como agentes terapêuticos individuais, ou em combinação com agentes terapêuticos adicionais.

Os compostos descritos são administrados numa quantidade farmacologicamente eficaz. A quantidade farmacologicamente eficaz do composto e da dosagem da composição farmacêutica administrada vai evidentemente variar dependente de factores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente em particular e do seu modo e via de administração; idade, saúde e peso do receptor; da gravidade e fase do estado ou condição da doença; o tipo de tratamento concorrente; frequência do tratamento; e do efeito desejado.

É esperado que uma dose diária do princípio activo seja de cerca de 0,001 a 1000 miligramas (mg) por quilograma (kg) de peso corporal por dia. Numa concretização, a quantidade total encontra-se entre cerca de 0, mg/kg e cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia; numa concretização alternativa entre cerca de 1,1 mg/kg e cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia; contudo numa concretização alternativa entre 0,1 mg/kg e cerca de 30 mg/kg de peso corporal por dia. As quantidades acima descritas podem ser administradas como uma série de doses mais pequenas durante um período de tempo se desejado. A quantidade farmacologicamente eficaz pode ser calculada com base no peso do composto de base a ser administrado. Se os sais exibem actividade em si próprios, a quantidade farmacologicamente eficaz pode ser estimada como acima utilizando o peso do sal, ou através de outros meios conhecidos do perito no estado da

técnica. A dosagem do princípio activo pode ser administrada sem ser diariamente, se desejado.

A quantidade total do composto a ser administrado vai também ser determinada, através da via, tempo e frequência da administração, assim como existência, natureza e extensão de quaisquer efeitos adversos que podem acompanhar a administração do composto e do efeito fisiológico desejado. Será considerado pelo perito no estado da técnica que várias condições ou estados de doença, em particular condições crónicas ou estados de doença, podem necessitar um tratamento prolongado envolvendo administrações múltiplas.

Formas de dosagem de composições farmacêuticas aqui descritas (formas das composições farmacêuticas adequadas para administração) contêm cerca de 0,1 mg a cerca de 3000 mg de princípio activo (i.e. os compostos revelados) por unidade. Nestas composições farmacêuticas, o princípio activo vai encontrar-se geralmente presente numa quantidade de cerca de 0,5-95% em peso baseada no peso total da composição. Formas de dosagem múltiplas podem ser administradas como parte de um tratamento único. O princípio activo pode ser administrado para conseguir concentrações plasmáticas máximas do princípio activo de cerca de 0,2 a 70  $\mu\text{M}$ , ou de cerca de 1,0 a 10  $\mu\text{M}$ .

O princípio activo pode ser administrado oralmente em formas de dosagem sólidas, tais como cápsulas, comprimidos, e pós, ou em formas de dosagem líquidas, tais como elixires, xaropes e suspensões. Pode igualmente ser administrado por via parentérica em formas de dosagem estéreis líquidas. O princípio activo pode também ser administrado por via intranasal (gotas para o nariz) ou por inalação por via do sistema pulmonar, tais como

inaladores de doses calibradas à base de propulsores, ou pós secos em dispositivos de inalação. São potencialmente possíveis outras formas de dosagem, tal como administração transdérmica, através de mecanismos de emplastos ou unguento.

Formulações adequadas para administração oral podem incluir (a) soluções líquidas, tais como uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto dissolvido em diluentes, tais como água, soro fisiológico ou sumo de laranja; (b) cápsulas, saquetas, comprimidos losangos, e pastilhas, contendo cada uma, uma quantidade farmacologicamente eficaz do princípio activo, na forma de sólidos ou grânulos; (c) pós; (d) suspensões num líquido adequado; e (e) emulsões adequadas. Formulações líquidas podem incluir diluentes, tais como água e álcoois, por exemplo, etanol, álcool benzílico, propileno glicol, glicerina, e álcoois de polietileno com ou sem a adição de um agente tensioactivo farmacologicamente eficaz, agente de suspensão, ou agente emulsionante. As formas de cápsulas podem ser do tipo das cápsulas vulgares de gelatina dura ou macia contendo, por exemplo, agentes tensioactivos, lubrificantes, e enchimentos inertes, tais como lactose, sacarose, fosfato de cálcio, e amido de milho. Formas de comprimidos podem incluir um ou vários dos seguintes compostos: lactose, sacarose, manitol, amido de milho, amido de batata, ácido algínico, celulose microcristalina, acácia, gelatina, goma de guar, dióxido de silício coloidal, croscarmellose de sódio, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, ácido esteárico, e outros excipientes, corantes, diluentes, agentes de tamponização, agentes de desintegração, agentes de humidificação, conservantes, agentes que conferem sabor, e veículos farmacologicamente

compatíveis. Formas de losangos podem compreender o princípio activo com um sabor, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto, assim como pastilhas compreendendo o princípio activo numa base inerte tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia, emulsões, e geles contendo para além do princípio activo, veículos que são conhecidos do estado da técnica.

Formulações adequadas para administração por via parentérica incluem soluções aquosas e não-aquosas, soluções injectáveis estéreis isotónicas que podem conter anti-oxidantes, tampões bacteriostatos, e solutos que tornam a formulação isotónica com o sangue do doente, e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão, solubilizantes, agentes espessantes, estabilizantes, e conservantes.

O composto pode ser administrado num diluente fisiologicamente aceitável num veículo farmacêuticamente aceitável, tal como um líquido estéril, ou mistura de líquidos, incluindo água, soro fisiológico, dextrose aquosa e soluções de açúcar relacionadas, um álcool, tal como etanol, isopropanol, ou álcool hexadecílico, glicóis, tais como propileno glicol ou polietileno glicol, tais como poli(etileno glicol) 400, cetais de glicerol, tais como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, um óleo, um ácido gordo, um éster ou glicerídeo de ácido gordo, ou um glicerídeo de ácido gordo acetilado com ou sem a adição de um agente tensioactivo farmacêuticamente aceitável, tal como um sabão ou um detergente, um agente de suspensão, tal como pectina carbómeros, metilcelulose, hidróxipropilcelulose, ou carbóximetilcelulose, ou agentes emulsionantes e outros adjuvantes farmacêuticos.

Óleos que podem ser utilizados em formulações parenterais incluem petróleo, óleos animais, vegetais, ou sintéticos. Exemplos específicos de óleos incluem amendoim, soja, sésamo, semente de algodão, milho, azeite, petrolato, e minerais. Ácidos gordos para serem utilizados em formulações parentéricas incluem ácido oleico, ácido esteárico, e ácido isoesteárico. Oleato de etilo e miristato de isopropilo são exemplos de ésteres de ácidos gordos adequados. Sabões adequados para serem utilizados em formulações parentéricas incluem sais de metais alcalinos de ácidos gordos, de amónio e trietanolamina, e detergentes adequados incluem (a) detergentes catiónicos tais como, por exemplo, halogenetos de dimetilalquilamónio, e halogenetos de alquilpirídínio, (b) detergentes aniónicos tais como, por exemplo, alquilo, arilo, e sulfonatos de olefinas, alquilo, olefina, éter, e sulfatos de monoglicerídeos, e sulfosuccinatos, (c) detergentes não iónicos tais como por exemplo, óxidos de aminas gordas, alcanolaminas de ácidos gordos, e copolímeros de polióxido de etileno e polipropileno, (d) detergentes anfotéricos tais como, por exemplo, alquil-beta-aminopropionatos, e sais de amónio quaternários de 2-alquilimidazolina, e (e) suas misturas.

As formulações parentéricas contêm tipicamente cerca de 0,5% a cerca de 25% em peso do princípio activo em solução. Conservantes adequados e tampões podem ser utilizados em tais formulações. De modo a minimizar ou eliminar a irritação no local da injeção, tais composições podem conter um ou vários agentes tensioactivos não iónicos possuindo um equilíbrio hidrófilo-lipofílico (HLB) de cerca de 12 a cerca de 17. A quantidade de agente tensioactivo em tais formulações varia entre cerca de 5% a cerca de 15% em peso. Agentes

tensioactivos adequados incluem ésteres de ácidos gordos de polietileno sorbitano, tais como monooleato de sorbitano e os aductos de elevado peso molecular de óxido de etileno com uma base hidrofóbica, formados pela condensação de óxido de propileno com propileno glicol.

Excipientes farmacêuticamente aceitáveis são também bem conhecidos dos peritos no estado da técnica. A escolha do excipiente pode ser determinada em parte pelo composto em particular, assim como pelo processo particular utilizado para administrar a composição. Neste contexto, existe uma grande variedade de formulações adequadas da composição farmacêutica da presente invenção. Os métodos seguintes e excipientes são fornecidos meramente a título de exemplo e não são de alguma forma limitantes. Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis não interferem preferencialmente com a acção dos princípios activos e não provocam efeitos secundários adversos. Veículos adequados e excipientes incluem solventes tais como água, álcool, e propileno glicol, absorventes sólidos e diluentes, agentes tensioactivos, agente de suspensão, ligantes para a fabricação de comprimidos, lubrificantes, aromas, e corantes.

Os compostos da presente invenção, isoladamente, ou em combinação com outros componentes adequados podem ser transformados em formulações de aerossóis para serem administrados através de inalação. As formulações de aerossóis podem ser colocadas em propulsores pressurizados aceitáveis, tais como diclorodifluorometano, propano, e nitrogénio. Tais formulações de aerossóis podem ser administradas através de inaladores de dose calibrada. Também podem ser formulados como produtos farmacêuticos para preparações

não-pressurizadas, tais como num nebulizador ou num atomizador.

As formulações podem ser apresentadas em contentores selados de uni-dose ou multi-dose, tais como âmpolas e frascos, e podem ser armazenadas numa forma liofilizada necessitando apenas a adição de excipiente líquido estéril, por exemplo, água, para injectáveis, imediatamente antes da utilização. Soluções injectáveis extemporâneas e suspensões podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos, e comprimidos. Os requisitos para veículos farmacêuticamente aceitáveis eficazes para composições injectáveis são bem conhecidas dos peritos no estado da técnica. Ver *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker e Chalmers, Eds., 238-250 (1982) e *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4<sup>a</sup> ed., 622-630 (1986).

Formulações adequadas para administração tópica incluem pastilhas compreendendo o princípio activo numa base inerte, tal como a gelatina e a glicerina, ou sacarose e acácia, assim como cremes, emulsões, e geles contendo, para além disso o princípio activo, tais veículos são conhecidos do estado da técnica. Além disso, emplastros transdérmicos podem ser preparados utilizando processo conhecidos no estado da técnica.

Adicionalmente, formulações adequadas para administração rectal podem-se encontrar presentes como supositórios misturando com uma variedade de bases, tais como bases emulsionantes ou bases solúveis em água. Formulações adequadas para administração vaginal podem-se encontrar presentes como pessários, tampões, cremes, geles, pastas, espumas, ou fórmulas de spray contendo, para além do ingrediente activo, veículos tais que sejam conhecidos do estado da técnica como sendo adequados.



Um perito no estado da técnica irá considerar que métodos adequados de administração de um composto da presente invenção a um doente encontram-se disponíveis, e, apesar de mais do que uma via possa ser utilizada para administrar um determinado composto, uma determinada via pode disponibilizar uma reacção mais imediata e mais eficaz do que outra via.

Concretizações úteis das formas farmacêuticas para administração dos compostos de acordo com a presente invenção podem ser ilustradas como se segue.

Um grande número de cápsulas de invólucro duro são preparadas enchendo cápsulas de gelatina dura padrão de duas peças cada uma com 100 mg de princípio activo em pó, 150 mg de lactose, 50 mg de celulose e 6 mg de estearato de magnésio.

Uma mistura de princípio activo num óleo digerível, tal como óleo de soja, óleo da semente de algodão, ou azeite é preparada e injectada através de uma bomba de deslocamento positivo numa gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina mole contendo 100 mg de princípio activo. As cápsulas são lavadas e secas. O princípio activo pode ser dissolvido numa mistura de polietileno glicol, glicerina e sorbitol e para preparar uma mistura medicinal miscível em água.

Um grande número de comprimidos são preparados através de procedimentos convencionais de modo que a unidade de dosagem é de 100 mg de princípio activo, 0,2 mg de dióxido de silício coloidal, 5 mg de estearato de magnésio, 275 mg de celulose microcristalina, 11 mg de amido, e 98,8 mg de lactose. Revestimentos adequados aquosos e não aquosos podem ser aplicados para aumentar a palatabilidade, melhorar a elegância e estabilidade, ou para atrasar a absorção.

Comprimidos cápsulas de libertação imediata são formas farmacêuticas orais sólidas efectuadas, através de processos convencionais e novos.

As unidades são tomadas oralmente sem água para dissolução imediata e administração do medicamento. O princípio activo é misturado num líquido contendo um princípio activo, tal como o açúcar, gelatina, pectina e edulcorantes. Estes líquidos são solidificados em comprimidos sólidos ou cápsulas por liofilização e técnicas de extracção de estado sólido. Os fármacos podem ser comprimidos com açúcares viscoelásticos e termoelásticos e polímeros ou componentes efervescentes para produzir matrizes porosas destinadas a libertação imediata, sem necessidade de água.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de gotas para o nariz, ou de dose calibrada e um inalador nasal ou bucal. O fármaco é administrado a partir de uma solução nasal como uma névoa fina ou a partir de um pó como um aerossol.

A capacidade de um composto para inibir polimerases virais pode ser avaliada utilizando ensaios conhecidos. A capacidade de um composto para inibir a polimerase do HCV NS5B pode ser avaliada utilizando o ensaio seguinte.

#### Ensaio da polimerase de HCV NS5B

A actividade antiviral dos compostos de teste foi avaliada (Okuse et al., Antiviral Res. 2005, 65, 23-24) na linha celular que replica ARN de HCV de forma estável, AVA5, derivada por transfecção da linha celular do hepatoblastoma humano, Huh7 (Blight et al., Sci. 2000, 290, 1972). Foram adicionados compostos a culturas em divisão uma vez por dia durante três dias. Os meios foram

alterados com cada adição de composto. As culturas iniciaram geralmente o ensaio a 30-50% de confluência e atingiram confluência durante o último dia de tratamento. Níveis de ARN de HCV intracelular e citotoxicidade foram avaliados durante 24 horas após a última dose do composto.

Foram utilizadas culturas em triplicado para níveis de ARN de HCV (em 48 poços e placas de 96 poços) e citotoxicidade (em placas de 96 poços). Um total de seis culturas de controlo não tratadas, e culturas em triplicado tratadas com  $\alpha$ -interferão e ribavirina serviram como controlos anti-virais e de toxicidade positiva.

Os níveis de ARN de HCV intracelular foram medidas utilizando um processo de hibridização blot convencional em que níveis de ARN de HCV são normalizados para os níveis ARN de B-actina em cada cultura individual (Okuse et al., Antivir. Res. 2005, 65, 23-34). A citotoxicidade foi medida utilizando um ensaio de absorção de um corante vermelho neutro (Korba e Gerin, Antivir. Res. 1992, 19, 55). Os níveis de ARN de HCV nas culturas tratadas são expressos como uma percentagem dos níveis médios de ARN detectado nas culturas não tratadas.

Compostos representativos de Fórmula I demonstraram actividade significativa neste ensaio.

#### Síntese do Composto

O composto de fórmula I pode ser preparado utilizando intermediários sintéticos e procedimentos sintéticos que são conhecidos, ou que podem ser preparados utilizando os intermediários sintéticos e

procedimentos sintéticos aqui descritos, por exemplo de acordo com o descrito nos esquemas seguintes.

As seguintes abreviaturas são aqui utilizadas.

Tr: tritilo

Bn: benzilo

TBDPS: terc-butildifenilsililo

m-CPBA: ácido 3-cloroperóxico benzoico

TFA: ácido trifluoroacético

TBDMSCI: cloreto de terc-butildimetilsililo

DMF: dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

LDA: diisopropilamina lítio

TEAB: bicarbonato de trietilamónio

MmTrCl: cloreto de monometóxitritilo

MMTrCl: cloreto de monometóxitritilo

DMAP: dimetilaminopiridina

DEAE: dietilaminoetil-sefaroze

CMA-80: Clorofórmio 80: MeOH: 18: NH<sub>4</sub>OH:2

CMA-50: Clorofórmio 50: MeOH: 40: NH<sub>4</sub>OH:10

Bz: benzoílo

BnBr: brometo de benzoílo

LiHMDS: hexametildisilazano de lítio

TBDPSCl: cloreto de terc-butildifenilsililo

DMSO: dimetilsulfóxido

RMgBr: brometo de alquilmagnésio

DIBAL: hidreto de diisobutilalumínio

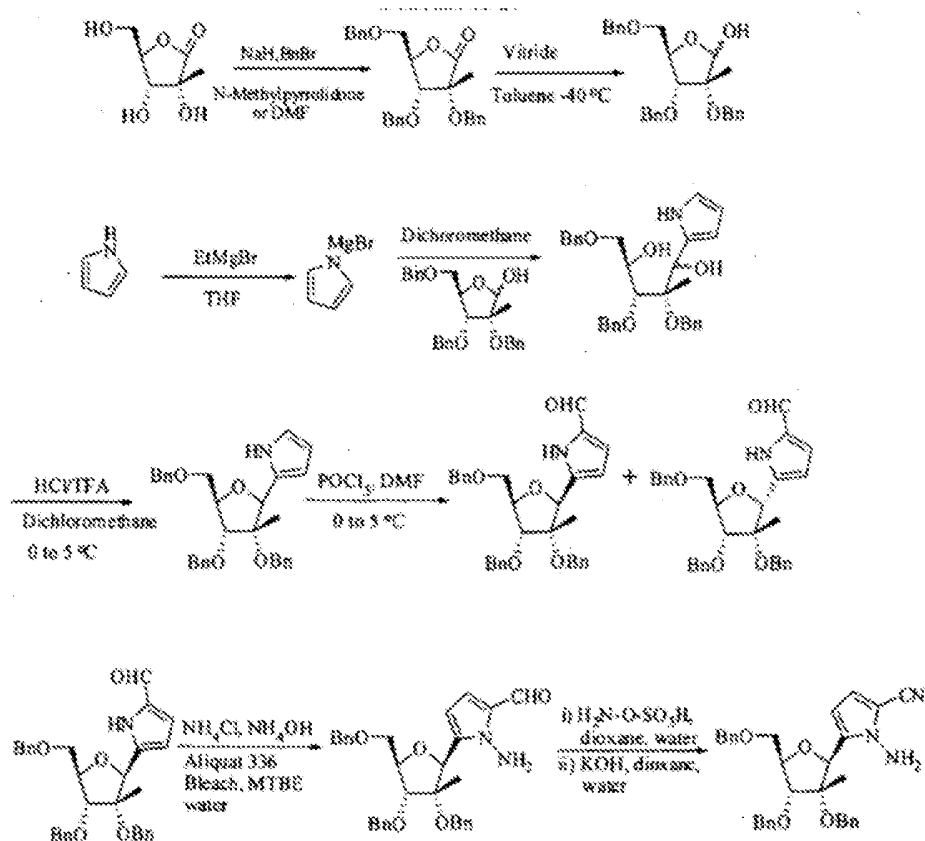
DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

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

MeMgBr: brometo de metilmagnésio

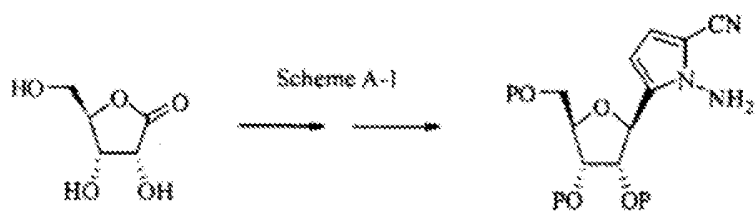
P: representa o grupo protector adequado

## Esquema A-1



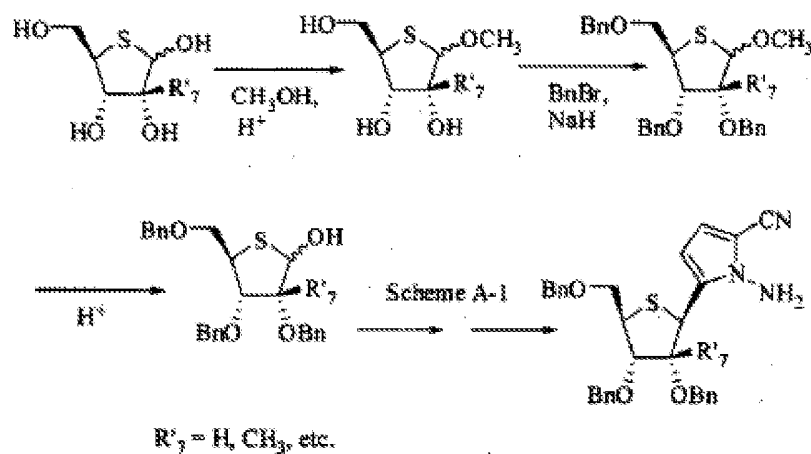
## Esquema A-2

Compostos sem 2'-C-metilo são preparadas da mesma forma que indicado no Esquema A-1 partindo de ribonolactona ou ribose com modificações menores.



