



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020024077-0 A2



(22) Data do Depósito: 30/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 09/02/2021

(54) Título: DERIVADO DE CARBAMOILPIRIDONA POLICÍCLICA

(51) Int. Cl.: C07D 471/14; A61K 31/53; A61K 31/5383; A61K 31/55; A61P 31/18; (...).

(30) Prioridade Unionista: 31/05/2018 JP 2018-104156.

(71) Depositante(es): SHIONOGI & CO., LTD..

(72) Inventor(es): YOSHIYUKI TAODA; YUTO UNOH.

(86) Pedido PCT: PCT JP2019021446 de 30/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/230858 de 05/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 25/11/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um composto representado pela Fórmula (I): em que o anel A é um heterociclo substituído ou não substituído; anel C é um anel benzeno ou semelhantes; R1 é halogênio ou semelhantes; R2a e R2b são, cada um independentemente, hidrogênio ou semelhantes; R3 é alquila substituída ou não substituída ou semelhantes; R4 é hidrogênio ou semelhantes; e n é um número inteiro de 1 a 3.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADO DE CARBAMOILPIRIDONA POLICÍCLICA**".

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente invenção refere-se a um novo composto tendo um efeito antiviral. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um derivado de carbamoilpiridona policíclica tendo atividade inibidora de HIV integrase e um medicamento, particularmente, um fármaco anti-HIV incluindo os mesmos.

TÉCNICA ANTERIOR

[0002] Entre os vírus, o vírus da imunodeficiência humana (doravante, abreviado para HIV), um tipo de retrovírus, é conhecido por causar a síndrome da imunodeficiência adquirida (doravante, abreviada para AIDS). Várias diretrizes atualmente recomendam pacientes sem tratamento prévio para uma combinação de um inibidor de integrase (dolutegravir, etc.) como um fármaco principal com dois inibidores da transcriptase reversa de ácido nucleico (ABC + 3TC, FTC + TAF, etc.) diferindo em perfil de resistência, como um fármaco terapêutico para AIDS. Devido à forte eficácia e alta segurança, essas combinações apresentam um alto nível de satisfação em comparação com os fármacos terapêuticos iniciais. Entretanto, o início do tratamento após a detecção da infecção por HIV é recomendado devido ao surgimento de um fármaco tão seguro e de bom prognóstico. Além disso, o período de medicação se torna longo porque as pessoas infectadas com HIV têm uma expectativa de vida média mais próxima à de pessoas saudáveis. Se ocorrerem reações adversas dos inibidores da transcriptase reversa de ácido nucleico ou quando um vírus resistente aparecer devido à medicação de longo prazo, não há outro método de tratamento conveniente. Portanto, há um movimento em andamento para deixar os inibidores da transcriptase reversa de ácido nucleico sem uso. Assim, é desejável o estabelecimento de um tratamento com

dois fármacos principais. Assim, é desejável o desenvolvimento de um fármaco principal que possa ser combinado com o inibidor de integrase. Além disso, o desenvolvimento de um fármaco terapêutico com um intervalo de medicação mais longo, ou seja, uma injeção de ação com prolongada a qual o tratamento é completado apenas por uma injeção em 1 mês ou intervalos mais longos é desejado para melhorar a fadiga da medicação atribuível à medicação de longo prazo e melhorar a QOL (qualidade de vida) dos pacientes de forma que os pacientes aproveitem mais o dia a dia.

[0003] Para atender a tais demandas, um inibidor de integrase cabotegravir está em desenvolvimento como uma injeção de longa ação em Ph3. Além disso, o inibidor de transcriptase reversa de ácido nucleico, rilpivirina também está em desenvolvimento como uma injeção de ação prolongada. O estabelecimento de um método de tratamento está sendo tentado com esses dois fármacos. Porém, esses fármacos são injetados uma vez por mês ou dois meses e precisam ser injetados em um total de 3 ou 4 sítios com dor. Assim, o desenvolvimento de um fármaco com o qual o tratamento é concluído com uma injeção a cada 3 meses com menos dor em uma dose menor é desejado para melhorar ainda mais a QOL dos pacientes.

[0004] Raltegravir e elvitegravir como agentes orais de primeira geração e dolutegravir como agente oral de segunda geração já foram lançados como inibidores de integrase. Quando um paciente sem tratamento prévio usa dolutegravir, nenhuma mutação resistente aparece. No entanto, dolutegravir, quando usado no tratamento de um paciente infectado com um vírus resistente ao inibidor de integrase de primeira geração, pode deixar de ser eficaz devido à adição posterior de uma mutação resistente. Assim, o desenvolvimento de um inibidor tendo uma barreira de resistência maior do que o dolutegravir também é desejado.

[0005] Derivados de carbamoilpiridona policíclica bicíclica ou supe-

rior são conhecidos como um dos fármacos anti-HIV tendo um efeito inibidor de integrase (Documentos de Patente 1 a 29). Entre eles, o Documento de Patente 3 descreve um derivado de carbamoilpiridotriazina. No entanto, nenhum dos documentos descreve um derivado de carbamoilpiridona tricíclica ou mais policíclica opticamente ativa que é o composto do presente pedido.

REFERÊNCIAS DA TÉCNICA ANTERIOR

Documento de Patente

[0006]	[Documento de Patente 1] WO 2006/088173
[0007]	[Documento de Patente 2] WO 2006/116764
[0008]	[Documento de Patente 3] WO 2007/04967
[0009]	[Documento de Patente 4] WO 2011/129095
[0010]	[Documento de Patente 5] WO 2014/099586
[0011]	[Documento de Patente 6] WO 2014/100323
[0012]	[Documento de Patente 7] WO 2014/104279
[0013]	[Documento de Patente 8] WO 2014/183532
[0014]	[Documento de Patente 9] WO 2014/200880
[0015]	[Documento de Patente 10] WO 2015/039348
[0016]	[Documento de Patente 11] WO 2015/048363
[0017]	[Documento de Patente 12] WO 2015/089847
[0018]	[Documento de Patente 13] WO 2015/095258
[0019]	[Documento de Patente 14] WO 2015/006731
[0020]	[Documento de Patente 15] WO 2015/006733
[0021]	[Documento de Patente 16] WO 2015/199167
[0022]	[Documento de Patente 17] WO 2016/090545
[0023]	[Documento de Patente 18] WO 2016/094198
[0024]	[Documento de Patente 19] WO 2016/094197
[0025]	[Documento de Patente 20] WO 2016/106237
[0026]	[Documento de Patente 21] WO 2016/154527
[0027]	[Documento de Patente 22] WO 2016/161382

- [0028] [Documento de Patente 23] WO 2016/187788
[0029] [Documento de Patente 24] WO 2016/191239
[0030] [Documento de Patente 25] WO 2017/087256
[0031] [Documento de Patente 26] WO 2017/087257
[0032] [Documento de Patente 27] WO 2017/106071
[0033] [Documento de Patente 28] WO 2017/113288
[0034] [Documento de Patente 29] WO 2017/116928

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM SOLUCIONADOS PELA INVENÇÃO

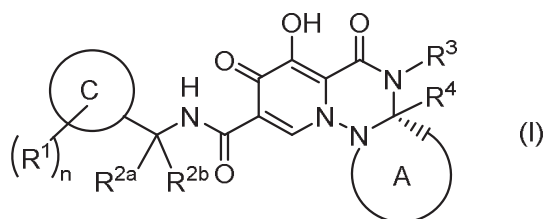
[0035] Um objetivo da presente invenção é fornecer um novo composto de longa ação tendo atividade inibidora de integrase com uma barreira de alta resistência.

MEIOS PARA SOLUCIONAR O PROBLEMA

[0036] Os presentes inventores conduziram estudos diligentes e, conseqüentemente, descobriram que um novo derivado de carbamoil-piridona tem um efeito inibidor de integrase com uma barreira de alta resistência. Os presentes inventores descobriram ainda que o composto da presente invenção e um medicamento incluindo o mesmo são úteis como um fármaco antiviral (por exemplo, um fármaco antirretrovírus, um fármaco anti-HIV, um fármaco anti-HTLV-1 (vírus da leucemia de células T humanas tipo 1), um fármaco anti-FIV (vírus da imunodeficiência felina), e um fármaco anti-SIV (vírus da imunodeficiência simia)), particularmente, um fármaco anti-HIV, um fármaco anti-AIDS, ou um fármaco terapêutico para doenças relacionadas às mesmas etc., completando a presente invenção dada abaixo.

[0037] A presente invenção fornece as invenções dadas abaixo.

[0038] [1] Um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Fórmula Química 1

em que

anel A é um heterociclo não aromático substituído ou não substituído;

anel C é um anel benzeno, um anel piridina, ou um heterociclo aromático de 5 membros;

R^1 é, cada um independentemente, halogênio, alquila, haloalquila, alquilóxi, ciano ou haloalquilóxi;

R^{2a} e R^{2b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, ou haloalquila;

R^{2a} e R^{2b} podem ser tomados em conjunto com o átomo de carbono adjacente para formar um carbociclo não aromático ou um heterociclo não aromático;

R^3 é alquila substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, ou heterociclila não aromática substituída ou não substituída;

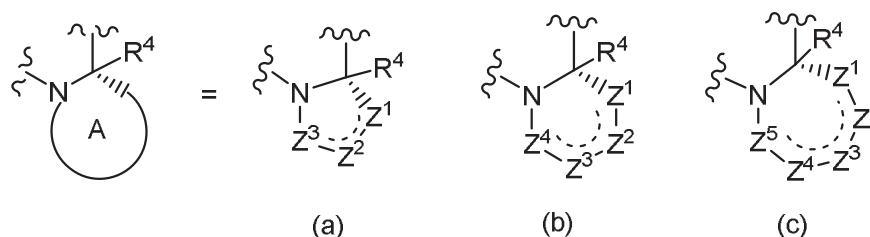
R^4 é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

R^3 e R^4 , ou R^3 e um substituinte no anel A podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo não aromático substituído ou não substituído; e

n é um número inteiro de 1 a 3.

[0039] [2] O composto de acordo com [1] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel A é qualquer um dos seguintes anéis:

Fórmula Química 2



em que

R^4 é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 são, cada um independentemente, $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , O, N, NR^{5c} , ou S, em que o número de heteroátomos que constituem a estrutura de anel do anel A em Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 é 0 ou 1;

Z^1 e Z^3 , Z^1 e Z^4 , Z^1 e Z^5 , Z^2 e Z^4 , Z^2 e Z^5 , Z^3 e Z^5 , R^4 e Z^2 , R^4 e Z^3 , R^4 e Z^4 , ou R^4 e Z^5 podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzada de C1-C4 substituído ou não substituído opcionalmente interrompida por um heteroátomo selecionado de NR^{5c} , O e S;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, ou alquilóxi substituído ou não substituído;

R^{5a} e R^{5b} , no mesmo átomo de carbono, podem ser tomados em conjunto para formar um carbociclo não aromático substituído ou não substituído, ou um heterociclo não aromático substituído ou não substituído;

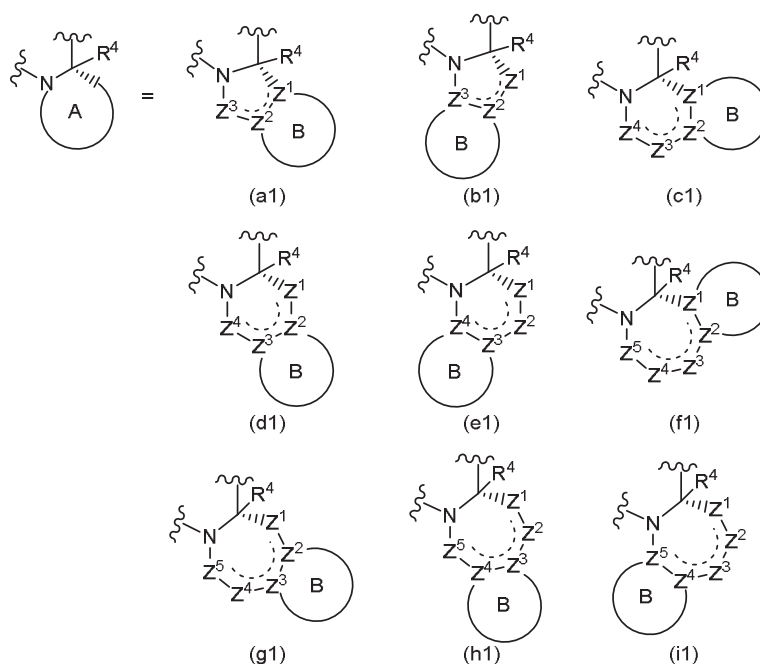
R^{5c} é, cada um independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquilocarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída, carbociclila aromática substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, ou heteroci-

clila não aromática substituída ou não substituída;

R^3 e R^4 podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo não aromático substituído ou não substituído.

[0040] [3] O composto de acordo com [1] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel A é qualquer um dos seguintes anéis:

Fórmula Química 3



em que

R^4 é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

anel B é um carbociclo aromático substituído ou não substituído, um carbociclo não aromático substituído ou não substituído, ou um heterociclo não aromático substituído ou não substituído;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 são, cada um independentemente, $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , C, O, N, NR^{5c} , ou S (desde que um átomo que constitui o anel B seja CR^{5a} , C, ou N);

Z^1 e Z^3 , Z^1 e Z^4 , Z^1 e Z^5 , Z^2 e Z^4 , Z^2 e Z^5 , Z^3 e Z^5 , R^4 e Z^2 , R^4

e Z^3 , R^4 e Z^4 ou R^4 e Z^5 podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzada de C2-C4 substituído ou não substituído opcionalmente interrompida por um heteroátomo selecionado de NR^{5c} , O e S;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, ou alquilóxi substituído ou não substituído;

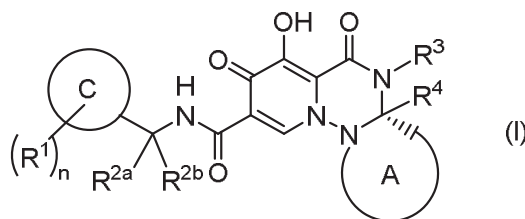
R^{5a} e R^{5b} , no mesmo átomo de carbono, podem ser tomados em conjunto para formar um carbociclo não aromático substituído ou não substituído, ou um heterociclo não aromático substituído ou não substituído;

R^{5c} é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquiloxicarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída, carbociclila aromática substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, ou heterociclila não aromática substituída ou não substituída;

R^3 e R^4 podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo não aromático substituído ou não substituído.

[0041] [4] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [3] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto é representado pela seguinte fórmula (I):

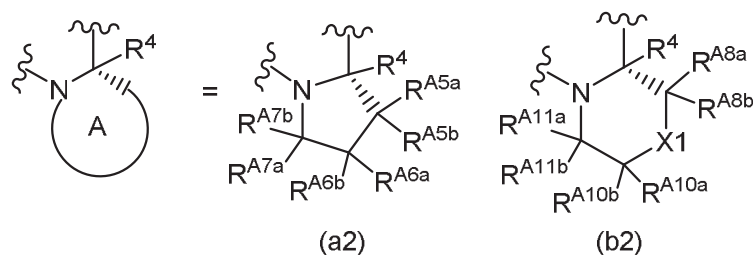
Fórmula Química 4



em que

anel A é qualquer um dos seguintes anéis:

Fórmula Química 5



X1 é $\text{CR}^{\text{A9a}}\text{R}^{\text{A9b}}$ ou O;

R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} e R^{A7b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, alquilóxi, ou alquiloalquila;

R^{A5a} e R^{A6a} , ou R^{A6a} e R^{A7a} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo aromático opcionalmente substituído por halogênio, um carbociclo não aromático de 3 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, ou um heterociclo não aromático de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio (desde que, ao formar um carbociclo aromático, R^{A5b} e R^{A6b} , ou R^{A6b} e R^{A7b} sejam tomados em conjunto para formar uma ligação);

R^{A5b} e R^{A6b} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação;

R^{A8a} , R^{A8b} , R^{A9a} , R^{A9b} , R^{A10a} , R^{A10b} , R^{A11a} e R^{A11b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, alquilóxi, ou alquiloalquila;

R^{A8a} e R^{A10a} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzação de C1-C3;

R^{A10a} e R^{A11a} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo não aromático de 5 membros;

R^{A9a} e R^{A9b} podem ser tomados em conjunto com o átomo adjacente para formar um carbociclo não aromático de 4 membros ou um heterociclo não aromático de 5 membros;

R^{A8a} e R^{A9a} podem ser tomados em conjunto para for-

mar uma ligação;

anel C é um anel benzeno ou um anel piridina;

R¹ é, cada um independentemente, halogênio, alquila, haloalquila, alquilóxi, ciano ou haloalquilóxi;

R^{2a} e R^{2b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, ou haloalquila;

R³ é alquila ou haloalquila;

R⁴ é hidrogênio ou alquila;

n é um número inteiro de 1 a 3.

[0042] [5] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [3], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R³ é alquila ou haloalquila.

[0043] [6] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [4] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R³ é alquila.

[0044] [7] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [3], [5] e [6], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R⁴ é hidrogênio ou alquila.

[0045] [8] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [7], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é, cada um independentemente, halogênio, alquila, ou haloalquila.

[0046] [9] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [7], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é, cada um independentemente, halogênio.

[0047] [10] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [3] e [5] a [9], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^{2a} é hidrogênio e R^{2b} é hidrogênio ou alquila, ou R^{2a} e R^{2b} são tomados em conjunto com o átomo de carbono adjacente para formar um C3-C4 carbociclo.

[0048] [11] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [9], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^{2a} é hi-

drogênio e R^{2b} é hidrogênio ou alquila.

[0049] [12] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [3] e [5] a [11], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel C é um anel benzeno ou um anel piridina.

[0050] [13] O composto, de acordo com [1], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto é selecionado do grupo que consiste em compostos I-2, I-6, I-11, e I-15.

[0051] [14] O composto, de acordo com [1], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto é selecionado do grupo que consiste em compostos II-4, II-8, II-9, II-15, II-18, II-20, II-21, II-22, II-23, II-24, II-26, II-28, II-31, II-37, II-40, II-41, II-42, II-44, II-46, II-49, II-51, II-53, II-57, II-60, II-66, II-70, II-71, II-87, II-90, II-99, II-106, II-112, II-133, II-136, II-153 e II-156.

[0052] [15] Uma composição farmacêutica compreendendo o composto, de acordo com qualquer um de [1] a [14], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

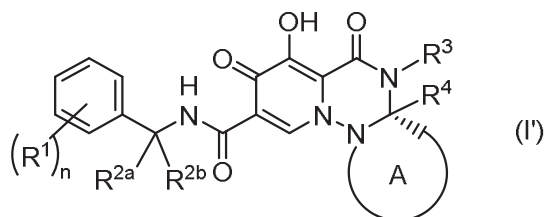
[0053] [16] A composição farmacêutica, de acordo com [15], em que a composição farmacêutica é um agente anti-HIV.

[0054] [17] Um inibidor de HIV integrase compreendendo o composto, de acordo com qualquer um de [1] a [14], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0055] [18] Um método para tratar e/ou prevenir infecção por HIV, compreendendo administrar o composto, de acordo com qualquer um de [1] a [14], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0056] [19] O composto, de acordo com qualquer um de [1] a [14], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de infecção por HIV.

[0057] [1'] Um composto representado pela seguinte fórmula (I') ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Fórmula Química 6

em que

anel A é um heterociclo substituído ou não substituído;

R^1 é, cada um independentemente, halogênio, alquila, haloalquila, alquilóxi, nitrila, ou haloalquilóxi;

R^{2a} e R^{2b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, ou haloalquila;

R^{2a} e R^{2b} podem ser tomados em conjunto com um átomo de carbono adjacente para formar um carbociclo ou a heterociclo;

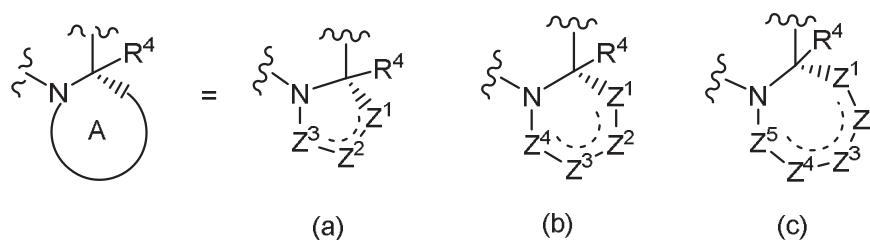
R^3 é alquila substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, ou heterociclila não aromática substituída ou não substituída;

R^4 é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

R^3 e R^4 , ou R^3 e um substituinte no anel A podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo substituído ou não substituído; e

n é um número inteiro de 1 a 3.

[0058] [2'] O composto, de acordo com [1'], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel A é qualquer um dos seguintes anéis:

Fórmula Química 7

em que

R^4 é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;
a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 são, cada um independentemente, $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , O, N, NR^{5c} , S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, ou $S(=O)=NR^{5d}$, em que o número de heteroátomos entre Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 é 0 ou 1;

Z^1 e Z^3 , Z^1 e Z^4 , Z^1 e Z^5 , Z^2 e Z^4 , Z^2 e Z^5 , Z^3 e Z^5 , R^4 e Z^2 , R^4 e Z^3 , R^4 e Z^4 , ou R^4 e Z^5 podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzada de C2-C4 substituído ou não substituído;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila substituída ou não substituída, alquilóxi substituído ou não substituído, alquilocarbonila substituída ou não substituída, amino substituído ou não substituído, carbamoila substituída ou não substituída, ureído substituído ou não substituído, carbociclila aromática substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, heterociclila não aromática substituída ou não substituída, carbocicililóxi aromático substituído ou não substituído, carbocicililóxi não aromático substituído ou não substituído, heterocicililóxi aromático substituído ou não substituído, ou heterocicililóxi não aromático substituído ou não substituído;

R^{5a} e R^{5b} , no mesmo átomo de carbono, podem ser tomados em conjunto para formar oxo, tioxo ou um anel espiro substituído ou não substituído;

R^{5c} é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquilocarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída, carbocicililcarbonila aromática substituída ou não substituída, carbocicililcarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterocicililcarbonila aromática substituída ou não substituída, heterocicililcarbonila

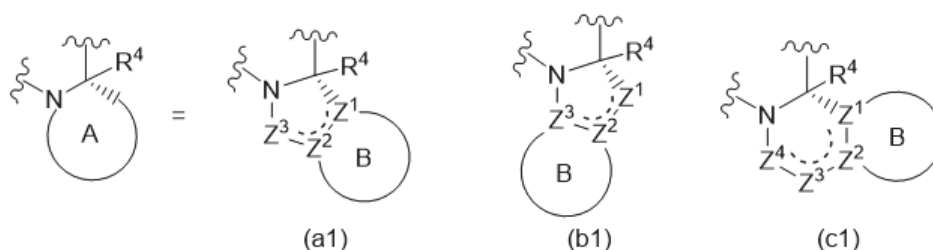
não aromática substituída ou não substituída, carbocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, carbocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, ou heterocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída;

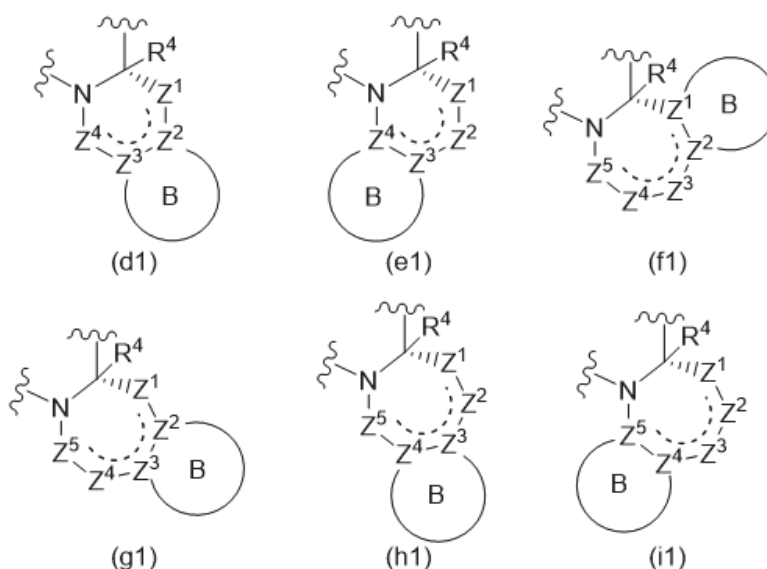
R^{5d} é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquiloxicarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída, carbociclilcarbonila aromática substituída ou não substituída, carbociclilcarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterociclilcarbonila aromática substituída ou não substituída, heterociclilcarbonila não aromática substituída ou não substituída, carbocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, carbocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, ou heterocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída; e

R^3 e R^4 , ou R^3 e um substituinte em Z^1 podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo substituído ou não substituído.

