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

(21) **PI0619132-0 A2**

BRPI0619132A2

(22) Data de Depósito: 01/12/2006
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)

(51) Int.Cl.:
C07D 317/66
C07C 235/24
C07C 237/04
C07C 251/48
A61K 31/36
A61P 31/12

(54) Título: COMPOSTO MÉTODOS PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS DE HEPATITE C, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO VIRAL DE HEPATITE C EM UM MAMÍFERO E PARA INIBIR RNA POLIMERASE DEPENDENTE DO RNA DE HEPATITE C, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 01/12/2005 US 60/741,772

(73) Titular(es): Wyeth

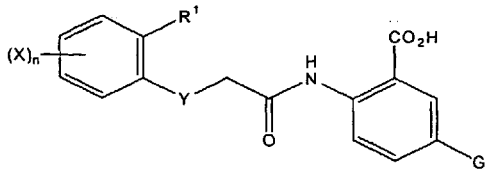
(72) Inventor(es): Alan Gordon Sutherland, Jonathan David Bloom, Karen Wheless, Kevin J. Curran, Shabana Insaf, Thomas Nittoli

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

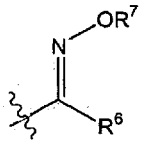
(86) Pedido Internacional: PCT US2006045950 de 01/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2008/051244de 02/05/2008

(57) Resumo: COMPOSTO, MÉTODOS PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS DE HEPATITE C, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO VIRAL DE HEPATITE C EM UM MAMÍFERO E PARA INIBIR RNA POLIMERASE DEPENDENTE DO RNA DE HEPATITE C, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção está direcionada aos compostos da fórmula (I): R^1 é selecionado do grupo que consiste de -C(O)R^6 e, em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de H, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila ou arila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, G é selecionado de II ou hidroxila, Y é O, NH ou 5, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila, cicloalquila, perfluoroalquila, alcóxi, alquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino e CN e n é O, 1, 2 ou 3, ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste. Esta invenção também está direcionada à composições contendo os compostos da invenção e métodos de usar tanto os compostos da invenção quanto as composições deste para tratar ou prevenir a infecção pelo vírus de Hepatite C ou para inibir a replicação de um vírus de Hepatite C.



(I)



(a)

"COMPOSTO, MÉTODOS PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS DE HEPATITE C, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO VIRAL DE HEPATITE C EM UM MAMÍFERO E PARA INIBIR RNA POLIMERASE DEPENDENTE DO RNA DE HEPATITE C, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Campo da invenção

Esta invenção está direcionada a uma série de compostos de ácido antranílico que são úteis no tratamento de infecções virais da Hepatite C.

Fundamentos da Técnica Relacionada

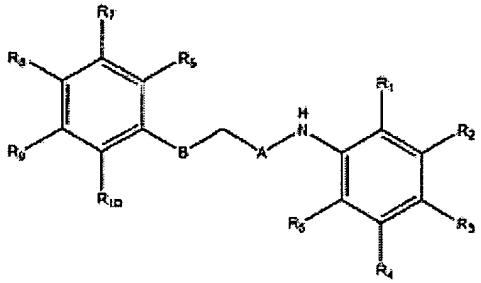
A Hepatite C é uma infecção viral comum que pode levar à Hepatite crônica, cirrose, insuficiência renal e carcinoma hepatocelular. A infecção com o vírus de Hepatite C (HCV) leva à Hepatite crônica em até pelo menos 85 % dos casos, é a razão principal para o transplante de fígado e é responsável por pelo menos 10.000 mortes anualmente nos Estados Unidos (Hepatology, 1997, 26 (Suppl. 1), 2S-10S).

O vírus de Hepatite C é um membro da família de *Flaviviridae* e o genoma de HCV é um RNA linear de filamento duplo de sentido positivo (Hepatology, 1997, 26 (Suppl. 1), 11S-14S). O HCV demonstra heterogeneidade genética extensiva; pelo menos 6 genótipos e mais do que 50 subtipos foram identificados.

Não existe nenhuma vacina eficaz para prevenir a infecção de HCV. a única terapia corrente disponível é o tratamento com interferon-α (INF-α) ou terapia de combinação de INF-α com o análogo de nucleosídeo ribavirina (Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1997, 8, 281-301). Entretanto, apenas cerca de 40 % dos pacientes tratados desenvolveram uma resposta prolongada, assim existe uma necessidade quanto a agentes terapêuticos anti-HCV mais eficazes.

O genoma de HCV contém um número de proteínas não estruturais: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B (J. General Virology, 2000, 81, 1631-1648). NS5B é uma RNA polimerase dependente de RNA que é essencial para a replicação oral e portanto, a inibição de NS5B é um alvo adequado para o desenvolvimento de agentes terapêuticos.

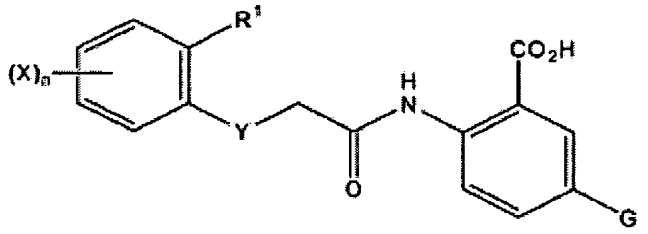
Na patente US 5.741.926, derivados de anilina, incluindo ácidos antranílicos, da fórmula abaixo, são reivindicados e os compostos são declarados ter atividade antiiperglicêmica,



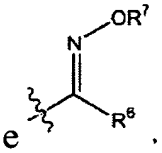
onde R_1, R_2, R_3, R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, OR_{11}, CX_3, um grupo alquila C_1-C_6, $(CH_2)_nCH_2OH$, $(CH_2)_nCO_2R_{12}$. e $(CH_2)_n$-5-tetrazolila, onde um mas não mais do que um de R_1, R_2, R_3, R_4 ou R_5 é selecionado do grupo que consiste de $(CH_2)_nCO_2R_{12}$. e $(CH_2)_n$-5- tetrazolila; R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio e um grupo alquila C_1-C_6; X é um halogênio; n é 0 ou 1; R_6, R_7, R_8, R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, OR_{13}, SR_{14}, $C(Y)_3$, um grupo alquila C_1-C_6 e fenila; Y é halogênio; A é C=O; e B é selecionado do grupo que consiste de NH, oxigênio e enxofre. Esta referência não divulga ou sugere que estes compostos podem ser usados para tratar ou prevenir infecções virais de Hepatite C.

SUMÁRIO RESUIMDO DA INVENÇÃO

A presente invenção está direcionada aos compostos da fórmula (I):

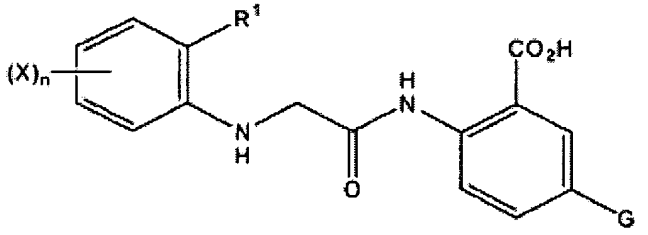


(I)

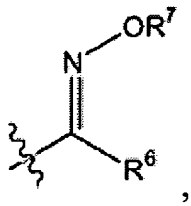
em que R^1 é selecionado do grupo que consiste de $-C(O)R^6$ e ,

em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de H, alquila C_1-C_{12}, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, G é selecionado de H ou hidroxila, Y é O, NH ou S, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila C1-C_{12}, cicloalquila C_3-C_{12}, perfluoroalquila C_1-C_{12}, alcóxi C_1-C_{12}, alquila C_1-C_{12} tio, amino, alquila C_1-C_6 amino, dialquila C_2-C_{12} amino e CN e n é 0, 1, 2 ou 3 ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste.