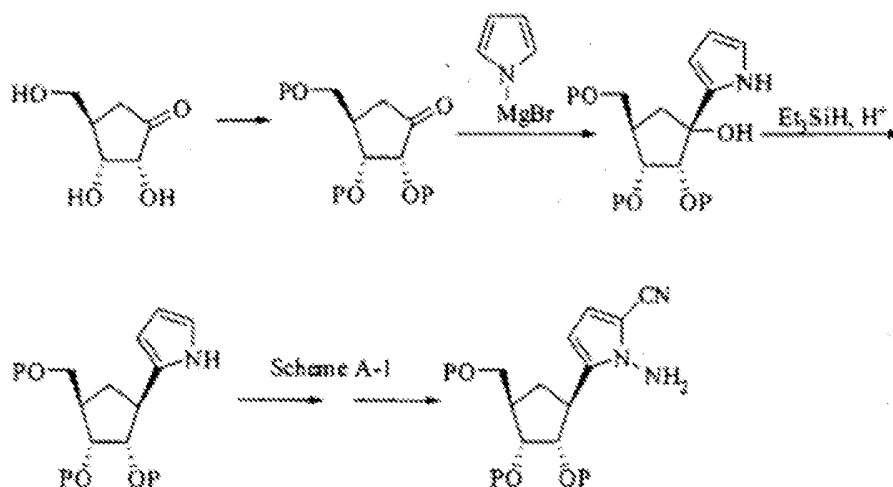
## Esquema A -3

Compostos com S no anel e com/sem 2'-CH<sub>3</sub> são preparados da mesma forma que a indicada no Esquema A.1 com modificações menores.

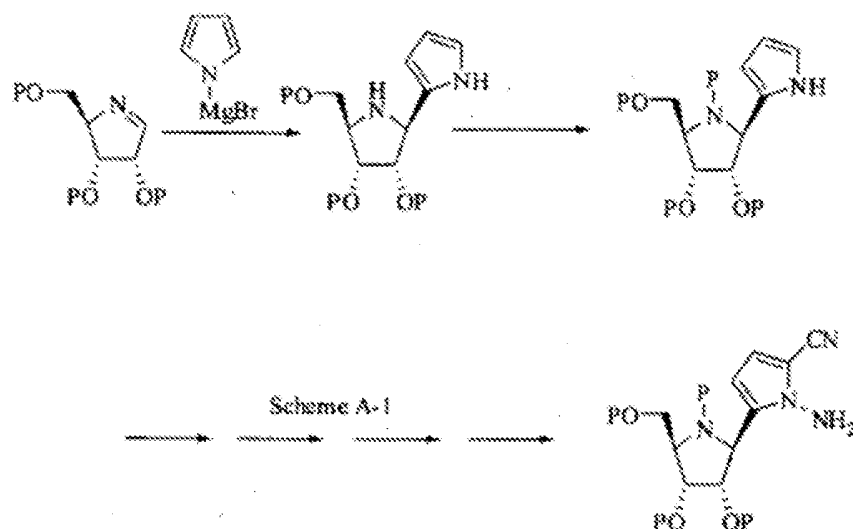


## Esquema A-4

Compostos com um anel ciclopentano são preparados partindo de derivados de ciclopentanona protegidos adequadamente.



## Esquema A-5



Compostos com um sistema de anel pirrolidina são preparados, através da via seguinte. A imina pode ser preparada utilizando procedimentos padrão descritos na literatura.

## Esquema A-6

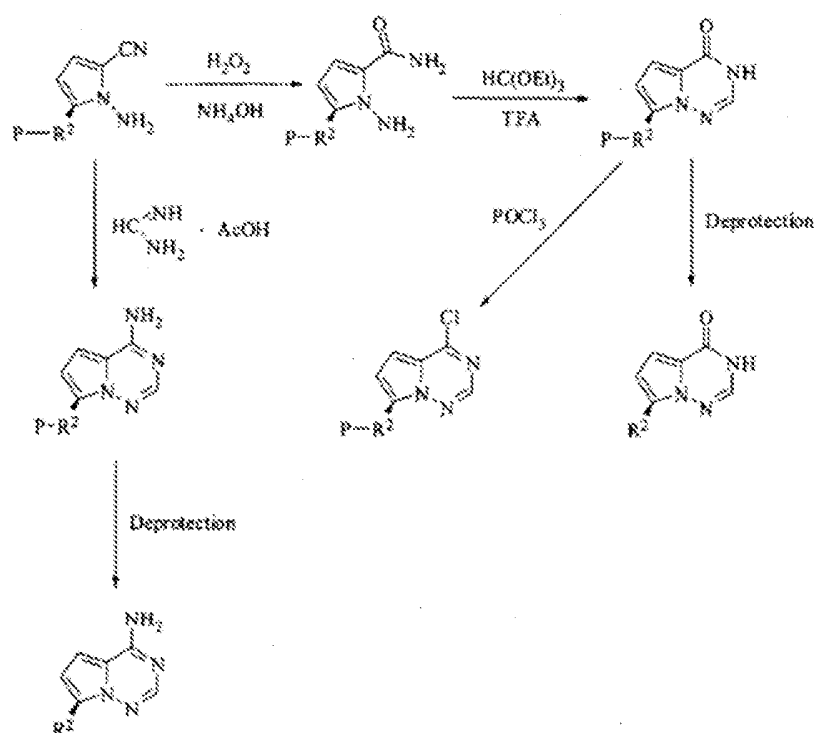
São também preparados compostos de cadeia lateral alquilo da mesma que indicada no esquema A-1 partindo do aldeído correspondente.



Compostos de ribose modificada (tais como 2-desoxiribose, 2-fluoro-2-desóxiribose, arabinose, 2,2'-difluoro-2-desoxiribose, 3-desóxiribose, 2,3-

didesóxiribose, 2,3-didesóxididehidroribose, 4-azidoribose, etc.), tiaribose, pirrolidina, sistemas de anel ciclopentano são preparados a partir de processos bem conhecidos da literatura e são convertidos no precursor desejado com um grupo amino e ciano no anel pirrole de acordo com o esquema A-1.

### Esquema B-1

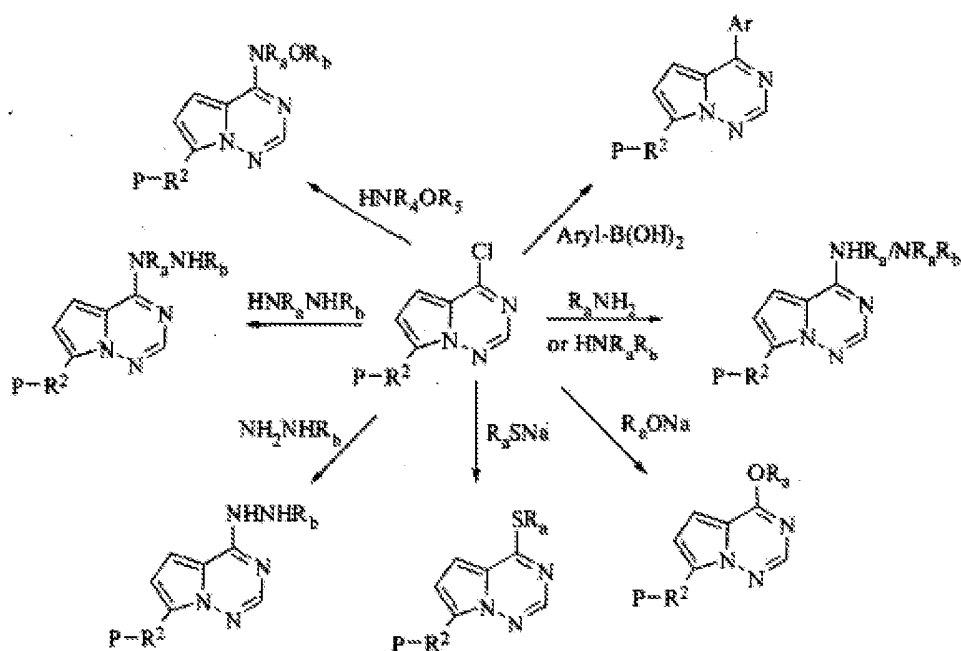


Grupo protector (P) poderia ser qualquer grupo adequado que pode ser desprotegido nas condições normais sem afectar outros grupos na molécula ou da própria molécula.



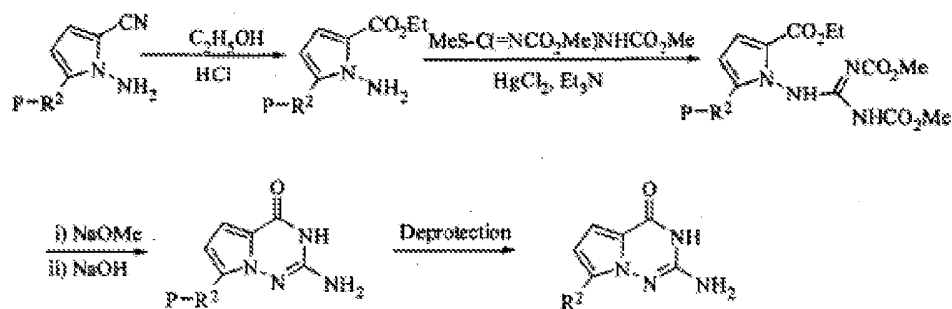
## Esquema B-2

Compostos com um substituinte R na estrutura (I) são preparados através do Esquema seguinte. Alguns exemplos dos grupos são dados neste Esquema

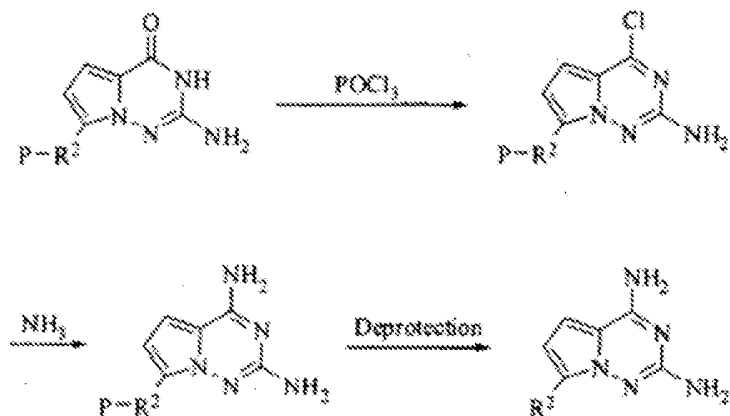


Remoção de grupos protectores "P" disponibiliza compostos da invenção

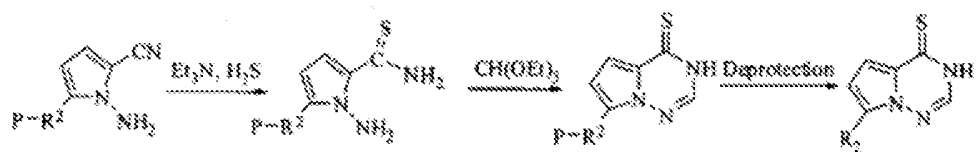
## Esquema B-3



## Esquema B-4

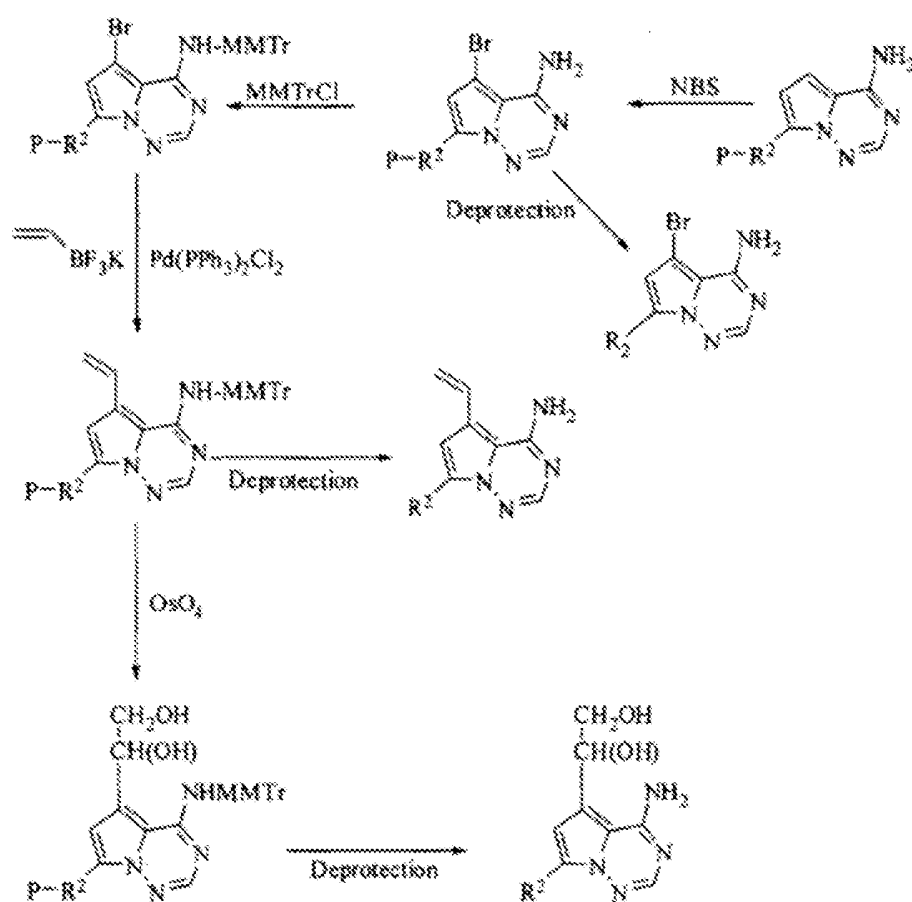


## Esquema B-5

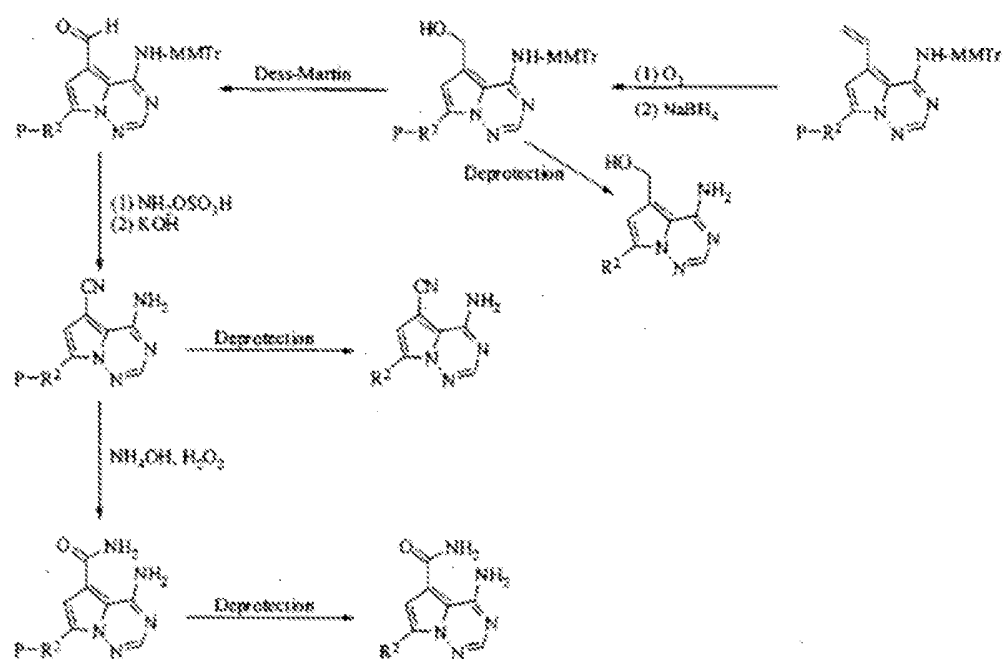


## Esquema B-6

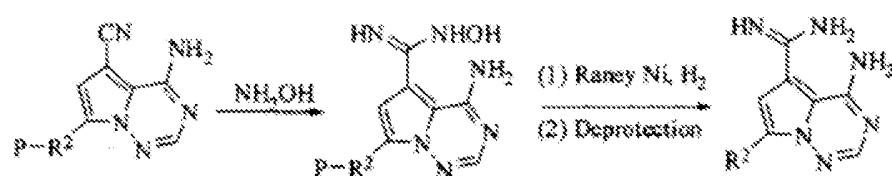
Compostos com um substituinte R<sup>3</sup> na estrutura (I) são preparados, através dos Esquemas seguintes.