[0059] [3'] O composto de acordo com [1'] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel A é qualquer um dos seguintes anéis:

Fórmula Química 8





em que

R⁴ é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

anel B é um carbociclo substituído ou não substituído, ou um heterociclo substituído ou não substituído;

Z¹, Z², Z³, Z⁴ e Z⁵ são, cada um independentemente, CR^{5a}R^{5b}, CR^{5a}, C, O, N, NR^{5c}, S, S(=O), S(=O)₂, ou S(=O)=NR^{5c} (desde que um átomo que constitui o anel B seja CR^{5a}, C, ou N);

Z¹ e Z³, Z¹ e Z⁴, Z¹ e Z⁵, Z² e Z⁴, Z² e Z⁵, Z³ e Z⁵, R⁴ e Z², R⁴ e Z³, R⁴ e Z⁴, ou R⁴ e Z⁵ podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzada de C2-C4 substituído ou não substituído;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila substituída ou não substituída, alquilóxi substituído ou não substituído, alquilocarbonila substituída ou não substituída, amino substituído ou não substituído, carbamoila substituída ou não substituída, ureído substituído ou não substituído, carbociclila aromática substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, heterociclila não aromática substituída ou não substi-

tuída, carbociclilóxi aromático substituído ou não substituído, carbociclilóxi não aromático substituído ou não substituído, heterociclilóxi aromático substituído ou não substituído, ou heterociclilóxi não aromático substituído ou não substituído;

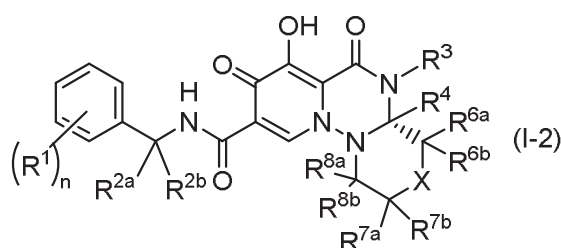
R^{5a} e R^{5b} , no mesmo átomo de carbono, podem ser tomados em conjunto para formar oxo, tioxo ou um anel espiro substituído ou não substituído;

R^{5c} é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquiloxicarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída, carbociclilcarbonila aromática substituída ou não substituída, carbociclilcarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterociclilcarbonila aromática substituída ou não substituída, heterociclilcarbonila não aromática substituída ou não substituída, carbocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, carbocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, ou heterocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída; e

R^3 e R^4 , ou R^3 e um substituinte em Z^1 podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo substituído ou não substituído.

[0060] [4'] O composto, de acordo com qualquer um de [1'] a [3'] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto é representado pela seguinte fórmula (I-2):

Fórmula Química 9



em que

R^3 é alquila substituída ou não substituída, carbocíclica não aromática substituída ou não substituída, ou heterocíclica não aromática substituída ou não substituída

R^4 é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

X é $CR^{9a}R^{9b}$, NR^{10} , O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, ou $S(=O)=NR^{11}$;

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , e R^{9b} são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila substituída ou não substituída, alquilóxi substituído ou não substituído, ou amino substituído ou não substituído;

R^{6b} e R^{9b} , R^{9b} e R^{7b} , ou R^{7b} e R^{8b} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo substituído ou não substituído ou um heterociclo substituído ou não substituído;

R^4 e R^{7b} , ou R^{6b} e R^{8b} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzada de C2-C4 substituído ou não substituído;

R^{6b} e R^{10} , ou R^{10} e R^{7b} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo substituído ou não substituído;

R^3 e R^4 , ou R^3 e R^{6b} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo substituído ou não substituído;

R^{10} é alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquiloxicarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída, carbocíclicarbonila aromática substituída ou não substituída, carbocíclicarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterocíclicarbonila aromática substituída ou não substituída, heterocíclicarbonila não aromática substituída ou não substituída, carbocíclicoalicarbonila aromática substituída ou não substituída, carbocíclicoalicarbonila não aro-

mática substituída ou não substituída, heterocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, ou heterocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída;

R^{11} é alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquiloxicarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída, carbociclilcarbonila aromática substituída ou não substituída, carbociclilcarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterociclilcarbonila aromática substituída ou não substituída, heterociclilcarbonila não aromática substituída ou não substituída, carbocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, carbocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída, heterocicliloxicarbonila aromática substituída ou não substituída, ou heterocicliloxicarbonila não aromática substituída ou não substituída; e

R^1 , R^{2a} , R^{2b} e n são como definidos em [1'].

[0061] [5'] O composto, de acordo com qualquer um de [1'] a [4'] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é alquila ou haloalquila.

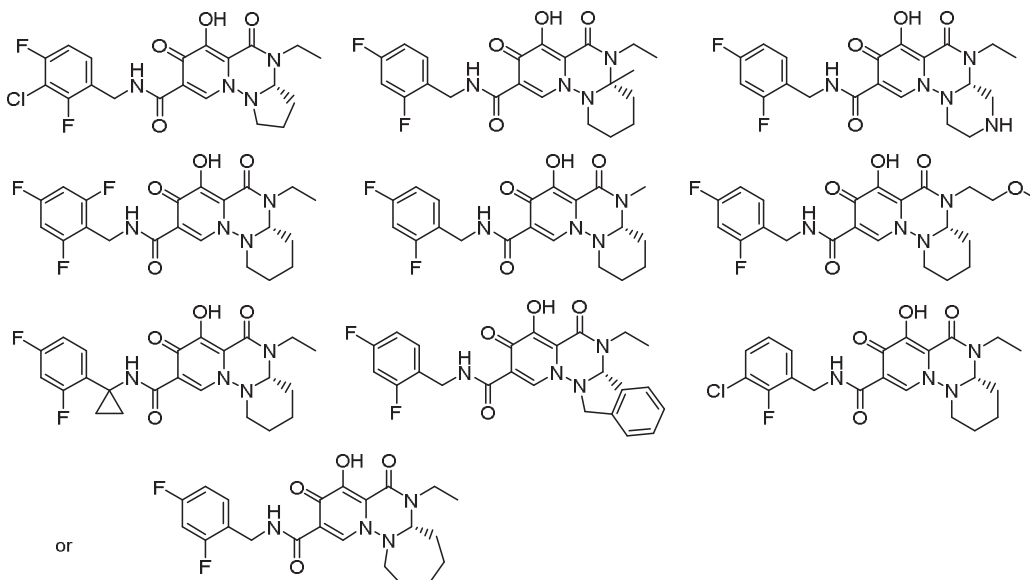
[0062] [6'] O composto, de acordo com qualquer um de [1'] a [5'] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^4 é hidrogênio.

[0063] [7'] O composto, de acordo com qualquer um de [1'] a [6'] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que n é um número inteiro de 2 ou 3, e R^1 é, cada um independentemente, halogênio, alquila, ou haloalquila.

[0064] [8'] O composto, de acordo com qualquer um de [1'] a [7'] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^{2a} é hidrogênio, e R^{2b} é hidrogênio ou alquila, ou R^{2a} e R^{2b} são tomados em conjunto com o átomo de carbono adjacente para formar um C3-C4 carbociclo.

[0065] [9'] O composto de acordo com [1'] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o composto é selecionado do grupo que consiste nos seguintes compostos:

Fórmula Química 10



[0066] [10'] Uma composição farmacêutica compreendendo o composto, de acordo com qualquer um de [1'] a [9'] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0067] [11'] A composição farmacêutica de acordo com [10'], em que a composição farmacêutica é um agente anti-HIV.

[0068] [12'] A composição farmacêutica de acordo com [10'], em que a composição farmacêutica é um inibidor de HIV integrase.

[0069] A presente invenção ainda fornece um método para prevenir ou tratar HIV, compreendendo administrar uma quantidade eficaz do composto acima a um ser humano.

[0070] A presente invenção ainda fornece o composto acima para uso como um fármaco anti-HIV.

EFEITO DA INVENÇÃO

[0071] O composto da presente invenção tem atividade inibidora de integrase e/ou atividade inibidora do crescimento celular contra um vírus, particularmente, HIV ou um vírus resistente do mesmo. Assim, o

composto da presente invenção é útil na prevenção ou tratamento de várias doenças, infecções por vírus (por exemplo, AIDS), e semelhantes envolvendo a integrase. Mais preferencialmente, o composto da presente invenção é útil como um inibidor da integrase de ação prolongada. Além disso, o composto da presente invenção é também excelente em perfil de resistência que o composto não pode causar facilmente um novo vírus resistente a HIV, e semelhantes. Mais preferencialmente, o composto da presente invenção também tem um efeito profilático ou terapêutico em um vírus resistente ao fármaco de HIV. Ainda mais preferencialmente, o composto da presente invenção tem uma pequena depuração, uma longa meia-vida *in vivo*, e excelente solubilidade, estabilidade metabólica ou biodisponibilidade, etc. e é também útil como medicamento com menos preocupações sobre citotoxicidade ou um efeito colateral (por exemplo, mutagenicidade, prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma e arritmia).

MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

[0072] O significado de cada termo usado na presente descrição é explicado abaixo. Cada termo é usado em um sentido unificado, e é usado no mesmo sentido quando usado isoladamente ou quando usado em combinação com outros termos, a menos que especificado de outra forma.

[0073] O termo "consistindo em" significa tendo apenas componentes.

[0074] O termo "compreendendo" significa não restringir componentes e não excluir fatores não descritos.

[0075] O termo "halogênio" inclui um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo. Particularmente, um átomo de flúor e um átomo de cloro são preferidos.

[0076] O termo "alquila" inclui um grupo hidrocarboneto linear ou ramificado C1 a C15, preferencialmente C1 a C10, mais preferencial-

mente C1 a C6, ainda mais preferencialmente C1 a C4. Exemplos dos mesmos incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, isohe-xila, n-heptila, isoheptila, n-octila, isooctila, n-nonila, e n-decila.

[0077] Exemplos de modalidades preferidas de "alquila" incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, e n-pentila. Exemplos de modalidades mais preferidas incluem metila, etila, n-propila, isopropila, e terc-butila.

[0078] O termo "alquenila" inclui um grupo hidrocarboneto linear ou ramificado a C2 a C15, preferencialmente C2 a C10, mais preferen-cialmente C2 a C6, ainda mais preferencialmente C2 a C4 tendo uma ou mais ligações duplas em qualquer uma das posições. Exemplos dos mesmos incluem vinila, allila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, prenila, butadienila, pentenila, isopentenila, pentadienila, hexenila, isohexenila, hexadienila, heptenila, octenila, nonenila, dece-nila, undecenila, dodecenila, tridecenila, tetradecenila, e pentadece-nila.

[0079] Exemplos de modalidades preferidas de "alquenila" incluem vinila, allila, propenila, isopropenila, e butenila.

[0080] O termo "carbociclila aromática" significa um grupo hidro-carboneto aromático cíclico que é monocíclico ou policíclico tendo dois ou mais anéis. Exemplos dos mesmos incluem fenila, naftila, antrila, e fenantrila.

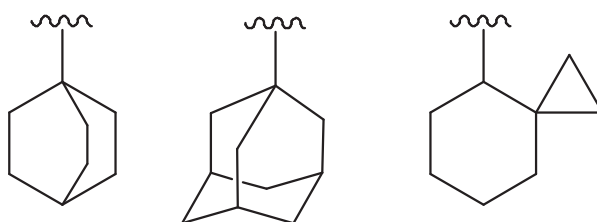
[0081] Exemplos de modalidades preferidas de "carbociclila aro-mática" incluem fenila.

[0082] O termo "carbociclila não aromática" significa um grupo hi-drocarboneto saturado cíclico ou um grupo hidrocarboneto não aromá-tico insaturado cíclico, que é monocíclico ou policíclico tendo dois ou mais anéis. O "carbociclila não aromática", que é policíclico tendo dois ou mais anéis, inclui um grupo de anel fundido em que uma carbocicli-

la não aromática, que é monocíclico ou policíclico tendo dois ou mais anéis, é fundido com um anel do "carbociclila aromática" acima.

[0083] Além disso, o "carbociclila não aromática" também inclui um grupo tendo uma ligação cruzada ou um grupo formando um anel espiro como segue:

Fórmula Química 11



[0084] A carbociclila não aromática que é monocíclica é preferencialmente C3 a C16, mais preferencialmente C3 a C12, ainda mais preferencialmente C4 a C8 carbociclila. Exemplos dos mesmos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila, ciclonoila, ciclodecila, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclohexenila, cicloheptenila, e ciclohexadienila.

[0085] A carbociclila não aromática que é policíclica tendo dois ou mais anéis é preferencialmente C8 a C20, e mais preferencialmente C8 a C16 carbociclila. Exemplos dos mesmos incluem indanila, indenila, acenaftila, tetra-hidronaftila, e fluorenila.

[0086] O termo "heterociclila aromática" significa um ciclil aromático, que é monocíclico ou policíclico tendo dois ou mais anéis, contendo um ou mais e mesmos ou diferentes heteroátomos selecionados independentemente de O, S e N.

[0087] O heterociclila aromática, que é policíclico tendo dois ou mais anéis, inclui um grupo de anel fundido, em que um heterociclila aromática, que é monocíclico ou policíclico tendo dois ou mais anéis, é fundido com um anel do "carbociclila aromática" acima. A ligação pode estar presente em qualquer um dos anéis.

[0088] O heterociclila aromática, que é monocíclico, é preferenci-

almente heterociclila aromática de 5 a 8 membros, mais preferencialmente 5 a 6 membros. Exemplos do heterociclila aromática de 5 membros incluem pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, isotiazolila, tiazolila, e tiadiazolila. Exemplos do heterociclila aromática de 6 membros incluem piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, e triazinila.

[0089] O heterociclila aromática, que é bicíclico, é preferencialmente heterociclila aromática de 8 a 10 membros, mais preferencialmente 9 ou 10 membros. Exemplos dos mesmos incluem indolila, isoindolila, indazolila, indolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinnolinila, phthalazinila, quinazolinila, naphthyridinila, quinoxalinila, purinila, pteridinila, benzimidazolila, benzisoxazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzisotiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzofurila, isobenzofurila, benzotienila, benzotriazolila, imidazopiridila, triazolopiridila, imidazotiazolila, pirazinopiridazinila, oxazolopiridila, e tiazolopiridila.

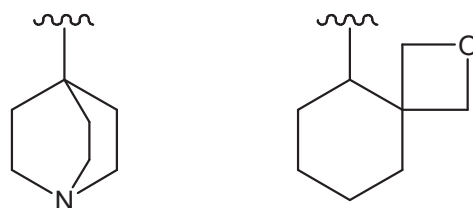
[0090] O heterociclila aromática, que é policíclico tendo três ou mais anéis, é preferencialmente heterociclila aromática de 13 a 15 membros. Exemplos dos mesmos incluem carbazolila, acridinila, xantenila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, e dibenzofurila.

[0091] O termo "heterociclila não aromática" significa ciclila não aromática, que é monocíclica ou policíclica tendo dois ou mais anéis, contendo um ou mais e mesmos ou diferentes heteroátomos selecionados independentemente de O, S e N no anel. O heterociclila não aromática, que é policíclica tendo dois ou mais anéis, inclui um grupo de anel fundido em que heterociclila não aromática, que é monocíclica ou policíclica tendo dois ou mais anéis, é fundida com um anel da "carbociclila aromática", a "carbociclila não aromática", e/ou a "heterociclila aromática" descritos acima, e ainda inclui um grupo de anel fundido em que carbociclila não aromática, que é monocíclica ou

policíclica tendo dois ou mais anéis, é fundida com um anel do "heterociclila aromática" acima. A ligação pode estar presente em qualquer um dos anéis.

[0092] O "heterociclila não aromática" também inclui um grupo tendo uma ligação cruzada ou um grupo para formar um anel espiro como segue:

Fórmula Química 12



[0093] O heterociclila não aromática, que é monocíclico, é preferencialmente heterociclila não aromática de 3 a 8 membros, mais preferencialmente 5 ou 6 membros.

[0094] Exemplos do heterociclila não aromática de 3 membros incluem tiiranila, oxiranila, e aziridinila. Exemplos do heterociclila não aromática de 4 membros incluem oxetanil e azetidinila. Exemplos do heterociclila não aromática de 5 membros incluem oxatiolanila, tiazolidinila, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, pirazolinila, tetra-hidrofurila, dihidrotiazolila, tetra-hidroisotiazolila, dioxolanila, dioxolila, e tiolanila. Exemplos do heterociclila não aromática de 6 membros incluem dioxanila, tianila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, morfolino, tiomorfolinila, tiomorfolino, dihidropiridila, tetra-hidropiridila, tetra-hidropirazinila, dihidrooxazinila, tetra-hidropiridazinila, hexahidropirimidinila, dioxazinila, tiinila, e tiazinila. Exemplos do heterociclila não aromática de 7 membros incluem hexahidroazepinila, tetra-hidro diazepinila, e oxepanila.

[0095] O heterociclila não aromática, que é policíclico tendo dois ou mais anéis, é preferencialmente heterociclila não aromática de 8 a 20 membros, mais preferencialmente 8 a 10 membros. Exemplos dos mesmos incluem indolinila, isoindolinila, cromanila, e isocromanila.

[0096] Os termos "carbociclo aromático", "carbociclo não aromático", "heterociclo aromático" e "heterociclo não aromático" significam anéis derivados do "carbociclila aromática", a "carbociclila não aromática", a "heterociclila aromática" e a "heterociclila não aromática" descritos acima, respectivamente.

[0097] O termo "carbociclo" significa o "carbociclo aromático" ou o "carbociclo não aromático" descrito acima.

[0098] O termo "heterociclo" significa o "heterociclo aromático" ou o "heterociclo não aromático" descrito acima.

[0099] O termo "anel espiro" significa o "carbociclo não aromático" ou o "heterociclo não aromático" descrito acima.

[00100] Na presente descrição, a frase "opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α " significa "opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte α ". O mesmo se aplica às frases "opcionalmente substituído pelo grupo substituinte β ", "opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ ", e "opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ ".

[00101] Exemplos do substituinte do "alquil substituído", o "alquilóxi substituído", a "alquilcarbonila substituída", o "alquilocarbonila substituída", a "ligação cruzada de C1-C4 substituída", e a "ligação cruzada de C2-C4 substituída" incluem o grupo substituinte A dado abaixo. Um átomo de carbono em qualquer uma das posições pode ser ligado a um ou mais grupos selecionados do seguinte grupo substituinte A.

[00102] Grupo substituinte A: halogênio, hidróxi, carbóxi, formila, formilóxi, sulfanila, sulfino, sulfo, tioformila, tiocarbóxi, ditiocarbóxi, tiocarbamoila, ciano, nitro, nitroso, azida, hidrazino, ureído, amidino, guanidino, alquilóxi opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α , alquenilóxi opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α , alquilcarbonilóxi opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α , alquenilcarbonilóxi opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α ,

alquilcarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilcarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquiloxicarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alqueniloxicarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfanila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfanila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfinila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfinila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , amino opcionalmente substituído pelo grupo substituinte β , imino opcionalmente substituído pelo grupo substituinte β , carbamoila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte β , sulfamoila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte β , ureído opcionalmente substituído pelo grupo substituinte β , carbociclila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclíloxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , carbociclíloxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , heterociclíloxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , heterociclíloxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , carbociclílcarbonilóxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , carbociclílcarbonilóxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , heterociclílcarbonilóxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , heterociclílcarbonilóxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , carbociclílcarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclílcarbonila não

aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , e heterociclilsulfonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' .

[00103] Grupo substituinte α : halogênio, hidróxi, carbóxi, alquilóxi, haloalquilóxi, alquenilóxi, sulfanila, ciano, nitro, e guanidino.

[00104] Grupo substituinte β : alquil opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α , alquenila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilcarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilcarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfanila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfanila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfinila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfinila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , carbociclila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilalquila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilalquila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilalquila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilalquila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilcarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilcarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilcarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilcarbonila não aromática opcionalmente substituída

pelo grupo substituinte γ' , carbocicliloxicarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbocicliloxicarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterocicliloxicarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfanila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfanila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfanila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilsulfanila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilsulfinila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfinila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfinila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilsulfinila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilsulfonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , e heterociclilsulfonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' .

[00105] Grupo substituinte γ : grupo substituinte α , alquila, haloalquila, hidroxyalquila, alkenila, alquilcarbonila, haloalquilcarbonila, e alquenilcarbonila.

[00106] Grupo substituinte γ' : grupo substituinte γ e oxo.

[00107] Exemplos do substituinte no anel do "carbociclo aromático" e o "heterociclo aromático" do "carbociclo substituído", o "heterociclo substituído", o "carbociclila aromática substituída", o "heterociclila aromática substituído", o "carbocicilóxi aromático substituído", o "heterocicilóxi aromático substituído", o "carbocicililcarbonila aromática substituída", o "heterocicililcarbonila aromática substituída", o "carbocicililoxi-carbonila aromática substituída" e o "heterocicililoxicarbonila aromática

substituída" incluem o grupo substituinte B dado abaixo. Um átomo em qualquer uma das posições no anel pode ser ligado a um ou mais grupos selecionados do seguinte grupo substituinte B.