Esta invenção também inclui os compostos da fórmula (II):



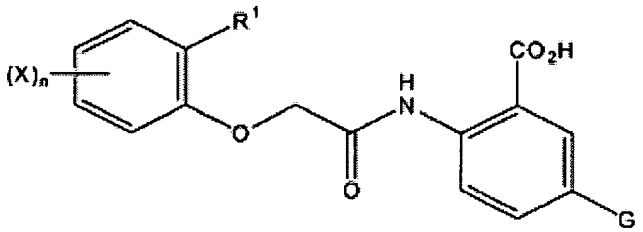
(II)

em que R^1 é selecionado de $-C(O)R^6$ e ,

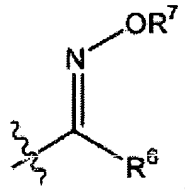
em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila de 1 a 4 átomos de

carbono, cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquila de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 8 átomos de carbono e CN e G é selecionado de H ou hidroxila ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste.

A presente invenção também está direcionada aos compostos da fórmula (III):



(III)

em que R^1 é selecionado de $-C(O)R^6$ e ,

em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquila de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono e CN, e G é selecionado de H ou hidroxila ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste.

A presente invenção também inclui composições contendo compostos das fórmulas (I), (II) e (III) e métodos para usar estes compostos e composições deste para tratar ou prevenir infecção pelo vírus de Hepatite C

ou para inibir replicação de um vírus de Hepatite C.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Para os propósitos desta invenção o termo "alquila" inclui porções de alquila tanto retas quanto ramificadas, que podem conter tanto quanto 12 átomos de carbono. Preferivelmente, a porção alquila contém entre 1 a 6 átomos de carbono, embora 1 a 4 átomos de carbono seja mais preferível. O termo "cicloalquila" refere-se aos grupos de hidrocarboneto alicíclico tendo de 3 a 12 átomos de carbono, mas mais preferivelmente contém de 3 a 6 átomos de carbono e inclui mas não é limitado a: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, norbornila ou adamantila. Estas porções podem ser ainda substituídas.

Para os propósitos desta invenção o termo "heterocicloalquila" refere-se a um sistema de anel heterocíclico não aromático (monocíclico ou bicíclico) onde as porções contêm de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste de S, N e O e incluem mas não são limitadas a: Pirrolidina, pirrolina, 1,3-dioxolano, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, pirano, piperidina, dioxano, morfolina, ditioxano, tiomorfolina, piperazina, azetidinila, hexaidroazepinila, diidrobenzimidazolila, diidrobenzofuranila, diidro-benzotienila, diidrobenzoxazolila, diidrofuranila, diidroimidazolila, diidroindolila, diidroisooxazolila, diidroisotiazolila, diidrooxadiazolila, diidrooxazolila, diidropirrazinila, diidropirazolila, diidropiridinila, diidro - pirimidinila, diidropirrolila, diidroquinolinila, diidrotetrazolila, diidro-tiadiazolila, diidrotiazolila, diidrotienila, diidrotriazolila, diidro-azetidinila, diidro-1,4-dioxanila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetra-idroquinolinila, tetraidroisoquinolinila e indolina. Uma porção heterocicloalquila preferivelmente contém de 1 a 11 átomos de carbono. Estas porções podem ser ainda substituídas.

Para os propósitos desta invenção o termo "arila" é definido como uma porção de hidrocarboneto aromático e pode ser substituído ou não

substituído. Um grupo arila preferivelmente contém de 6 a 12 átomos de carbono e pode ser selecionado do, mas não limitado ao grupo: grupos fenila, α-naftila, (β-naftila, bifenila, antrila, tetraidronaftila, fenantrila, fluorenila, indanila, bifenilenila, acenaftenila, acenaftilenila ou fenantrenila. Um grupo arila pode ser opcionalmente mono, di-, tri- ou tetra-substituído com substituintes selecionados do, mas não limitado ao grupo que consiste de alquila, acila, alcoxicarbonila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxialcóxi, arilalquila, alquilarila, arila, hetero-arila, heteroarilalquila, ciano, halogênio, hidróxi, nitro, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluoropropila, amino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, alquiltio, - SO_3H, - SO_2NH_2, -SO_2NHalquila, -SO_2N(alquila)$_2$, -CO_2H, CO_2NH_2, CO_2NH-alquila e - CO_2N(alquila)$_2$. Substituintes preferidos para porções arila incluem: alquila, alcóxi, halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometila e trifluorometóxi.

Para os propósitos desta invenção o termo "heteroarila" é definido como um sistema de anel heterocíclico aromático (monocíclico ou bicíclico) onde as porções heteroarila são anéis de cinco ou seis membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste de S, N e O e incluem mas não são limitadas a: (1) furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzo-furano, benzisoxazol, benzimidazol, N-metilbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolina, quinolina, pirrolidinila; (2) um heterociclo aromático bicíclico onde um anel fenila, piridina, pirimidina ou piridizina é: (i) fundido a um anel heterocíclico aromático (não saturado) de 6 membros tendo um átomo de nitrogênio; (ii) fundido a um anel heterocíclico aromático (não saturado) de 5 ou 6 membros tendo dois átomos de nitrogênio; (iii) fundido a um anel heterocíclico

aromático (não saturado) de 5 membros tendo um átomo de nitrogênio junto com um átomo de oxigênio ou um de enxofre; ou (iv) fundido a um anel heterocíclico aromático (não saturado) de 5 membros tendo um heteroátomo selecionado do O, N ou S. Preferivelmente um grupo heterocíclico contém de 2 a 9 átomos de carbono. Estas porções podem ser ainda substituídas a partir de substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila, acila, alcoxicarbonila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxialcóxi, arilalquila, alquilarila, arila, heteroarila, heteroarilalquila, ciano, halogênio, hidróxi, nitro, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluoropropila, amino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquila, hidróxi -alquila, alcoxialquila, alquiltio, -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHalquila, -SO_2N(alquila)$_2$, -CO_2H, CO_2NH_2, CO_2NHalquila e -CO_2N(alquila)$_2$. Os substituintes preferidos para porções heteroarila incluem: alquila, alcóxi, halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometila e trifluorometóxi. Preferivelmente uma porção heteroarila contém de 1 a 9 átomos de carbono.

Para os propósitos desta invenção o termo "alcóxi" é definido como alquila C_1-C_6-O-; o termo "arilóxi" é definido como arila-O-; o termo "heteroarilóxi" é definido como heteroarila-O-; em que alquila, arila e heteroarila são como definidos acima.

Para os propósitos desta invenção o termo "arilalquila" é definido como aril-alquila C_1-C_6; porções arilalquila incluem benzila, 1-feniletila, 2-feniletila, 3- fenilpropila, 2-fenilpropila e outros.

Para os propósitos desta invenção o termo "alquilarila" é definido como alquila C_1-C_6-arila, tal como um grupo tolila.

Para os propósitos desta invenção o termo "alquiltio" é definido como alquila C_1-C_6-S-. para o propósito desta invenção os termos "tio" e mercapto" referem-se a um grupo -SH.

Para os propósitos desta invenção "alquiltioalquila," e "alquiloxialquila," denotam um grupo alquila como definido acima que é

ainda substituído com um alcóxi ou alquiltio como definido acima.

Para os propósitos desta invenção "ariltio" e "heteroariltio," denotam um grupo tio que é ainda substituído com um grupo arila ou heteroarila como definido acima.