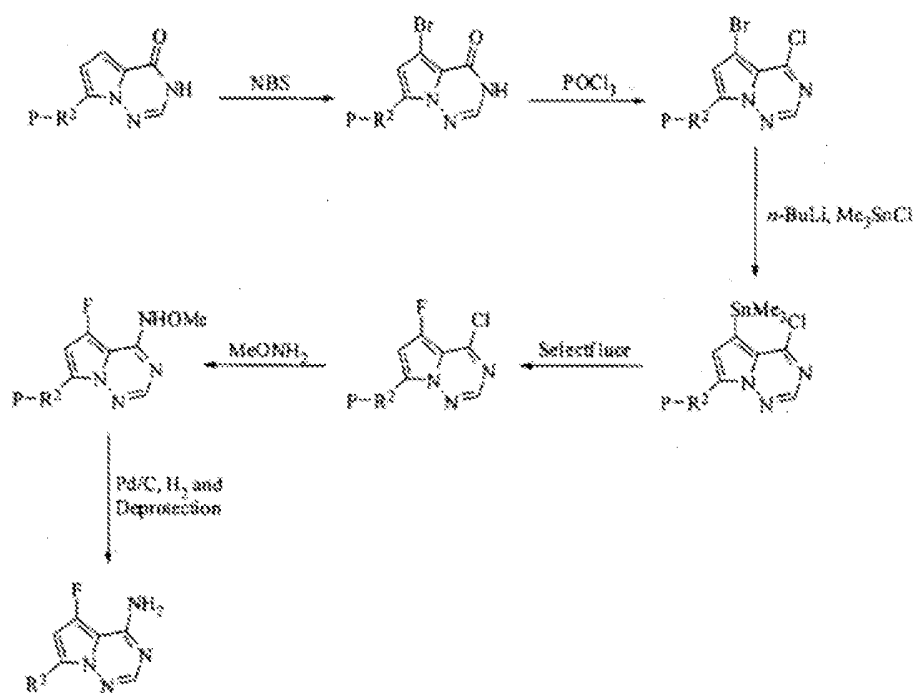
Esquema B-7



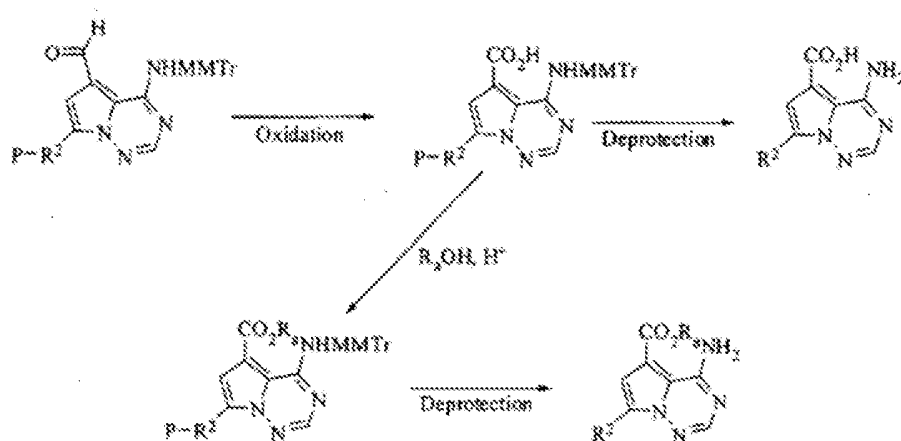
Esquema B-8



Esquema B-9

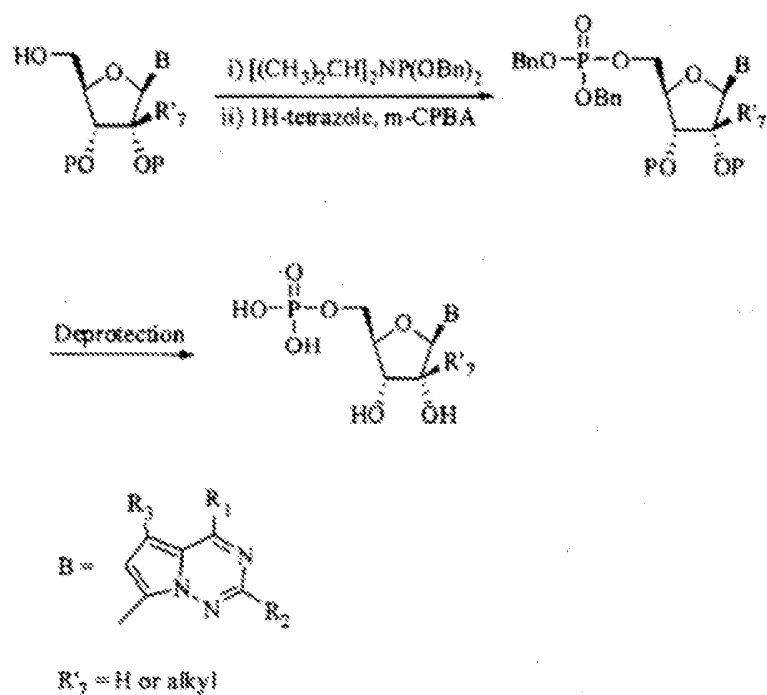


Esquema B10

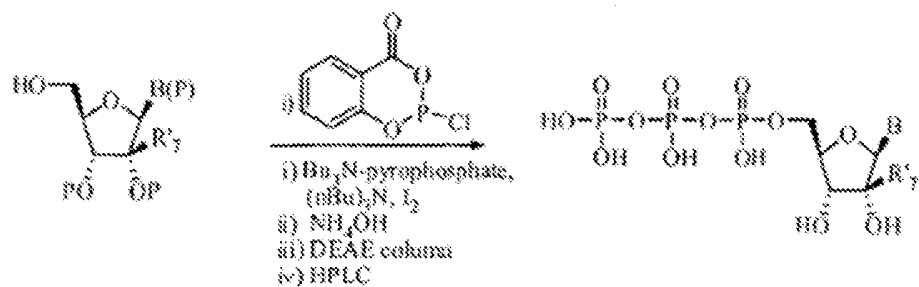


Esquema C-1

Preparação de fosfatos, fosfonatos e trifosfatos.

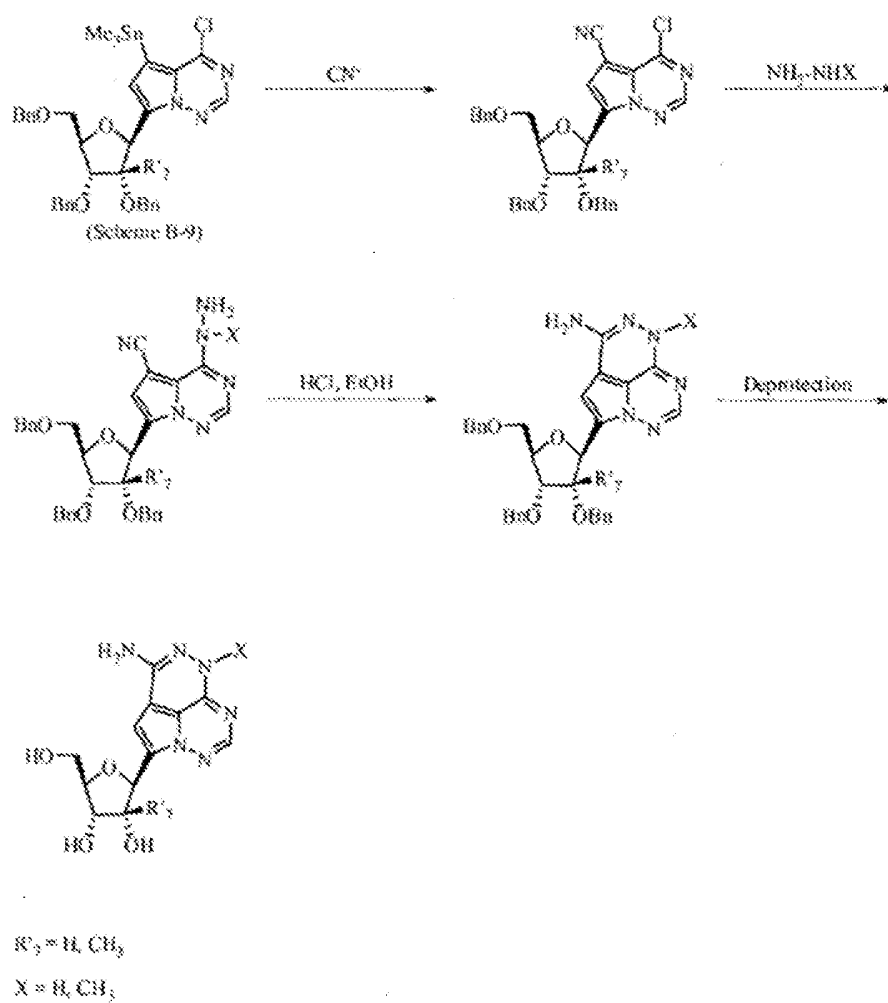


Esquema C-2



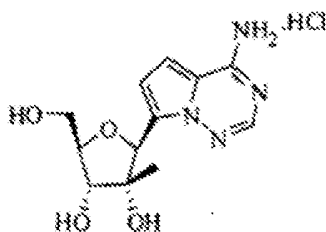
B e  $R'_7$  são os mesmos que no Esquema C-1

Esquema C-3



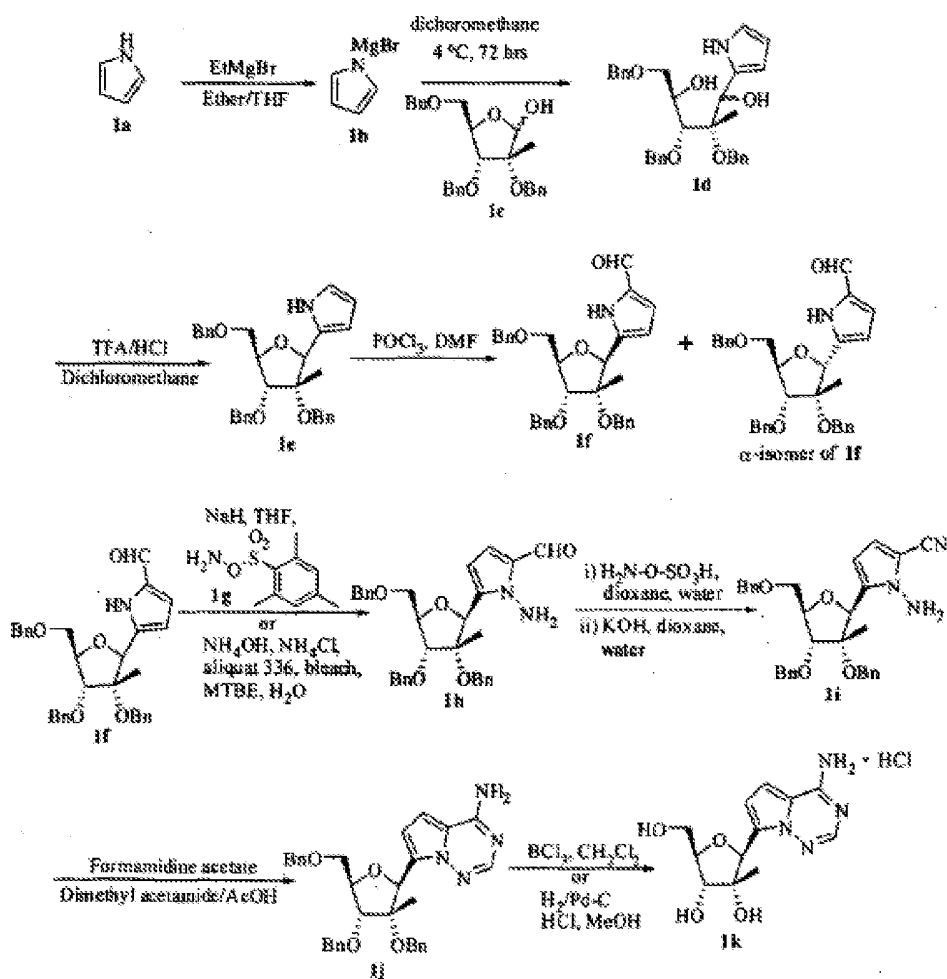
A invenção será agora ilustrada pelos Exemplos seguintes.

**Exemplo 1**



Cloridrato de (2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (1k).





**a.** A uma solução agitada de pirrolo destilado de fresco (6,79 g, 100,89 mmol) em éter dietílico (100 mL) foi adicionado brometo de etil magnésio (33,6 mL, 100,89 mmol, solução 3 M em éter) lentamente a  $20^\circ\text{C}$ . A mistura reaccional foi continuada a agitar a  $20^\circ\text{C}$  durante 1 h e o solvente foi removido sob vácuo para dar **1b**. A **1b** em diclorometano (500 mL) a  $0^\circ\text{C}$  adicionou-se uma solução de (3R, 4R, 5R)-3,4-bis(benzilóxi)-5-(benzilóximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-ol (**1c**, WO2006/050161, 10,96 g, 25,22 mmol) em diclorometano (100 mL) e continuado a agitar a  $4^\circ\text{C}$  durante 72 h. A reacção foi parada adicionando uma solução saturada de cloreto de amónio (200 mL) e a camada orgânica foi separada. A fase aquosa

foi ainda extraída com diclorometano (2x200 mL) e a fase orgânica foi separada. A fase orgânica foi ainda extraída com diclorometano (2x200 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (2x50 mL) e salmoura (1x50 mL) e secos sobre  $\text{MgSO}_4$ . Após filtração, o filtrado contendo **1d** foi tratado com ácido trifluoroacético (4,14 g, 36,34 mmol) a 20°C e agitado durante 14 h. A mistura reaccional foi lavada com água (2 x 100 mL) e salmoura (1x 50 mL) e seca ( $\text{MgSO}_4$ ). Após filtração, o filtrado foi concentrado para dar 12,5 g de produto em bruto **1e**.

NOTA: foi também utilizado THF para fazer reagente de Grignard em vez de éter dietílico. O THF foi removido por destilação e os traços por destilação azeotrópica com tolueno.

**b.** Adicionou-se oxicloreto de fósforo (19,33 g, 126,1 mmol) a N,N-dimetilformamida (100 mL) a 0°C e agitou-se durante 30 min. A esta solução adicionou-se lentamente **1e** (12,1 g, 25,22 mmol) em diclorometano (50 mL) num período de 15 min a 0°C e a agitação foi continuada durante 1 h. A reacção foi parada adicionando uma solução saturada de acetato de sódio (100 mL) e agitou-se durante 30 min. A mistura reaccional foi concentrada para remover diclorometano e o resíduo foi diluído com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com água (2x100 mL) e salmoura (1x50 mL) e seca ( $\text{MgSO}_4$ ). Após filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash utilizando acetato de etilo em hexanos (0 a 12%) para dar 2,92 g (22,6% de **1c**) de **1f** como um xarope castanho escuro. MS ( $\text{ES}^-$ ): 510,2 (M-H)<sup>-</sup>.  
NOTA: apenas foi também utilizado DMF como solvente; não houve necessidade de utilizar diclorometano. No

processamento foi utilizado NaOH 2 N em vez de acetato de sódio.

**c.** A uma solução agitada de **1f** (2,5 g, 4,88 mmol) obtido como acima descrito em tetrahidrofurano (50 mL) adicionou-se hidreto de sódio (0,39 g, 9,77 mmol, de dispersão a 60% em óleo mineral) a 0°C. Após agitação durante 30 min a 0°C, adicionou-se O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (**1g**, 1,15 g, 5,37 mmol, preparada através do processo de Krause, J. G. Synthesis, 1972, 140)) a 0°C e continuou-se a agitar durante 2 h. A reacção foi parada adicionando água (20 mL) e extraída com acetato de etilo (2x50 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (2x25 mL) e salmoura (1x25 mL) e secos (MgSO<sub>4</sub>). Após filtração, o filtrado foi concentrado para dar 2,75 g de **1h** na forma de um xarope escuro. MS (ES<sup>+</sup>): 527,43 (M+H)<sup>+</sup>.

O composto **1h** pode ser preparado da forma seguinte.

**d.** Dissolveu-se aldeído **1f** (5,2 kg, 10,16 moles) em éter metil terc-butílico (72,8 L) e carregado num reactor limpo SS (600 l). Adicionou-se uma alíquota 336 (0,25 kg, 0,61 mole) e cloreto de amónio (6,53 kg, 122,07 moles) ao reactor e a mistura reaccional foi arrefecida a 0-5°C. Adicionou-se hidróxido de amónio (19,08 L, 137 moles, 28% de solução em água) a 0-5°C seguindo-se de adição de uma solução de hidróxido de sódio fria (0-5°C) (16,59 kg em 66 l de água, 414,75 moles) à mesma temperatura durante um período de 3 h. A adição de hipoclorito de sódio (251 l, 222,58 moles, solução a 6%) foi iniciada a 0°C e durante a adição foi deixada a temperatura subir até 15°C. Continuou-se a agitar a mistura reaccional à ta

durante 2 h. CCF mostrou que a reacção tinha sido completa. Acetato de etilo (104 l) foi adicionado à mistura reaccional e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com acetato de etilo (2x104 l). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (52 l) tiossulfato de sódio (2x156 l, solução a 10%), água (52 l) e salmoura (70 l) e seca sobre sulfato de sódio (10,4 kg). Após filtração, o filtrado foi concentrado sob vácuo abaixo de 40°C para dar o composto em bruto 1h (4,4 kg) na forma de um xarope escuro.

**e.** Adicionou-se água (15 mL) a uma solução agitada de **1h** (2,56 g, 4,88 mmol) em dioxano (50 mL) e arrefeceu-se a 0°C. A esta solução arrefecida a 0°C adicionou-se ácido hidroxilamina-O-sulfónico (1,93 g, 17,10 mmol). Após agitação durante 1 h, adicionou-se uma solução fria de hidróxido de potássio (2,19 g, 39,0 mmol) em água e dioxano (20 mL+20 mL) e continuou-se a agitar a 0°C durante 1h. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (100 mL), a fase orgânica foi separada e lavada com água (2x50 mL) e salmoura (1x50mL) e seca (MgSO<sub>4</sub>). Após filtração, o filtrado foi concentrado para dar 2,6 g de **1i** que foi utilizado como tal no passo seguinte.