[00108] Grupo substituinte B: halogênio, hidróxi, carbóxi, formila, formilóxi, sulfanila, sulfino, sulfo, tioformila, tiocarbóxi, ditiocarbóxi, tiocarbamoila, ciano, nitro, nitroso, azida, hidrazino, ureído, amidino, e guanidino, alquila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilóxi opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α , alquenilóxi opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α , alquilcarbonilóxi opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α , alquenilcarbonilóxi opcionalmente substituído pelo grupo substituinte α , alquilcarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilcarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquiloxicarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alqueniloxicarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfanila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfanila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfinila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , amino opcionalmente substituído pelo grupo substituinte β , imino opcionalmente substituído pelo grupo substituinte β , carbamoila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte β , sulfamoila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte β , ureído opcionalmente substituído pelo grupo substituinte β , carbociclila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclila aromática opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , heterociclila não aromática opcionalmente

substituído pelo grupo substituinte γ' , carbociclilóxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , carbociclilóxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , heterociclilóxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , heterociclilóxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , carbociclilcarbonilóxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , carbociclilcarbonilóxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , heterociclilcarbonilóxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , heterociclilcarbonilóxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , carbociclilcarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilcarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilcarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilcarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbocicliloxicarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbocicliloxicarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterocicliloxicarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterocicliloxicarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilalquila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilalquila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilalquila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilalquila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilalquilóxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , carbociclilalquilóxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , heterociclilalquilóxi aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ , heterociclilalquilóxi não aromático opcionalmente substituído pelo grupo substituinte γ' , carbo-

ciclilalquioxycarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilalquioxycarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilalquioxycarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilalquioxycarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilalquioxialquila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilalquioxialquila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilalquioxialquila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilalquioxialquila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilsulfanila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfanila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfanila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilsulfanila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilsulfinila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfinila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfinila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilsulfinila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilsulfonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , e heterociclilsulfonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' .

[00109] Exemplos do substituinte no anel do "carbociclo não aromático" e o "heterociclo não aromático" do "carbociclo substituído", o "heterociclo substituído", a "carbociclila não aromática substituída", a "heterociclila não aromática substituído", o "carbocicilóxi não aromáti-

co substituído", o "heterociclíloxi não aromático substituído", a "carbociclílcarbonila não aromática substituída", a "heterociclílcarbonila não aromática substituída", a "carbociclíloxycarbonila não aromática substituída" e a "heterociclíloxycarbonila não aromática substituída" incluem o grupo substituinte C dado abaixo. Um átomo em qualquer uma das posições no anel pode ser ligado a um ou mais grupos selecionados do seguinte grupo substituinte C.

[00110] Grupo substituinte C: grupo substituinte B e oxo.

[00111] Exemplos do substituinte do "amino substituído", o "carbamóila substituída", e o "ureído substituído" incluem o grupo substituinte D dado abaixo. A porção é opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados do grupo substituinte D.

[00112] Grupo substituinte D: alquila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilcarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilcarbonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfanila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfanila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfinila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfinila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquilsulfonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , alquenilsulfonila opcionalmente substituída pelo grupo substituinte α , carbociclíla aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclíla não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclíla aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclíla não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclílalquila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclílalquila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclílalquila aromática opcionalmente substituída pelo grupo

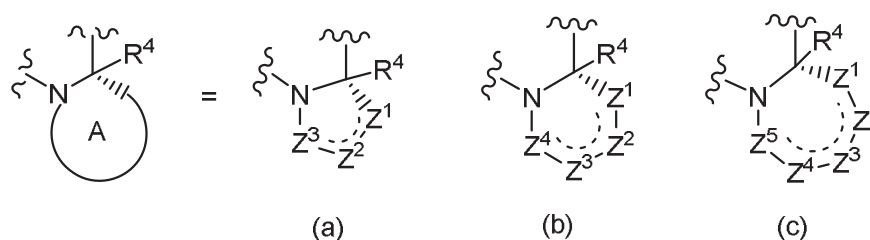
substituinte γ , heterociclilalquila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilcarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilcarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilcarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilcarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbocicliloxicarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbocicliloxicarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterocicliloxicarbonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterocicliloxicarbonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilsulfanila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfanila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfanila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilsulfanila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilsulfinila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfinila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfinila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , heterociclilsulfinila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , carbociclilsulfonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , carbociclilsulfonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' , heterociclilsulfonila aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ , e heterociclilsulfonila não aromática opcionalmente substituída pelo grupo substituinte γ' .

[00113] Modalidades preferidas de cada símbolo no composto representado pela Fórmula (I) ou (I') são descritas abaixo. Exemplos do composto representado pela Fórmula (I) ou (I') incluem modalidades de todas as combinações de exemplos específicos dados abaixo.

[00114] Exemplos de anel A incluem heterociclos não aromáticos substituídos ou não substituídos.

[00115] Anel A tem preferencialmente a 5 a 7 membros anel tendo 1 a 3, preferencialmente 1 ou 2 átomos O, S e/ou N, mais preferencialmente um anel selecionado dos heterociclos não aromáticos descritos acima. Uma modalidade preferida de anel A é o seguinte anel (a), (b) ou (c), mais preferencialmente anel (a) ou (b):

Fórmula Química 13



[00116] Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 são, cada um independentemente, $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , O, N, NR^{5c} , ou S, em que o número de heteroátomos que constituem a estrutura de anel do anel A em Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 é 0 ou 1.

[00117] Uma modalidade preferida de Z^1 é $CR^{5a}R^{5b}$, O, S ou NR^{5c} , mais preferencialmente $CR^{5a}R^{5b}$.

[00118] Uma modalidade preferida de Z^2 é $CR^{5a}R^{5b}$, O, S ou NR^{5c} , mais preferencialmente $CR^{5a}R^{5b}$, O ou NR^{5c} , particularmente preferencialmente $CR^{5a}R^{5b}$ ou O.

[00119] Uma modalidade preferida de Z^3 é $CR^{5a}R^{5b}$, O, S ou NR^{5c} , mais preferencialmente $CR^{5a}R^{5b}$ ou O, particularmente preferencialmente $CR^{5a}R^{5b}$.

[00120] Uma modalidade preferida de Z^4 é $CR^{5a}R^{5b}$, O, S ou NR^{5c} , mais preferencialmente $CR^{5a}R^{5b}$.

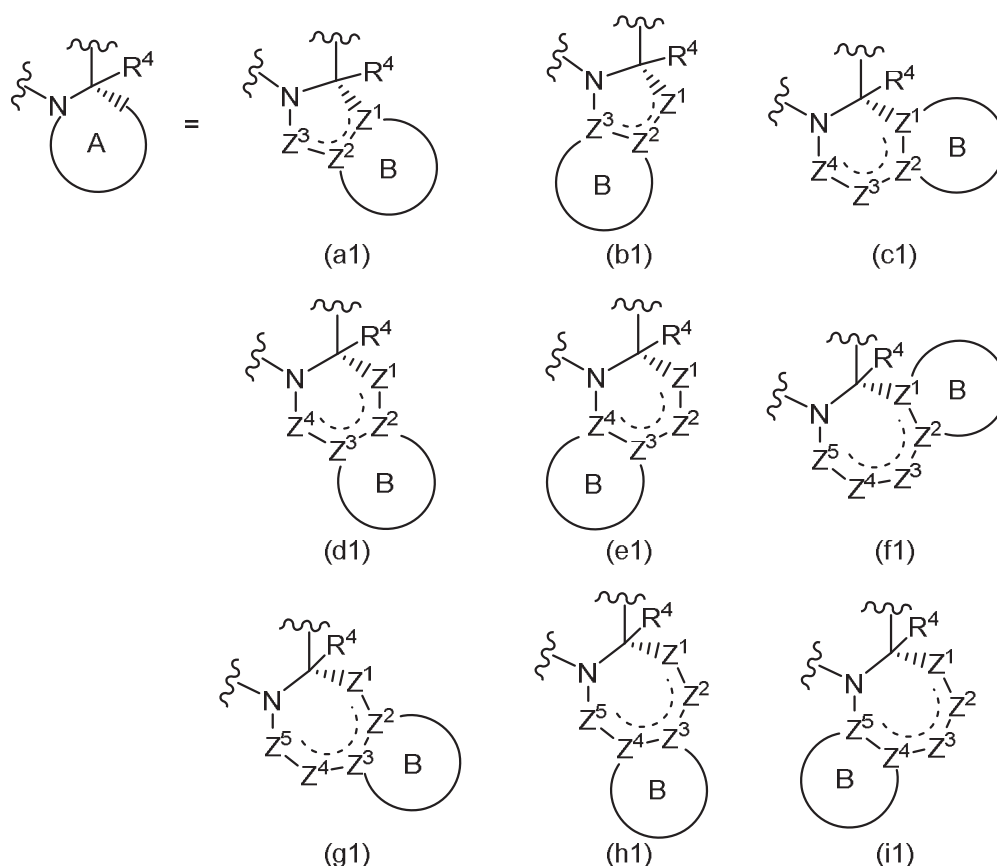
[00121] Uma modalidade preferida de Z^5 é $CR^{5a}R^{5b}$, O, S ou NR^{5c} , mais preferencialmente $CR^{5a}R^{5b}$.

[00122] Alternativamente, Z^1 e Z^3 , Z^1 e Z^4 , Z^1 e Z^5 , Z^2 e Z^4 , Z^2 e Z^5 , Z^3 e Z^5 , R^4 e Z^2 , R^4 e Z^3 , R^4 e Z^4 , ou R^4 e Z^5 podem ser tomados em

conjunto para formar uma ligação cruzada de C1-C4 substituído ou não substituído. Preferencialmente, Z^1 e Z^3 , Z^1 e Z^4 , Z^1 e Z^5 , Z^2 e Z^4 , Z^2 e Z^5 , ou Z^3 e Z^5 podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzada de (C1-C4) substituído ou não substituído.

[00123] Anel A pode adicionalmente ter anel B como mostrado abaixo. Neste caso, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 que constituem anel B são, cada um independentemente, CR^{5a} , C ou N.

Fórmula Química 14



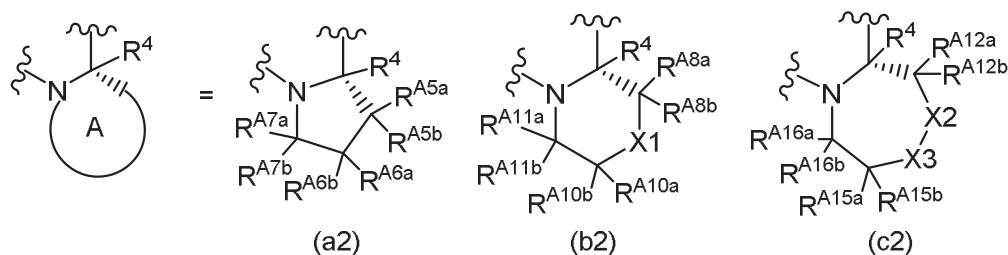
[00124] Uma modalidade mais preferida de anel A é o seguinte anel (a1), (b1), (c1) ou (e1), particularmente preferencialmente anel (a1) ou (b1).

[00125] Anel B é preferencialmente um carbociclo de 3 a 7 membros substituído ou não substituído (em que exemplos do substituinte incluem alquila, halogênio, hidróxi, e haloalquila) ou um heterociclo de 4 a 7 membros substituído ou não substituído (em que exemplos do substituinte incluem alquila, halogênio, hidróxi, e haloalquila), mais pre-

ferencialmente um anel benzeno, um carbociclo não substituído de 5 a 6 membros ou um heterociclo não substituído de 5 a 6 membros.

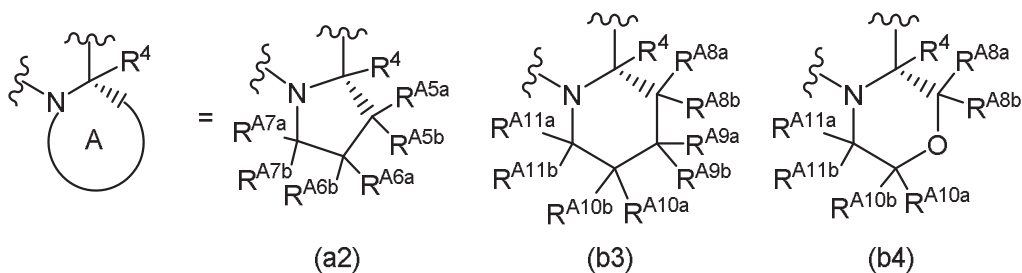
[00126] Exemplos de outra modalidade preferida de anel A incluem o seguinte anel:

Fórmula Química 15



[00127] Uma modalidade ainda preferida de anel A é o seguinte anel:

Fórmula Química 16



[00128] Uma modalidade mais preferida de anel A é o anel (a2) ou (b3) acima.

[00129] Exemplos de X1 incluem $\text{CR}^{\text{A9a}}\text{R}^{\text{A9b}}$, O, ou NR^{A9c} .

[00130] Uma modalidade preferida de X1 é $\text{CR}^{\text{A9a}}\text{R}^{\text{A9b}}$ ou O.

[00131] Exemplos de X2 incluem $\text{CR}^{\text{A13a}}\text{R}^{\text{A13b}}$, O, ou NR^{A13c} .

[00132] Uma modalidade preferida de X2 é $\text{CR}^{\text{A13a}}\text{R}^{\text{A13b}}$ ou O.

[00133] Exemplos de X3 incluem $\text{CR}^{\text{A14a}}\text{R}^{\text{A14b}}$, O, ou NR^{A14c} .

[00134] Uma modalidade preferida de X3 é $\text{CR}^{\text{A14a}}\text{R}^{\text{A14b}}$ ou O.

[00135] No entanto, quando qualquer um de X2 ou X3 é NR^{A13c} , NR^{A14c} , ou O, o outro de X2 ou X3 é $\text{CR}^{\text{A13a}}\text{R}^{\text{A13b}}$ ou $\text{CR}^{\text{A14a}}\text{R}^{\text{A14b}}$.

[00136] Exemplos de R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} e R^{A7b} incluem, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, alquilóxi, ou alquiloxi-alquila.

[00137] Uma modalidade preferida de R^{A5a} é hidrogênio ou alquila, preferencialmente hidrogênio.

[00138] Uma modalidade preferida de R^{A5b} é hidrogênio ou alquila, preferencialmente hidrogênio.

[00139] Uma modalidade preferida de R^{A6a} é hidrogênio, alquila ou alquiloalquila, preferencialmente hidrogênio.

[00140] Uma modalidade preferida de R^{A6b} é hidrogênio.

[00141] Uma modalidade preferida de R^{A7a} é hidrogênio, alquila ou alquiloalquila, preferencialmente alquiloalquila.

[00142] Uma modalidade preferida de R^{A7b} é hidrogênio.

[00143] R^{A5a} e R^{A6a} , ou R^{A6a} e R^{A7a} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo aromático opcionalmente substituído por halogênio, um carbociclo não aromático de 3 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, ou um heterociclo não aromático de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio (desde que, ao formar um carbociclo aromático, R^{A5b} e R^{A6b} , ou R^{A6b} e R^{A7b} sejam tomados em conjunto para formar uma ligação).

[00144] R^{A5b} e R^{A6b} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação.

[00145] R^{A6a} e R^{A6b} podem ser tomados em conjunto com o átomo adjacente para formar um carbociclo não aromático de 3 a 6 membros ou um heterociclo não aromático de 4 a 6 membros.

[00146] Exemplos de R^{A8a} , R^{A8b} , R^{A9a} , R^{A9b} , R^{A10a} , R^{A10b} , R^{A11a} e R^{A11b} incluem, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, alquilóxi, ou alquiloalquila.

[00147] Uma modalidade preferida de R^{A8a} é hidrogênio ou alquila, preferencialmente hidrogênio.

[00148] Uma modalidade preferida de R^{A8b} é hidrogênio ou alquila, preferencialmente hidrogênio.

[00149] Uma modalidade preferida de R^{A9a} é hidrogênio, alquila ou

alquiloxialquila.

[00150] Uma modalidade preferida de R^{A9b} é hidrogênio ou alquila, preferencialmente hidrogênio.

[00151] Uma modalidade preferida de R^{A10a} é hidrogênio, alquila ou alquilóxi, preferencialmente hidrogênio.

[00152] Uma modalidade preferida de R^{A10b} é hidrogênio.

[00153] Uma modalidade preferida de R^{A11a} é hidrogênio ou alquila, preferencialmente hidrogênio.

[00154] Uma modalidade preferida de R^{A11b} é hidrogênio.

[00155] R^{A8a} e R^{A10a} , ou R^{A8a} e R^{A11a} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzação de C1-C3.

[00156] R^{A10a} e R^{A11a} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo não aromático de 5 membros.

[00157] R^{A9a} e R^{A9b} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo não aromático de 4 membros ou um heterociclo não aromático de 5 membros.

[00158] R^{A8a} e R^{A9a} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação.

[00159] R^{A9c} é hidrogênio, alquila, alquiloxialquila, alquiloxicarbonila, alquilcarbamoila, carbociclila aromática, heterociclila aromática, carbociclilalquila aromática, ou heterociclilalquila aromática.

[00160] R^{A12a} , R^{A12b} , R^{A13a} , R^{A13b} , R^{A14a} , R^{A14b} , R^{A15a} , R^{A15b} , R^{A16a} e R^{A16b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, alquilóxi, ou alquiloxialquila.

[00161] R^{A13c} ou R^{A14c} é, cada um independentemente, alquila, alquiloxialquila, alquiloxicarbonila, alquilcarbamoila, carbociclila aromática, heterociclila aromática, carbociclilalquila aromática, ou heterociclilalquila aromática.

[00162] Exemplos de R^1 incluem, cada um independentemente, ha-

logênio, alquila, haloalquila, alquilóxi, ciano ou haloalquilóxi.

[00163] Uma modalidade preferida de R^1 é halogênio, alquila ou haloalquila.

[00164] R^1 é preferencialmente halogênio.

[00165] Exemplos de R^{2a} e R^{2b} incluem, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, e haloalquila.

[00166] Uma modalidade preferida de R^{2a} e R^{2b} é hidrogênio.

[00167] Outra modalidade preferida de R^{2a} e R^{2b} é tomada em conjunto com o átomo de carbono adjacente para formar um carbociclo.

[00168] R^{2a} é preferencialmente hidrogênio.

[00169] R^{2b} é preferencialmente hidrogênio ou metila, mais preferencialmente hidrogênio.

[00170] R^{2a} e R^{2b} são preferencialmente tomados em conjunto com o átomo de carbono adjacente para formar um C3-C4 carbociclo não aromático.

[00171] R^3 é alquila substituída ou não substituída (em que exemplos do substituinte incluem halogênio, alquilóxi, haloalquilóxi, ciclila não aromática, ou heterociclila não aromática), carbociclila não aromática substituída ou não substituída (em que exemplos do substituinte incluem halogênio), ou heterociclila não aromática substituída ou não substituída (em que exemplos do substituinte incluem halogênio).

[00172] Uma modalidade preferida de R^3 é alquila ou haloalquila.

[00173] R^3 é preferencialmente alquila.

[00174] Exemplos de R^4 incluem hidrogênio e alquila.

[00175] Uma modalidade preferida de R^4 é hidrogênio ou metila, mais preferencialmente hidrogênio.

[00176] Exemplos de R^{5a} e R^{5b} incluem, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída (em que exemplos do substituinte incluem halogênio e alquilóxi), e alquilóxi substituído ou não substituído (em que exemplos do substituin-

te incluem halogênio). R^{5a} e R^{5b} , no mesmo átomo de carbono, podem ser tomados em conjunto para formar um carbociclo não aromático substituído ou não substituído (em que exemplos do substituinte incluem halogênio), ou um heterociclo não aromático substituído ou não substituído (em que exemplos do substituinte incluem halogênio).

[00177] Uma modalidade preferida de R^{5a} e R^{5b} é, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, ou alquioxialquila.

[00178] Exemplos de R^{5c} incluem, cada um independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída (em que exemplos do substituinte incluem alquilóxi, carbociclil aromático, e heterociclila aromática), alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquilocarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída (em que exemplos do substituinte incluem alquila), carbociclila aromática substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, ou heterociclila não aromática substituída ou não substituída.

[00179] Uma modalidade preferida de R^{5c} é, cada um independentemente, hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída (em que exemplos do substituinte incluem alquilóxi).

[00180] Exemplos de n incluem um número inteiro de 1 a 3.

[00181] Uma modalidade preferida de n é um número inteiro de 2 a 3.

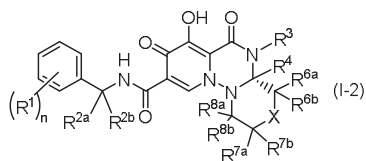
[00182] Uma modalidade mais preferida de n é um número inteiro de 1 a 2.

[00183] Exemplos de anel C incluem um anel benzeno, um anel piridina, ou um heterociclo aromático de 5 membros.

[00184] Uma modalidade preferida de anel C é um anel benzeno ou um anel piridina, preferencialmente um anel benzeno.

[00185] O composto representado pela Fórmula (I') é preferencialmente um composto representado pela seguinte fórmula (I-2):

Fórmula Química 17



[00186] Modalidades preferidas de cada símbolo no composto representado pela Fórmula (I-2) são descritas abaixo. Exemplos do composto representado pela Fórmula (I-2) incluem modalidades de todas as combinações de exemplos específicos dados abaixo.

[00187] R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , e n são os mesmos que os definidos nas modalidades preferidas do composto representado pela Fórmula (I').

[00188] Uma modalidade preferida de X é $CR^{9a}R^{9b}$, NR^{10} , ou O , mais preferencialmente $CR^{9a}R^{9b}$ ou NR^{10} , particularmente preferencialmente $CR^{9a}R^{9b}$.

[00189] Uma modalidade preferida de R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , e R^{9b} é, cada um independentemente, hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída.

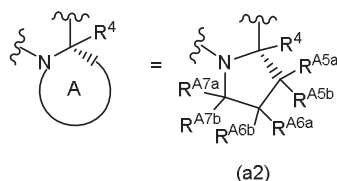
[00190] R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , e R^{9b} são preferencialmente, cada um independentemente, hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída (em que exemplos do substituinte incluem halogênio), particularmente preferencialmente hidrogênio ou metila.

[00191] Uma modalidade preferida de R^{10} é alquila substituída ou não substituída.

[00192] Uma modalidade preferida no composto representado pela Fórmula (I) é descrita abaixo.