Os termos "alquilamino" e "dialquilamino" referem-se às porções com um ou dois grupos alquila em que a cadeia alquila é de 1 a 6 carbonos ou de 1 a 4 carbonos e os grupos podem ser os mesmos ou diferentes. O termo "aminoalquila" refere-se a um grupo alquila, como aqui definido, que é ainda substituído com um grupo amino. Os termos "monoalquilaminoalquila" e "dialquilaminoalquila" referem-se as porções de monoalquilamino e dialquilamino com um ou dois grupos alquila (os mesmos ou diferentes) ligados ao átomo de nitrogênio que é ligado a um grupo alquila de 1 a 6 átomos de carbono.

"Acila" é um radical da fórmula -(C=O)-alquila ou -(C=O)-perfluoroalquila em que o radical alquila ou radical perfluoroalquila têm de 1 a 6 átomos de carbono; os exemplos preferidos incluem, mas não são limitados a, acetila, propionila, butirila e trifluoroacetila.

Para os propósitos desta invenção o termo "alquilsulfinila" é definido como um radical R'SO, onde R' é um alquila radical de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonila é um radical RSO_2, onde R' é um radical alquila de 1 a 6 átomos de carbono.

Para os propósitos desta invenção o termo "haloalquila" é definido como um grupo alquila, como aqui definido, que foi substituído com pelo menos um átomo halogênio. Esta porção também pode ser completamente substituída por átomos halogênios, tais como um grupo trifluorometila.

Para os propósitos desta invenção o termo "perfluoro-alquila" é definido como um grupo alquila, como aqui definido, que foi completamente substituído com átomos de flúor e assim, é definido pela

fórmula $-C_aF_{2n+1}$. os exemplos incluem $-CF_3$ e $-CF_2CF_3$.

Para os propósitos desta invenção o termo "hidroxialquila" é definido como um grupo alquila, como aqui definido, que foi substituído com pelo menos um grupo hidróxi.

Para os propósitos desta invenção os termos "haloalcóxi" e "haloalquiltio" são definidos como um grupo alcóxi ou alquiltio, como aqui definido, ainda substituído por pelo menos um átomo halo.

Para os propósitos desta invenção os termos "alcoxialcóxi" e "alquiltioalcóxi" são definidos como um grupo alcóxi ainda substituído por um outro grupo alcóxi, tal como CH_3-O-CH_2CH_2-O- ou um grupo alquiltio. Para os propósitos desta invenção os termos "alcoxialquiltio" e "alquiltioalquiltio" são definidos como um grupo alquiltio ainda substituído por um outro grupo alcóxi ou um grupo alquiltio.

Para os propósitos desta invenção o termo "oxo" é definido como um grupo carbonila (isto é, C=O).

O termo "substituinte" é aqui usado para referir-se a um radical atômico, um radical de grupo funcional ou radical de porção que substitui um radical de hidrogênio em uma molécula. A menos que de outro modo expressamente estabelecido, deve ser assumido que qualquer uma das porções aqui descritas podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de: alquila, alquenila, alquinila, halogênio, haloalquila, hidroxialquila, nitro, amino, hidróxi, ciano, aminoalquila, alquilamino, dialquilamino, monoalquilaminoalquila, dialquilaminoalquila, alcóxi, haloalcóxi, alcoxialquila, alcoxialcóxi, alquiltioalcóxi, alcoxialquiltio, alquiltioalquiltio, oxo, alquiltio, -SH, haloalquiltio, arila, arilóxi, ariltio, heteroarila, heteroarilóxi, heteroariltio, acila, $-CO_2$-alquila, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$-alquila, $-SO_2NH$-$(alquila)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2NH_2$, $-CO_2NH$-alquila e $-CO_2N$-$(alquila)_2$.

Para os propósitos desta invenção o termo "substituído" refere-

se a onde um radical de hidrogênio em uma molécula foi substituído por um outro radical atômico, um radical de grupo funcional ou radical de porção; estes radicais sendo no geral aludido como "substituintes."

Os compostos desta invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico e assim pode dar origem a estereoisômeros, tais como enanciômeros e diastereômeros. Os estereoisômeros da presente invenção são nomeados de acordo com o CahnIngold-Prelog System. Embora mostrado considerar a estereoquímica nas fórmulas (I), (II) e (III), a presente invenção inclui todos os estereoisômeros possíveis individuais; assim como as misturas racêmicas e outras mistura de estereoisômeros R e S (misturas escalêmicas que são misturas de porções desiguais de enanciômeros) e pró-drogas, sais farmaceuticamente aceitáveis e metabólitos farmaceuticamente ativos deste. Deve ser mencionado que os estereoisômeros da invenção tendo a mesma configuração relativa de um centro quiral pode não obstante ter designações R e S diferentes dependendo da substituição no centro quiral indicado.

Uma forma de realização da presente invenção é onde o composto da fórmula (I) é definido por R^6 e R^7 sendo independentemente selecionado de H, alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, perfluoroalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquila C_1-C_6 tio, amino, alquila C_1-C_6 amino, dialquila C_2-C_{12} amino e CN e os substituintes opcionais são selecionados do grupo que consiste de alquila C_1-C_6, halogênio, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, nitro, amino, hidróxi, ciano, alquila C_1-C_6 amino, dialquila C_2-C_{12} amino, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alcoxialquila C_2-C_{12}, alcoxialcóxi C_2-C_{12}, oxo, alquila C_1-C_6 tio, mercapto, haloalquila C_1-C_6 tio, arila C_6-C_{12}, arilóxi C_6-C_{12}, arila C_6-C_{12} tio, heteroarila C_2-C_9, heteroarilóxi C_2-C_9, heteroarila C_2-C_9 tio, acila, -CO_2-alquila C_1-C_6, -SO_3H, - SO_2NH_2, -SO_2NH-alquila C_1-C_6, -SO_2NH-

(alquila C_1-C_6)$_2$, -CO_2H, -CO_2NH_2, - CO_2NH- alquila C_1-C_6 e -CO_2N-(alquila C_1-C_6)$_2$.

Uma outra forma der realização dos compostos da fórmula (I) é em que Y é O ou NH e X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila C_1-C_4, alcóxi C_1-C_4 e haloalquila C_1-C_4.

Uma forma de realização mais específica dos compostos da fórmula (I) é em que n é 0, 1 ou 2 e G é H. Uma outra forma de realização específica é em que R^6 e R^7 (quando presente) são alquila C_1-C_4, em que metila é preferível, Y é NH. Uma outra forma de realização mais específica é em que n é 2 e X é halo, preferivelmente Cl ou F. Especialmente mais preferível é em que um X é Cl e o outro X é F.

Uma forma de realização dos compostos da fórmula (II) é em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de H, alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12} ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, embora seja mais preferido que R^6 ou R^7 sejam alquila C_1-C_4.

Uma outra forma der realização dos compostos da fórmula (II) é em que G é H. Uma outra forma der realização do composto da fórmula (II) é em que X é selecionado do grupo H, halo, alquila C_1-C_4, perfluoroalquila C_1-C_4 e alcóxi C_1-C_4, com X sendo halo o mais preferido. Uma forma de realização mais específica é em que n é 0, 1 ou 2 e as formas de realização mais específicas são onde o composto da fórmula (II) é ácido {[N-(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenil)glicil]amino}-benzóico ou ácido 2-(2-([5-cloro-4-fluoro-2-(1-metoxiimino-etil)-fenilamino]acetilamino}benzóico.