**f.** Adicionou-se acetato de formamidina (5,08 g, 48,88 mmol) a uma solução agitada de **1i** (2,55 g, 4,88 mmol) em N,N-dimetilacetamida (70 mL) e a mistura reaccional foi agitada a 140°C durante 3 h. A maior parte da N,N-dimetilacetamida foi removida sob vácuo e o resíduo foi suspenso em água (100 mL), que foi extraído com acetato de etilo (2x250 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (50 mL) e salmoura (50 mL) e secos (MgSO<sub>4</sub>). Após filtração, os filtrados foram concentrados e

o resíduo foi purificado por cromatografia flash utilizando uma mistura de acetato de etilo e metanol (9:1) em hexanos (0 a 30%) para dar composto impuro (1,25 g). Continuação da purificação por cromatografia em coluna de sílica gel deu 0,48 g (17,8% a partir de **1f**) de **1j**, 7-((2S, 3S, 4R,SR)-3,4-bis(benzilóxi)-5-(benziloximetil)-3-metiltetrahydrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, na forma de um sólido castanho claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,87(s, 1H), 7,43-7,21(m, 15H), 6,88(d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 6,50(d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 6,50(d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 5,87(s, 1H), 5,36(b, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$  permutável), 4,83(dd,  $J=31,8, 12,2$  Hz, 2H), 4,68-4,52(m, 4H), 4,40-4,35(m, 1H), 4,04(d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,88 (dd,  $J=10,9, 2,3$  Hz, 1H), 3,69(dd,  $J=11,1, 3,6$  Hz, 1H), 1,00(s, 3H). MS (ES $^+$ ): 551,40 (M+H) $^+$ .

NOTA: Ácido acético e n-BuOH podem ser também utilizados como solvente em vez de dimetilacetamida.

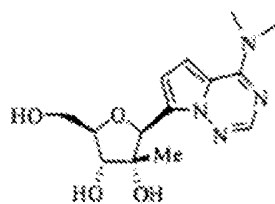
**g.** A uma solução agitada de **1j** (0,27 g, 0,484 mmol) em diclorometano (25 mL) adicionou-se tricloreto de boro (4,84 mL, 4,84 mmol, solução em diclorometano 1M) a  $-40^\circ\text{C}$  e a mistura foi ainda agitada a  $-40^\circ\text{C}$  durante 30 min e levada lentamente a  $0^\circ\text{C}$  em cerca de 30 min e agitada a  $0^\circ\text{C}$  durante 20 min. A reacção foi parada adicionando álcool etílico (50 mL) e concentrada sob pressão reduzida. Novamente, adicionou-se álcool etílico (50 mL) e concentrou-se. Esta operação foi repetida 4 vezes. Após concentração, o resíduo foi dissolvido numa mistura de álcool isopropílico e metanol (20 e 2 mL) e o metanol foi removido concentrando sob vácuo. O sólido foi separado e foi recolhido por filtração e seco a  $60^\circ\text{C}$  sob vácuo para disponibilizar 39 mg (25%) de **1k**, (2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-

metiltetrahidrofurano-3,4-diol, na forma de um sólido incolor.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,71 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  permutável), 8,99 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  permutável), 8,16 (s, 1H), 7,41 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,8-4,0 (m, 3H,  $\text{D}_2\text{O}$  permutável), 3,81-3,56 (m, 4H), 0,79 (s, 3H), MS (ES+): 281,6 (M+H)+. Análise: Calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ : C, 45,50; H, 5,40; N, 17,68; Cl, 11,19; Determinado: C, 45,53; H, 5,54; N, 17,93; Cl, 11,17.

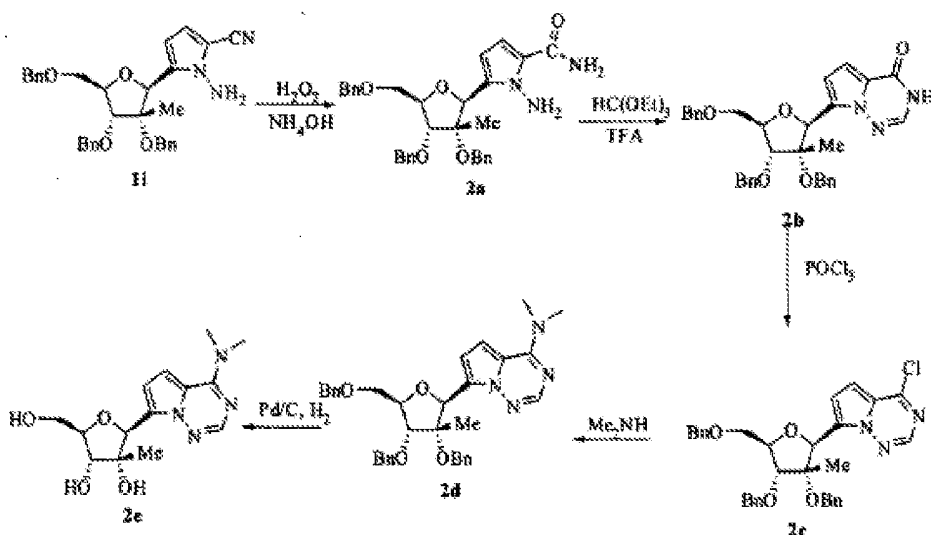
O composto **1k** pode também ser preparado como se segue.

**h.** A uma solução de composto 1j (128 g) em metanol (1,4 l), adicionou-se HCl conc. (130 ml) seguindo-se Pd/C a 10% (12 g) e a mistura foi hidrogenada a 70 psi (483 kPa) durante 10 h. Uma vez que o composto precipita na solução, adicionou-se água (500 mL) à mistura e aqueceu-se a 60°C durante 1 h e filtrou-se num leito de celite. O leito de celite com paládio foi novamente suspenso numa mistura de água (400 mL) e metanol (400 mL) e aqueceu-se a 60°C durante cerca de 1 h e filtrou-se novamente, através de Celite. Esta operação foi repetida até não haver nenhum composto por dissolver. Os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo e recristalizado em água e etanol (1:20) para dar 32,5 g do produto desejado **1k** na forma de cristais amarelo pálido. As águas mães foram concentradas e recristalizadas novamente para dar uma nova colheita de 5,6 g.

## Exemplo 2



(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-Dimetilamino)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (2e).



a. Uma solução de **1i** (500 mg, 0,95 mmol, preparação indicada no Exemplo 1) em EtOH (25 mL) foi tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$  conc. (28-30%, 9,5 mL) e peróxido de hidrogénio (30% em água, 0,3 mL) seguindo-se de agitação à ta durante 20 h. Adicionou-se peróxido de hidrogénio adicional (30% em água, 0,1 mL) e a agitação foi continuada durante 4 h. A mistura reaccional foi concentrada até à secura. O resíduo foi tratado com clorofórmio (50 ml) e lavado com água (50 ml). A fase aquosa foi novamente extraída com clorofórmio (50 mL). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados

e concentrados para dar um xarope amarelo (**2a**, 0,51 g). MS (ES<sup>-</sup>): 540.1 (M-H)<sup>-</sup>. O produto **2a** em bruto (0,48 g) foi dissolvido em trietilortoformato (10 mL) e tratado com TFA (0,07 mL, 0,91 mmol) seguindo-se de agitação a 80°C durante 45 min e concentração até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 1:1) para dar **2b** (375 mg, 76% durante dois passos, R<sub>f</sub>=0,33, hexanos/EtOAc=1:0) na forma de um xarope castanho claro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,70 (bs, 1H), 7,90 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,43-7,20 (m, 15H), 6,84 (d, J=4,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J=4,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,77-4,53 (m, 6H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,85-3,65 (m, 2H), 1,07 (s, 3H); MS (ES): 550,6 (M-H)<sup>-</sup>.

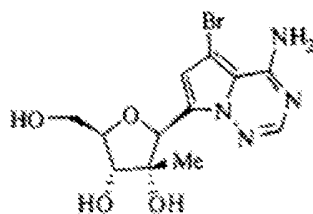
**b.** Uma solução de **2b** (3,413 g, 6,19 mmol) em acetonitrilo (80 mL) foi tratada com cloreto de benziltriethylamónio (2,88 g, 98%, 12,39 mmol) e N,N-dimetilanilina (1,2 mL, 9,37 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C e tratada com oxicloreto de fósforo (3,5 mL, 37,85 mol) seguindo-se de agitação a 80°C durante 45 min. Foi adicionado mais oxicloreto de fósforo (15 mL) e a agitação a 80°C foi continuada durante 2,5 h. A terceira porção de oxicloreto de fósforo (10 mL) foi adicionada e a agitação a 80°C foi continuada durante outras 3 h. A mistura reaccional foi concentrada até à secura. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (400 mL) e lavado com NaHCO<sub>3</sub> 1M (200 mL), água (200 mL), salmoura (100 mL), e seco sobre MgSO<sub>4</sub>. Após filtração, o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 4:1) para dar **2c** (2,67 g, 76%, R<sub>f</sub>=0,45, hexanos/EtOAc=4:1) na forma de um óleo amarelo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,49 (s, 1H), 7,44-7,22 (m, 16H), 7,07 (d, J=4,7



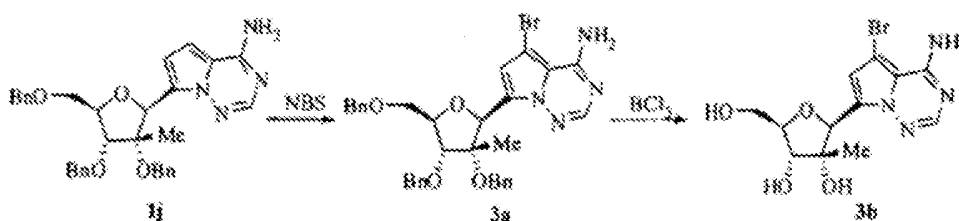
Hz, 1H), 5,74(s, 1H), 4,79-4,55(m, 6H), 4,29-4,21(m, 1H), 4,05(d, J=8,0 Hz, 1H), 3,89-3,70(m, 2H), 1,03(s, 3H).

**c.** Uma solução de **2c** (200 mg, 0,35 mmol) em EtOH (6 mL) e clorofórmio (1,5 mL) foi tratada com trietilamina (0,92 mL, 6,6 mmol) e depois dimetilamina (40% em água, 0,44 mL, 3,51 mmol) seguindo-se agitação a 50°C durante 12 h. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 1:1) para dar **2d** (189 mg, 93%, R<sub>f</sub>=0,42, hexanos/EtOAc=1:1) na forma de um xarope amarelo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,87(s, 1H), 7,42-7,25(m, 15H), 6,91 (d, J=4,6 Hz, 1H), 6,78(d, J=4,6 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,80-4,54(m, 6H), 4,23-4,15(m, 1H), 3,99(d, J=8,5 Hz, 1H), 3,87-3,67 (m, 2H), 3,36(s, 6H), 1,03(s, 3H); MS(ES<sup>+</sup>): 579,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**d.** Uma solução de **2d** (109 mg, 0,19 mmol) em MeOH (15 mL) foi tratado com HCl 1N (aq. 0,69 mL) e Pd/C (10%, 50 mg) seguindo-se hidrogenação (60 psi) (414 kPa) durante 20 h. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (clorofórmio/CMA80, 1:0 a 1:1) para dar o composto desejado, **2e** (52 mg, 89%, R<sub>f</sub>=0,60, clorofórmio/CMA 80=1:1) na forma de um sólido branco. Pf: 181°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,83(s, 1H), 6,93(d, J=4,5Hz, 1H), 6,77(d, J=4,5 Hz, 1H), 5,42(s, 1H), 4,89(d, J=7,0 Hz, 1H), 4,80(t, J=5,4 Hz, 1H), 4,70(s, 1H), 3,80-3,54(m, 4H), 3,35(s, 6H), 0,77(s, 3H); MS(ES<sup>+</sup>): 309,5(M+H)<sup>+</sup>; IV(KBr): 3477, 3382, 2913, 1593, 1559, 1416, 1054 cm<sup>-1</sup>. Anal. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 54,53; H, 6,54; N, 18,17. Determinado: C, 54,45; H, 6,72; N, 17,70.

**Exemplo 3**

(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-amino)-5-bromopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (**3b**).

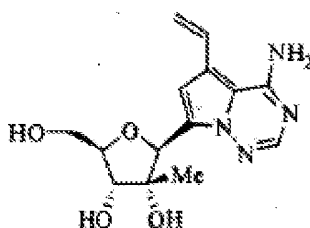


**a.** Uma solução de **1j** (100 mg, 0,18 mmol, preparação indicada no Exemplo 1) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 ml) foi arrefecida com gelo/ banho de água e tratada com NBS em várias porções (32 mg, 0,18 mmol) seguindo-se agitação à ta durante 1 h. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (clorofórmio/metanol, 1:0 a 20:1) para dar **3a** (102 mg, 90%,  $R_f=0,53$ , clorofórmio/MeOH=95:5) na forma de um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,89(s, 1H), 7,42-7,25(m, 15H), 6,91(s, 1H), 5,64(s, 1H), 4,74(s, 2H), 4,66-4,52(m, 4H), 4,22-4,16(m, 1H), 4,03(d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 3,90-3,68(m, 2H), 1,05(s, 3H); MS ( $\text{ES}^+$ ): 631,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

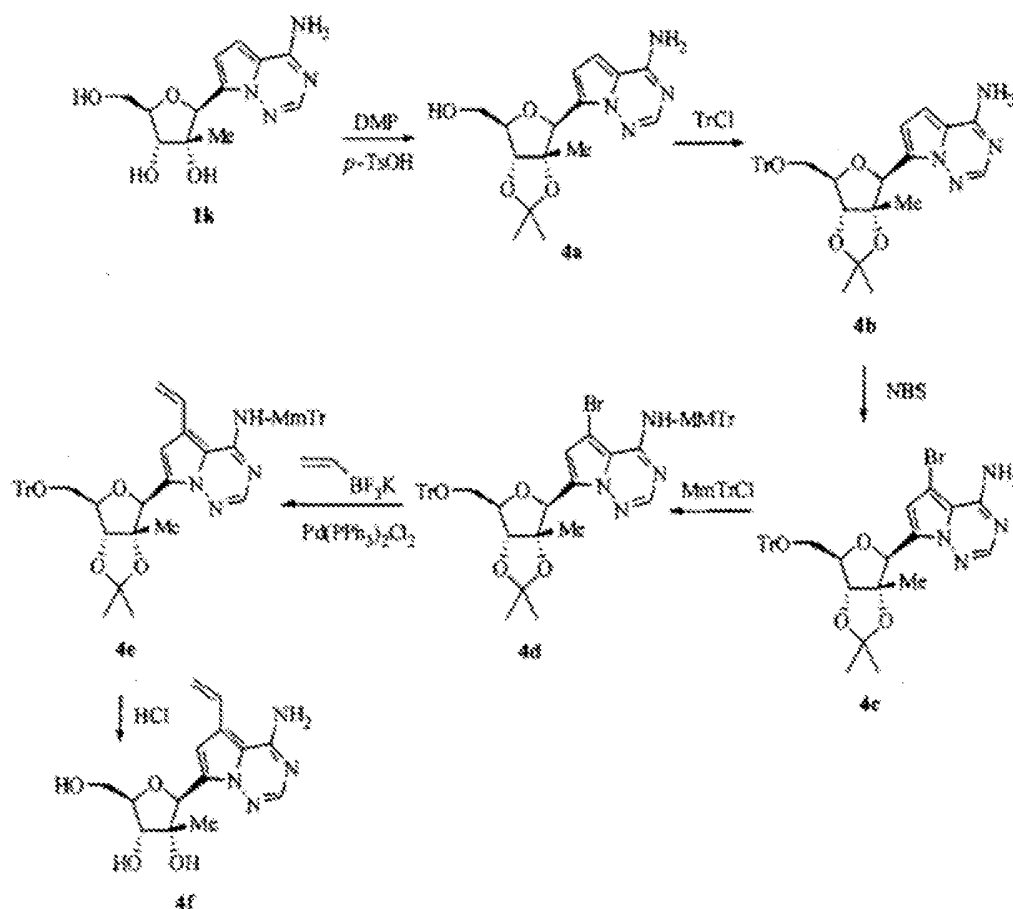
**b.** Uma solução de **3a** (87 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (2,5 mL) foi arrefecida a  $-78^\circ\text{C}$  e tratada com  $\text{BCl}_3$  gota a

gota ( 1M em diclorometano, 1,4 mL) seguindo-se agitação a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 h e a  $-25^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 h. A mistura reaccional foi tratada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:1, 1,5 ml) e agitada a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 0,5 h. Foi então neutralizada com  $\text{NH}_4\text{OH}$  conc. a  $0^{\circ}\text{C}$  e agitada à temperatura ambiente durante 15 min seguindo-se por concentração sob vácuo. O resíduo foi tratado com MeOH (25 mL) e HCl 4M em 1,4-dioxano (12,5 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 1 h seguindo-se de concentração. O resíduo foi purificado numa coluna de sílica gel utilizando clorofórmio: CMA 80 (1:0 a 1:1,  $R_f=0,24$ , clorofórmio: CMA 80=1:1) como eluente. Foi ainda purificado por HPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0-40 min, 0-30% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , monitorização a 244 nm). Fracções contendo o produto desejado, **3b** ( $t_r=30,5$  min) foram concentradas para dar um sólido branco (15,7 mg, rendimento: 31%, pureza verificada por HPLC:98,4%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  permutável):  $\delta$  7,85(s, 1H), 6,94(s, 1H), 5,36(s, 1H), 3,78-3,50(m, 4H), 0,79(s, 3H); MS( $\text{ES}^-$ ): 357,2 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ ; IV(KBr):3465, 1636, 1473, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Exemplo 4



(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-amino)-5-vinilpirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (**4f**).