[00193] Anel A é o seguinte anel:

Fórmula Química 18



em que

R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} e R^{A7b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, alquilóxi, ou alquiloalquila;

R^{A5a} e R^{A6a} , ou R^{A6a} e R^{A7a} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo aromático opcionalmente substituído por halogênio, um carbociclo não aromático de 3 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, ou um heterociclo não aromático de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio (desde que, ao formar um carbociclo aromático, R^{A5b} e R^{A6b} , ou R^{A6b} e R^{A7b} sejam tomados em conjunto para formar uma ligação);

anel C é um anel benzeno;

R^1 é, cada um independentemente, halogênio;

R^{2a} e R^{2b} são, cada um independentemente, hidrogênio;

R^3 é alquila;

R^4 é hidrogênio ou alquila; e

n é um número inteiro de 1 a 3.

[00194] Uma característica do composto da presente invenção é que o anel A na Fórmula (I), (I') ou (I-2) é fixado a uma conformação específica para atingir excelente perfil de resistência, cinética *in vivo* e segurança. Outra característica do composto da presente invenção é que um derivado de carbamoilpiridotriazina tricíclica ou mais policíclica opticamente ativa é obtido na Fórmula (I), (I') ou (I-2) para atingir excelente perfil de resistência, cinética e segurança *in vivo*.

[00195] O composto da presente invenção não é limitado a um isômero específico e inclui todos os isômeros possíveis (por exemplo, isômeros ceto-enol, isômeros imina-enamina, diastereômeros, isômeros ópticos e isômeros rotacionais), racematos ou suas misturas, a menos que especificado de outra forma.

[00196] Exemplos do sal farmacologicamente aceitável do composto da presente invenção incluem sais do composto da presente invenção com metais alcalinos (por exemplo, lítio, sódio ou potássio), metais al-

calino-terrosos (por exemplo, cálcio ou bário), magnésio, metais de transição (por exemplo, zinco e ferro), amônia, bases orgânicas (por exemplo, trimetilamina, trietilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilenodiamina, piridina, picolina ou quinolina) ou aminoácidos, e sais do composto da presente com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbônico, ácido bromídrico, ácido fosfórico ou ácido iodídrico) ou ácidos orgânicos (por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico ou ácido etanossulfônico). Esses sais podem ser formados pelo método que é normalmente realizado.

[00197] O composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode formar um solvato (por exemplo, um hidrato), um cocrystal e/ou um polimorfo cristalino. A presente invenção também engloba diversos solvatos, cocrystalis e polimorfos cristalinos. O "solvato" pode ser um solvato em que qualquer número de moléculas de solvente (por exemplo, moléculas de água) são coordenadas com o composto da presente invenção. O composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, quando deixado descansar na atmosfera, pode fixar água adsorvida ou pode formar um hidrato, por absorção de umidade. O composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode formar um polimorfo de cristal por recristalização. O "cocrystal" significa que o composto da presente invenção ou um sal do mesmo e uma contramolécula coexistem na mesma rede cristalina, e pode ser um cocrystal formado por qualquer número de contramoléculas.

[00198] O composto da presente invenção ou um sal farmaceutica-

mente aceitável do mesmo pode formar um pró-fármaco. A presente invenção também engloba esses vários pró-fármacos. O pró-fármaco é um derivado do composto da presente invenção tendo um grupo quimicamente ou metabolicamente decomposto, e é um composto que se torna o composto farmacologicamente ativo da presente invenção por solvólise ou sob condições fisiológicas *in vivo*. O pró-fármaco inclui, por exemplo, um composto que é convertido no composto representado pela Fórmula (I), (I') ou (I-2) através de oxidação enzimática, redução, hidrólise, ou semelhantes em condições fisiológicas *in vivo*, e um composto que é convertido no composto representado pela Fórmula (I), (I') ou (I-2) através de hidrólise por ácido gástrico ou semelhantes. Os métodos para selecionar e preparar derivados de pró-fármaco adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985". Os próprios pró-fármacos podem ter alguma atividade.

[00199] Quando o composto representado pela Fórmula (I), (I') ou (I-2) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo tem um grupo hidroxila, exemplos do pró-fármaco incluem pró-fármacos, tais como derivados acilóxi e derivados sulfonilóxi produzidos pela reação do composto tendo um grupo hidroxila com um haleto de acila apropriado, um anidrido de ácido apropriado, um cloreto de sulfonila apropriado, um anidrido de sulfonila apropriado e um anidrido misto, ou usando um agente de condensação. Exemplos dos mesmos incluem $\text{CH}_3\text{COO-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO-}$, terc-BuCOO- , $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO-}$, PhCOO- , $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO-}$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO-}$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO-}$, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3\text{-}$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{-}$, $\text{CH}_2\text{FSO}_3\text{-}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3\text{-}$, $\text{p-CH}_3\text{O-PhSO}_3\text{-}$, $\text{PhSO}_3\text{-}$, e $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3\text{-}$.

Método para produzir composto da presente invenção

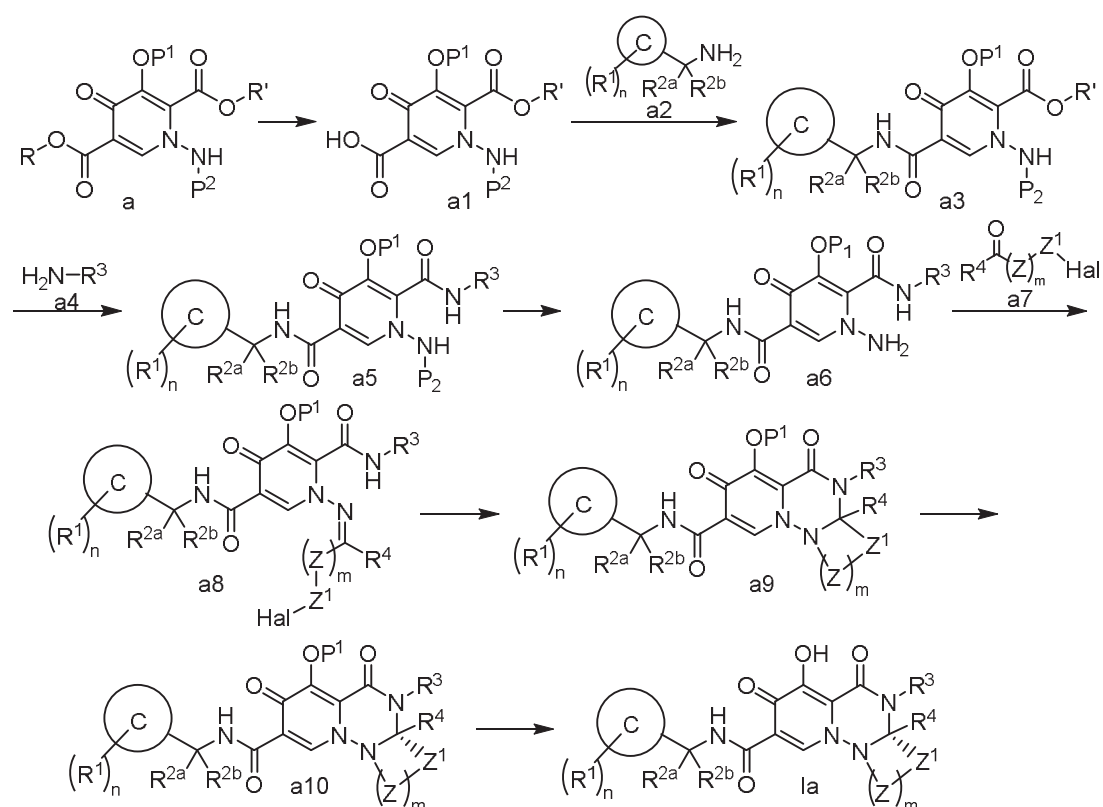
[00200] O composto da presente invenção pode ser produzido, por exemplo, por métodos de síntese geral mostrados abaixo. Os métodos

para extração, purificação, e semelhantes, podem ser realizados usando os métodos usuais para os experimentos de química orgânica.

[00201] O composto da presente invenção pode ser sintetizado por referência aos métodos conhecidos na técnica.

Processo 1

Fórmula Química 19



em que P¹ é um grupo de proteção hidróxi; P² é um grupo de proteção amino; cada um de R e R' é um grupo de proteção carbóxi; Z é Z², Z³, Z⁴ ou Z⁵; m é um número inteiro de 1 a 4; Hal é halogênio; cada um de P¹, P², R e R' pode ser um grupo que pode ser protegido e/ou desprotegido por um método descrito, por exemplo, em Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons Inc.), e, por exemplo, P¹ é carbociclilalquila aromática ou semelhantes, P² é alquilocarbonila ou semelhantes, e cada um de R e R' é alquila ou semelhantes; e o outro símbolos são os mesmos que os definidos acima.

Etapa 1

[00202] O Composto a1 pode ser obtido submetendo o composto a,

que pode ser comercialmente disponível ou preparado por um método conhecido à reação de desproteção geral de grupos de proteção carbóxi.

Etapa 2

[00203] O Composto a3 pode ser obtido adicionando um agente de condensação, tal como HATU, WSC·HCl, ou PyBOP ao composto a1 na presença de um solvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, clorofórmio, ou diclorometano, adicionando ao mesmo o composto a2 que pode ser comercialmente disponível ou preparado por um método conhecido, e uma amina terciária, tal como trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, ou DIEA, e reagindo a mistura a 10°C a 60°C, preferencialmente 20°C a 40°C, por 0,1 hora a 24 horas, preferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapa 3

[00204] O composto a5 pode ser obtido adicionando o composto a4 ao composto a3 na presença de um solvente, tal como THF, metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, ou THF, e reagindo a mistura a 60°C a 120°C, preferencialmente 80°C a 100°C, por 0,5 hora a 24 horas, preferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapa 4

O composto a6 pode ser obtido submetendo o composto a5 à reação de desproteção geral de grupos de proteção amino.

Etapa 5

[00205] O composto a8 pode ser obtido adicionando o composto a7, que pode ser comercialmente disponível ou preparado por um método conhecido, e um ácido, tal como ácido acético, ácido p-toluenossulfônico, ou ácido metanossulfônico ao composto a6 na presença de um solvente, tal como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, metanol, etanol, tolueno, DMF, DMA, ou THF, e reagindo a mistura a 20°C a 130°C, preferencialmente 20°C a 100°C, por 0,1 hora a 24 horas, pre-

ferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapa 6

[00206] O composto a9 pode ser obtido adicionando a base, tal como carbonato de cézio ou carbonato de potássio e um sal, tal como iodeto de sódio ou iodeto de potássio ao composto a8 na presença de um solvente, tal como DMF, DMA, NMP, ou THF, e reagindo a mistura a 0°C a 60°C, preferencialmente 0°C a 40°C, por 0,1 hora a 24 horas, preferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapa 7

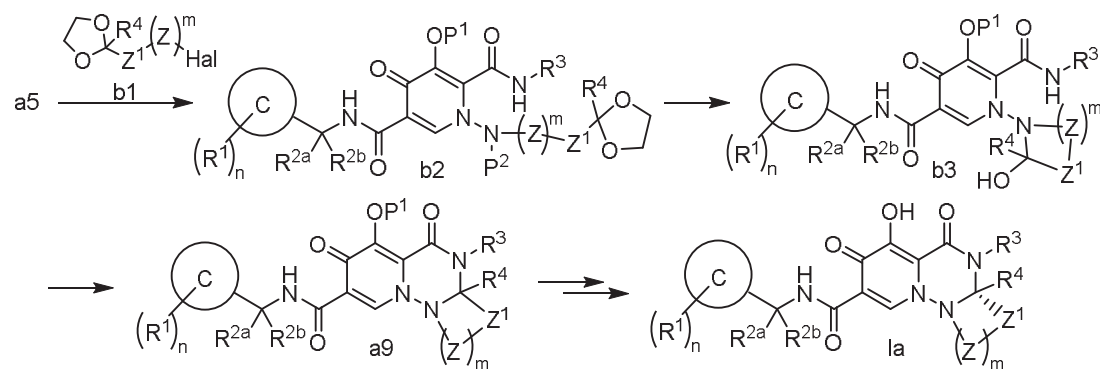
[00207] O composto a9 pode ser resolvido no composto a10 por SFC quiral.

Etapa 8

[00208] O composto la pode ser obtido submetendo o composto a10 à reação de desproteção geral de grupos de proteção hidróxi.

Processo 2

Fórmula Química 20



em que cada símbolo é o mesmo conforme definido acima.

Etapa 1

[00209] O composto b2 pode ser obtido adicionando uma base, tal como carbonato de cézio, carbonato de potássio ou trietilamina e, quando Hal é cloro, um sal, tal como iodeto de sódio ou iodeto de potássio, ao composto a5 na presença de um solvente, tal como DMF, DMA, NMP, ou THF, adicionando ao mesmo o composto b1 que pode ser comercialmente disponível ou preparado por um método conheci-

do, e reagindo a mistura a 0°C a 60°C, preferencialmente 20°C a 40°C, por 0,1 hora a 24 horas, preferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapas 2

[00210] O composto b3 pode ser obtido submetendo o composto b2 à reação de desproteção geral de acetais.

Etapas 3

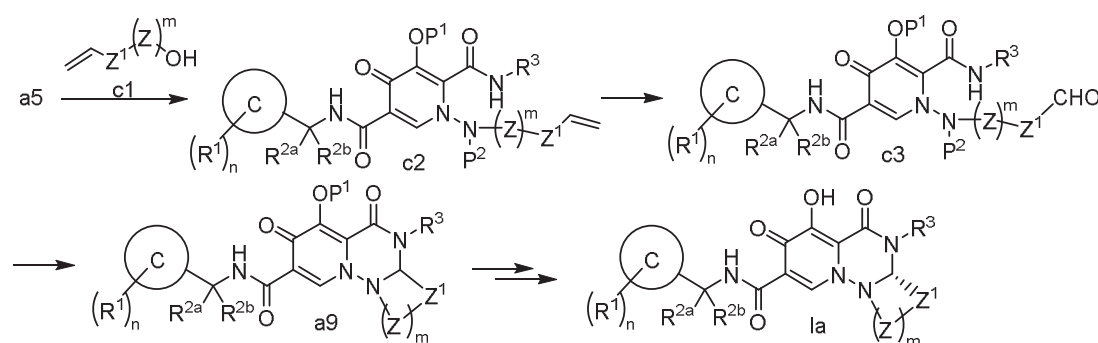
[00211] O composto a9 pode ser obtido adicionando um ácido, tal como ácido acético, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ou ácido trifluoroacético, ao composto b3 na presença de um solvente, tal como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, acetonitrila, metanol, etanol, tolueno, DMF, DMA, ou THF, e reagindo a mistura a 20°C a 130°C, preferencialmente 80°C a 120°C, por 0,1 hora a 24 horas, preferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapas 4

[00212] O composto la pode ser sintetizado de acordo com as etapas 7 e 8 do processo 1 descrito acima.

Processo 3

Fórmula Química 21



em que cada símbolo é o mesmo conforme definido acima.

Etapas 1

[00213] O composto c2 pode ser obtido adicionando composto c1 que pode ser comercialmente disponível ou preparado por um método conhecido, e um reagente Mitsunobu, tal como DEAD/PPh₃, DIAD/PPh₃, DMEAD/PPh₃, ADDP/n-Bu₃P ao Composto a5 na presença de um sol-

vente, tal como THF ou tolueno, e reagindo a mistura a 0°C a 100°C, preferencialmente 20°C a 80°C, por 0,1 hora a 24 horas, preferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapa 2

[00214] O composto c3 pode ser obtido submetendo o composto c2 à reação de clivagem oxidativa geral de alqueno. Exemplos da reação incluem uma reação por ozonólise ou usando K₂OsO₄/NaIO₄ ou semelhantes.

Etapa 3

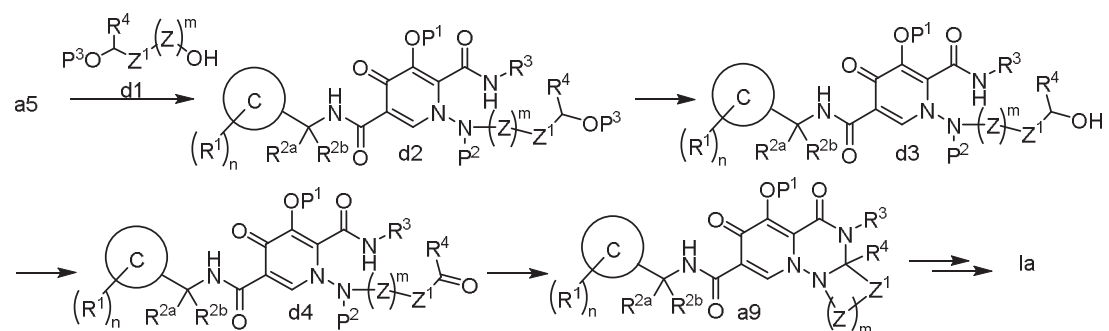
[00215] O composto a9 pode ser obtido reagindo o composto c3 sob as mesmas condições que na etapa 3 do processo 2.

Etapa 4

[00216] O composto la pode ser sintetizado de acordo com as etapas 7 e 8 do processo 1.

Processo 4

Fórmula Química 22



em que cada símbolo é o mesmo conforme definido acima.

Etapa 1

[00217] O composto d2 pode ser obtido reagindo o composto a5 e o composto d1 sob as mesmas condições que na etapa 1 do processo 3.

Etapa 2

[00218] O composto d3 pode ser obtido submetendo o composto d2 à reação de desproteção geral de grupos de proteção hidróxi.

Etapa 3

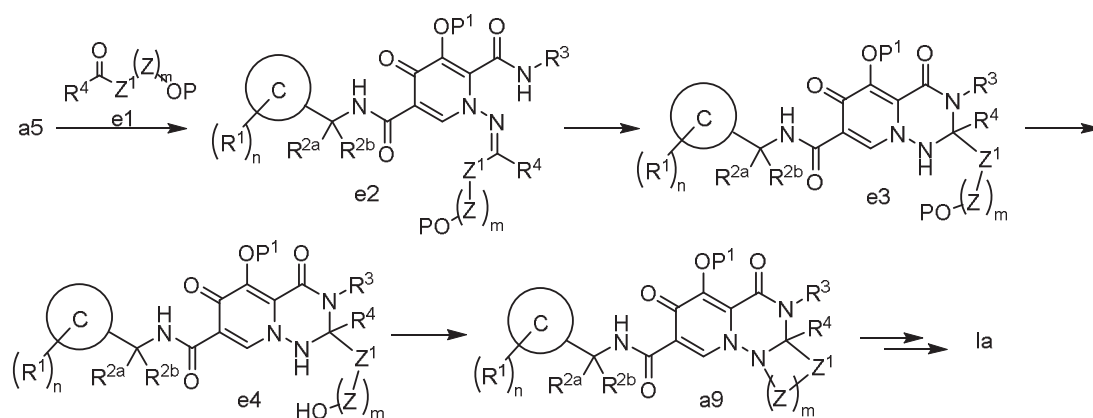
[00219] O composto d4 pode ser obtido submetendo o composto d3 à reação de oxidação geral de grupos hidroxila.

Etapa 4

[00220] O composto a9 pode ser obtido reagindo o composto d4 sob as mesmas condições que na etapa 3 do processo 2.

Etapa 5

[00221] O composto la pode ser sintetizado de acordo com as etapas 7 e 8 do processo 1.

Processo 5Fórmula Química 23

em que cada símbolo é o mesmo conforme definido acima.

Etapa 1

[00222] O composto e2 pode ser obtido reagindo o composto a5 e o composto e1 sob as mesmas condições que na etapa 5 do processo 1.

Etapa 2

[00223] O composto e3 pode ser obtido adicionando uma base, tal como carbonato de cézio ou carbonato de potássio, ao composto e2 na presença de um solvente, tal como DMF, DMA, NMP, ou THF, e reagindo a mistura a 0°C a 60°C, preferencialmente 0°C a 40°C, por 0,1 hora a 24 horas, preferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapa 3

[00224] O composto e4 pode ser obtido submetendo o composto e3

à reação de desproteção geral de grupos de proteção hidróxi.

Etapas 4

[00225] O composto a9 pode ser obtido adicionando um reagente Mitsunobu, tal como DEAD/PPh₃, DIAD/PPh₃, DMEAD/PPh₃, ou ADDP/n-Bu₃P, ao Composto e4 na presença de um solvente, tal como THF ou tolueno, e reagindo a mistura a 0°C a 100°C, preferencialmente 20°C a 80°C, por 0,1 hora a 24 horas, preferencialmente 1 hora a 12 horas.

Etapas 5

[00226] O composto la pode ser sintetizado de acordo com as etapas 7 e 8 do processo 1.

[00227] O composto da presente invenção, portanto, pode ser ainda quimicamente modificado para sintetizar outro composto. Quando um grupo funcional reativo (por exemplo, OH, COOH, ou NH₂) está presente em uma porção de cadeia lateral ou semelhante durante a reação, esse grupo funcional pode ser protegido antes da reação e desprotegido após a reação, se desejado.

[00228] Os exemplos dos grupos de proteção (grupo de proteção amino, grupo de proteção hidróxi etc.) podem incluir grupos de proteção descritos, por exemplo, em Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, John Wiley & Sons Inc. (1991), tal como etoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, acetila, e benzila. Métodos para introduzir e eliminar os grupos de proteção podem ser realizados por métodos rotineiramente usados em química sintética orgânica [vide, por exemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991)] ou métodos equivalentes aos mesmos. A conversão de um grupo funcional contido em cada substituinte também pode ser realizada por um método conhecido [por exemplo, Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock (1989)], exceto os métodos de produção descritos acima. Alguns compostos da presente invenção podem ser ainda mais convertidos em novos derivados com os com-

postos como intermediários de síntese. O intermediário e o composto de interesse em cada método de produção descrito acima podem ser submetidos a um método de purificação rotineiramente utilizado em química sintética orgânica, por exemplo, neutralização, filtração, extração, lavagem, secagem, concentração, recristalização, ou várias técnicas de cromatografia, e assim isolados ou purificados. Alternativamente, o intermediário pode ser submetido à próxima reação sem purificação particular.

[00229] O composto da presente invenção é útil como um medicamento, por exemplo, um fármaco antiviral. O composto da presente invenção tem um efeito inibidor acentuado sobre a integrase do vírus. Assim, pode-se esperar que o composto da presente invenção tenha um efeito profilático ou terapêutico sobre várias doenças causadas por vírus que crescem por produção de pelo menos integrase no momento da infecção em células animais, e seja útil como, por exemplo, um inibidor da integrase de retrovírus (por exemplo, HIV-1, HIV-2, HTLV-1, SIV, ou FIV) e como um fármaco anti-HIV. Um composto preferido também possui as seguintes características como farmacocinética no corpo: a concentração sanguínea é elevada; a duração de um efeito é longa; a transitividade para o tecido é notável; e/ou semelhantes. Além disso, um composto preferido é seguro em relação a um efeito colateral (por exemplo, inibição de enzimas CYP, mutagenicidade, prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma e arritmia).