Uma forma de realização dos compostos da fórmula (III) é em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de H, alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12} ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, embora seja mais preferido que R^6 ou R^7 sejam alquila C_1-C_4.

Uma forma de realização mais específica dos compostos da fórmula (III) é em que G é H. Uma outra forma der realização do composto da fórmula (III) é em que X é selecionado do grupo H, halo, alquila C_1-C_4, perfluoroalquila C_1-C_4 e alcóxi C_1-C_4, com X sendo halo o mais preferido. Uma forma de realização mais específica é em que n é 1, 2 ou 3 e pelo menos um X é halo, embora seja mais preferível que n seja 1 ou 2.

Os compostos preferidos desta invenção são:

Ácido 2-{[N-(6-acetil-1,3-benzodioxol-5 -il)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-({[N-[2-acetil-4-cloro-5-(metiltio)fenil]glicil}amino) benzóico;

Ácido 2-({[N[2-acetil-4-cloro-5-(dimetilamino)feniliglicil} amino)-benzóico;

Ácido 2-({[N-[2-acetil-4-cloro-5-(metilamino)fenil]glicil} amino)-benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenil-N-metilglicil]amino}-benzóico;

Ácido 2-({[N-[2-acetil-4-cloro-5-(metilsulfinil)fenil]glicil} amino)-benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetilfenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(5 -cloro-4-metil-2-propionilfenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5-dimetilfenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-bromo-5-clorofenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(5-cloro-4-fluoro-2-propionilfenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5-difluorofenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-etoxifenil)glicil]amino}

benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-fluorofenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5 -diclorofenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-metoxifenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-fluoro-5-metilfenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(4-cloro-2-propionilfenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-clorofenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-(2-([5-cloro-4-fluoro-2-(1-metoxiimino-etil)-fenilamino]-acetilamino} benzóico;

Ácido 2-({[4,5-dimetil-2-(trifluoroacetil)fenóxi]acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetoxifenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-[2-(2-acetil-5-metilfenóxi)acetilamino]-benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-etilfenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-metilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-fluorofenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-metoxifenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-clorofenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-benzoil-4-metilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetilfenóxi)acetil]amino}-5-hidroxibenzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-isobutiril-4,5-dimetilfenóxi)acetil]amino}

benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-etilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(4,5-dimetil-2-pentanoilfenoxiacetil]amino benzóico;

Ácido 2-{[(2-butiril-4,5-dimetilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(4,5-dimetil-2-propionilfenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-cloro-5-fluorofenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-fluoro-5-metilfenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4,5-difluorofenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(4-cloro-2-propionilfenóxi)acetil]amino}benzóico

Ácido 2-{[(2-acetil-4-cloro-5-metilfenóxi)acetil]amino} benzóico

Ácido 2-{[(2-acetil-4-fluorofenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-clorofenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-bromofenil)glicil]amino}benzóico; e

Ácido 2-{[(2-acetil-4-etil-3-hidroxifenóxi)acetil]amino} benzóico.

Os compostos da invenção são ácidos e um sal desejado pode ser preparado por qualquer um método adequado conhecido na técnica, incluindo tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica, tal como uma amina (primária, secundária ou terciária); um metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino terroso; ou coisa parecida. Os exemplos ilustrativos de sais adequados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos tais como glicina e arginina; amônia; aminas primárias,

secundárias e terciárias; e aminas cíclicas, tais como piperidina, morfolina e piperazina; assim como sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

Se um composto da invenção é uma base, um sal desejado pode ser preparado por qualquer um método adequado conhecido na técnica, incluindo tratamento da base livre com um ácido inorgânico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e outros ou com um ácido inorgânico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido acálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glicurônico ou ácido galacturônico, alfa-hidróxi ácido, tal como ácido cítrico ou ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico, ácido aromático, tal como ácido benzóico ou ácido cinâmico, ácido sulfônico, tal como ácido p-toluenossulfônico ou ácido etanossulfônico ou coisa parecida.

Uma "pró-droga" é intencionada significar um composto que é convertido sob condições fisiológicas ou pela solvólise ou metabolicamente a um composto específico que é farmaceuticamente aceitável. Uma pró-droga pode ser um derivado de um dos compostos desta invenção que contém uma porção, tal como por exemplo $-CO_2R$, $-PO(OR)_2$ ou -C=NR, que pode ser clivada sob condições fisiológicas ou pela solvólise. Qualquer substituinte R adequado pode ser usado que fornece uma solvólise farmaceuticamente aceitável ou produto de clivagem. Uma pró-droga contendo uma tal porção pode ser preparado de acordo com os procedimentos convencionais pelo tratamento de um composto desta invenção contendo, por exemplo, um amido, ácido carboxílico ou porção hidroxila com um reagente adequado. Um "metabólito farmaceuticamente ativo" é intencionado significar um composto farmacologicamente ativo produziu através do metabolismo no corpo de um composto específico. Pró-drogas e metabólitos ativos dos compostos desta

invenção das Fórmulas descritas acima podem ser determinados usando técnicas conhecida no ramo, por exemplo, através de estudos metabólicos. Ver, por exemplo, "Design of Prodrugs," (Bundgaard, ed.), 1985, Elsevier Publishers B. V., Amsterdam, The Netherlands. Um "sal farmaceuticamente aceitável" é intencionado significar um sal que retenha a eficácia biológica dos ácidos e bases livres de um composto específico e que não seja biologicamente ou de outro modo indesejável. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, monoidrogeno fosfatos, diidrogeno fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, cloro-benzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenossulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartaratos, metano-sulfonatos (mesilatos), propanossulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos e mandelatos. No caso dos compostos ou sais que são sólidos é entendido por aqueles habilitados na técnica que os compostos da invenção ou sais podem existir em formas cristalinas diferentes, todos dos quais são intencionados estar dentro do escopo da presente invenção e fórmulas específicas.

Em uma forma de realização, a presente invenção também fornece um método de inibir a RNA polimerase dependente do RNA de Hepatite C NS5B. O método compreende contatar uma célula com uma quantidade de um composto das fórmulas (I), (II) ou (III) eficaz para diminuir ou prevenir a função de NS5B. A célula pode ser uma célula de mamífero e mais especificamente uma célula humana. A célula também pode ser uma célula bacteriana tal como por exemplo *E coli*. A célula pode incluir mas não

é limitada a, uma célula neuronal, uma célula endotelial, uma célula glial, uma célula microgial, um uma célula muscular lisa, uma célula somática, uma célula da medula óssea, uma célula hepática, uma célula intestinal, uma célula germinativa, um micócito, um fagócito mononuclear, uma célula endotelial, uma célula de tumor, uma célula linfocítica, uma célula mesangial, uma célula epitelial retinal, uma célula vascular retinal, um célula ganglionária ou uma célula tronco. A célula pode ser uma célula normal, uma célula ativada, uma célula neoplástica, um célula doente ou um célula infectada.

A presente invenção ainda fornece um composto da invenção para o uso como uma substância terapêutica ativa para tratar ou prevenir a infecção de Hepatite C. Os compostos das fórmulas (I), (II) e (III) são de uso particular para o tratamento ou prevenção da infecção com o vírus de Hepatite C.

Uma forma de realização preferida do método da presente invenção envolve tratar ou prevenir uma infecção viral de Hepatite C em um mamífero que compreende suprir o mamífero com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto das fórmulas (I), (II) ou (III). Esta forma de realização pode compreender ainda suprir o mamífero com pelo menos um agente biologicamente ativo, que pode ser selecionado do grupo que consiste de interferon, um interferon peguilado, ribavirina, inibidores de protease, inibidores de polimerase, compostos de RNA interferente pequenos, compostos de anti-sentido, análogos de nucleotídeo, análogos de nucleosídeo, imunoglobulinas, imunomoduladores, hepatoprotetores, agentes anti-inflamatórios, antibióticos, compostos antivirais e anti-infecciosos. Esta lista apenas fornece exemplos e não é intencionada a ser completa.