**a.** Uma suspensão de **1k** HCl (504 mg, 1,59 mmol) em DMF (15 mL) e acetona (15 mL) foi tratada com 2,2-dimetóxiopropano (3,5 mL, 98%, 27,96 mmol) e *p*-TsOH (440 mg, 98,5%, 2,28 mmol) seguindo-se por agitação à ta durante 5 h. A mistura reaccional foi neutralizada com NaOH 2N (aq.) seguindo-se de concentração até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/metanol, 1:0 a 95:5) para dar **4a** (504 mg, 99%,  $R_f=0,33$ , clorofórmio/metanol=95:5) na forma de um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,83(s, 1H), 7,68(bs, 2H), 6,87(d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 6,63(d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 5,54(s, 1H), 4,97(t,  $J=5,8$  Hz, 1H), 4,37(d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 4,03-3,96(m, 1H), 3,65-3,50(m, 2H), 1,55(s, 3H), 1,33(s, 3H), 1,15(s, 3H); MS ( $\text{ES}^+$ ): 321,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**b.** Uma solução de **4a** (467 mg, 1,46 mmol) em piridina (14 mL) foi tratada com DMAP (46 mg, 99%, 0,37 mmol) e cloreto de tritilo (630 mg, 2,21 mmol) seguindo-se agitação à ta durante 16 h. Adicionou-se mais cloreto de tritilo (900 mg, 3,16 mmol) e a agitação foi continuada à ta durante 70 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com água (2x100 mL) e salmoura (100 mL), foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc/MeOH, 1:1:0 a 1:1:0,1) para dar **4b** (682 mg, 83%,  $R_f=0,48$ , hexanos/EtOAc/MeOH=1:1:0,1 na forma de um óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,83(s, 1H), 7,70(s, 2H), 7,50-7,24(m, 15H), 6,89(d,  $J=4,3$  Hz, 1H), 6,55(d,  $J=4,3$  Hz, 1H), 5,57(s, 1H), 4,26(d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 4,20-4,12(m, 1H), 3,23(d,  $J=5,2$  Hz, 2H), 1,54(s, 3H), 1,31(s, 3H), 1,08(s, 3H); MS(ES<sup>+</sup>):585,1 (M+Na)+.

**c.** Uma solução de **4b** (606 g, 1,08 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) foi recebida com gelo/água e tratada com NBS em várias porções (627 mg, 3,49 mmol) seguindo-se de agitação à ta durante 1 h. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos/EtOAc/MeOH, 1:1:0 a 1:1:0,1) para dar **4c** (626 mg, 90%,  $R_f=0,62$ , hexanos/EtOAc/MeOH=1:1:0,1 na forma de um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,87(s, 1H), 7,50-7,25(m, 17H), 6,64(s, 1H), 5,53(s, 1H), 4,26(d,  $J=3,1$  Hz, 1H), 4,23-4,16(m, 1H), 3,23(d,  $J=5,5$  Hz, 2H), 1,53(s, 3H), 1,31(s, 3H), 1,03(s, 3H); MS(ES<sup>+</sup>):663,1 (M+Na).

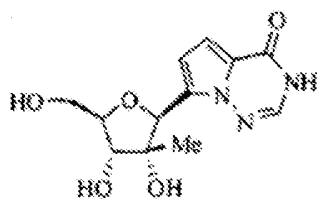
**d.** Uma solução de **4c** (15,45 g, 24,08 mmol) em piridina (260 mL) foi tratada com cloreto de 4-

metóxitrifetilmetilo (38 g, 97%, 119,36 mmol) seguindo-se de agitação a 70°C durante 37 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (800 mL) e lavada com água (2x500 mL) e salmoura (300 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 8:1) para dar **4d** (31 g, utilizado como tal no passo seguinte,  $R_f=0,56$  (hexanos/EtOAc=4:1) na forma de um sólido amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,94(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,50-7,16(m, 27H), 6,89(d,  $J=9,0\text{ Hz}$ , 2H), 6,72(s, 1H), 5,49(s, 1H), 4,24(d,  $J=2,8\text{ Hz}$ , 1H), 4,22-4,14(m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,23(d,  $J=5,5\text{ Hz}$ , 2H), 1,49(s, 3H), 1,28(s, 3H), 1,05(s, 3H); MS(ES<sup>+</sup>): 937,3 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

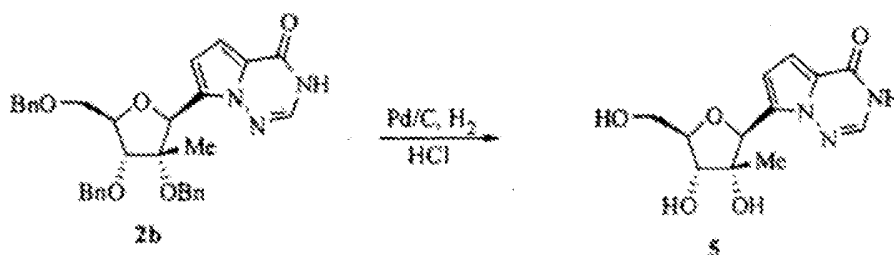
**e.** Uma solução de **4d** acima (31 g, do passo anterior) em DME (500 ml) foi tratada com viniltrifluoborato de potássio (7,8 g, 58,23 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (5,9 g, 70,23 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$  (1,2 g, 98%, 1,68 mmol) e  $\text{H}_2\text{O}$  (55 mL) seguindo-se de refluxo durante 6 h. A mistura reaccional foi tratada com água (500 mL) e extraída com EtOAc (1,0 l e 0,5 l). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (500 mL) e secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 8:1) para dar **4e** (11,32 g, 55% para dois passos  $R_f=0,22$ , hexanos/EtOAc=8:1) na forma de um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,54(s, 1H), 7,48-7,20 (m, 28H), 7,13(dd,  $J=17,4, 11,0\text{ Hz}$ , 1H), 6,85(d,  $J=8,8\text{ Hz}$ , 2H), 6,76(s, 1H), 5,55(dd,  $J=17,4, 1,4\text{ Hz}$ , 1H), 5,50(s, 1H), 5,29(dd,  $J=11,0, 1,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,24(d,  $J=3,0\text{ Hz}$ , 1H), 4,18-4,12(m, 1H), 3,71(s, 3H), 3,22(d,  $J=5,3\text{ Hz}$ , 2H), 1,48(s, 3H), 1,27(s, 3H), 1,07(s, 3H).

**f.** Uma solução de **4e** (205 mg, 0,23 mmol) em acetonitrilo (25 mL) foi tratada com HCl 1N (2,5 mL aq.) seguindo-se de agitação à ta durante 23 h. A mistura reaccional foi concentrada até à secura e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 1:1) para dar **4f** (36 mg, 51%,  $R_f=0,12$ , clorofórmio/CMA 80=1:1) na forma de um sólido amarelo. Pf: 128-131°C;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,78(s, 1H), 7,32(s, 2H), 7,23(dd,  $J=16,9$ , 10,8 Hz, 1H), 7,03(s, 1H), 5,58 dd,  $J=16,9$ , 1,5 Hz, 1H), 5,35(s, 1H), 5,12(dd,  $J=10,8$ , 1,5 Hz, 1H), 4,90(d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,83(t,  $J=5,5$  Hz, 1H), 4,69(s, 1H), 3,80-3,52(m, 4H), 0,79(s, 3H); MS(ES+):307,1 (M+H)+; pureza por HPLC: 98,9% (270 nm,  $t_R=10,6$  min; solvente A:acetato de amónio 0,1M, solvente B: acetonitrilo; 0-5 min, 0% B; 5-15 min, 0-45% B; 15-20 min, 45-90% B; 20-25 min. 90-0% B.); IV (puro): 3323, 1621, 1592, 1377  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{MeOH}$ : C, 52,56; H, 6,39; N, 16,91. Determinado: C, 52,51; H, 6,00; N, 16,61.

### Exemplo 5

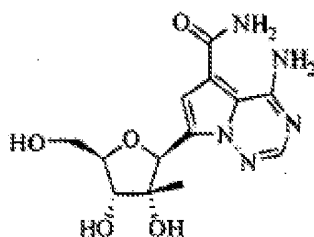


7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-Dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (5).



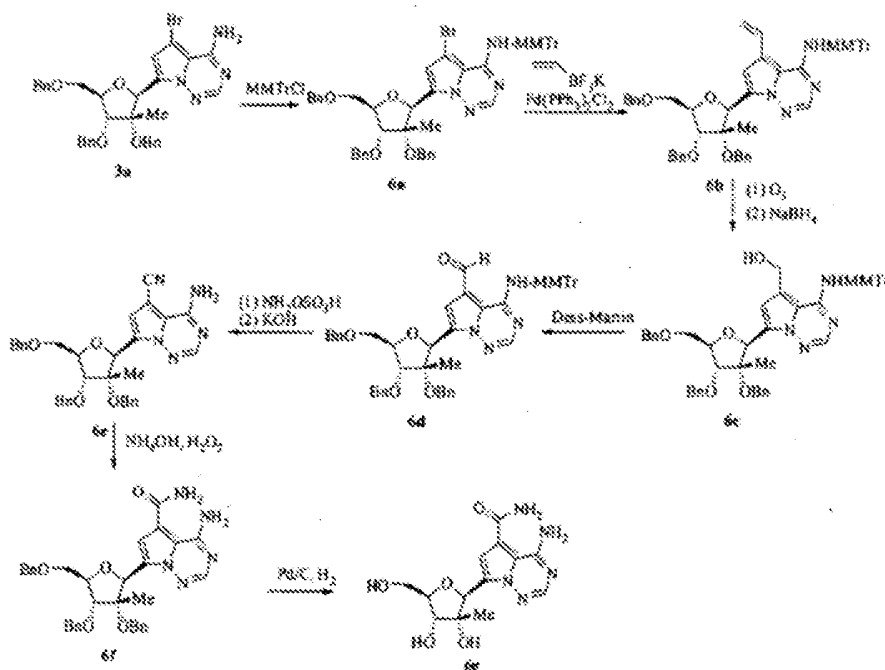
Foi tratada uma solução de **2b** (300 mg, 0,54 mmol, cuja preparação é descrita no Exemplo 2) em MeOH (40 mL) com HCl 1N (aq. 1,85 mL) e Pd/c (10%, 150 mg) seguindo-se de hidrogenação (60 psi) (414 kPa) durante 18 h. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/CMA 80 1:0 a 1:1) para dar **5** (48 mg, 32%, R<sub>f</sub>=0,66, clorofórmio/CMA 80= 1:1) na forma de um sólido amarelo (uma mistura de dois diaesteriómeros, proporção=2:1). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,61(bs, 1H), 7,84(s) & 7,81(s) (1H), 6,852(d, J=4,3 Hz) & 6,846(d, J=4,3 Hz) (1H), 6,65(d, J=4,3 Hz) & 6,63(d, J=4,3 Hz) (1H), 5,28(s) & 5,23(s) (1H), 4,96(d, J=6,6 Hz) & 4,93(d, J=6,6 Hz) (1H), 4,83-4,62(m, 2H), 3,86-3,50(m, 4H), 1,09(s) & 0,79(s) (3H); MS(ES<sup>-</sup>): 280,4(M-H)<sup>-</sup>. Anal. Calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·1,75H<sub>2</sub>O: C, 46,08; H, 5,96; N, 13,43; determinado: C, 45,91; H, 5,54; N, 13,21.

### Exemplo 6





4-Amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-Dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida (6g).



a. Foi tratada uma solução de **3a** (27,85 g, 44,23 mmol, cuja preparação é descrita no Exemplo 3) em piridina (400 mL) com cloreto de 4-metóxitrifetilmetilo (56,74 g, 178,24 mmol) seguindo-se de agitação a 70°C durante 16 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (1,5 l) e lavada com água (2x700 mL) e salmoura (500 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 4:1) para dar **6a** (28,38 g, 71%,  $R_f=0,49$ , hexanos/EtOAc=4:1) na forma de um sólido amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45-7,12 (m, 27H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (d,  $J=8,9$  Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,74-4,50 (m, 6H), 4,20-4,12 (m, 1H),

4,02(d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 3,87-3,64(m, 2H), 3,71(s, 3H), 1,05(s, 3H).

**b.** Foi tratada uma solução de **6a** (26,1 g, 28,94 mmol) em DME (500 mL) com viniltrifluoborato de potássio (7,2 g, 53,75 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (7,2 g, 85,70 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$  (1,4 g, 98%, 1,99 mmol) e  $\text{H}_2\text{O}$  (65 mL) seguindo-se de refluxo durante 6 h. A mistura reaccional foi tratada com água (500 mL) e extraída com EtOAc (1,8 l e 0,5 l). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (500 mL) e secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 6:1) para dar **6b** (18,3 g, 74%  $R_f=0,39$ ) na forma de um sólido amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,56(s, 1H), 7,44-7,12(m, 28H), 7,01(dd,  $J=17,2, 11,0$  Hz, 1H), 6,93(s, 1H), 6,84(d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 5,57(s, 1H), 5,31(d,  $J=17,2$  Hz, 1H), 5,16(d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,76-4,52(m, 6H), 4,22-4,13(m, 1H), 4,04(d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 3,88-3,70(m, 2H), 3,71(s, 3H), 1,05(s, 3H); MS(ES<sup>+</sup>): 849,5(M+H)<sup>+</sup>.

**c.** Foi arrefecida uma solução de **6b** (8 g, 9,42 mmol) em diclorometano (250 mL) e MeOH (40 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  e borbulhou-se  $\text{O}_3$  até aparecer uma cor azul. A mistura reaccional foi tratada com  $\text{NaBH}_4$  (1,8 g, 46,63 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , aquecida, e agitada à ta durante 19 h. Foi então neutralizada com HOAc seguindo-se de concentração para remover a maior parte do solvente. O resíduo foi extraído com EtOAc (500 mL) e lavado com água (2x400 mL). A fase aquosa foi tratada novamente com EtOAc (300 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (500 mL), secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em

sílica gel (hexanos:EtOAc, 1:0 a 3:1) para dar **6c** (3,987 g, 50%, Rf=0,46 na forma de um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  9,77(s, 1H), 7,49(s, 1H), 7,40-7,12(m, 27H), 6,81(d, J=9,0 Hz, 2H), 6,66(s, 1H), 6,27(t, J=5,0 Hz, 1H), 5,57(s, 1H), 4,74-4,50(m, 8H), 4,20-4,12(m, 1H), 4,01(d, J=8,4 Hz, 1 H), 3,86-3,66(m, 2H), 3,70(s, 3H), 1,06(s, 3H); MS (ES+): 853,2 (M+H)+.

**d.** Foi tratada uma solução de **6c** (717 mg, 0,84 mmol) em diclorometano (40 mL) com reagente de Dess-Martin (15%, p/p, 2,8 mL, 1,33 mmol) seguindo-se de agitação à ta durante 4 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (20 mL), tratada com um pouco de  $\text{MgSO}_4$ , concentrada, e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos:EtOAc, 1:0 a 3:1) para dar **6d** (621 mg, 87%, Rf=0,48 na forma de um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  10,89(s, 1H), 9,28(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,47(s, 1H), 7,44-7,10(m, 27H), 6,84(d, J=8,9 Hz, 2H), 5,56(s, 1H), 4,76-4,50(m, 6H), 4,24-4,14(m, 1H), 4,06(d, J=8,3 Hz, 1H), 3,90-3,70(m, 2H), 3,71(s, 3H), 1,09(s, 3H).

**e.** Foi tratada uma solução de **6d** (220 mg, 0,26 mmol) em 1,4-dioxano (3,4 mL) com água (1,0 mL) e depois ácido hidroxilamina-O-sulfónico (106 mg, 97%, 0,91 mmol) seguindo-se agitação à ta durante 45 min. Adicionou-se mais ácido hidroxilamina-O-sulfónico (318 mg, 97%, 2,73 mmol) e a agitação foi continuada durante 2 h. A mistura reaccional foi arrefecida com gelo/água e feita reagir com uma suspensão fria de KOH (7,09 mmol) em água (2 mL) e 1,4-dioxano (2 mL) seguindo-se de agitação à ta durante 2 h. Dilui-se com EtOAc (100 mL) e lavou-se com água (60 mL). A fase aquosa foi extraída novamente com EtOAc (80 mL). Os extractos combinados foram lavados com água (60

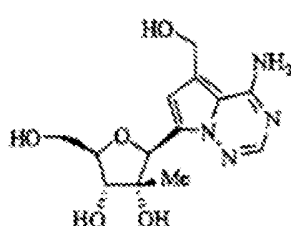
mL) e salmoura (500 mL), secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se, e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/ $\text{EtOAc}$ , 1:0 a 2:1) para dar **6e** (86 mg, 57%,  $R_f=0,25$ , hexanos/ $\text{EtOAc}=2:1$ ) na forma de um gel castanho claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,13(s, 1H), 7,45-7,25(m, 16H), 5,63(s, 1H), 4,74(s, 2H), 4,68-4,53(m, 4H), 4,25-4,17(m, 1H), 4,04(d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 3,91-3,70(m, 2H), 1,06(s, 3H); MS ( $\text{ES}^+$ ): 598,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

**f.** Foi tratada uma solução de **6e** (20 mg, 0,035 mmol) em  $\text{EtOH}$  (6 mL) com  $\text{NH}_4\text{OH}$  conc. (28-30%, 1,8 mL) e depois seguiu-se  $\text{H}_2\text{O}_2$  gota a gota (30% em  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,011 mL foi retirada e adicionada em 0,2 mL de  $\text{EtOH}$ ) seguindo-se agitação à ta durante 18 h. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/ $\text{EtOAc}$ , 1:0 a 1:1, depois hexanos/ $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  1:1:0,1) para dar **6f** (12 mg, 58%,  $R_f=0,36$ , hexanos/ $\text{EtOAc}/\text{MeOH}=1:1:0,1$ ) na forma de um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,87(s, 1H), 7,40-7,00(m, 16H), 5,70(s, 1H), 4,75-4,42(m, 6H), 4,26-4,18(m, 1H), 3,90(d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,82-3,64(m, 2H), 1,04(s, 3H); MS ( $\text{ES}^+$ ): 594,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

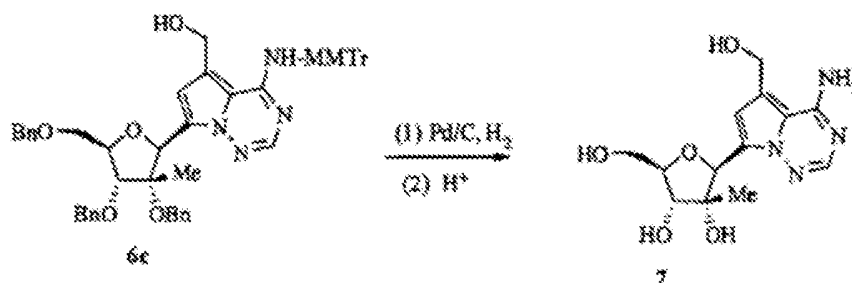
**g.** Foi tratada uma solução de **6f** (10 mg, 0,017 mmol) em  $\text{MeOH}$  (15 mL) com  $\text{HCl}$  1N (aq., 0,69 mL) e  $\text{Pd/C}$  (10%, 50 mg) seguindo-se hidrogenação (60 psi) (414 kPa) durante 15 h. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 0:1, depois CMA80/CMA 50 1:1,  $R_f=0,55$ , CMA 80/CMA 50=1:1) seguindo-se purificação por HPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0-40 min, 0-35%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , monitorização a 244 nm) e novamente purificação em coluna

em sílica gel (CMA 80/CMA 50, 1:0 a 1:1) para dar **6g** (3,3 mg, filme incolor, 60%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  8,06(s, 2H), 7,89(s, 1H), 7,30(s, 1H), 5,57(s, 1H), 4,02-3,80(m, 4H), 0,99(s, 3H); MS ( $\text{ES}^+$ ): 324,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); IV (puro): 3550, 3020, 2917, 1674, 1334  $\text{cm}^{-1}$ .