[00230] O composto da presente invenção também pode ser utilizado em terapia de combinação com um fármaco anti-HIV tendo os diferentes mecanismos de ação, tais como um inibidor da transcriptase reversa, um inibidor de protease e/ou um inibidor de entrada.

[00231] O uso descrito acima inclui não apenas o uso como uma combinação anti-HIV, mas também como um agente concomitante que eleva a atividade anti-HIV de outro fármaco anti-HIV, tal como em te-

rapia de coquetel ou semelhantes.

[00232] O composto da presente invenção pode ser usado para prevenir que a infecção com um vetor de retrovírus se espalhe para outros tecidos que não um tecido de interesse quando um vetor de retrovírus baseado em HIV ou MLV é usado no campo da terapia gênica. Particularmente, quando células ou semelhantes são infectadas com o vetor *in vitro* e trazidas de volta ao corpo, a administração do composto da presente invenção de antemão pode prevenir a infecção desnecessária do corpo.

[00233] Uma composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada por via oral ou parenteral. Exemplos do método de administração parenteral incluem administração percutânea, administração subcutânea, administração intravenosa, administração intra-arterial, administração intramuscular, administração intraperitoneal, administração transmucosa, inalação, administração transnasal, colírio, gotas auriculares e administração intravaginal.

[00234] Para administração oral, qualquer forma de dosagem geralmente usada, tal como uma preparação sólida para uso interno (por exemplo, um comprimido, um pó, um grânulo, uma cápsula, uma pílula, um filme) ou uma preparação líquida para uso interno (por exemplo, uma suspensão, uma emulsão, um elixir, um xarope, uma limonada, uma bebida espirituosa, uma água aromatizada, um extrato, uma decocção e uma tintura) pode ser preparada de acordo com um método de rotina, e administrado. O comprimido pode ser um comprimido revestido de açúcar, um comprimido revestido por filme, um comprimido revestido entérico, um comprimido de liberação sustentada, um comprimido trocisco, um comprimido sublingual, um comprimido bucal, um comprimido mastigável ou um comprimido de desintegração oral. O pó e o grânulo podem ser um xarope seco. A cápsula pode ser uma cápsula mole, uma microcápsula ou uma cápsula de liberação sustentada.

[00235] Para administração parenteral, qualquer forma de dosagem geralmente usada, tal como uma injeção, uma gota e uma preparação externa (por exemplo, um colírio, uma gota nasal, uma gota auricular, um aerossol, um inalante, uma loção, uma infusão, um linimento, um gargarejo, um enema, uma pomada, um emplastro, uma geleia, um creme, um adesivo, um cataplasma, um pó para uso externo e um supositório) pode ser adequadamente administrada. A injeção pode ser uma emulsão do tipo O/A, A/O, O/A/O, A/O/A ou semelhantes.

[00236] A composição farmacêutica pode ser fabricada pela mistura de uma quantidade eficaz do composto da presente invenção com vários aditivos farmacêuticos adequados para a formulação, tais como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes e semelhantes. Adicionalmente, a composição farmacêutica pode ser para pacientes pediátricos, pacientes geriátricos, casos graves ou cirurgias alterando adequadamente a quantidade eficaz do composto da presente invenção, formulação e/ou vários aditivos farmacêuticos. Por exemplo, as composições farmacêuticas pediátricas podem ser administradas a neonatos (menos de 4 semanas após o nascimento), lactentes (4 semanas após o nascimento até menores de 1 ano), crianças pequenas (1 ano ou mais e menores de 7 anos), crianças (7 anos ou mais e menores de 15 anos) ou pacientes de 15 a 18 anos. As composições farmacêuticas geriátricas, por exemplo, são administradas a pacientes de 65 ou mais anos.

[00237] A dose da composição farmacêutica da presente invenção é desejavelmente definida em consideração à idade ou peso corporal de um paciente, o tipo ou gravidade de uma doença, uma via de administração etc. Para administração oral, a dose está dentro da faixa de geralmente 0,05 a 100 mg/kg/dia, preferencialmente 0,1 a 10 mg/kg/dia. Para administração parenteral, a dose difere amplamente dependendo da via de administração e está dentro da faixa de geral-

mente 0,005 a 10 mg/kg/dia, preferencialmente 0,01 a 1 mg/kg/dia. Essa dose pode ser administrada uma vez por dia a uma vez por mês ou uma vez a cada três meses.

EXEMPLOS

[00238] Doravante, Exemplos são descritos.

Abreviações

ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

Bn: benzil

DEAD: azodicarboxilato de dietila

DIAD: azodicarboxilato de di-isopropila

DIEA: N,N-di-isopropiletilamina

DMA: dimetilacetamida

DMEAD: di-2-metoxietilazodicarboxilato

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetil sulfóxido

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

NMP: N-metilpirrolidona

PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio

TBAF: fluoreto de tetrabutylamônio

THF: tetra-hidrofurano

WSC·HCl: cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida

[00239] Análise de RMN obtida em cada Exemplo foi conduzida a 300 MHz ou 400 MHz, e a medição foi realizada usando DMSO-d₆ ou CDCl₃. Às vezes, nem todos os picos detectados são mostrados nos dados de RMN.

[00240] Nos exemplos, "N°." representa número do composto, "Estrutura" significa uma estrutura química, e "MS" representa um peso molecular em LC/MS (cromatografia líquida/espectrometria de massa).

Condições de medição

[00241] (A) Coluna: ACQUITY UPLC(R) BEH C18 (1,7 µm i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters Corporation)

[00242] Taxa de fluxo: 0,8 ml/min; comprimento de onda de detecção de UV: 254 nm;

[00243] Fase móvel: [A]: uma solução aquosa contendo 0,1% de ácido fórmico, [B]: uma solução de acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico;

[00244] Gradiente linear de 5% a 100% de solvente [B] foi realizado em 3,5 minutos e, então, 100% de solvente [B] foi mantido por 0,5 minutos.

[00245] (B) Coluna: Shim-pack XR-ODS (2,2 µm, i.d. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu Corporation)

[00246] Taxa de fluxo: 1,6 ml/min; Comprimento de onda de detecção de UV: 254 nm;

[00247] Fase móvel: [A]: uma solução aquosa contendo 0,1% de ácido fórmico, [B]: uma solução de acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico;

[00248] Gradiente: gradiente linear de 10% a 100% de solvente [B] foi realizado em 3 minutos, e 100% de solvente [B] foi mantido por 0,5 minutos.

[00249] (C) Coluna: Shim-pack XR-ODS (2,2 µm, i.d. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu Corporation)

[00250] Taxa de fluxo: 1,6 ml/min; Comprimento de onda de detecção de UV: 254 nm;

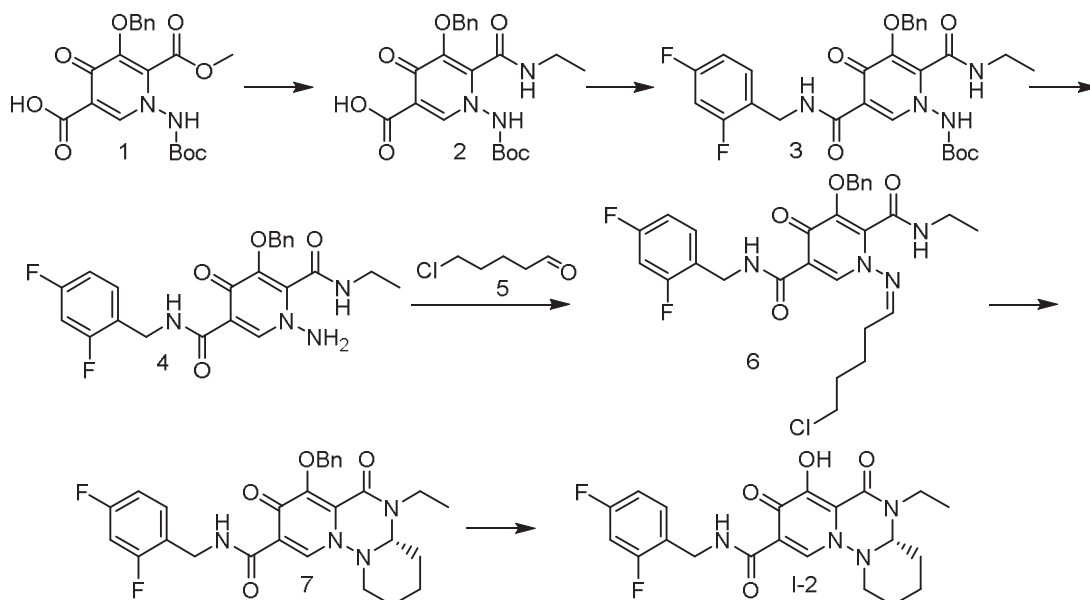
[00251] Fase móvel: [A]: uma solução aquosa contendo 0,1% de ácido fórmico, [B]: uma solução de acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico;

[00252] Gradiente: gradiente linear de 10% a 100% de solvente [B] foi realizado em 8 minutos, e 100% de solvente [B] foi mantido por 0,5

minutos.

Exemplo 1

Fórmula Química 24



Etapa 1

[00253] Ao composto 1 (1,50 g, 3,59 mmoles), 2 mol/l de solução de etilamina em metanol (17,9 ml, 35,9 mmoles) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 100°C por 1 hora sob irradiação de micro-ondas. O solvente na solução de reação foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi, então, tornado ácido pela adição de ácido clorídrico diluído, seguido por extração com etil acetato. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio-metanol) para dar o composto 2 (1,15 g, rendimento 74%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 14,53 (s, 1H), 8,64 (brs, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,57 (brs, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,24 (dt, J=14,0, 6,6Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,02 (t, J=7,3Hz, 4H).

Etapa 2

[00254] O composto 2 (9,59 g, 22,2 mmoles) foi dissolvido em diclorometano (180 ml). À solução, (2,4-difluorofenil)metanamina (4,77 g, 33,3 mmoles), PyBOP (13,9 g, 26,7 mmoles) e DIEA (11,7 ml, 66,7

mmoles) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A solução de reação foi lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio-metanol) para dar o composto 3 (11,5 g, rendimento 93%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,20 (t, J=5,8Hz, 1H), 8,54 (brs, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,61 (t, J=5,5Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,64 (d, J=5,9Hz, 2H), 3,18 (ddt, J=18,8, 10,2, 3,8Hz, 3H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,99 (t, J=7,3Hz, 3H).

Etapas 3

[00255] O composto 3 (11,5 g, 9,54 mmoles) foi dissolvido em dioxano (57,5 ml). À solução, 4 moles/l de solução de ácido clorídrico em dioxano (300 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. O solvente na solução de reação foi destilado sob pressão reduzida. Em seguida, uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com clorofórmio-metanol. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi, então, destilado. O produto bruto obtido foi solidificado a partir de di-isopropil éter para dar o composto 4 (7,80 g, rendimento 83%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,33 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,83 (m, 3H), 5,82 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,64 (d, J=5,8Hz, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 1,02 (t, J=7,3Hz, 3H).

Etapas 4

[00256] O composto 4 (200 mg, 0,438 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4 ml). À solução, o composto 5 (111 mg, 0,920 mmol) e ácido acético (quantidade catalítica) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 19 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cro-

matografia de coluna de sílica gel (clorofórmio-metanol) para dar o composto 6 (265 mg, rendimento 100%).

MS: $m/z = 559 [M+H]^+$

Etapas 5

[00257] O composto 6 (245 mg, 0,438 mmol) foi dissolvido em DMF (5 ml). À solução, carbonato de cério (428 mg, 1,31 mmol) foi adicionado a 0°C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. À solução de reação, ácido clorídrico diluído foi adicionado, e a mistura foi extraída com etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água e seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio-metanol) para dar uma mistura racêmica (139 mg, rendimento 60%).

[00258] A mistura racêmica obtida foi opticamente resolvida por SFC para dar o composto 7.

[00259] Coluna: CHIRALPAK IA/SFC (5 µm, i.d. 250 x 20 mm)

[00260] Taxa de fluxo: 30 ml/min

[00261] Comprimento de onda de detecção de UV: 250 nm

[00262] Condições de fracionamento: uma razão de composição de MeOH/CO₂ = 45/55 foi mantida, e a solução foi enviada por 21 minutos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,46 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 5,41 (d, J=10,4Hz, 1H), 5,26 (d, J=10,4Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,39 (dd, J=14,3, 7,2Hz, 1H), 3,18-2,88 (m, 3H), 2,24 (d, J=14,7Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (d, J=13,6Hz, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,16 (t, J=7,1Hz, 3H).

Etapas 6

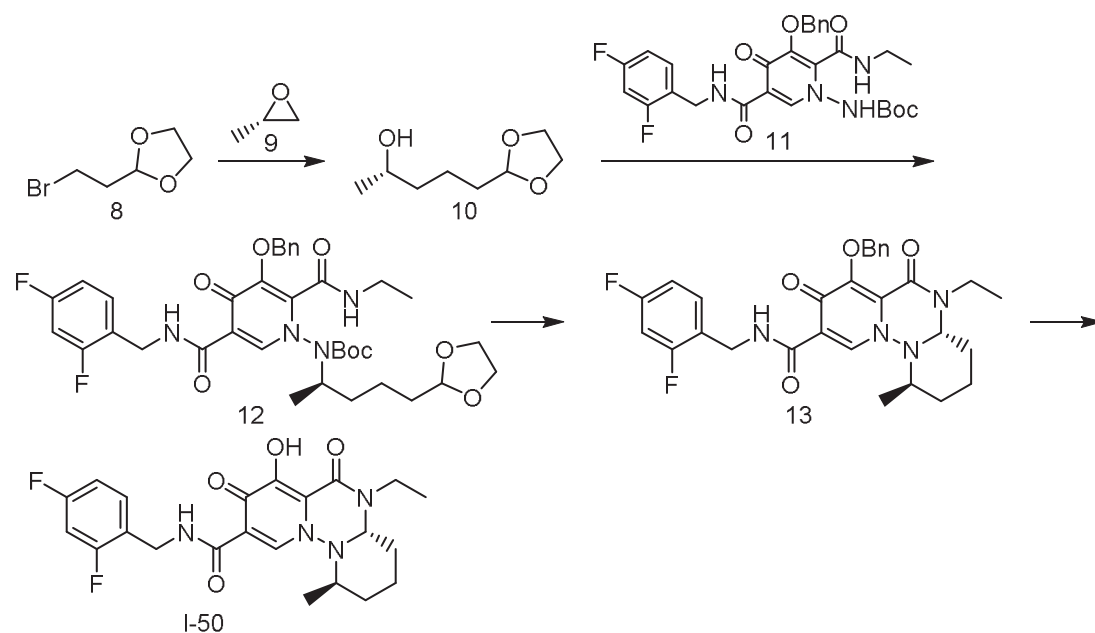
[00263] O composto 7 (44,0 mg, 0,0840 mmol) foi dissolvido em DMF (0,88 ml). À solução, cloreto de lítio (35,7 mg, 0,842 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 90°C por 1,5 hora. À solução de

reação, água foi adicionada, e a mistura foi tornada ácida com a 10% de solução aquosa de ácido cítrico, seguido por extração com etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água e seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi, então, destilado. O produto bruto obtido foi solidificado a partir de dietil éter para dar o composto I-2 (19 mg, rendimento 52%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 11,98 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,36 (dd, J=15,2, 8,6Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,35 (td, J=14,2, 6,9Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 2H), 3,00 (d, J=10,8Hz, 1H), 2,31 (d, J=15,4Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,24 (t, J=7,1Hz, 4H).

Exemplo 2

Fórmula Química 25



Etapa 1

[00264] Sob atmosfera de nitrogênio, uma solução de composto 8 (1,3 ml, 11,1 mmol) em THF (7,0 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de magnésio (322 mg, 13,3 mmoles) em THF (3,0 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A solução de reação foi resfriada para 0°C, e iodeto de cobre (210 mg, 1,1 mmol)

foi adicionado, e uma solução de composto 9 (1,2 ml, 16,6 mmoles) em THF (6,0 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 2 horas. À solução de reação, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada. A mistura foi extraída com etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila) para dar o composto 10 (192 mg, rendimento 11%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,86 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,36 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 1,20 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H).

Etapa 2

[00265] A uma solução de composto 11 (334 mg, 0,60 mmol) em THF (2,0 ml), o composto 10 (192,2 mg, 1,2 mmol), trifenilfosfina (315 mg, 1,2 mmol) e bis(2-metoxietil) azodicarboxilato (281 mg, 1,0 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À solução de reação, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi grosseiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila).

MS: $m/z = 699$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 3

[00266] A uma solução do produto bruto purificado (100 mg) obtido na Etapa 2 em acetonitrila (1,0 ml), hidrato de ácido p-toluenossulfônico (45,1 mg, 0,242 mmol) foi adicionado, e a mistura foi aquecida para refluxo por 210 minutos. A solução de reação foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada. A mistura foi extraída com ace-

tato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi dissolvido em DMF (1,0 ml). À solução, carbonato de cério (140 mg, 0,43 mmol) e brometo de benzila (34,1 µL, 0,29 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. À solução de reação, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio-metanol) para dar o composto 13 (65,1 mg).

MS: $m/z = 537 [M+H]^+$

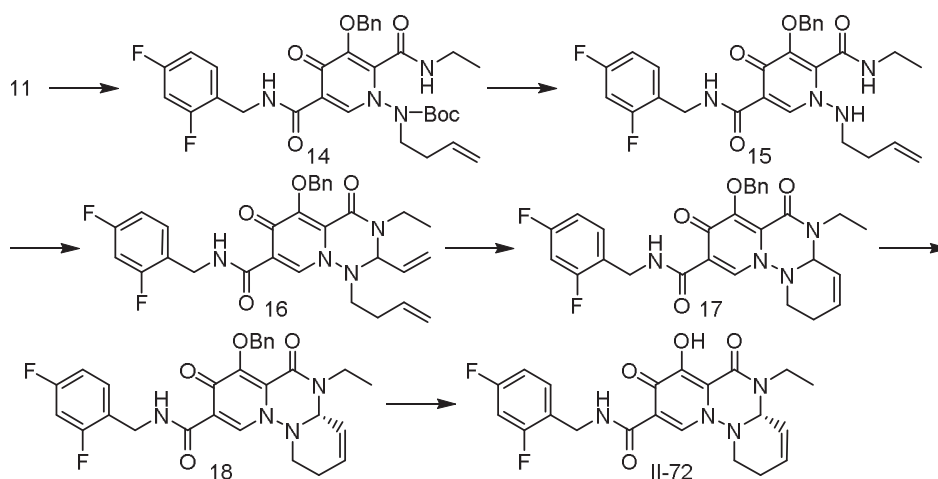
Etapa 4

[00267] O composto 13 foi submetido à mesma reação que na etapa 6 de Exemplo 1 para dar o composto I-50 (31 mg, rendimento 57%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 11,93 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,64 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,21 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 0,89 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 3

Fórmula Química 26



Etapa 1

[00268] A uma solução de composto 11 (352 mg, 0,629 mmol) em DMF (3,5 ml), carbonato de potássio (261 mg, 1,89 mmol) e 4-bromobuteno (147 mg, 0,943 mmol) foram adicionados, e a mistura foi reagida durante a noite à temperatura ambiente. À solução de reação, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado.

MS: $m/z = 611 [M+H]^+$

Etapa 2

[00269] Ao produto bruto obtido na etapa 1, 4 moles/l de solução de ácido clorídrico em dioxano (3,15 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. À solução de reação, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado.

MS: $m/z = 511 [M+H]^+$

Etapa 3

[00270] O produto bruto obtido na etapa 2, acroleína (102 mg, 1,83 mmol) e hidrato de ácido p-toluenossulfônico (11,6 mg, 0,061 mmol) foram dissolvidos em dicloroetano (9,6 ml). A solução foi agitada a 100°C por 6 horas. Após a solução de reação ser deixada resfriar para temperatura ambiente, água e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foram adicionadas, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila) para dar o composto 16 (115 mg).

MS: $m/z = 549 [M+H]^+$

Etapas 4

[00271] O composto 16 (66,4 mg, 0,121 mmol) e um catalisador de segunda geração Hoveyda-Grubbs (60 mg, 0,139 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (10 ml). A solução foi aquecida para refluxo por 6 horas. O solvente da solução de reação foi, então, destilado, e o resíduo obtido foi grosseiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato-metano de etila).

MS: $m/z = 521$ $[M+H]^+$

Etapas 5

[00272] O composto obtido 17 na etapa 4 foi opticamente resolvido por SFC para dar o composto 18.

[00273] Coluna: CHIRALPAK IC/SFC (5 μ m, i.d. 250 x 20 mm)

[00274] Taxa de fluxo: 20 ml/min

[00275] Comprimento de onda de detecção de UV: 220 nm

[00276] Condições analíticas: uma razão de composição de MeOH/CO₂ = 70/30 foi mantida, e a solução foi enviada por 21 minutos.

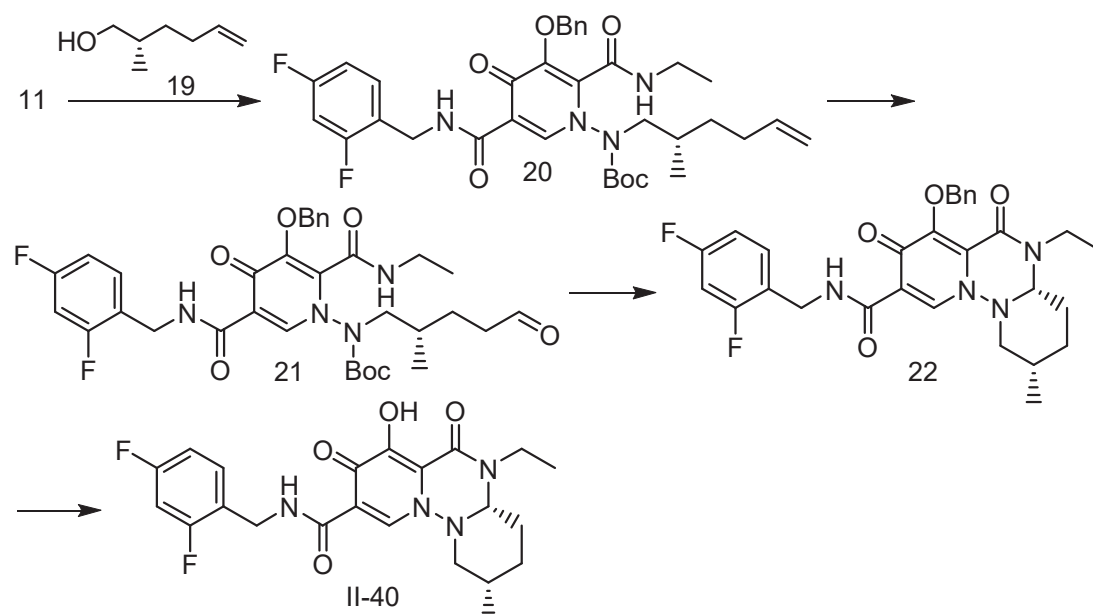
Etapas 6

[00277] O composto 18 foi submetido à mesma reação que na etapa 6 do Exemplo 1 para dar o composto II-72 (11 mg, rendimento 74%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 11,93 (s, 1H), 10,42 (t, J=5,6Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 6,28-6,24 (m, 1H), 5,96-5,91 (m, 1H), 5,32 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,68 (dd, J=15,2, 6,0Hz, 1H), 4,61 (dd, J=15,6, 6,0Hz, 1H), 3,83 (dt, J=21,2, 7,2Hz, 1H), 3,53 (dt, J=20,8, 6,8Hz, 1H), 3,39 (td, J=11,2, 4,4Hz, 1H), 3,04 (dd, J=10,8, 6,8Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,35 (dt, J=18,8, 4,8Hz, 1H), 1,23 (t, J=7,2Hz, 3H).