Em uma outra forma der realização do método da presente invenção envolve inibir a replicação de um vírus de Hepatite C que compreende contatar o vírus de Hepatite C com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto das fórmulas (I), (II) ou (III). Esta forma de

realização pode compreender ainda suprir o mamífero com pelo menos um agente biologicamente ativo, que pode ser selecionado do grupo que consiste de interferon, um interferon peguilado, ribavirina, inibidores de protease, inibidores de polimerase, compostos de RNA interferente pequenos, compostos de anti-sentido, análogos de nucleotídeo, análogos de nucleosídeo, imunoglobulinas, imunomoduladores, hepatoprotetores, agentes anti-inflamatórios, antibióticos, compostos antivirais e anti-infecciosos. Esta lista apenas fornece exemplos e não é intencionada a ser completa.

Os compostos ou as pró-drogas, os metabólito farmaceuticamente ativos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis deste e as composições farmacêuticas da presente invenção são preferivelmente fornecidos oral ou subcutaneamente. Os compostos podem ser fornecidos pela injeção intralesional, intraperitoneal, intramuscular ou intravenosa; infusão; liberação mediado por lipossoma; liberação tópica, nasal, anal, vaginal, sublingual, ureteral, transdérmica, intratecal, ocular ou ótica. De modo a obter uniformidade no fornecimento do composto desta invenção é preferido que um composto da invenção esteja na forma de uma dose unitária. As formas de dose unitária adequadas incluem tabletes, cápsulas e pós em sachês ou frascos. Tais formas de dose unitária podem conter de 0,1 a 100 mg de um composto da invenção e preferivelmente de 2 a 50 mg. As formas de dosagem unitárias ainda mais preferidas contêm de 5 a 25 mg de um composto da presente invenção. Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente a uma faixa de dose de cerca de 0,01 a 100 mg/kg ou preferivelmente em uma faixa de dose de 0,1 a 10 mg/kg. Tais compostos podem ser administrados de 1 a 6 vezes ao dia, mais usualmente de 1 a 4 vezes ao dia. A quantidade eficaz será conhecida por uma pessoa habilitada na técnica; a mesma também será dependente da forma do composto. Uma pessoa habilitada na técnica rotineiramente pode realizar testes de atividade empírica para determinar a bioatividade do composto no bioensaio e assim

determinar qual dosagem administrar.

Os compostos ou as pró-drogas, os metabólito farmaceuticamente ativos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes e as composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas com excipientes convencionais, tais como uma carga, um agente desintegrante, um aglutinante, um lubrificante, um agente flavorizante, um aditivo de cor ou um carreador. O carreador pode ser por exemplo um diluente, um aerossol, um carreador tópico, uma solução aquosa, uma solução não aquosa ou um carreador sólido. O carreador pode ser um polímero ou uma pasta de dente. Um carreador nesta invenção abrange qualquer um dos carreadores farmaceuticamente aceitos padrão, tais como solução salina tamponada por fosfato, solução salina tamponada por acetato, água, emulsões tais como uma emulsão de óleo/água ou uma emulsão de triglicerídeo, vários tipos de agentes de umectação, tabletes, tabletes revestidos e cápsulas.

Quando fornecido oral ou topicamente, tais compostos seriam fornecidos a um paciente pela liberação em carreadores diferentes. Tipicamente, tais carreadores contêm excipientes tais como amido, leite, açúcar, certos tipos de argila, gelatina, ácido esteárico, talco, gorduras vegetais ou óleos, gomas ou glicóis. O carreador específico necessitaria ser selecionado com base no método desejado de liberação, por exemplo, a solução salina tamponada com fosfato (PBS) seria usada para a liberação intravenosa ou sistêmica e gorduras vegetais, cremes, pomadas, ungüentos ou géis podem ser usados para a liberação tópica.

Os compostos ou as pró-drogas, os metabólitos farmaceuticamente ativos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes e as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser liberadas juntos com diluentes, conservantes, solubilizadores, emulsificadores, adjuvantes e/ou carreadores adequados úteis no tratamento ou prevenção da Infecção viral pela Hepatite C. Tais composições são formulações líquidas ou liofilizadas ou

de outro modo secadas e incluem diluentes de vários conteúdos de tampão (por exemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH e concentração iônica, aditivos tais como albuminas ou gelatina para prevenir a absorção nas superfícies, detergentes (por exemplo, TWEEN 20, TWEEN 80, PLURONIC F68, sais de ácido biliar), agentes solubilizantes (por exemplo, glicerol, polietileno glicerol), antioxidantes (por exemplo ácido ascórbico, metabissulfato de sódio), conservantes (por exemplo, timerosal, álcool benzílico, parabenos), substâncias volumosas ou modificadores de tonicidade (por exemplo, lactose, manitol), ligação covalente de polímeros tais como polietileno glicol, complexação com íons metálicos ou incorporação do composto em ou sobre preparações particuladas de hidrogéis ou lipossomas, micro-emulsões, micelas, vesículas unilamelares ou multilamelares, traços de eritrócito ou esferoplastos. Tais composições influenciarão o estado físico, a solubilidade, a estabilidade, a taxa de liberação *in vivo* e a taxa de depuração *in vivo* do composto ou composição. A escolha de composições dependerá das propriedades físicas e químicas do composto capaz de tratar ou prevenir uma infecção viral de Hepatite C.

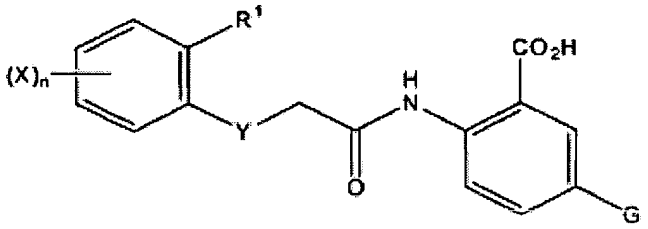
O composto ou as pró-drogas, os metabólitos farmaceuticamente ativos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis deste e as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser liberados localmente por intermédio de uma cápsula que possibilite uma liberação prolongada do composto em um período de tempo. As composições de liberação controlada ou prolongada incluem a formulação em depósitos lipofílicos (por exemplo, ácidos graxos, ceras, óleos).

A presente invenção ainda fornece formas de dosagem terapêutica de liberação controlada para a composição farmacêutica em que a composição é incorporada em um sistema de liberação. A forma de dosagem controla a liberação da composição farmacêutica em uma tal maneira que uma concentração eficaz da composição no sangue possa ser mantida em um

período prolongado de tempo, mas também a liberação da composição deve ser tal que a concentração no sangue permaneça relativamente constante durante o período prolongado de tempo para melhorar os resultados terapêuticos e/ou minimizar os efeitos colaterais. Adicionalmente, um sistema de liberação controlada afetaria o pico mínimo em flutuações de depressão nos níveis no plasma sangüíneo da composição farmacêutica.

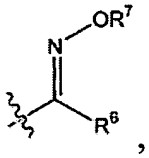
A presente invenção ainda fornece um método de tratar a infecção de Hepatite C em seres humanos, que compreende administrar ao indivíduo infectado uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica da invenção.