### Exemplo 7



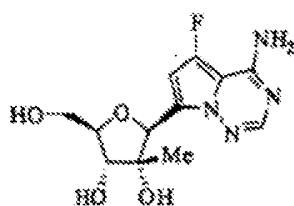
(2S, 3R, 4R, 5R)-2-4-Amino-5-(hidróximetil)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (**7**).



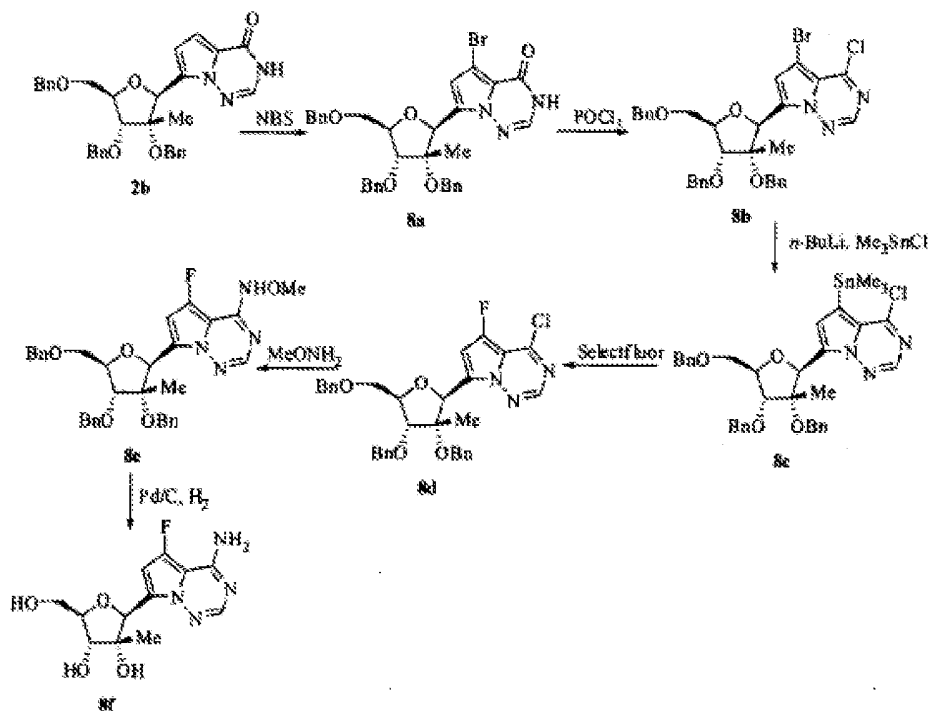
Foi tratada uma solução de **6c** (120 mg, 0,14 mmol, preparação indicada no Exemplo 6) em MeOH (15 mL) com HCl 1N (aq. 0,69 mL) e Pd/C (10%, 50 mg) seguindo-se hidrogenação (60 psi) (414 kPa) durante 24 h. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi tratado com acetonitrilo (15 mL) e HCl 1N (aq. 1,5 mL) seguindo-se de agitação à ta durante 16 h. Foi então concentrado até à secura e purificado por cromatografia

em coluna em sílica gel (clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 0:1) para dar **7** (17 mg, 39%,  $R_f=0,33$ , CMA 80) na forma de um óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,80 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,84-3,40 (m, 4H), 0,81 (s, 3H); MS ( $\text{ES}^+$ ): 311,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### Exemplo 8



(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-Amino-5-fluoropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (**8f**).



**a.** Foi arrefecida uma solução de **2b** (200 mg, 0,36 mmol, preparação indicada no Exemplo 2) em diclorometano (16 mL) com gelo/água e tratada com NBS (65 mg, 0,36 mmol) em várias porções seguindo-se agitação à ta durante 22 h. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 1:1,  $R_f=0,58$ , hexanos/EtOAc=1:1) para dar **8a** (155 mg, óleo incolor, 68%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,79(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,44-7,20(m, 15H), 6,79(a, 1H), 5,53(s, 1H), 4,77-4,50(m, 6H), 4,22-4,14(m, 1H), 4,01(d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 3,90-3,66(m, 2H), 1,08(s, 3H); MS( $\text{ES}^-$ ): 628,5(M-H) $^-$ .

**b.** Foi agitada uma solução de **8a** (2,42 g, 3,84 mmol) em  $\text{POCl}_3$  (40 mL) a 80°C durante 4 h e concentrada até à secura. O resíduo foi tratado com clorofórmio (300 mL) e lavado com  $\text{NaHCO}_3$  1M (150 mL), água (150 mL), salmoura (100 mL), e seco sobre  $\text{MgSO}_4$ . Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 8:1,  $R_f=0,53$ , hexanos/EtOAc=6:1) para dar **8b** (1,68 g, 68%) na forma de um xarope amarelo. MS( $\text{ES}^+$ ): 670,2(M+Na) $^+$ .

**c.** Foi arrefecida uma solução de **8b** (2,2 g, 3,39 mmol) em THF (24 mL) a -78°C e tratada com nBu-Li gota a gota (2,5 M em hexano, 2,95 mL, 7,38 mmol). A mistura reaccional foi agitada a -78°C durante 0,5 h e tratada com cloreto de trimetilestanho gota a gota (1M em THF, 3,4 mL, 3,4 mmol) a -78°C seguindo-se aquecimento até à ta e agitação à ta durante 19 h. Foi então tratada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (aq. 200 mL) e extraída com EtOAc (2x200 mL). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (150 mL) secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em

sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 6:1,  $R_f=0,59$ , hexanos/EtOAc=6:1) para dar **8c** (386 mg, ainda não puro utilizado como tal no passo seguinte) na forma de um sólido amarelo. MS(ES<sup>+</sup>): 733,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**d.** Foi tratada uma solução do produto acima **8c** (351 mg) em acetonitrilo (7 mL) com Selectfluor<sup>TM</sup> (180 mg, 95%, 0,48 mmol) seguindo-se de agitação à ta durante 17 h. A mistura reaccional foi filtrada, o filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 6:1,  $R_f=0,25$ , hexanos/EtOAc=6:1) para dar **8d** (120 mg, utilizado como tal no próximo passo) na forma de um óleo amarelo. MS(ES<sup>+</sup>): 610,0 (M+Na<sup>+</sup>).

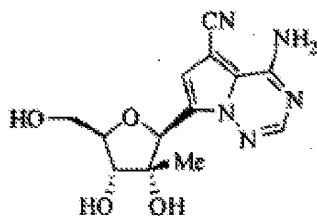
**e.** Foi tratada uma solução do produto acima **8d** (114 mg) em EtOH (3 mL) e clorofórmio (0,75 mL) com trietilamina (0,57 mL, 4,09 mmol) e depois com cloridrato de metoxilamina (172 mg, 98%, 2,20 mmol) seguindo-se de agitação a 50°C durante 14 h. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 2:1,  $R_f=0,42$ , (hexanos/EtOAc=2:1) para dar **8e** (13,5 mg, utilizado como tal no passo seguinte) na forma de um filme incolor. MS(ES<sup>+</sup>): 599,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**f.** Foi tratada uma solução do produto acima **8e** (6,5 mg) em MeOH (10 mL) com HCl 1N (aq. 0,46 mL) e Pd/C (10%, 35 mg) seguindo-se de hidrogenação (60 psi) (414 kPa) durante 22 h. A mistura reaccional foi filtrada, concentrada, e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 0:1,  $R_f=0,39$ , CMA 80) seguindo-se uma purificação por HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 0-40

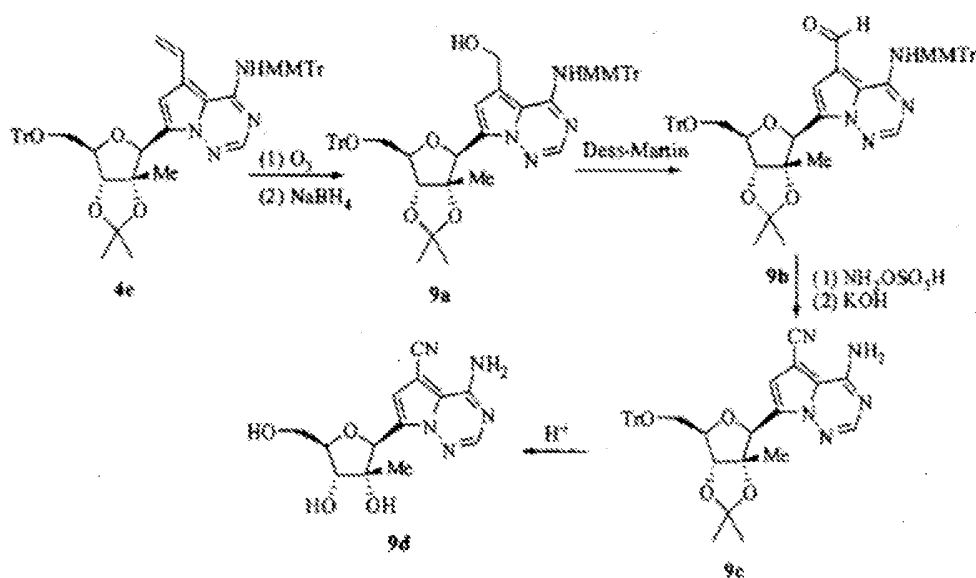


min, 0-35% CH<sub>3</sub>CN, monitorização a 244 nm) e novamente purificação em coluna (clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 0:1) para dar **8f** (2,0 mg, 0,5%, para 4 passos) na forma de um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>): δ 7,70 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,00-3,60 (m, 4H), 0,97 (s, 3H); <sup>19</sup>F RMN (MeOH-d<sub>4</sub>): δ 160,93 (s, 1F); MS (ES<sup>+</sup>): 299,1 (M+H)<sup>+</sup>; IV (puro): 3296, 2919, 1620, 1530 cm<sup>-1</sup>.

### Exemplo 9



4-Amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahydrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo (**9d**).



**a.** Foi arrefecida uma solução de **4e** (2 g, 2,32 mmol, preparação indicada no Exemplo 4) em diclorometano (60 mL) e MeOH (9,6 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  e borbulhou-se  $\text{O}_3$  até aparecer uma cor azul. A mistura reaccional foi tratada com  $\text{NaBH}_4$  (440 mg, 11,40 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , aquecida, e agitada à ta durante 20 h. Adicionou-se mais  $\text{NaBH}_4$  (500 mg, 12,95 mmol) e a agitação foi continuada à ta durante 1 h. A mistura reaccional foi neutralizada com HOAc seguindo-se concentração para remover a maior parte do solvente. O resíduo foi tratado com EtOAc (300 mL) e lavado com água (2x150 mL) e salmoura (100 mL), secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se, e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 3:1) para dar **9a** (529 mg, 26%,  $R_f=0,49$ , hexanos/EtOAc=1:0) na forma de um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,80 (s, 1H), 7,50-7,12 (m, 28H), 6,82 (d,  $J=8,9$  Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,31 (t,  $J=5,1$  Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,81 (d,  $J=5,1$  Hz), 2H), 4,22 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,32-3,12 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,09 9s, 3H); MS ( $\text{ES}^-$ ): 863,2 ( $\text{M-H}^-$ ).

**b.** Foi tratada uma solução de **9a** (487 mg, 0,56 mmol) em diclorometano (25 mL) com reagente de Dess-Martin (15%, p/p, 1,9 mL, 0,9 mmol) seguindo-se de agitação à ta durante 3 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (10 mL), tratada com um pouco de  $\text{MgSO}_4$ , e sílica gel seguindo-se concentração e purificação em coluna (hexanos:EtOAc, 1:0 a 3:1) para dar **9b** (448 mg, 93%,  $R_f=0,64$ ) na forma de um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,96 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50-7,16 (m, 28H), 6,85 (d,  $J=8,9$  Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,26 (d,  $J=2,8$

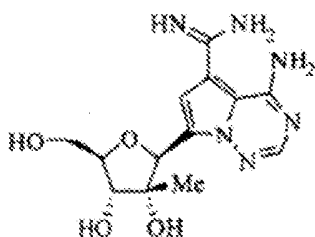
Hz, 1H), 4,22-4,14(m, 1H), 3,71(s, 3H), 3,34-3,16(m, 2H), 1,49(s, 3H), 1,28(s, 3H), 1,08(s, 3H).

**c.** Foi tratada uma solução de **9b** (244 mg, 0,28 mmol) em 1,4-dioxano (4,4 mL) com água (1,1 mL) e depois ácido hidroxilamina-O-sulfónico (460 mg, 97%, 3,95 mmol) seguindo-se agitação à ta durante 1,5 h. Adicionou-se mais ácido hidroxilamina-O-sulfónico (230 mg, 97%, 1,97 mmol) e a agitação foi continuada durante 2 h. A mistura reaccional foi arrefecida com gelo/água e tratada lentamente com uma suspensão fria de KOH (11,51 mmol) em água (3 mL) e 1,4-dioxano (3 mL) seguindo-se de agitação à ta durante 2 h. Dilui-se com EtOAc (100 mL), lavou-se com água (60 mL). A fase aquosa foi extraída novamente com EtOAc (80 mL). Os extractos combinados foram lavados com água (60 mL) e salmoura (60 mL), secou-se sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se, e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 2:1) para dar **9c** (76 mg, 46%, R<sub>f</sub>=0,29, hexanos/EtOAc=2:1) na forma de um óleo límpido. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,10(s, 1H), 7,50-7,74(m, 15H), 7,00(s, 1H), 5,51(s, 1H), 4,28-4,12(m, 2H), 3,34-3,12(m, 2H), 1,53(s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,00(s, 3H); MS(ES<sup>-</sup>):586,1 (M-H)<sup>-</sup>.

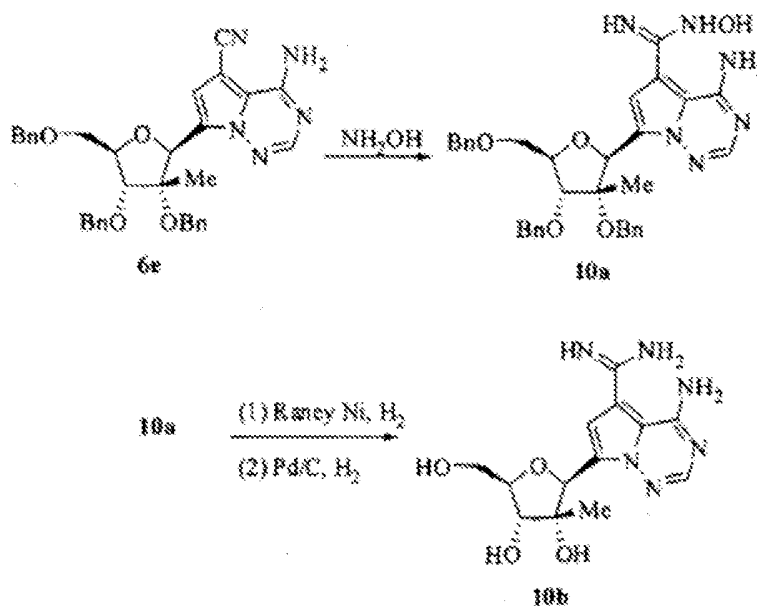
**d.** Foi tratada uma solução de **9c** (63 mg, 0,11 mmol) em acetonitrilo (12 mL) com HCl 1N (aq. 1,2 mL) seguindo-se de agitação à ta durante 19 h. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 0,1, R<sub>f</sub>=0,50, CMA 80) para dar **9d** (26 mg, 77%) na forma de sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,12(s, 1H), 7,36(s, 1H), 5,36(s, 1H), 4,97(d, J=6,7 Hz, 1H), 4,89(t, J=5,2 Hz, 1H), 4,83(s, 1H), 3,82-3,56(m, 4H), 0,81(s, 3H); MS(ES<sup>+</sup>):328,1 (M+Na)<sup>+</sup>;

pureza por HPLC: 99,5% (270 nm,  $t_R=9,7$  min; solvente A: acetato de amônio 0,1 M, solvente B: acetonitrilo; 0-5 min, 0% B; 5-15 min, 0-45% B; 15-20 min, 45-90% B; 20-25 min, 90-0%B); IV (puro); 3374, 3257, 2215, 1657, 1517, 1034  $\text{cm}^{-1}$ .

### Exemplo 10

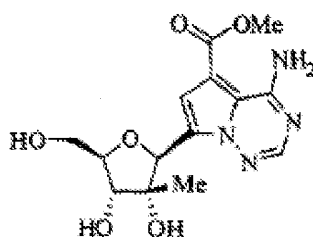


4-Amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboximidamida (10b).