Exemplo 4

Fórmula Química 27

Etapa 1

[00278] A uma solução de composto 11 (326 mg, 0,59 mmol), o composto 19 (87 mg, 0,77 mmol), e trifenilfosfina (307 mg, 1,18 mmol) em THF (3,5 ml), azodicarboxilato de di-2-metoxietila (274 mg, 1,18 mmol) foi adicionado a 0°C, e a mistura foi deixada ainda à temperatura ambiente por 12 horas. À solução de reação, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila) para dar o composto 20 (293 mg, rendimento 77%).

MS: $m/z = 653 [M+H]^+$

Etapa 2

[00279] O composto 20 (287 mg, 0,44 mmol) foi suspenso em dioxano (3,4 ml) e água (2,3 ml). À suspensão, 2,6-lutidina (0,10 ml), hidrogenoperiodato de sódio (282 mg, 1,32 mmol), e ósmio de potássio (VI) dihidrato ácido (8,0 mg, 0,02 mmol) foram adicionados a 0°C, e a mistura foi aquecida de 0°C à temperatura ambiente por 5 horas. A

solução de reação foi filtrada com Celite(R) e 10% de solução aquosa de tiosulfato de sódio foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila) para dar o composto 21 (223 mg, rendimento 78%).

MS: $m/z = 655 [M+H]^+$

Etapas 3

[00280] O composto 21 (192 mg, 0,29 mmol) foi dissolvido em 4 moles/l de solução de ácido clorídrico em dioxano (1,47 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi destilado, e o produto bruto obtido foi dissolvido em tolueno (2,0 ml). À solução, a quantidade catalítica de ácido acético foi adicionada, e a mistura foi agitada a 90°C por 2 horas. À solução de reação, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel para dar uma mistura diastereomérica. A mistura diastereomérica obtida foi opticamente resolvida por SFC para dar o composto 22 (69 mg, rendimento 44%).

[00281] Coluna: Duas colunas, CHIRALPAK IC/SFC (5 μ m, i.d. 250 x 20 mm), foram usadas em série.

[00282] Taxa de fluxo: 20 ml/min

[00283] Comprimento de onda de detecção de UV: 220 nm

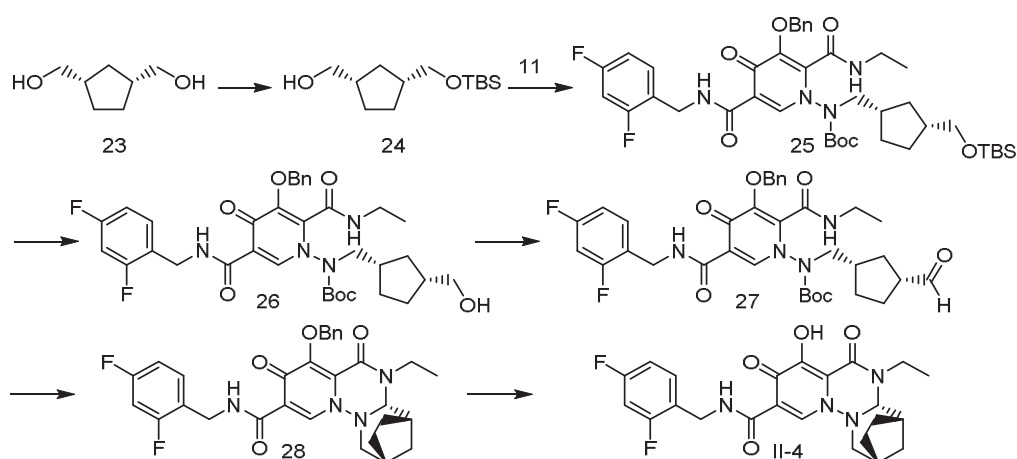
[00284] Condições de fracionamento: uma razão de composição de MeOH/CO₂ = 65/35 foi mantida, e a solução foi enviada por 35 minutos.

[00285] MS: $m/z = 537 [M+H]^+$

Etapa 4

[00286] O composto 22 foi submetido à mesma reação que na etapa 6 do Exemplo 1 para dar o composto II-40.

[00287] MS: $m/z = 447 [M+H]^+$

Exemplo 5Fórmula Química 28Etapa 1

[00288] A uma solução de composto 23 (1,59 g, 12,2 mmoles) em DMF (16,0 ml), imidazol (0,998 g, 14,66 mmoles) e cloreto de t-butildimetilsilil (1,84 g, 12,21 mmoles) foram adicionados a 0°C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. À solução de reação, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foram adicionados, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila) para dar o composto 24 (1,39 g, 47%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,47-3,55 (m, 4H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,88-1,95 (s, 1H), 1,65-1,79 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 2H), 0,88-0,89 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,039 (s, 6H).

Etapa 2

[00289] A uma solução de composto 24 (400 mg, 0,164 mmol), o

composto 11 (700 mg, 1,26 mmol), e trifenilfosfina (660 mg, 2,52 mmoles) em THF (7 ml), azodicarboxilato de di-2-metoxietil (589 mg, 2,52 mmoles) foram adicionados a 0°C, e a mistura foi deixada ainda à temperatura ambiente por 12 horas. À solução de reação, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi grosseiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila).

Etapas 3

[00290] A uma solução de composto 25 (1,06 g, 1,35 mmol) em THF (10,0 ml), 1 mol/l de solução de TBAF em THF (1,63 ml, 1,63 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. À solução de reação, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila) para dar o composto 26 (720 mg, rendimento 80%).

[00291] MS: $m/z = 669 [M+H]^+$

Etapas 4

[00292] À solução de composto 26 (720 mg, 1,08 mmol) em diclorometano (8,0 ml), periodinano Dess-Martin foi adicionado a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À solução de reação, 10% de solução aquosa de tiosulfato de sódio e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionadas, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila) para dar o composto 27 (393 mg, rendimento 55%).

[00293] MS: $m/z = 667 [M+H]^+$

Etapas 5

[00294] Uma solução de composto 27 (393 mg, 0,59 mmol) em acetonitrila (8,0 ml) foi aquecida para 60°C e agitada por 80 minutos. À solução de reação, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O produto bruto obtido foi dissolvido em DMF (4,0 ml). À solução, carbonato de cério (576 mg, 1,77 mmol) e brometo de benzil (0,21 ml, 1,77 mmol) foram adicionados a 0°C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. À solução de reação, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi, então, destilado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de hexano-etila) e opticamente resolvido por SFC para dar o composto 28 (89 mg, rendimento 28%).

[00295] Coluna: Duas colunas, CHIRALPAK IC/SFC (5 μ m, i.d. 250 x 20 mm), foram usadas em série.

[00296] Taxa de fluxo: 20 ml/min

[00297] Comprimento de onda de detecção de UV: 220 nm

[00298] Condições de fracionamento: uma razão de composição de MeOH/CO₂ = 75/25 foi mantida, e a solução foi enviada por 45 minutos.

[00299] MS: $m/z = 549 [M+H]^+$

Etapas 6

[00300] O composto 28 foi submetido à mesma reação que na etapa 6 do Exemplo 1 para dar o composto II-4 (11 mg, rendimento 74%).

[00301] MS: $m/z = 459 [M+H]^+$

[00302] Os seguintes compostos também foram sintetizados da mesma forma acima.

Tabela 1

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
I-001		I-011	
I-003		I-012	
I-004		I-013	
I-005		I-014	
I-006		I-015	
I-007		I-016	
I-008		I-017	
I-009		I-018	
I-010		I-019	

Tabela 2

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
I-020		I-029	
I-021		I-030	
I-022		I-031	
I-023		I-032	
I-024		I-033	
I-025		I-034	
I-026		I-035	
I-027		I-036	
I-028		I-037	

Tabela 3

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
I-038		I-046	
I-039		I-047	
I-040		I-048	
I-041		I-049	
I-042		I-051	
I-043		I-052	
I-044		I-053	
I-045		II-001	

Tabela 4

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-002		II-012	
II-003		II-013	
II-005		II-014	
II-006		II-015	
II-007		II-016	
II-008		II-017	
II-009		II-018	
II-010		II-019	
II-011		II-020	

Tabela 5

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-021		II-030	
II-022		II-031	
II-023		II-032	
II-024		II-033	
II-025		II-034	
II-026		II-035	
II-027		II-036	
II-028		II-037	
II-029		II-038	

Tabela 6

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-039		II-048	
II-041		II-049	
II-042		II-050	
II-043		II-051	
II-044		II-052	
II-045		II-053	
II-046		II-054	
II-047		II-055	

Tabela 7

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-056		II-065	
II-057		II-066	
II-058		II-067	
II-059		II-068	
II-060		II-069	
II-061		II-070	
II-062		II-071	
II-063		II-073	
II-064		II-074	

Tabela 8

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-075		II-083	
II-076		II-084	
II-077		II-085	
II-078		II-086	
II-079		II-087	
II-080		II-088	
II-081		II-089	
II-082		II-090	

Tabela 9

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-091		II-099	
II-092		II-100	
II-093		II-101	
II-094		II-102	
II-095		II-103	
II-096		II-104	
II-097		II-105	
II-098		II-106	

Tabela 10

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-107		II-116	
II-108		II-117	
II-109		II-118	
II-110		II-119	
II-111		II-120	
II-112		II-121	
II-113		II-122	
II-114		II-123	
II-115		II-124	

Tabela 11

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-125		II-133	
II-126		II-134	
II-127		II-135	
II-128		II-136	
II-129		II-137	
II-130		II-138	
II-131		II-139	
II-132		II-140	

Tabela 12

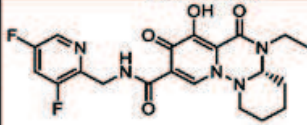
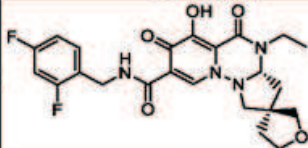
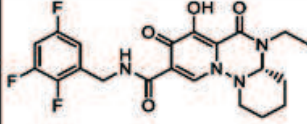
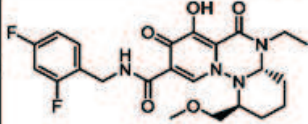
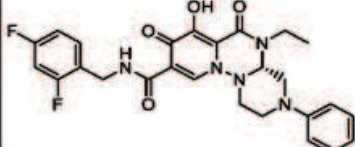
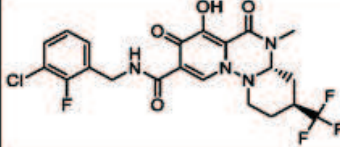
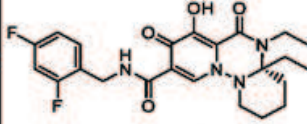
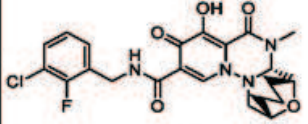
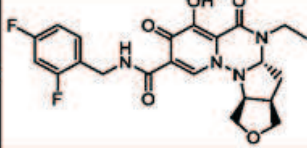
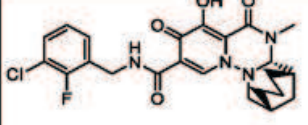
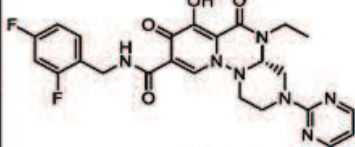
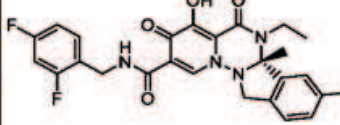
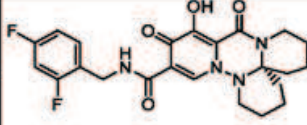
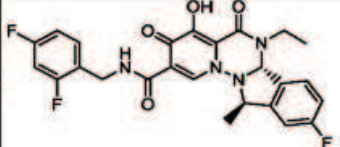
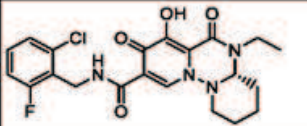
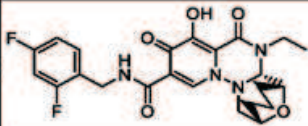
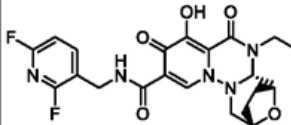
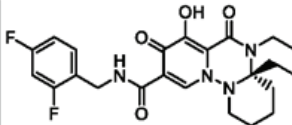
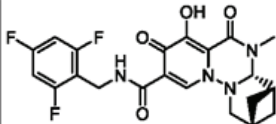
Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-141		II-149	
II-142		II-150	
II-143		II-151	
II-144		II-152	
II-145		II-153	
II-146		II-154	
II-147		II-155	
II-148		II-156	

Tabela 13

Nº.	ESTRUTURA	Nº.	ESTRUTURA
II-157		II-159	
II-158			

[00303] Os dados físicos sobre cada composto são mostrados abaixo.

Tabela 14

Nº.	MS	Carga	Nº.	MS	Carga	Nº.	MS	Carga	Nº.	MS	Carga	Nº.	MS	Carga
I-001	435	M+H	I-050	447	M+H	II-046	479	M+H	II-095	450	M+H	II-144	447	M+H
I-002	433	M+H	I-051	495	M+H	II-047	435	M+H	II-096	449	M+H	II-145	461	M+H
I-003	467	M+H	I-052	523	M+H	II-048	493	M+H	II-097	485	M+H	II-146	512	M+H
I-004	469	M+H	I-053	487	M+H	II-049	451	M+H	II-098	491	M+H	II-147	459	M+H
I-005	453	M+H	II-001	479	M+H	II-050	458	M+H	II-099	449	M+H	II-148	449	M+H
I-006	447	M+H	II-002	507	M+H	II-051	433	M+H	II-100	524	M+H	II-149	475	M+H
I-007	467	M+H	II-003	475	M+H	II-052	447	M+H	II-101	488	M+H	II-150	477	M+H
I-008	433	M+H	II-004	459	M+H	II-053	465	M+H	II-102	461	M+H	II-151	503	M+H
I-009	534	M+H	II-005	493	M+H	II-054	433	M+H	II-103	436	M+H	II-152	477	M+H
I-010	434	M+H	II-006	493	M+H	II-055	478	M+H	II-104	419	M+H	II-153	475	M+H
I-011	451	M+H	II-007	451	M+H	II-056	460	M+H	II-105	463	M+H	II-154	499	M+H
I-012	447	M+H	II-008	449	M+H	II-057	434	M+H	II-106	481	M+H	II-155	499	M+H
I-013	448	M+H	II-009	459	M+H	II-058	449	M+H	II-107	449	M+H	II-156	475	M+H
I-014	493	M+H	II-010	477	M+H	II-059	463	M+H	II-108	437	M+H	II-157	462	M+H
I-015	419	M+H	II-011	495	M+H	II-060	477	M+H	II-109	417	M+H	II-158	449	M+H
I-016	463	M+H	II-012	463	M+H	II-061	449	M+H	II-110	491	M+H	II-159	461	M+H
I-017	459	M+H	II-013	457	M+H	II-062	450	M+H	II-111	431	M+H			
I-018	467	M+H	II-014	449	M+H	II-063	469	M+H	II-112	467	M+H			
I-019	449	M+H	II-015	477	M+H	II-064	479	M+H	II-113	433	M+H			
I-020	461	M+H	II-016	491	M+H	II-065	435	M+H	II-114	501	M+H			
I-021	447	M+H	II-017	473	M+H	II-066	463	M+H	II-115	465	M+H			
I-022	489	M+H	II-018	473	M+H	II-067	491	M+H	II-116	453	M+H			
I-023	489	M+H	II-019	450	M+H	II-068	433	M+H	II-117	433	M+H			
I-024	477	M+H	II-020	465	M+H	II-069	464	M+H	II-118	459	M+H			
I-025	451	M+H	II-021	475	M+H	II-070	467	M+H	II-119	449	M+H			
I-026	473	M+H	II-022	435	M+H	II-071	447	M+H	II-120	471	M+H			
I-027	481	M+H	II-023	447	M+H	II-072	431	M+H	II-121	419	M+H			
I-028	459	M+H	II-024	449	M+H	II-073	433	M+H	II-122	445	M+H			
I-029	447	M+H	II-025	459	M+H	II-074	437	M+H	II-123	433	M+H			
I-030	447	M+H	II-026	449	M+H	II-075	449	M+H	II-124	501	M+H			
I-031	445	M+H	II-027	467	M+H	II-076	450	M+H	II-125	492	M+H			
I-032	447	M+H	II-028	461	M+H	II-077	415	M+H	II-126	463	M+H			
I-033	466	M+H	II-029	469	M+H	II-078	473	M+H	II-127	463	M+H			
I-034	449	M+H	II-030	473	M+H	II-079	485	M+H	II-128	485	M+H			
I-035	449	M+H	II-031	465	M+H	II-080	451	M+H	II-129	427	M+H			
I-036	451	M+H	II-032	463	M+H	II-081	448	M+H	II-130	451	M+H			
I-037	451	M+H	II-033	453	M+H	II-082	433	M+H	II-131	447	M+H			
I-038	449	M+H	II-034	491	M+H	II-083	431	M+H	II-132	501	M+H			
I-039	477	M+H	II-035	463	M+H	II-084	501	M+H	II-133	463	M+H			
I-040	477	M+H	II-036	449	M+H	II-085	447	M+H	II-134	431	M+H			
I-041	501	M+H	II-037	445	M+H	II-086	431	M+H	II-135	435	M+H			
I-042	433	M+H	II-038	463	M+H	II-087	437	M+H	II-136	461	M+H			
I-043	531	M+H	II-039	461	M+H	II-088	492	M+H	II-137	461	M+H			
I-044	463	M+H	II-040	447	M+H	II-089	447	M+H	II-138	435	M+H			
I-045	451	M+H	II-041	463	M+H	II-090	449	M+H	II-139	449	M+H			
I-046	469	M+H	II-042	435	M+H	II-091	449	M+H	II-140	431	M+H			
I-047	465	M+H	II-043	501	M+H	II-092	415	M+H	II-141	434	M+H			
I-048	467	M+H	II-044	465	M+H	II-093	463	M+H	II-142	451	M+H			
I-049	483	M+H	II-045	435	M+H	II-094	451	M+H	II-143	510	M+H			

[00304] Exemplos de testes biológicos para o composto da presente invenção são descritos abaixo.

[00305] Qualquer composto da presente invenção tem um efeito inibidor marcante sobre a integrase de vírus.

[00306] Especificamente, nos métodos de avaliação descritos abaixo, o composto da presente invenção tem EC50 de preferencialmente

100 nM ou menos, mais preferencialmente 10 nM ou menos, ainda mais preferencialmente 5 nM.

Exemplo de teste 1: Atividade anti-HIV

[00307] Diluições em série de uma amostra de teste foram preparadas em uma microplaca de 96 cavidades (50 µL/cavidade). $2,5 \times 10^5$ células/ml de uma suspensão de células MT-4 foram dispensadas a 100 µL/cavidade para a placa contendo a amostra de teste. Em seguida, uma solução de vírus HIV foi dispensada a 50 µL/cavidade. A placa foi misturada com um misturador de placas e cultivada por 4 dias em uma incubadora de CO₂. Uma solução de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) foi dispensada a 30 µL/cavidade. A placa foi reagida por 1 hora em uma incubadora de CO₂. 150 µL do sobrenadante foram removidos de cada cavidade para não absorver as células. 150 µL de uma solução de lise celular foram adicionados a cada cavidade e bem misturados com um misturador de placas até que as células estivessem completamente lisadas. A absorbância da placa misturada foi medida em dois comprimentos de onda de 560 nm e 690 nm com um leitor de microplacas. Uma concentração inibidora de HIV de 50% (EC₅₀) foi determinada a partir de uma curva dependente da concentração usando o seguinte modelo de ajuste de curva logística de 4 parâmetros.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = taxa mínima de inibição (controle negativo, 0%)

B = taxa máxima de inibição (controle positivo, 100%)

C = concentração de composto em um ponto de inflexão

D = coeficiente de inclinação

x = concentração de composto

y = taxa de inibição (%)

ResultadosTabela 15

NO.	EC50 nM	NO.	EC50 nM	NO.	EC50 nM	NO.	EC50 nM	NO.	EC50 nM
I-001	0.52	I-044	1.20	II-034	0.73	II-077	1.10	II-120	0.22
I-002	0.63	I-045	0.73	II-035	1.30	II-078	1.10	II-121	0.71
I-003	1.40	I-046	0.43	II-036	3.80	II-079	0.66	II-122	0.61
I-004	0.56	I-047	1.50	II-037	0.64	II-080	0.58	II-123	1.60
I-005	1.30	I-048	1.20	II-038	2.00	II-081	3.10	II-124	2.60
I-006	0.76	I-049	2.30	II-039	2.90	II-082	0.74	II-125	1.30
I-007	4.00	I-050	0.62	II-040	2.60	II-083	0.95	II-126	0.45
I-008	2.00	I-051	0.72	II-041	0.66	II-084	1.80	II-127	3.60
I-009	1.20	I-052	5.50	II-042	3.20	II-085	1.30	II-128	0.72
I-010	1.90	I-053	0.94	II-043	1.40	II-086	1.00	II-129	1.90
I-011	2.20	II-001	1.00	II-044	0.84	II-087	1.40	II-130	0.13
I-012	4.00	II-002	0.77	II-045	2.00	II-088	3.10	II-131	0.49
I-013	5.60	II-003	6.20	II-046	0.19	II-089	0.94	II-132	0.51
I-014	10.00	II-004	0.92	II-047	0.57	II-090	3.20	II-133	0.43
I-015	3.60	II-005	0.62	II-048	0.55	II-091	4.10	II-134	3.00
I-016	1.40	II-006	0.58	II-049	0.77	II-092	0.33	II-135	18.00
I-017	6.10	II-007	0.62	II-050	2.80	II-093	0.32	II-136	0.65
I-018	2.10	II-008	1.50	II-051	0.74	II-094	0.57	II-137	33.00
I-019	1.80	II-009	2.60	II-052	0.62	II-095	1.90	II-138	2.10
I-020	1.30	II-010	1.00	II-053	1.40	II-096	0.68	II-139	0.62
I-021	1.10	II-011	0.49	II-054	0.34	II-097	1.00	II-140	3.60
I-022	1.10	II-012	3.60	II-055	0.58	II-098	4.00	II-141	0.65
I-023	0.62	II-013	0.40	II-056	0.83	II-099	0.33	II-142	0.74
I-024	2.90	II-014	0.55	II-057	1.70	II-100	3.00	II-143	3.20
I-025	1.90	II-015	0.95	II-058	0.79	II-101	1.60	II-144	1.60
I-026	3.50	II-016	0.65	II-059	0.66	II-102	0.61	II-145	0.68
I-027	0.89	II-017	1.60	II-060	0.27	II-103	3.70	II-146	1.60
I-028	1.90	II-018	2.90	II-061	3.40	II-104	0.69	II-147	0.66
I-029	12.00	II-019	0.23	II-062	3.20	II-105	0.58	II-148	0.50
I-030	36.00	II-020	1.50	II-063	3.60	II-106	0.22	II-149	1.20
I-031	0.69	II-021	0.72	II-064	1.20	II-107	2.30	II-150	0.55
I-032	1.20	II-022	0.74	II-065	4.90	II-108	0.61	II-151	1.60
I-033	2.50	II-023	0.46	II-066	0.17	II-109	2.40	II-152	0.70
I-034	1.30	II-024	1.40	II-067	0.62	II-110	2.10	II-153	0.74
I-035	3.20	II-025	1.10	II-068	0.61	II-111	0.56	II-154	0.67
I-036	1.40	II-026	0.18	II-069	0.90	II-112	0.70	II-155	1.20
I-037	2.00	II-027	0.39	II-070	0.58	II-113	0.72	II-156	0.33
I-038	0.72	II-028	1.40	II-071	0.74	II-114	1.50	II-157	2.20
I-039	4.40	II-029	3.80	II-072	0.83	II-115	0.87	II-158	0.27
I-040	0.70	II-030	0.86	II-073	0.25	II-116	0.68	II-159	0.56
I-041	0.66	II-031	0.34	II-074	0.71	II-117	2.00		
I-042	0.72	II-032	1.50	II-075	6.30	II-118	2.20		
I-043	3.50	II-033	0.22	II-076	3.30	II-119	0.54		

[00308] Os resultados do teste mostraram que o composto da presente invenção tem alta atividade anti-HIV, portanto, foi revelado que o composto da presente invenção é útil como fármaco para o HIV.