A presente invenção também está direcionada a uma composição farmacêutica que contém um composto da fórmula (I):



(I)

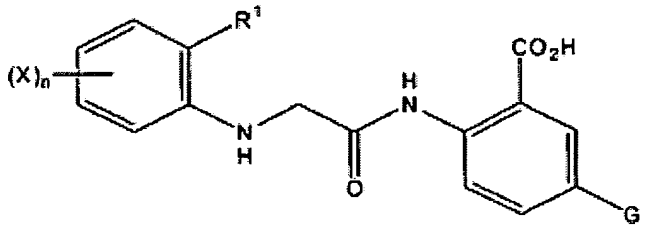
em que R^1 é selecionado do grupo que consiste de $-C(O)R^6$ e



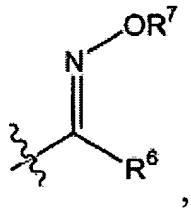
em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de H, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila ou arila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, G é selecionado de H ou hidroxila, Y é O, NH ou S, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila, cicloalquila, perfluoroalquila, alcóxi, alquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino e CN e n é 0, 1, 2 ou 3 ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste e um carreador farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também está direcionada a uma

composição farmacêutica que contém um composto da fórmula (II):

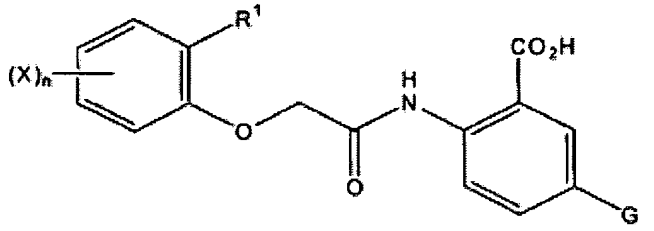


(II)

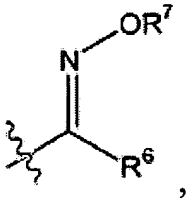
em que R^1 é selecionado de -C(O)R^6 e ,

Em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquila, alcóxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 8 átomos de carbono e CN e G é selecionado de H ou hidroxila ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste e um carreador farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também está direcionada a uma composição farmacêutica que contém um composto da fórmula (III):



(III)

em que R^1 é selecionado de -C(O)R^6 e ,

em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquila, alcóxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono e CN e G é selecionado de H ou hidroxila ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste e um carreador farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção fornece um método de tratar ou prevenir uma infecção viral de Hepatite C em um mamífero que compreende suprir o mamífero com uma quantidade eficaz de pelo menos uma composição farmacêutica, em que pelo menos uma composição farmacêutica inclui um composto das fórmulas (I), (II) ou (III).

O método da presente invenção compreende ainda suprir o mamífero com uma quantidade eficaz de pelo menos um agente biologicamente ativo. Em uma forma de realização do método da presente invenção, o pelo menos um agente biologicamente ativo é antes da pelo menos uma composição farmacêutica, concorrentemente com o pelo menos uma composição farmacêutica ou depois o pelo menos uma composição farmacêutica, em que o agente biologicamente ativo é selecionado do grupo que consiste de interferon, um interferon peguilado, ribavirina, inibidores de protease, inibidores de polimerase, compostos de RNA interferente pequenos, compostos de anti-sentido, análogos de nucleotídeo, análogos de nucleosídeo, imunoglobulinas, imunomoduladores, hepatoprotetores, agentes anti-inflamatórios, antibióticos, compostos antivirais e anti-infecciosos.

Os compostos da presente invenção ou as pró-drogas, os metabólito farmaceuticamente ativos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis

deste ou os isômeros destes também são úteis no tratamento e prevenções de infecções virais, em particular infecção e doenças de hepatite C em hospedeiro vivo quando usado em combinação um com o outro (isto é, composições farmacêutica que compreendem os compostos ou as pró-drogas ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste, são administrados concorrentemente entre si ou seqüencialmente, em cada ordem). A combinação dos compostos aqui fornecida ainda pode ser fornecida a um paciente nas respectivas composições farmacêuticas, concorrentemente com ou seqüencialmente a outros agentes biologicamente ativos, incluindo mas não limitado aos grupos que consistem de interferon, um interferon peguilado, ribavirina, inibidores de protease, inibidores de polimerase, compostos de RNA interferente pequenos, compostos de anti-sentido, análogos de nucleotídeo, análogos de nucleosídeo, imunoglobulinas, imunomoduladores, hepatoprotetores, agentes anti-inflamatórios, antibióticos, compostos antivirais e anti-infecciosos. A presente invenção ainda fornece terapia de combinação com um ou mais derivados do ácido antranílico, isto é, pelo menos duas composições farmacêuticas, que compreendem um composto diferente ou pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, da presente invenção, são fornecidos para um paciente em necessidade deste concorrentemente um com o outro ou seqüencialmente e tal terapia pode compreender ainda fornecer concorrente ou seqüencialmente outros agentes medicinais ou potenciadores, tais como aciclovir, famiciclovir, valganciclovir e compostos relacionados, ribavirina e compostos relacionados, amantadina e compostos relacionados, vários interferons tais como, por exemplo, interferon-alfa, interferon-beta, interferon-gama e outros, assim como formas alternativas de interferons tais como interferon peguilados. Adicionalmente, combinações, por exemplo de ribavirina e interferon, podem ser administrados como uma combinação adicional para uma terapia de combinação múltipla com pelo menos um dos compostos da presente

invenção.

A terapia de combinação com qualquer um dos agentes biologicamente ativos descritos acima também pode ser seqüencial, isto é o tratamento com uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto ou pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, da invenção seguido pelo tratamento com uma segunda composição farmacêutica que compreende um segundo composto da invenção, em que o segundo composto é diferente do que o primeiro composto; alternativamente, o tratamento pode ser com ambas as duas ou mais composições farmacêuticas, em que cada composição farmacêutica compreende um composto diferente ou pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, da invenção, ao mesmo tempo. A terapia seqüencial pode estar dentro de um tempo razoável depois da conclusão da primeira terapia com a composição farmacêutica. O tratamento com as respectivas composições farmacêuticas, cada uma compreendendo um composto diferente ou pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, da presente invenção, ao mesmo tempo pode ser fornecido na mesma dose diária ou em doses separadas. A terapia de combinação também pode ser fornecida em que uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto ou pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, da presente invenção é administrado em uma composição compreendendo ainda pelo menos um agente biologicamente ativo, isto é, em uma única dose. As dosagens para a terapia de combinação tanto concorrente quanto seqüencial (para composições farmacêuticas combinadas que compreendem pelo menos dois compostos ou as pró-drogas ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, da invenção ou composições que compreendam pelo menos um composto ou pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, da invenção e pelo menos um agente biologicamente ativo), dependerá da absorção, distribuição, metabolismo e taxas de excreção dos componentes da composição

farmacêutica assim como de outros fatores conhecidos por uma pessoa habilitada na técnica. os valores de dosagem da composição farmacêutica também variarão com a severidade da condição a ser aliviada. Deve ser entendido ainda que para qualquer paciente particular, os regimes e programas de dosagem específicos podem ser ajustados com o tempo de acordo com a necessidade do indivíduo e o julgamento profissional da pessoa que administrar ou supervisionar a administração das composições farmacêuticas.

Em uma outra forma de realização, os compostos da invenção podem ser usados para o tratamento de HCV em seres humanos no modo de terapia de combinação com outros inibidores da HCV polimerase.

Já em uma outra forma de realização, os compostos ou as pró-drogas, os metabólitos farmaceuticamente ativos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes, da presente invenção podem ser usados para o tratamento de HCV em seres humanos no modo da terapia de combinação com outros inibidores do ciclo de vida do HCV tais como, por exemplo, inibidores da ligação de célula do HCV ou entrada viral, tradução do HCV, transcrição ou replicação do RNA do HCV, maturação do HCV, montagem ou liberação viral ou inibidores das atividades enzimáticas do HCV tais como a HCV nucleotidil transferase, helicase, protease ou polimerase.