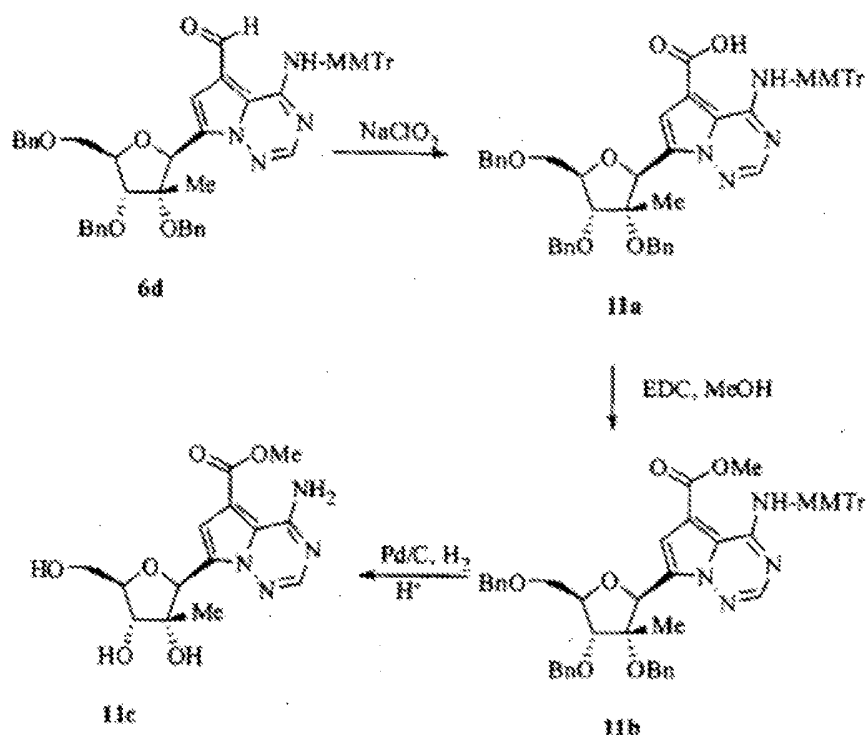


Foi tratada uma solução de **6e** (31 mg, 0,054 mmol, preparação indicada no Exemplo 6) em EtOH (5 mL) com NH<sub>2</sub>OH (50% em H<sub>2</sub>O, 0,5 mL, 8,16 mmol) seguindo-se refluxo durante 1 h e concentração para dar **10a**, MS(ES<sup>-</sup>): 607,6 (M-H)<sup>-</sup>. O resíduo foi dissolvido em EtOH (15 mL), tratado com HOAc (1,5 mL) e uma pequena quantidade de níquel Raney seguindo-se hidrogenação (60 psi) (414 kPa) durante 21 h. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (15 mL) e tratado com HCl 1 N (aq., 0,92 mL) e Pd/C (10%, 60 mg) seguindo-se de hidrogenação (60 psi) (414 kPa) durante 22 h. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna em sílica gel (CMA 80/ CMA 50, 1:0 a 1:1, R<sub>f</sub>=0,28, CMA 80/CMA 50=1:1) para dar **10b** (5,7 mg, 33%) na forma de um filme castanho claro. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>): δ 7,96(s, 1H), 7,20(s, 1H), 5,50(s, 1H), 3,92-3,66(m, 4H), 0,88(s, 3H). MS(ES<sup>+</sup>):323,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Exemplo 11



**Metil-4-amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato (11c).**



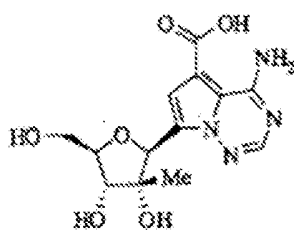
a. Uma solução de **6d** (200 mg, 0,24 mmol, a sua preparação foi descrita no exemplo 6) em acetonitrilo (5,4 mL) e t-BuOH (1,8 mL) foi tratada com água (1,0 mL) e arrefecida a cerca de 8°C. A solução arrefecida foi tratada com 2-metil-2-buten-1-ol (0,2 mL, 1,89 mmol),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (48 mg, 0,4 mmol), e  $\text{NaClO}_2$  (240 mg, 80%, 2,12 mmol) seguindo-se agitação à ta durante 23 h. Adicionou-se mais  $\text{NaClO}_2$  (240 mg, 80%, 2,12 mmol) e a agitação foi continuada à ta durante 42 h. A mistura reaccional foi diluída com éter (200 mL) e lavada com água (50 mL). A fase aquosa foi extraída novamente com éter (100 mL). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc/MeOH, 3:1 a 3:1:0,08) para dar **11a** (60 mg, 29%,  $R_f=0,43$ , hexanos/EtOAc/MeOH=3:1:0,08) na forma de um óleo límpido.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,70(s, 1H), 7,62(s,

1H), 7,44-7,14(m, 28H), 6,83(d, J=9,0 Hz, 2H), 5,58(s, 1H), 4,74-4,52(m, 6H), 4,20-4,10(m, 1H), 3,99(1H), 3,84-3,64(m, 2H), 3,70(s, 3H), 1,06(s, 3H).

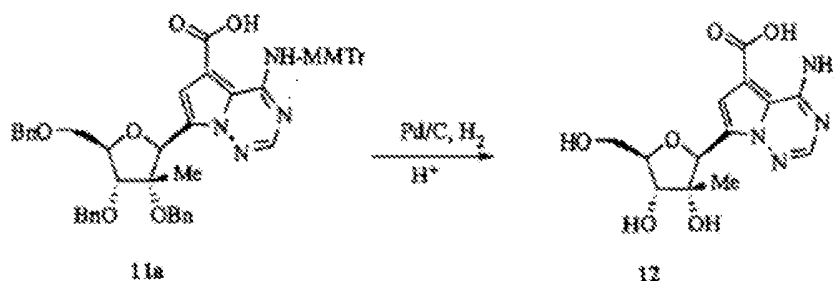
**b.** Foi tratada uma solução de **11a** (50 mg, 0,058 mmol) em DMF (2 mL) com MeOH (0,05 mL, 1,23 mmol), DMAP (14 mg, 0,113 mmol), e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (240 mg, 125 mmol) seguindo-se agitação à ta durante 16 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (120 mL), lavado com água (2x60 mL) e salmoura (60 mL), seco sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 4:1) para dar **11b** (20 mg, 39%, R<sub>f</sub>=0,48, hexanos/EtOAc=4:1) na forma de óleo límpido. <sup>1</sup>H RMN (CHCl<sub>3</sub>-d): δ 11,45(s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,44-7,04(m, 28H), 6,83(d, J=8,8 Hz, 2H), 5,78(s, 1H), 4,90-4,46(m, 6H), 4,44-4,32(m, 1H), 4,08(d, J=8,7 Hz, 1H), 3,96-3,60(m, 2H), 3,80(s, 3H), 3,75(s, 3H), 1,12(s, 3H).

**c.** Uma solução de 11b (20 mg, 0,023 mmol) em MeOH (10 mL) e EtOAc (5 mL) foi tratada com HCl 1N (aq., 0,69 mL) e Pd/C (10%, 50 mg) seguindo-se hidrogenação a 60 psi (414 kPa) durante 23 h. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 1:1, R<sub>f</sub>=0,23, clorofórmio/CMA 80=1:1) para dar 11c (3,1 mg, sólido castanho claro, 40%). <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>): δ 7,94(s, 1H), 7,34(s, 1H), 5,56(s, 1H), 4,00-3,70(m, 4H), 3,92(s, 3H), 0,97(s, 3H); MS(ES<sup>+</sup>): 337,9 (M-H)<sup>-</sup>.

## Exemplo 12



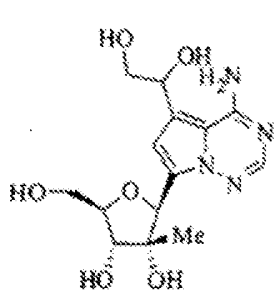
Ácido 4-Amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato (12).



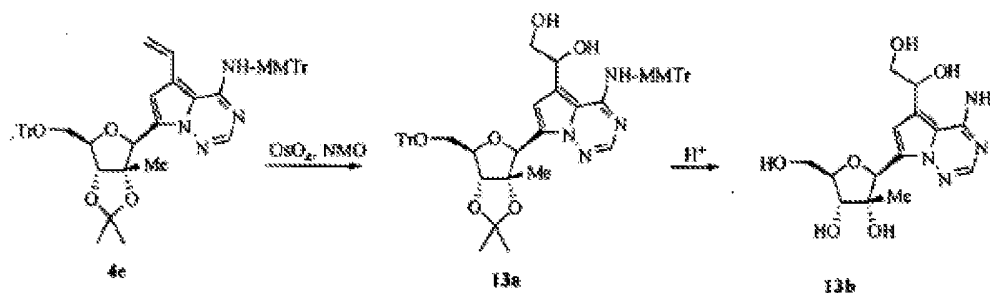
Uma solução de **11a** (77 mg, 0,089 mmol, a sua preparação é descrita no exemplo 11) em MeOH (15 mL) foi tratada com HCl 1N (aq. 0,69 mL) e Pd/C (10%, 50 mg) seguindo-se hidrogenação 60 psi (414 kPa) durante 29 h. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi tratado com água (50 mL) e lavado com EtOAc (2x25 mL). A fase aquosa foi concentrada até à secura e o produto desejado (**12**, 12 mg, 42%, sólido amarelo) foi cristalizado em MeOH/EtOAc.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13,28 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,10-3,50 (m, 4H), 0,81 (s, 3H); MS (ES $^+$ ): 325,0 (M+H) $^+$ ;

### Exemplo 13





(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-Amino-5-(1,2-dihidróxi-etil)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróxi-metil)-3-metil-tetrahidrofurano-3,4-diol (**13b**)

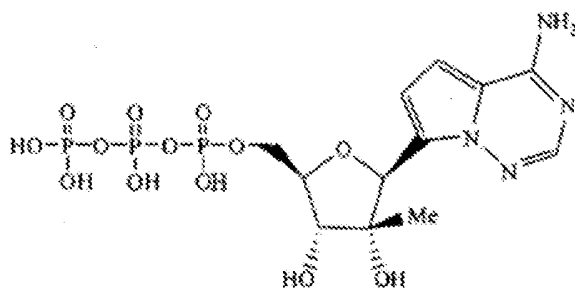


a. Uma solução de **4e** (500 mg, 0,58 mmol, a sua preparação é descrita no exemplo 4) em acetona/água (9:1, 10 mL) foi tratada com 4-metilmorfolina N-óxido (140 mg, 97%, 1,16 mmol) e depois com tetróxido de ósmio (4%, p/v em água, 0,15 mL, 0,024 mmol) seguindo-se agitação à ta durante 12 h. A mistura reaccional foi diluída com água (10 mL) e concentrada para remover apenas a acetona. O resíduo aquoso foi tratado com EtOAc (200 mL), lavado com água (2x100 mL) e salmoura (100 mL), seco sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrado, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos/EtOAc, 1:0 a 2:1) para dar **13a** (287 mg, uma mistura de diastereiómeros, proporção=1,1/1,0, 55%,  $R_f$ =0,46, hexanos/EtOAc=2:1) na forma de um óleo límpido.

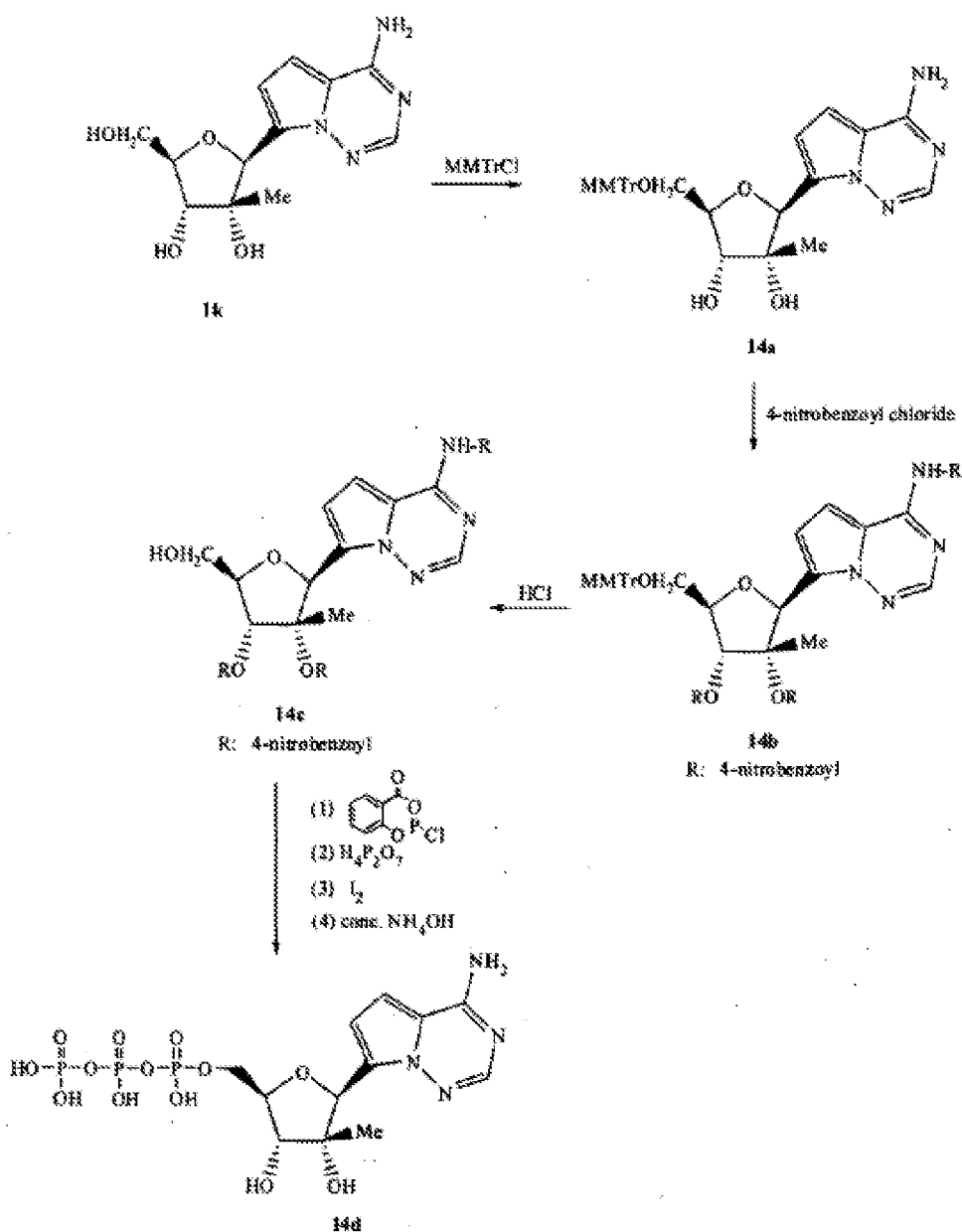
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,02 (s) & 9,95 (s) (1H), 7,28-6,88 (m, 28H), 6,60 (d,  $J=8,9$  Hz, 2H), 6,46 (d,  $J=3,5$  Hz) & 6,39 (d,  $J=3,8$  Hz) (1H), 6,32 (d,  $J=1,3$  Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,73-4,61 (m, 2H), 4,02 (d,  $J=3,0$  Hz) & 4,00 (d,  $J=3,0$  Hz) (1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,48-3,31 (m, 2H), 3,05-2,91 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,91 (s) & 0,89 (s) (3H); MS ( $\text{ES}^-$ ): 895,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**b.** Uma solução de **13a** (120 mg, 0,13 mmol) em acetonitrilo (14 mL) foi tratado com HCl 1N (aq., 1,4 mL) seguindo-se agitação à temperatura ambiente durante 20 h. A mistura reaccional foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 0:1, então CMA 80/CMA 50 1:1,  $R_f=0,40$ , CMA 80/CMA 50 - 1:1) para dar **13b** (11 mg, uma mistura de diastereómeros, sólido amarelo, 25%).  $^1\text{H}$  RMN (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  7,77 (s, 1H), 6,75 (s) & 6,74 (s) (1H), 5,55 (s) & 5,54 (s) (1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,00-3,58 (m, 6H), 0,95 (s, 3H); MS ( $\text{ES}^+$ ): 341,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Exemplo 14



(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(4-Aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-(dihidróxi)-4-metil-tetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogénio trifosfato (14d)



**a.** Uma suspensão do sal HCl de **1k** (300 mg, 0,95 mmol) em piridina (9 mL) foi tratada com DMAP (99%, 30 mg, 0,24 mmol) e MMTrCl (97%, 460 mg, 1,44 mmol) seguindo-se agitação à ta durante 15 h. A mistura reaccional foi diluída com clorofórmio (150 mL), lavada com água (2x60 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . Após filtração e concentração do filtrado, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/acetato de etilo, 1:0 a

1:1, depois clorofórmio/CMA 80, 1:0 a 2:1) para dar 539 mg de **14a** ( $R_f=0,29$ , clorofórmio/CMA 80=2/1) na forma de um sólido branco. Estava suficientemente puro para ser utilizado no passo seguinte. MS( $ES^+$ ):575,3( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

**b.** Uma solução do **14a** acima (300 mg) em piridina (20 mL) foi tratada com DMAP (99%, 35 mg, 0,28 mmol) e cloreto de 4-nitrobenzoílo (520 mg, 98%, 2,75 mmol) seguindo-se de agitação a 70°C durante 14 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (200 mL), lavada com água (2x100 mL) e salmoura (75 mL), seca sobre  $MgSO_4$ . Após filtração e concentração do filtrado o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexanos/acetato de etilo, 1:0 a 1:1) para dar **14b** ( $R_f=0,77$ , hexanos/acetato de etilo=1/1, 312 mg, 59% para dois passos, sólido amarelo).  $^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,44-6,88 (m, 30H), 6,06(bs, 1H), 5,81(d,  $J=3,9$  Hz, 1H), 4,50-4,40(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,55-3,48(m, 2H), 1,56(s, 3H); MS( $ES^-$ ):998,8( $M-1$ ).

**c.** Uma solução de **14b** (276 mg, 0,28 mmol) em  $CH_3CN$  (28 mL) foi tratada com HCl 0,2 N (aq., 1,4 mL) seguida de agitação a ta durante 2,5 h. A mistura reaccional foi neutralizada com NaOH 0,5 N (aq.) até pH=5 seguindo-se de adição de água (40 mL) e concentração sob vácuo para remover apenas  $CH_3CN$ . O resíduo aquoso foi extraído com uma mistura de  $CHCl_3/MeOH$  (5:1, 100 mL, 50 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre  $MgSO_4$ . Após filtração e concentração do filtrado, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexanos/ acetato de etilo, 1:0 a 1:1) para dar **14c** ( $R_f=0,58$ , hexanos/acetato de etilo=1/1, 150 mg, 74%) na forma de um sólido amarelo.  $^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,81-7,80 (m, 14H), 7,32(bs, 1H), 7,12(bs, 1H), 6,02(bs, 1H),

5,73(d,  $J=3,4$  Hz, 1H), 5,26(t, 1H), 4,32-4,25(m, 1H), 3,90-3,80(m, 2H), 1,52(s, 3H); MS( $ES^+$ ):728,2( $M+H$ )<sup>+</sup>. Anal. Calcd para  $C_{33}H_{25}N_7O_{13} \cdot 0,25$  EtOAc: C, 54,48; H, 3,63; N, 13,08. Determinado: C, 54,72; H, 3,84; N,12,71.