Exemplo de Teste 2: Teste de avaliação de resistência

[00309] Diluições em série de uma amostra de teste foram preparadas em uma microplaca de 96 cavidades (50 µL/cavidade). $2,5 \times 10^5$ células/ml de uma suspensão de células HeLa-CD4 foram dispensados a 100 µL/cavidade para a placa contendo a amostra de teste. Em seguida, uma solução de vírus HIV (cepa selvagem e cepa mutante) foi dispensada a 50 µL/cavidade. A placa foi misturada com um misturador de placas e cultivada por 3 dias em uma incubadora de CO₂. O sobrenadante de cultura em cada cavidade foi removido por sucção. Um tampão de lise celular em um kit de ensaio repórter foi dispensado a 100 µL/cavidade, e a placa foi congelada em um congelador (-80°C). A placa congelada em congelador foi descongelada em temperatura ambiente, em seguida, misturada com um misturador de placas e centrifugada a 1.200 rpm por 5 minutos. O sobrenadante de cada cavidade foi dispensado a 20 µL/cavidade para uma microplaca de 96 cavidades (BLACK). Um reagente quimioluminescente no kit de ensaio repórter foi dispensado a 100 µL/cavidade e reagido à temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora. Em seguida, a intensidade de luminescência foi medida usando MicroBeta TRILUX. Uma concentração inibidora de HIV de 50% (EC50) foi determinada a partir de uma curva dependente de concentração usando o seguinte modelo de ajuste de curva logística de 4 parâmetros.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = taxa mínima de inibição (controle negativo, 0%)

B = taxa máxima de inibição (controle positivo, 100%)

C = concentração de composto em um ponto de inflexão

D = coeficiente de inclinação

x = concentração de composto

y = taxa de inibição (%)

[00310] O grau de resistência (alteração de dobra (FC)) de cada

cepa mutante foi calculado de acordo com a seguinte expressão.

FC = EC50 de cepa mutante/EC50 de cepa selvagem

Resultados

[00311] FC para a cepa mutante 1 (E138K/G140S/Q148H/N155H) e FC para a cepa mutante 2 (E92Q/E138T/G140S/Q148H) são mostrados na tabela.

Tabela 16

Nº	cepa mutante 1	cepa mutante 2	Nº	cepa mutante 1	cepa mutante 2	Nº	cepa mutante 1	cepa mutante 2
I-002	24	22	II-026	8.1	14	II-090	38	25
I-006	24	16	II-028	9.9	15	II-093	39	38
I-011	13	10	II-031	10	6.9	II-099	44	26
I-015	51	18	II-040	15	16	II-102	47	45
II-004	3.1	4.2	II-041	15	28	II-104	48	17
II-005	3.1	7.4	II-042	15	7.9	II-105	48	62
II-009	4.6	7.7	II-046	17	28	II-106	49	25
II-013	5.6	6.4	II-048	17	34	II-108	50	27
II-015	5.7	7.3	II-049	18	17	II-112	53	24
II-018	6.1	8.7	II-051	19	21	II-133	76	17
II-020	6.4	8.9	II-060	22	16	II-136	78	110
II-021	6.6	9	II-066	25	15	II-153	18	10
II-022	6.8	7.7	II-071	27	22	II-156	26	16
II-023	7	4.2	II-077	32	36	II-157	36	25
II-024	7.3	7	II-087	38	14			

[00312] FC para a cepa mutante 3 (E92Q/E138K/G140S/Q148H)

[00313] Composto I-15: 7,7

[00314] FC para a cepa mutante (T97A/E138T/G140S/Q148H)

[00315] Composto I-15:10

[00316] A partir dos resultados do teste acima, revelou-se que o composto da presente invenção tem uma barreira de alta resistência e é menos provável de gerar vírus resistentes ao HIV.

Exemplo de teste 3: teste de inibição de CYP

[00317] Os graus em que as quantidades dos respectivos metabólitos produzidos foram inibidos pelo composto da presente invenção foram avaliados em microssomas de fígado humano agrupadas disponíveis comercialmente utilizando a O-desetilação de 7-etoxiresorufina (CYP1A2), a metil-hidroxilação de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxila-

ção de mefenitoína (CYP2C19), a O-desmetilação de dextrometorfano (CYP2D6), e a hidroxilação de terfenadina (CYP3A4), que são as reações de metabolismo de substrato típicas de cinco principais espécies moleculares CYP humanas (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C9, CYP2C9 CYP2D6, e CYP3A4), como índices.

[00318] As condições de reação foram como segue: substrato, 0,5 µmol/l de etoxiresorufina (CYP1A2), 100 µmoles/l de tolbutamida (CYP2C9), 50 µmoles/l de S-mefenitoína (CYP2C19), 5 µmoles/l de dextrometorfano (CYP2D6), 1 µmol/l de terfenadina (CYP3A4); tempo de reação, 15 minutos; temperatura de reação, 37°C; enzima, microsoma de fígado humano agrupada 0,2 mg de proteína/ml; concentração do composto da presente invenção, 1, 5, 10, 20 µmoles/l (quatro pontos).

[00319] Cada cinco tipos de substratos, microssomas de fígado humano, ou o composto da presente invenção em 50 mmoles/l de tampão Hepes foram adicionados a uma placa de 96 cavidades na composição como descrito acima, e NADPH, como uma coenzima, foi adicionado para iniciar reações de metabolismo. Após a incubação a 37°C por 15 minutos, uma solução de metanol/acetonitrila = 1/1 (V/V) foi adicionada para interromper a reação. Após centrifugação a 3000 rpm por 15 minutos, resorufina (metabólito CYP1A2) no sobrenadante da centrifugação foi quantificada usando um contador multirrótulo de fluorescência ou LC/MS/MS, e hidróxido de tolbutamida (metabólito CYP2C9), 4'-hidróxido de mefenitoína (metabólito CYP2C19), dextrorfanol (metabólito CYP2D6), e álcool de terfenadina (metabólito CYP3A4) nos sobrenadantes de centrifugação foram quantificados por LC/MS/MS.

[00320] Apenas um solvente DMSO, que foi usado para dissolver o composto, foi adicionado à solução de reação em vez do composto da presente invenção, e a mistura foi usada como controle (100%). A atividade restante (%) foi calculada, e IC₅₀ foi calculado por estimativa

inversa com base em um modelo logístico usando as concentrações e as taxas de supressão.

Exemplo de Teste 4: Teste de MBI de CYP3A4 (MDZ)

[00321] Este teste quanto à inibição do CYP3A4 pelo composto da presente invenção é para avaliar a capacidade de inibição baseada em mecanismo (MBI) do aumento do efeito inibidor, causado por uma reação de metabolismo, do composto da presente invenção. A inibição de CYP3A4 foi avaliada usando microssomas de fígado humano agrupadas por reação de 1-hidroxilação de midazolam (MDZ) como uma reação de marcador.

[00322] As condições de reação foram como segue: substrato, 10 μ moles/l de MDZ; tempo de pré-reação, 0 ou 30 minutos; tempo de reação metabólica de substrato, 2 minutos; temperatura de reação, 37°C; teor de proteína de microssomas de fígado humano agrupadas, na pré-reação de 0,5 mg/ml, na reação de 0,05 mg/ml (em diluição de 10 vezes); concentrações do composto da presente invenção na pré-reação, 1, 5, 10, 20 μ moles/l (quatro pontos) ou 0,83, 5, 10, 20 μ mol/l (quatro pontos).

[00323] Microssomas de fígado humano agrupadas e uma solução do composto da presente invenção em tampão K-Pi (pH 7,4) como uma solução pré-reação foram adicionados a uma placa de 96 cavidades na composição da pré-reação. Parte da solução de pré-reação foi transferida para outra placa de 96 cavidades, e 1/10 diluída em tampão K-Pi contendo substrato. NADPH como coenzima foi adicionado para iniciar uma reação como uma reação de marcador (sem pré-reação: pré-incubação 0 min). Após um tempo predeterminado da reação, uma solução de metanol/acetonitrila = 1/1 (V/V) foi adicionada para interromper a reação. Além disso, NADPH foi adicionado a uma solução de pré-reação remanescente para iniciar uma pré-reação (a pré-reação foi realizada: pré-incubação 30 min). Após um tempo pre-

determinado da pré-reação, uma parte foi transferida para outra placa, e diluída 1/10 em tampão K-Pi contendo um substrato para iniciar uma reação como marcador de reação. Após um tempo predeterminado da reação, uma solução de metanol/acetonitrila = 1/1 (V/V) foi adicionada para interromper a reação. Após a placa em que cada reação do marcador foi realizada ser centrifugada a 3000 rpm por 15 minutos, 1-hidroximidazolam no sobrenadante foi quantificado por LC/MS/MS.

[00324] A amostra obtida adicionando apenas DMSO, que é um solvente que dissolve um composto em vez do composto da presente invenção, a uma mistura reação é adotada como controle (100%). A atividade remanescente (%) é calculada em cada concentração do composto da presente invenção em comparação com o controle, e o valor de IC é calculado por suposição reversa por um modelo logístico utilizando uma concentração e uma taxa de inibição. Um valor de IC deslocado é calculado a partir de IC de pré-incubação 0 min/IC de pré-incubação 30 min. O IC deslocado de 1,5 ou mais é classificado como positivo (+), e o IC deslocado de 1,0 ou menos é classificado como negativo (-).

Resultado

[00325] Composto I-15: (-)

[00326] Composto II-066: (-)

Exemplo de Teste 5: Teste de BA

[00327] Materiais e Métodos para experimentos para avaliar a absorção oral:

- (1) Animais usados: ratos foram usados.
- (2) Condições de criação: os ratos puderam ingerir alimentos sólidos e água esterilizada à vontade.
- (3) Configuração de dose e agrupamento: uma dose predeterminada foi administrada por via oral e intravenosa. Os grupos foram definidos como segue (a dose foi alterada com base em um compos-

to):

Administração oral: 2 a 60 μ moles/kg ou 1 a 30 mg/kg (n = 2 a 3)

Administração intravenosa: 1 a 30 μ moles/kg ou 0,5 a 10 mg/kg (n = 2 a 3)

(4) Preparação de solução de dosagem: a amostra de teste foi administrada como solução ou suspensão para administração oral. A administração intravenosa foi realizada após a solubilização.

(5) Vias de administração: a administração oral foi realizada obrigatoriamente no estômago por sonda oral. A administração intravenosa foi realizada a partir da veia caudal por seringas com agulha.

(6) Item de avaliação: o sangue foi coletado ao longo do tempo, e a concentração do composto da presente invenção em plasma foi medida utilizando LC/MS/MS.

(7) Análise estatística: uma área sob concentração na curva plasma-tempo (AUC) foi calculada como uma mudança na concentração do composto da presente invenção em plasma pelo método de análise de momento, e a biodisponibilidade (BA) do composto da presente invenção foi calculada a partir da razão de dose e razão de AUC entre o grupo de administração oral e o grupo de administração intravenosa.

Exemplo de Teste 6: Teste de avaliação de depuração

[00328] Material experimental e método:

(1) Animais usados: ratos foram usados.

(2) Condições de criação: os ratos puderam ingerir alimentos sólidos e água esterilizada à vontade.

(3) Configuração de dose e grupo: uma dose predeterminada foi administrada por via intravenosa. Os grupos foram definidos como segue:

Administração intravenosa: 1 μ mol/kg (n = 2)

(4) Preparação da solução de dosagem: a amostra de teste foi solubilizada utilizando um solvente de dimetil sulfóxido/propileno-glicol = 1/1 e administrado.

(5) Método de administração: a amostra de teste foi administrada à veia de cauda através de uma seringa com uma agulha de injeção.

(6) Item de avaliação: o sangue foi coletado ao longo do tempo, e a concentração do composto da presente invenção em plasma foi medida utilizando LC/MS/MS.

(7) Análise estatística: a depuração corporal total (CL_{tot}) e a meia-vida de eliminação (t_{1/2}) foram calculadas como uma mudança na concentração do composto da presente invenção em plasma pelo método de análise de momento.

[00329] Composto I-15: 0,111 ml/min/kg, 12,3 h

[00330] Composto II-028: 0,102 ml/min/kg, 26,7 h

[00331] Os resultados mostraram que o composto da presente invenção tem pequena depuração e meia-vida longa, portanto, revelou-se que o composto da presente invenção é útil como um inibidor de integrase de longa ação.

Exemplo de Teste 7 (Teste de estabilidade metabólica)

[00332] Microssomas de fígado humano agrupadas comercialmente disponíveis foram reagidas com o composto da presente invenção por um determinado tempo. Uma taxa residual foi calculada pela comparação entre a amostra reagida e uma amostra não reagida para avaliar o grau em que o composto da presente invenção é metabolizado no fígado.

[00333] Foi realizada uma reação (reação oxidativa) a 37°C por 0 minuto ou 30 minutos na presença de 1 mmol/l NADPH em 0,2 ml de um tampão (50 mmoles/l de Tris-HCl pH 7,4, 150 mmoles/l de cloreto de potássio, 10 mmoles/l de cloreto de magnésio) contendo 0,5 mg de

proteína/ml de microssomas de fígado humano. Após a reação, 50 µL da solução de reação foram adicionados a 100 µL de uma solução de metanol/acetonitrila = 1/1 (v/v) e misturados, e a mistura foi centrifugada a 3000 rpm por 15 minutos. O composto da presente invenção no sobrenadante de centrifugação foi quantificado por LC/MS/MS ou extração em fase sólida (SPE)/MS. A quantidade do composto da presente invenção remanescente após a reação foi calculada com a quantidade do composto a 0 minutos da reação definida como 100%.

Resultados

[00334] A taxa residual do composto a uma concentração de 0,5 µmol/l é mostrada na tabela a seguir.

Tabela 17

Nº.	Taxa Residual	Nº.	Taxa Residual	Nº.	Taxa Residual	Nº.	Taxa Residual	Nº.	Taxa Residual	Nº.	Taxa Residual
I-002	103	II-015	74.3	II-028	74.2	II-051	96	II-099	88.6	II-136	77.2
I-006	92.5	II-018	77.6	II-031	86	II-060	61.6	II-102	101	II-153	75.4
I-011	88	II-020	90.7	II-040	88.3	II-066	97.7	II-104	96.9	II-156	98.6
I-015	103	II-021	89.1	II-041	94.3	II-071	104	II-105	84.3	II-157	105
II-004	81.6	II-022	101	II-042	97.4	II-077	100	II-106	96.1		
II-005	80.2	II-023	82.9	II-046	88.4	II-087	105	II-108	97.2		
II-009	80.8	II-024	84.1	II-048	73.3	II-090	95.7	II-112	90		
II-013	87	II-026	87.5	II-049	83.2	II-093	97.5	II-133	101		

Exemplo de Teste 8: Teste de Flutuação Ames

[00335] A mutagenicidade do composto da presente invenção foi avaliada.

[00336] 20 µL de bacilo tifoide de rato armazenado em congelamento (cepa TA98 de *Salmonella typhimurium*, cepa TA100) foram inoculados em 10 ml de um meio nutriente líquido (caldo nutriente oxoide nº 2 a 2,5%), e este foi pré-cultivado com agitação a 37°C por 10 horas. Para a cepa TA98, 7,70 a 8,00 ml da solução bacteriana foram centrifugados (2000 × g, 10 minutos) para remoção do meio de cultura. As bactérias foram suspensas em um tampão Micro F (K₂HPO₄: 3,5 g/l, KH₂PO₄: 1 g/l, (NH₄)₂SO₄: 1 g/l, dihidrato de citrato trissódico: 0,25 g/l, e MgSO₄•7H₂O: 0,1 g/l) com o mesmo volume que a solução bacteriana usada para centrifugação. A suspensão foi adicionada a 120 ml de

meio de exposição (tampão Micro F contendo biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, e glicose: 8 mg/ml). Para a cepa TA100, 3,10 a 3,42 ml da solução bacteriana foram adicionados a 120 a 130 ml do meio de exposição para preparar uma solução bacteriana de teste. Cada 12 µL de solução de DMSO do composto da presente invenção (diluição em vários estágios a partir da dose máxima 50 mg/ml na proporção 2 a 3 vezes), DMSO como controle negativo, e 50 µg/ml de solução de DMSO de 4-nitroquinolina-1-óxido para a cepa TA98, 0,25 µg/ml de solução de DMSO de 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida para a cepa TA100 sob condição de não ativação de metabolismo, 40 µg/ml de solução de DMSO de 2-aminoantraceno para a cepa TA98, 20 µg/ml de solução de DMSO de 2-aminoantraceno para a cepa TA100 sob uma condição de ativação de metabolismo como controle positivo, e 588 µL da solução bacteriana de teste (uma solução mista de 498 µl da solução bacteriana de teste e 90 µL de mistura S9 sob a condição de ativação de metabolismo) foram misturados, e este foi cultivado com agitação a 37°C por 90 minutos. 460 µL da solução bacteriana exposta ao composto da presente invenção foram misturados com 2300 µL de meio Indicador (tampão Micro F contendo 8 µg/ml de biotina, 0,2 µg/ml de histidina, 8 mg/ml de glicose, 37,5 µg/ml de bromocresol roxo), cada 50 µL foi dispensado à microplaca 48 cavidades/dose, e esta foi submetida a cultivo estacionário a 37°C por 3 dias. Uma vez que uma cavidade contendo uma bactéria que possui a capacidade de crescimento por mutação do gene de um gene de enzima sintetizadora de aminoácido (histidina) muda de roxo para amarelo devido a uma alteração de pH, a cavidade de crescimento de bactéria que mudou para amarelo em 48 cavidades por dose foi contada, e foi avaliada por comparação com um grupo de controle negativo. (-) significa que a mutagenicidade é negativa e (+) significa que a mutagenicidade é positiva.

Exemplo de Teste 9: Teste de hERG

[00337] Com o objetivo de avaliar o risco do prolongamento de intervalo QT do eletrocardiograma do composto da presente invenção, foram estudados os efeitos do composto da presente invenção na corrente K^+ retificadora retardada (I_{Kr}), que desempenha um papel importante no processo de repolarização ventricular, utilizando células CHO que expressam canal de gene relacionado a éter-a-go-go humano (hERG).

[00338] Após, uma célula é retida em um potencial de membrana de -80 mV pelo método de *patch clamp* de célula inteira usando um sistema de *patch clamp* automatizado (QPatch; Sophion Bioscience A/S) e gerou um potencial de vazamento de -50 mV, I_{Kr} induzida por estimulação de despolarização em +20 mV por 2 segundos e, ainda, estimulação de repolarização a -50 mV por 2 segundos foi registrada. Uma solução de 0,1% de dimetilsulfóxido em uma solução extracelular (NaCl: 145 mmoles/l, KCl: 4 mmoles/l, $CaCl_2$: 2 mmoles/l, $MgCl_2$: 1 mmol/l, glicose: 10 mmoles/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico): 10 mmoles/l, pH = 7,4) é usada como veículo. O veículo e uma solução do composto da presente invenção dissolvidos em uma concentração objetiva na solução extracelular são respectivamente aplicados à célula por 7 minutos ou mais em temperatura ambiente. A partir da I_{Kr} obtida, um valor absoluto da corrente de cauda máxima foi medido com base no valor de corrente no potencial de membrana em repouso usando o software de análise (software de ensaio QPatch; Sophion Bioscience A/S). A corrente de cauda máxima após a aplicação do composto da presente invenção com respeito à corrente de cauda máxima após a aplicação do veículo foi ainda calculada como a taxa de inibição para avaliar a influência do composto da presente invenção em I_{Kr} .

Exemplo de Teste 10: Teste de solubilidade

[00339] A solubilidade do composto da presente invenção foi determinada sob condições de adição de 1% de DMSO. Foi preparada uma solução de 10 mmoles/l do composto com DMSO. 2 µL da solução do composto da presente invenção foram respectivamente adicionados a 198 µL de fluido JP-1 ou fluido JP-2. Após agitar à temperatura ambiente durante 1 hora, as soluções misturadas foram filtradas por sucção. Os filtrados foram diluídos 10 ou 100 vezes com metanol/água = 1/1 (V/V) ou acetonitrila/metanol/água = 1/1/2 (V/V/V), e as concentrações nos filtrados foram medidas pelo método de curva de calibração absoluta usando LC/MS ou extração de fase sólida (SPE)/MS.

[00340] A composição do fluido JP-1 é como segue.

[00341] Água é adicionada a 2,0 g de cloreto de sódio e 7,0 ml de ácido clorídrico para chegar a 1000 ml.

[00342] A composição do fluido JP-2 é como segue.