É intencionado que as terapias de combinação das composições farmacêuticas incluam qualquer combinação quimicamente compatível de um composto ou pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, deste grupo inventivo com outros compostos ou as pró-drogas ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, do grupo inventivo ou outros compostos fora do grupo inventivo, contanto que a combinação não elimine a atividade anti-viral do composto deste grupo inventivo ou a atividade anti-viral da própria composição farmacêutica.

O termo "interferon-alfa" como aqui usado significa a família de proteínas específicas de espécie altamente homólogas que inibem a replicação viral e a proliferação celular e modulam a resposta imune. Os interferon-alfas adequados típicos incluem, mas não são limitados a, interferon alfa-2b recombinante tal como INTRONA INTERFERON disponível da Schering Corporation, Kenilworth, NJ, interferon alfa-2a recombinante tal como Roferon interferon disponível da Hofman-La Roche, Nutley, NJ, um interferon alfa-2C recombinante, tal como BEROFOR ALFA 2 INTERFERON disponível da Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, Conn., interferon alfa-n1, uma mistura purificada de interferons alfa naturais tais como SUMIFERON disponível da Sumitomo, Japão ou como Wellferon interferon alfa-n1 (INS) disponível da Glaxo-Wellcome Ltd., Londres, Grã-Bretanha ou um interferon alfa de consenso tal como aqueles descritos nas Patentes U.S. Nºs 4.897.471 e 4.695.623 (os conteúdos dos quais são por meio deste incorporados por referência em suas totalidades, especificamente os exemplos 7, 8 ou 9 deste) e o produto específico disponível da Amgen, Inc., Newbury Park, Calif ou interferon alfa-n3 uma mistura de interferons naturais fabricados pela Interferon Sciences e disponíveis da Purdue Frederick Co., Noruega, Conn., sob a marca ALFERON. O uso de interferon alfa-2a ou alfa 2b é preferido. Visto que o interferon alfa 2b, entre todos os interferons, tem a aprovação mais ampla por todo o mundo para tratar a infecção pela hepatite C crônica, é o mais preferido. A fabricação de interferon alfa 2b está descrita na Pat. U.S. Nº 4.503.901.

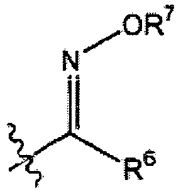
O termo "interferon peguilado" como aqui usado significa conjugados modificados por polietileno glicol de interferon, preferivelmente interferon alfa-2a e alfa-2b. O conjugado de polietileno-glicol-interferon alfa-2b preferido é PEG.sub,12000-interferon alfa 2b. A frase "PEG.sub,12000-IFN alfa" como aqui usado significa conjugados tais como são preparados de

acordo com os métodos do Pedido Internacional Nº WO 95/13090 e contendo ligações de uretano entre os grupos amino do interferon alfa-2a ou alfa-2b e polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 12000.

Os seguintes detalhes experimentais são apresentados para ajudar em um entendimento da invenção e não são intencionados e não devem ser interpretados, como de nenhum modo limitando a invenção apresentada nas reivindicações que seguem depois disso.

Os compostos da presente invenção podem ser facilmente preparados de acordo com os seguintes esquemas de reação ou modificação destes.

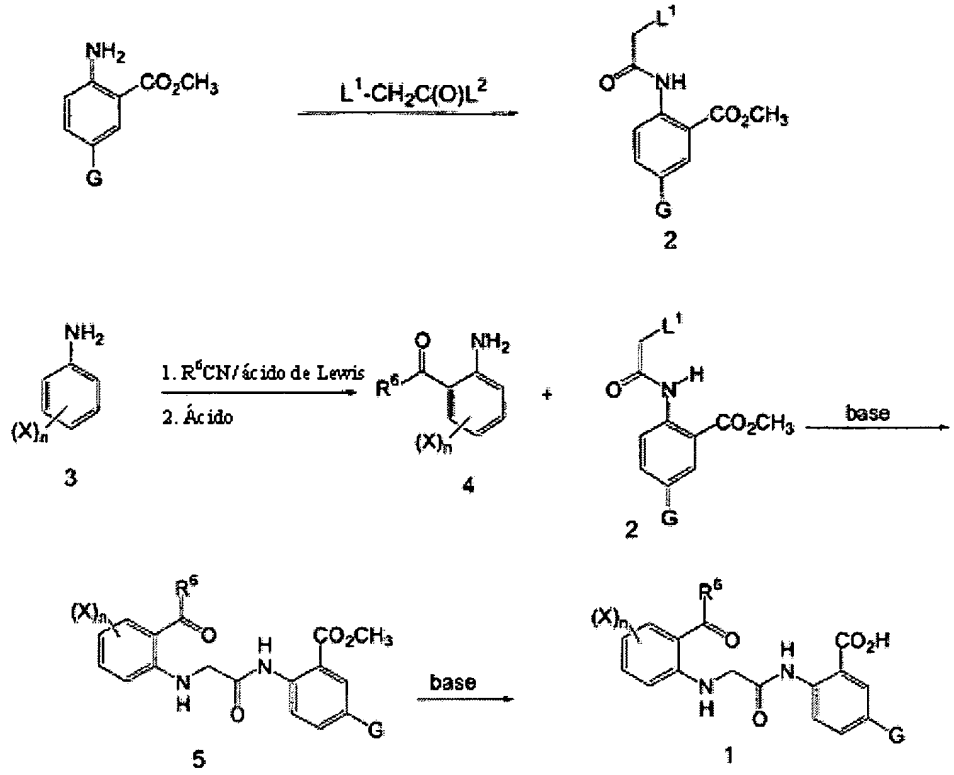
Os compostos da presente invenção, em que R^1 é carbonila contendo porções, podem ser sintetizados como descritos nos esquemas abaixo (Esquemas 1 e 2). Subseqüentemente, estes compostos podem ser convertidos nas oximas correspondentes, onde R^1 é



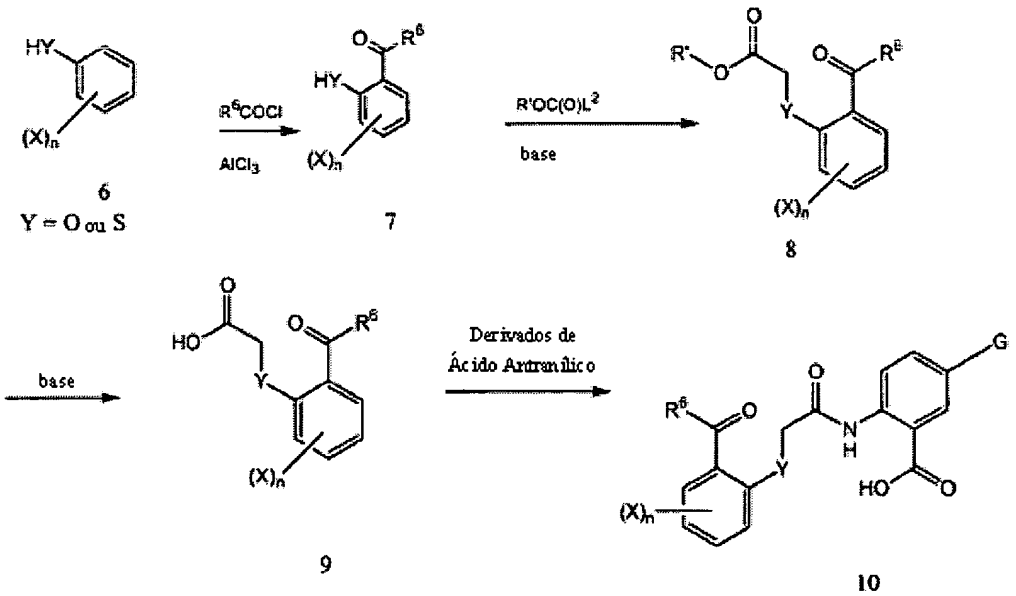
,

pelos métodos descritos abaixo nos esquemas 3-6 ou por outros métodos conhecidos pelos técnicos habilitados da técnica.