**d.** Uma suspensão de **14c** (50 mg, 0,069 mmol) numa mistura de piridina (70  $\mu$ L) e dioxano (210  $\mu$ L) foi tratada com uma solução preparada de fresco de cloro-4H-1,3,2-benzodioxafosforin-4-ona (1 M em dioxano, 80  $\mu$ L). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min seguindo-se de tratamento com uma solução de pirofosfato de tributilamónio (1,6  $Bu_3N \cdot 1,0H_4P_2O_7$ , 50 mg, 0,11 mmol) em DMF (220  $\mu$ L) e tri n-butilamina (70  $\mu$ L) simultaneamente. A solução límpida formada foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min seguindo-se de tratamento com 2,9 mL de 1% de  $I_2$  em Py/ $H_2O$  (98/2). Foi reduzido o excesso de iodo com 5% de tiossulfato de sódio aquoso (200  $\mu$ L) e a solução resultante foi concentrada até à secura. O resíduo foi tratado com  $NH_4OH$  conc. (15 mL) e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro seguindo-se concentração até à secura. O resíduo foi dissolvido em  $H_2O$  (20 mL) e lavado com  $CH_2Cl_2$  (2x15 mL). A fase aquosa foi concentrada sob vácuo durante um período curto de tempo para remover traços de  $CH_2Cl_2$  e purificou-se por cromatografia em coluna de permuta iónica DEAE com um gradiente linear de tampão TEAB (tampão TEAB 1 M, pH=8,0/ $H_2O$ , 0:1 a 1:0, total: 500 mL). As fracções contendo o nucleótido desejado foram combinadas e concentradas. O resíduo foi novamente dissolvido em  $H_2O$  e foi mais purificado por HPLC ( $CH_3CN$ /0,1 M tampão TEAB, pH=8,0, 0-20 min, 0-35%  $CH_3CN$ ; monitorização a 244 nm) para dar **14d** ( $t_R$ =17,00 min). Fracções contendo **14d** foram concentradas e novamente

dissolvidas em 3 ml de H<sub>2</sub>O e a concentração de **14d** foi medida como sendo 4,1 mM (rendimento:18%) por UV (244 nm,  $\epsilon=35,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  7,77(bs, 1H), 6,93(d, J=4,0 Hz, 1H), 6,85(d, 1H), 5,45(s, 1H), 4,34-4,10(m, 2H), 4,10-3,96(m, 2H), 0,78(s, 3H); <sup>31</sup>P RMN (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  9,25(d, J=17,8 Hz, 1P), -9,78(d, J=17,9 Hz, 1P), -21,70(m, 1P); MS (ES<sup>-</sup>):519,1 (M-1).

### **Exemplo 15**

O seguinte ilustra formas farmacêuticas representativas, contendo um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ("Composto x"), para uso terapêutico ou profilático em seres humanos.

(i) Comprimido 1	mg/ comprimido
Composto X=	100,0
Lactose	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelose sódica	12,0
Celulose microcristalina	92,5
Estearato de magnésio	<u>3,0</u>
	300,0

(i) Comprimido 2	mg/ comprimido
Composto X=	20,0
Celulose microcristalina	410,0
Amido	50,0
Amido glicolato de sódio	15,0
Estearato de magnésio	<u>5,0</u>
	500

<b>(iii) Cápsula</b>	<b>mg/cápsula</b>
Composto X=	10,0
Dióxido de silício coloidal	1,5
Lactose	465,5
Amido pré-gelatinizado	120,0
Estearato de magnésio	<u>3,0</u>
	600

<b>(iv) injeção 1 (1 mg/ml)</b>	<b>mg/ml</b>
Composto X= (forma de ácido livre)	1,0
Fosfato de sódio dibásico	12,0
Fosfato de sódio monobásico 0,7 cloreto de sódio	4,5
Solução de hidróxido de sódio 1,0 N (ajuste de pH de 7,0- 7,5)	q.s.
Água para injeção	q.s. adicionar 1 mL

<b>(v) injeção 2 (10 mg/ml)</b>	<b>mg/ml</b>
Composto X=(forma de ácido livre)	10,0
Fosfato de sódio monobásico, 0,3 fosfato de sódio dibásico	1,1
Polietileno glicol 400	200,0
Solução de hidróxido de sódio 0,1 N (ajuste de pH para 7,0- 7,5)	q. b.
Água para injectáveis	q.b. adicionar 1 mL

<b>(vi) Aerossol</b>	<b>mg/ recipiente</b>
Composto X=	20,0
Ácido oleico	10,0
Tricloromonofluorometano	5000,0
Diclorodifluorometano	10000,0
Diclorotetrafluoroetano	5000

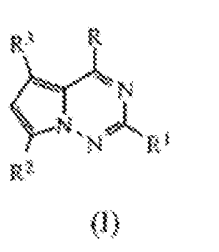
As formulações acima podem ser obtidas, através de procedimentos convencionais bem conhecidos no estado da técnica farmacêutica.

Lisboa, 19 de Setembro de 2012.



## Reivindicações

### 1. Composto de fórmula I:



em que

R é  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_aR_b$ ,  $NR_aNR_bR_c$ , alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, arilo, arilo substituído,  $(CH_2)_n-CH(NHR_3)CO_2R_b$ ,  $(CH_2)_n-S$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S$ -arilo, Cl, F, Br, I, CN,  $COOR_a$ ,  $CONR_aR_b$ ,  $NHC(=NR_a)NHR_b$ ,  $NR_aOR_b$ ,  $NR_aNO$ ,  $NHCONHR_a$ ,  $NR_aN=NR_b$ ,  $NR_aN=CHR_b$ ,  $NR_aC(O)NR_bR_e$ ,  $NR_aC(S)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(O)OR_b$ ,  $CH=N-OR_a$ ,  $NR_aC(=NH)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(O)NR_bNR_cR_d$ ,  $O-C(O)R_a$ ,  $OC(O)-OR_a$ ,  $ONH-C(O)O$ -alquilo,  $ONHC(O)O$ -arilo;  $ONR_aR_b$ ,  $SNR_aR_b$ ,  $S-ONR_aR_b$ , CHO,  $C(=S)NR_aR_b$ , nitro,  $CH(=NR_a)OR_b$ , ou  $SO_2NR_aR_b$ ; e  $R^3$  é H, CN,  $NO_2$ , alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído,  $CH=CF_2$ ,  $CH(=NR_a)OR_b$ , CHO,  $CH=CH-OCH_3$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHCSNH_2$ ,  $CONR_aR_b$ ,  $CSNR_aR_b$ ,  $CO_2R_a$ , alcóxi,  $NH_2$ , alquilamino, dialquilamino, halogéneo, (1,3-oxazol-2-il), (1,3-oxazol-5-il), (1,3-tiazol-2-il), (imidazol-2-il), (2-oxo[1,3]ditiol-4-il), furan-2-il), (2H[1,2,3]triazol-4-il),  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)NHOH$ ,  $C(=NOH)NH_2$ , acilo, acilo substituído,  $OR_a$ ,  $C(=NR_a)R_b$ ,  $CH=NNR_aR_b$ ,  $CH=NOR_a$ ,  $CH(OR_a)_2$ ,  $B(OR_a)_2$ ,  $C=C-C(=O)NR_aR_b$ ,  $(CH_2)_n-S$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S$ -arilo,  $(CH_2)_n-S-(O)$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S(O)$ -arilo,  $(CH_2)_n-S(O_2)$ -alquilo,  $(CH_2)_n-S(O_2)$ -arilo,  $(CH_2)_n-SO_2-NR_aR_b$ , ou  $(CH_2)_n-OR_a$ ; ou R e  $R^3$  conjuntamente com os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um cicloalquilo,

cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, ou heteroarilo substituído;

$n$  é 0-5;

$R^1$  é H,  $NR_aR_b$ , Cl, F,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NHCOR_a$ ,  $NHSO_2R_a$ ,  $NHCONHR_a$ , CN, alquilo, arilo,  $ONR_aR_b$ , ou  $NR_aC(O)OR_b$ ;

$R^2$  é um grupo açúcar nucleósido;

$R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ , e  $R_d$  são seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, alquilo, alquilo substituído, alquenilo, alquenilo substituído, alquinilo, alquinilo substituído, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilo substituído, acilo, acilo substituído, alquilo- $SO_2$ , amino, amino substituído, e NO; ou  $R_a$  e  $R_b$  conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; ou  $R_b$  e  $R_c$  conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; e

$R_c$ , e  $R_d$  são seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, e heteroarilo substituído; ou  $R_c$  e  $R_d$  conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados podem formar um anel heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, ou heteroarilo substituído;

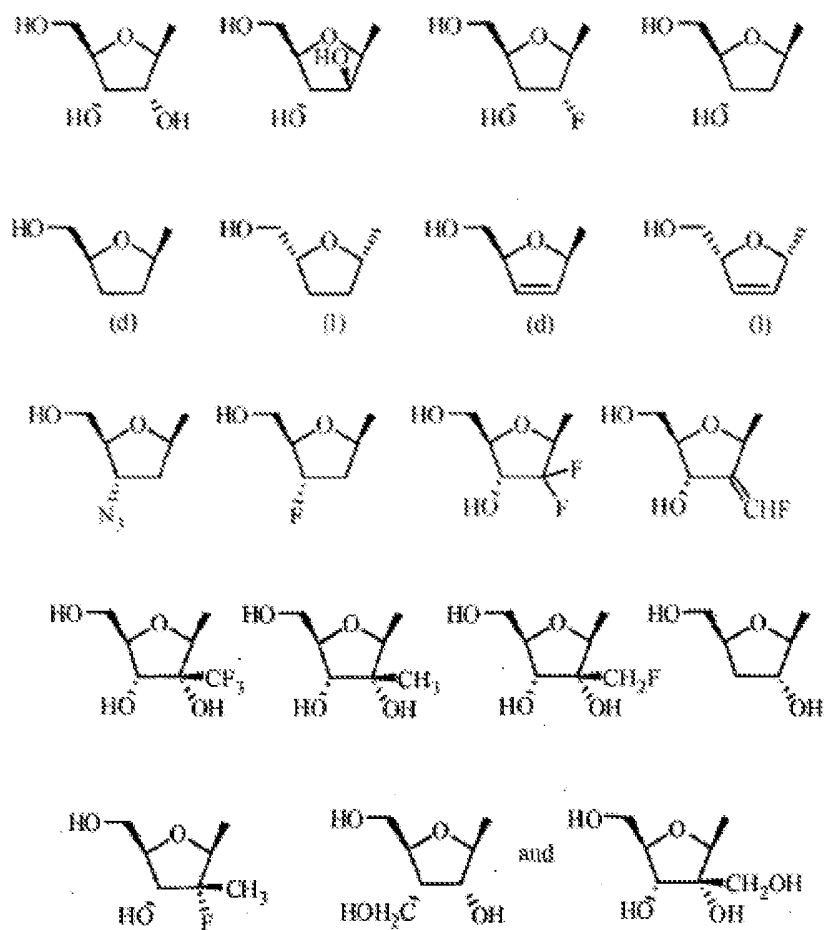
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para ser utilizado no tratamento de uma infecção viral num animal.

**2.** Composto de acordo com a reivindicação 1 em que R é hidróxilo, cloro, metóxilo, mercapto, amino, metilamino, isopropilamino, propilamino, etilamino, dimetilamino,

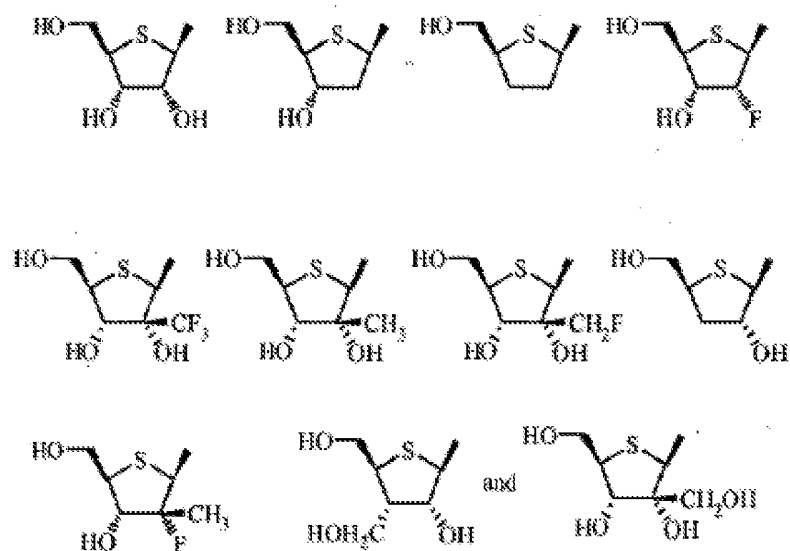
ciclopropilamino, 2-aminoetilamino, 1-(2-hidróxi-  
 etil)hidrazino, hidrazino, 1-metilhidrazino,  
 azetidino, ou pirrolidino.

3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações  
 1-2 em que  $R^1$  é H ou  $NR_aR_b$ .

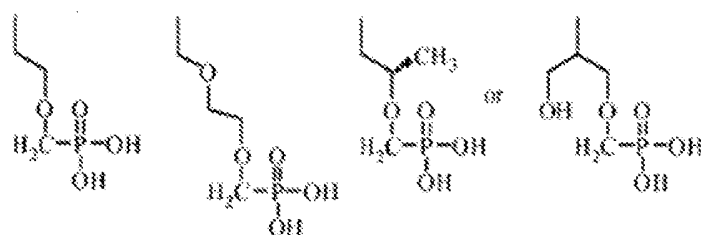
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações  
 1-3 em que  $R^2$  é seleccionado a partir de:



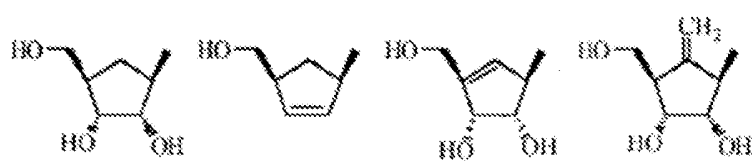
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações  
 1-3 em que  $R^2$  é seleccionado a partir de:



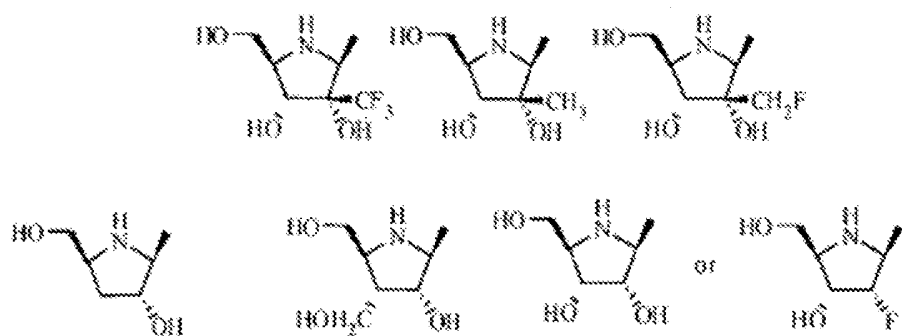
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, em que  $R^2$  é:



7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 em que R é seleccionado a partir de:



8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 em que  $R^2$  é:



9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 em que  $R^2$  é:



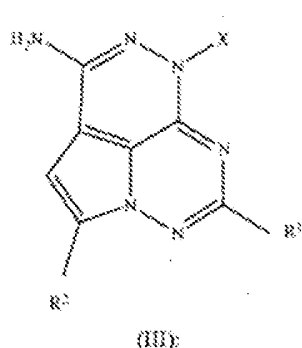
10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 em que:  $R^2$  é ribose, 2-metilribose, 2-desoxirribose; 2-desoxi-2-fluororribose; arabinose; 2-desoxi-2-fluoroarabinose; 2,3-didesoxirribose; 2,3-didesóxi-2-fluoroarabinose; 2,3-didesoxi-3-fluororribose; 2,3-didesóxi-2,3-didehidrorribose; 2,3-didesoxi-3-azidorribose; 2,3-didesóxi-3-tiarribose; 2,3-didesóxi-3-oxarribose; tiorribose, 2-desoxitiorribose; 2-desoxi-2-fluorotiorribose; tioarabinose; 2-desoxi-2-fluorotioarabinose; 2,3-didesoxitiorribose; 2,3-didesóxi-2-fluorotioarabinose; 2,3-didesoxi-3-fluorotiorribose; 2,3-didesóxi-2,3-didehidrotiorribose; 2,3-didesoxi-3-azidotiorribose; 4-hidróximetilciclopent-2-eno; 2,3-dihidróxi-4-hidróxi-metilciclopent-4-eno; 3-hidróxi-4-hidróximetilciclopentano; 2-hidróxi-4-hidróximetilciclopenteno; 2-fluoro-3-hidróxi-4-hidróximetilciclopentano; 2,3-dihidróxi-4-hidróximetil-5-metileneciclopentano; 4-hidróximetilciclopentano, 2,3-dihidróxi-4-hidróximetilciclopentano; 2,3-dihidróxi-

metilciclobutano; 4-hidróximetilpirrolidina; 2,3-dihidróxi-4-hidróximetilpirrolidina; 2/3-hidróxi-4-hidróximetilpirrolidina; 2-fluoro-3-hidróxi-4-hidróximetilpirrolidina; ou 3-fluoro-2-hidróxi-4-hidróximetilpirrolidina.

**11.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 em que  $R^3$  é CN, hidróximetil, 1,2-hidróxi-etil, vinil, aminocarbonil, metóxicarbonil, carbóxi, flúor, bromo, ou  $C(=NH)NH_2$ .

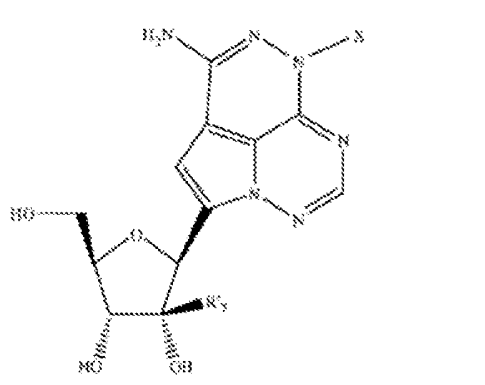
**12.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11 em que  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_d$  são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em H, alquilo, e alquilo substituído; ou  $R_a$  e  $R_b$  conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; ou  $R_b$  e  $R_c$  conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino.

**13.** Composto de acordo com a reivindicação 1 que é um composto da fórmula seguinte



ou um seu sal farmacologicamente aceitável; em que X é H ou alquilo.

**14.** Composto de acordo com a reivindicação 13 que é um composto de fórmula seguinte



em que  $R'_7$  é H ou  $\text{CH}_3$  e X é H ou  $\text{CH}_3$ .

**15.** Composto de acordo com a reivindicação 1, que é  
(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-Dimetilaminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-amino)-5-bromopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-amino)-5-vinilpirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-Dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-Amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-Dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida;

(2S, 3R, 4R, 5R)-2-4-Amino-5-(hidróximetil)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

(2S, 3R, 4R, 5R)-2-4-Amino-5-flúoropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

4-Amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo;

4-Amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboximidamida;

((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidróxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogénio trifosfato;

Metil-4-amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato;

Ácido 4-Amino-7-((2S, 3R, 4R, 5R)-3,4-dihidróxi-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carboxílico; ou

(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(4-Amino-5-(1,2-dihidróxietil)pirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidróximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

**16.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15 em que a infecção viral é seleccionada a partir do grupo que consiste em: hepatite B, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana, Polio, Coxsackie A e B, Rhino, Echo, varíola, Ebola, e vírus do Nilo Ocidental.



**17.** Composto de acordo com a reivindicação 16, em que a infecção viral é o vírus da hepatite C.

Lisboa, 19 de Setembro de 2012.