[00343] 1 volume de água é adicionado a 1 volume da solução, em que 3,40 g de dihidrogenofosfato de potássio e 3,55 g de hidrogenofosfato dissódico anidro são dissolvidos em água até atingir 1000 ml.

Exemplo de Teste 11: Teste de solubilidade de pó

[00344] Uma quantidade adequada do composto da presente invenção foi colocada em recipientes apropriados, e 200 µL de fluido JP-1 (água é adicionada a 2,0 g de cloreto de sódio e 7,0 ml de ácido clorídrico para alcançar 1000 ml), fluido JP-2 (1 volume de água é adicionado a 1 volume da solução em que 3,40 g de dihidrogenofosfato de potássio e 3,55 g de hidrogenofosfato dissódico anidro são dissolvidos em água até atingir 1000 ml), ou 20 mmoles/l de taurocolato de sódio (TCA) em fluido JP-2 (fluido JP-2 é adicionado a 1,08 g de TCA para atingir 100 ml) foram adicionados a cada recipiente. Quando o composto foi completamente dissolvido, uma quantidade adequada do composto da presente invenção foi adicionada. Após agitada por 1 ho-

ra a 37°C, a mistura foi filtrada, e 100 µL de metanol foram adicionados a 100 µL de cada filtrado (diluição dupla). A taxa de diluição foi alterada conforme necessário. Foi constatada a ausência de bolhas e depósitos de ar, e os recipientes foram hermeticamente fechados e agitados. O composto da presente invenção foi quantificado pelo método de curva de calibração absoluta utilizando HPLC.

Exemplo de Teste 12: Teste de Ames

[00345] O composto da invenção é avaliado quanto à sua mutagenicidade pelo teste de Ames com as cepas de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 e TA1537 e uma cepa de *Escherichia coli* WP2uvrA como cepas bacterianas de teste. 0,1 ml de uma solução de DMSO do composto da presente invenção é misturado com 0,5 ml de mistura S9 sob condições de ativação metabólica ou 0,5 ml de solução de tampão de fosfato e 0,1 ml de cada solução bacteriana de teste sob condições condições de não ativação metabólica, e a mistura é sobreposta em uma placa de ágar de glicose mínima junto com 2 ml de ágar macio para sobreposição contendo histidina e biotina, ou triptofano. Ao mesmo tempo, testes semelhantes são também realizados para uma substância de controle negativo (DMSO) e uma substância de controle positivo (2-(2-furil)-3- (5-nitro-2-furil)acrilamida, azida de sódio, 9-aminoacridina, ou 2-aminoantraceno). Após cultura a 37°C por 48 horas, as colônias revertentes que surgiram são contadas e avaliadas por comparação com o grupo de controle negativo. Quando o número de colônias revertentes aumenta de maneira dependente de concentração e se torna duas vezes ou mais o número de colônias do grupo de controle negativo, a positividade (+) é determinada.

Exemplo de Teste 13: Teste de NAV

[00346] Com o objetivo de avaliar o risco de arritmogênese do composto da presente invenção, foram estudados os efeitos do composto da presente invenção na corrente Na⁺ (I_{Na}), que desempenha um papel

importante no processo de despolarização do miocárdio, utilizando células HEK expressando canal de sódio controlado por tensão (Canal Nav 1,5) codificado pelo gene SCN5A.

[00347] Uma célula é retida em um potencial de membrana de -100 mV pelo método de *patch clamp* de célula inteira usando um sistema de *patch clamp* automatizado (QPatch; Sophion Bioscience A/S), então I_{Na} induzida por estimulação de despolarização a -10 mV por 20 milissegundos foi registrado. Uma solução de 0,3% de dimetilsulfóxido em uma solução extracelular (NaCl: 145 mmoles/l, KCl: 4 mmoles/l, $CaCl_2$: 2 mmoles/l, $MgCl_2$: 1 mmol/l, glicose: 10 mmoles/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico): 10 mmoles/l, TEA (hidróxido de tetraetilamônio): 10 mmoles/l, pH = 7,4) foi usado como veículo. O veículo e uma solução do composto da presente invenção dissolvidos em uma concentração objetiva na solução extracelular foram respectivamente aplicados à célula por 5 minutos ou mais em temperatura ambiente. A partir da I_{Na} obtida, um valor absoluto da corrente de pico máxima foi medido com base no valor da corrente no potencial de membrana em repouso usando o software de análise (software de Ensaio QPatch; Sophion Bioscience A/S). A corrente de pico máxima no momento da aplicação do composto da presente invenção com relação à corrente de pico máxima no momento da aplicação do veículo foi ainda calculada para avaliar a influência do composto da presente invenção na I_{Na} .

Resultado

[00348] Composto I-2: 101%

[00349] Composto I-15: 92,1%

[00350] Composto II-31: 79%

[00351] A partir dos resultados acima, em que nenhum aumento aparente de corrente foi observado, revelou-se que o composto da presente invenção tem poucos problemas de arritmia devido a um au-

mento da corrente de Na.

Exemplo de Teste 14: Teste de avaliação de atividade anti-HIV usando células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de seres humanos saudáveis

[00352] Diluições em série de uma amostra de teste foram preparadas em uma microplaca de 96 cavidades (50 µL/cavidade). $1,0 \times 10^5$ /cavidade de PBMC estimuladas com Fitohemaglutinina (PHA) e uma solução viral de HIV foram misturados no número necessário de cavidades e a mistura foi reagida a 37°C por 1 hora. Após a reação, a suspensão celular foi centrifugada e o sobrenadante foi descartado, e as células infectadas foram dispersas no meio de cultura no número necessário de cavidades a 150 µL/cavidade. O meio obtido foi dispensado a 150 µL/cavidade em uma microplaca de 96 cavidades contendo a amostra de teste. A placa foi misturada com um misturador de placas e cultivada por 4 dias em uma incubadora de CO₂. A atividade da transcriptase reversa no meio de cultura foi medida. Uma concentração inibidora de HIV de 90% (EC90) foi determinada a partir de uma curva dependente da concentração usando o seguinte modelo de ajuste de curva logística de 4 parâmetros.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = taxa mínima de inibição (controle negativo, 0%)

B = taxa máxima de inibição (controle positivo, 100%)

C = concentração de composto em um ponto de inflexão

D = coeficiente de inclinação

x = concentração de composto

y = taxa de inibição (%)

Resultados

[00353] Composto II-31: 0,73 nM

[00354] Composto II-51: 3,3 nM

Exemplo de Teste 15: Teste de avaliação da atividade anti-HIV na presença de proteína sérica humana

[00355] Diluições em série de uma amostra de teste foram preparadas em uma microplaca de 96 cavidades (50 µL/cavidade). Uma solução de proteína sérica humana (50% de concentração de proteína sérica humana) foi dispensada a 100 µL/cavidade em uma microplaca de 96 cavidades contendo a amostra de teste, e deixada em temperatura ambiente por 1 hora. Para a placa de ausência de soro, o meio de cultura foi dispensado a 100 µL/cavidade. $3,0 \times 10^5$ /cavidade de células MT-4 e 3 µL/cavidade de uma solução viral de HIV foram misturados em uma quantidade do número de cavidades necessário, e a mistura foi reagida a 37°C por 1 hora. Após a reação, a suspensão de células foi centrifugada e o sobrenadante foi descartado, e as células infectadas foram dispersas no meio de cultura em uma quantidade do número necessário de cavidades a 50 µL/cavidade, e dispensadas a 50 µL/cavidade a uma microplaca de 96 cavidades contendo a amostra teste e proteína sérica humana (concentração final de proteína sérica humana: 25%). A placa foi misturada com um misturador de placas e cultivada por 4 dias em uma incubadora de CO₂. Uma solução MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) foi dispensada a 30 µL/cavidade. A placa foi reagida por 1 hora em uma incubadora de CO₂. 150 µL do sobrenadante foram retirados de cada cavidade para não absorver as células. 150 µL de solução de lise celular foram adicionados a cada cavidade e bem misturados com um misturador de placas até que as células estivessem completamente lisadas. A absorbância da placa misturada foi medida em dois comprimentos de onda de 560 nm e 690 nm em leitor de microplacas. Uma concentração inibidora de HIV de 50% (EC₅₀) foi determinada a partir de uma curva dependente da concentração usando o seguinte modelo de ajuste de curva logística de 4 parâmetros.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = taxa mínima de inibição (controle negativo, 0%)

B = taxa máxima de inibição (controle positivo, 100%)

C = concentração de composto em um ponto de inflexão

D = coeficiente de inclinação

x = concentração de composto

y = taxa de inibição (%)

[00356] O deslocamento de potência (PS) também foi calculado com base na expressão abaixo. Observe que PS é um valor de extrapolação de 100% da concentração de proteína sérica humana.

[00357] $PS = 4 \times (EC_{50} \text{ na presença de } 25\% \text{ de proteína do soro humano} / EC_{50} \text{ na ausência de proteína do soro humano})$

Resultado

[00358] PS na presença de proteína sérica humana é mostrado na tabela (valor de extrapolação de 100%).

[00359] Composto II-31: 364

[00360] Composto II-51: 236

Exemplo de preparação

[00361] O composto da presente invenção pode ser administrado como uma composição farmacêutica por qualquer via convencional, particularmente, entericamente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimido ou cápsula, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de uma injeção ou suspensão, ou topicamente, por exemplo, na forma de uma loção, um gel, uma pomada ou um creme, ou na forma transnasal ou na forma de supositório. Uma composição farmacêutica compreendendo o composto da presente invenção em forma livre ou em um sal farmaceuticamente aceitável em conjunto com pelo menos um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável pode ser produzida por um método de mistura, granulação ou revestimento de acordo com um método convencional. Por exemplo, uma composição

oral pode ser preparada na forma de comprimido, grânulo, ou cápsula contendo um excipiente, um desintegrante, um aglutinante, um lubrificante, ou semelhantes, e o ingrediente ativo ou semelhantes. Além disso, uma composição injetável pode ser preparada como uma solução ou uma suspensão e pode ser esterilizada. A composição injetável também pode conter um conservante, um estabilizante, um agente tamponante, ou semelhantes.

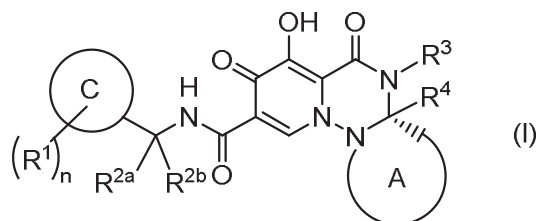
APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[00362] O composto da presente invenção tem uma atividade inibidora de integrase e/ou atividade inibidora do crescimento celular contra um vírus, particularmente, o HIV. Assim, o composto da presente invenção é útil na prevenção ou tratamento de várias doenças, infecções por vírus (por exemplo, AIDS) e semelhantes envolvendo a integrase.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Fórmula Química 1



em que

anel A é um heterociclo não aromático substituído ou não substituído;

anel C é um anel benzeno, um anel piridina ou um heterociclo aromático de 5 membros;

R¹ é, cada um independentemente, halogênio, alquila, haloalquila, alquilóxi, ciano ou haloalquilóxi;

R^{2a} e R^{2b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, ou haloalquila;

R^{2a} e R^{2b} podem ser tomados em conjunto com o átomo de carbono adjacente para formar um carbociclo não aromático ou um heterociclo não aromático;

R³ é alquila substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, ou heterociclila não aromática substituída ou não substituída

R⁴ é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

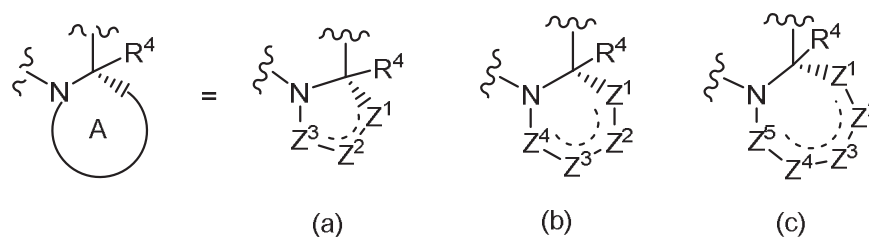
R³ e R⁴, ou R³ e um substituinte no anel A podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo não aromático substituído ou não substituído; e

n é um número inteiro de 1 a 3.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o anel A é qualquer um dos seguintes anéis:

Fórmula Química 2



em que

R⁴ é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

Z¹, Z², Z³, Z⁴ e Z⁵ são, cada um independentemente, CR^{5a}R^{5b}, CR^{5a}, O, N, NR^{5c}, ou S, em que o número de heteroátomos que constituem a estrutura de anel do anel A em Z¹, Z², Z³, Z⁴ e Z⁵ é 0 ou 1;

Z¹ e Z³, Z¹ e Z⁴, Z¹ e Z⁵, Z² e Z⁴, Z² e Z⁵, Z³ e Z⁵, R⁴ e Z², R⁴ e Z³, R⁴ e Z⁴, ou R⁴ e Z⁵ podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzada de C1-C4 substituído ou não substituído opcionalmente interrompida por um heteroátomo selecionado de NR^{5c}, O e S;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, ou alquilóxi substituído ou não substituído;

R^{5a} e R^{5b}, no mesmo átomo de carbono, podem ser tomados em conjunto para formar um carbociclo não aromático substituído ou não substituído, ou um heterociclo não aromático substituído ou não substituído;

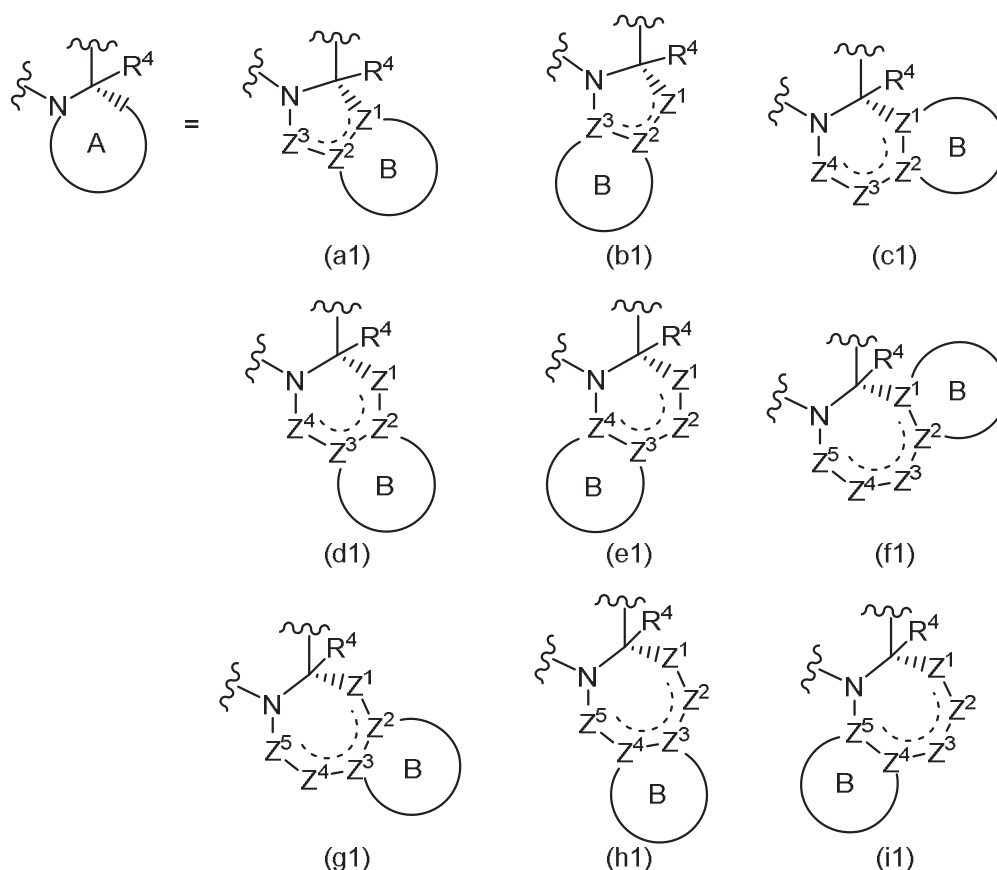
R^{5c} é, cada um independentemente, hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquilocarbonila substituída ou não substituída, carbamoila

substituída ou não substituída, carbociclila aromática substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, ou heterociclila não aromática substituída ou não substituída;

R^3 e R^4 podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo não aromático substituído ou não substituído.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o anel A é qualquer um dos seguintes anéis:

Fórmula Química 3



em que

R^4 é hidrogênio, ou alquila substituída ou não substituída;

a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

anel B é um carbociclo aromático substituído ou não substi-

tuído, um carbociclo não aromático substituído ou não substituído, ou um heterociclo não aromático substituído ou não substituído;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e Z^5 são, cada um independentemente, $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , C, O, N, NR^{5c} , ou S (desde que um átomo que constitui o anel B seja CR^{5a} , C, ou N);

Z^1 e Z^3 , Z^1 e Z^4 , Z^1 e Z^5 , Z^2 e Z^4 , Z^2 e Z^5 , Z^3 e Z^5 , R^4 e Z^2 , R^4 e Z^3 , R^4 e Z^4 , ou R^4 e Z^5 podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzada de C2-C4 substituído ou não substituído opcionalmente interrompida por um heteroátomo selecionado de NR^{5c} , O e S;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila substituída ou não substituída, ou alquilóxi substituído ou não substituído;

R^{5a} e R^{5b} , no mesmo átomo de carbono, podem ser tomados em conjunto para formar um carbociclo não aromático substituído ou não substituído, ou um heterociclo não aromático substituído ou não substituído;

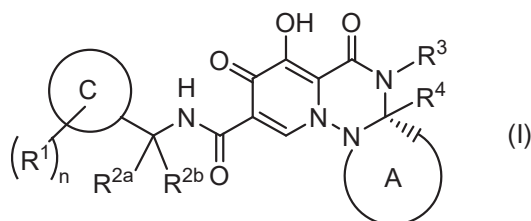
R^{5c} é hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, alquilcarbonila substituída ou não substituída, alquiloxicarbonila substituída ou não substituída, carbamoila substituída ou não substituída, carbociclila aromática substituída ou não substituída, carbociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, ou heterociclila não aromática substituída ou não substituída;

R^3 e R^4 podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um heterociclo não aromático substituído ou não substituído.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela seguinte fórmula

mula (I):

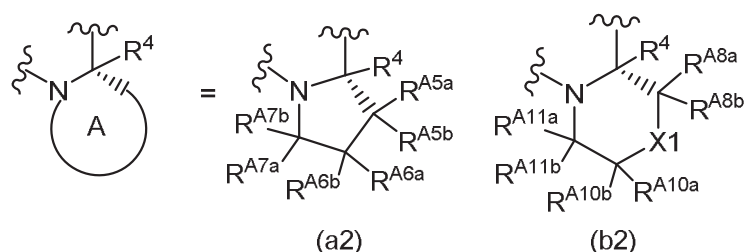
Fórmula Química 4



em que

anel A é qualquer um dos seguintes anéis:

Fórmula Química 5



$X1$ é $CR^{A9a}R^{A9b}$ ou O ;

R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} e R^{A7b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, alquilóxi, ou alquiloalquila;

R^{A5a} e R^{A6a} , ou R^{A6a} e R^{A7a} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo aromático opcionalmente substituído por halogênio, um carbociclo não aromático de 3 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, ou um heterociclo não aromático de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por halogênio (desde que, ao formar um carbociclo aromático, R^{A5b} e R^{A6b} , ou R^{A6b} e R^{A7b} sejam tomados em conjunto para formar uma ligação);

R^{A5b} e R^{A6b} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação;

R^{A8a} , R^{A8b} , R^{A9a} , R^{A9b} , R^{A10a} , R^{A10b} , R^{A11a} e R^{A11b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, alquilóxi, ou alquiloalquila;

R^{A8a} e R^{A10a} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação cruzação de C1-C3;

R^{A10a} e R^{A11a} podem ser tomados em conjunto com os átomos adjacentes para formar um carbociclo não aromático de 5 membros;

R^{A9a} e R^{A9b} podem ser tomados em conjunto com o átomo adjacente para formar um carbociclo não aromático de 4 membros ou um heterociclo não aromático de 5 membros;

R^{A8a} e R^{A9a} podem ser tomados em conjunto para formar uma ligação;

anel C é um anel benzeno ou um anel piridina;

R^1 é, cada um independentemente, halogênio, alquila, haloalquila, alquilóxi, ciano ou haloalquilóxi;

R^{2a} e R^{2b} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila, ou haloalquila;

R^3 é alquila ou haloalquila;

R^4 é hidrogênio ou alquila; e

n é um número inteiro de 1 a 3.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é alquila ou haloalquila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é alquila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, 5 e 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio ou alquila.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é, cada um independentemente, halogênio, alquila, ou haloalquila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações

ções 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é, cada um independentemente, halogênio.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e 5 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{2a} é hidrogênio e R^{2b} é hidrogênio ou alquila,

ou R^{2a} e R^{2b} são tomados em conjunto com o átomo de carbono adjacente para formar um C3-C4 carbociclo.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{2a} é hidrogênio e R^{2b} é hidrogênio ou alquila.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e 5 a 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o anel C é um anel benzeno ou um anel piridina.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em compostos I-2, I-6, I-11, e I-15.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em compostos II-4, II-8, II-9, II-15, II-18, II-20, II-21, II-22, II-23, II-24, II-26, II-28, II-31, II-37, II-40, II-41, II-42, II-44, II-46, II-49, II-51, II-53, II-57, II-60, II-66, II-70, II-71, II-87, II-90, II-99, II-106, II-112, II-133, II-136, II-153 e II-156.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que é um agente anti-HIV.

17. Inibidor de HIV integrasse, caracterizado pelo fato de que compreende o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Método para tratar e/ou prevenir infecção por HIV, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento e/ou prevenção de infecção por HIV.

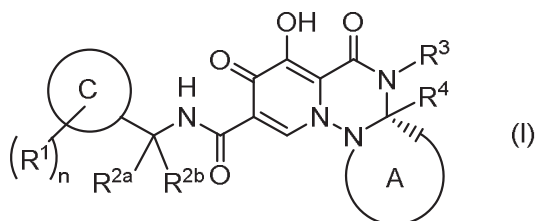
20. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de um medicamento para tratar e/ou prevenir infecção por HIV.

21. Invenção, caracterizada em quaisquer formas de suas concretizações ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, de produto ou de processo ou uso ou qualquer outro tipo de reivindicação englobada pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADO DE CARBAMOILPIRIDONA POLI-CÍCLICA".**

A presente invenção refere-se a um composto representado pela Fórmula (I):



em que o anel A é um heterociclo substituído ou não substituído; anel C é um anel benzeno ou semelhantes; R^1 é halogênio ou semelhantes; R^{2a} e R^{2b} são, cada um independentemente, hidrogênio ou semelhantes; R^3 é alquila substituída ou não substituída ou semelhantes; R^4 é hidrogênio ou semelhantes; e n é um número inteiro de 1 a 3.