Esquema 1



Esquema 2



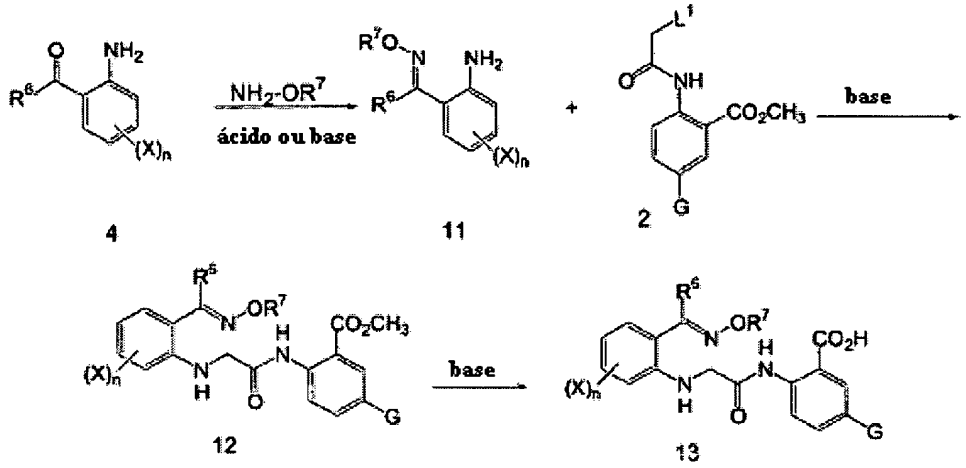
Os derivados de fenilamina desta invenção são preparados pelo Método 1, como descrito no Esquema 1. Conseqüentemente, um derivado de antranilato de metila é acilado com um reagente da fórmula L^1-$CH_2C(O)L^2$ para dar o composto 2, em que L^1 é um grupo de partida tal como halo, O-mesila, O-tolila ou O-triflato e L^2 é um grupo de partida tal como

halo. Preferivelmente o reagente é brometo de bromoacetila. A acilação em orto do composto 3 é realizado de acordo com o método de Sugasawa, (Sugasawa, Tsuotomu, Toyoda, Tatsuo, Adachi, Makoto; Sasakura, Kazuyuki. Aminohaloborane in Organic Synthesis. 1. Specific Ortho Substitution Reaction of Anilines. J Am. Chem. Soc. (1978), 100(15), 4842-52) para tratar o composto com um ácido de Lewis ou uma combinação de ácidos de Lewis, tais como tribrometo de boro, tricloreto de alumínio e a nitrila correspondente, seguido pela hidrólise ácida para dar a aminocetona 4. a reação de N-acetila de antranilato de metila 2 com aminocetona 4 na presença de uma base, preferivelmente uma base de amina terciária, tal como N,N-dietilisopropilamina, trietilamina e piridina, á o produto de alquilação 5. Um técnico habilitado estaria informado de outras bases que poderiam ser utilizadas para efetuar esta alquilação. A hidrólise do éster sob condições padrão produz o produto final 1. Estes compostos podem ser derivados ainda para formar as oximas correspondentes (Ver os Esquemas 3 e 4).

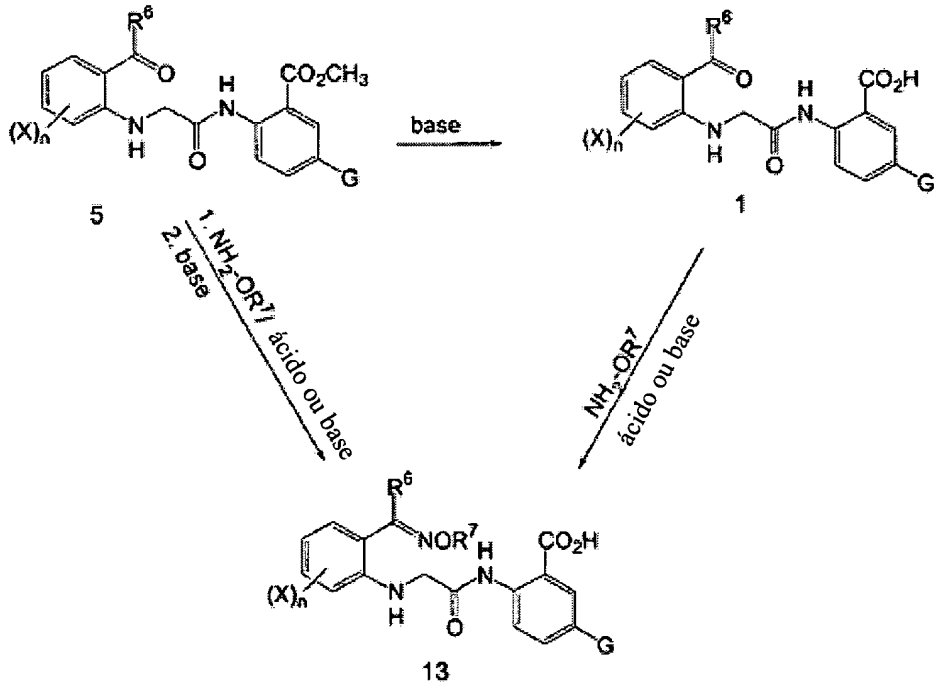
Os derivados de fenóxi e tiofenila desta invenção são preparados pelo método 2, como ilustrado no Esquema 2. Conseqüentemente, derivado de orto-acilfenol ou orto-aciltiofenol derivado 7 é preparado pela reação do cloreto ácido correspondente e um ácido de Lewis com um fenol ou tiofenol substituídos 6. Esta metodologia está descrita no Mewshaw, *et al* (Mewshaw, R. E.; Marquis, K. L.; Shi, X.; McGaughey, G.; Stack, G.; *et al.*; Tetrahedron; EN; 54; 25; 1998; 7081-7108). A alquilação com um reagente da fórmula R'OC(O)L^2, em que R' é selecionado de alquila ou arila e L^2 é halo, produz o éster 8. Preferivelmente o reagente é iodoacetato de etila. Éster 8 é depois convertido ao acido pela hidrólise básica. O composto 9 é depois ligado a um derivado do ácido antranílico usando métodos de ligação de peptídeo padrão para produzir o produto final 10. Um exemplo de um método de ligação padrão é converter o composto 9 no haleto ácido correspondente que pode depois reagir o derivado ácido antranílico em um solvente não

reativo. Esta conversão pode ser efetuada com reagentes como cloreto de oxalila, cloreto de tionila, tricloreto de fósforo, pentacloreto de fósforo, Ph_3PBr_2, $Ph_3P/CBrC1_3$, Ph_3P/CCl_4 e outros. Uma pessoa habilitada na técnica seria ciente de outros reagentes similares que poderiam ser utilizadas para formar um haleto ácido de um ácido carboxílico. Estes compostos podem ser depois derivados ainda para formar as oximas correspondentes, como mostrado nos esquemas 5 e 6.

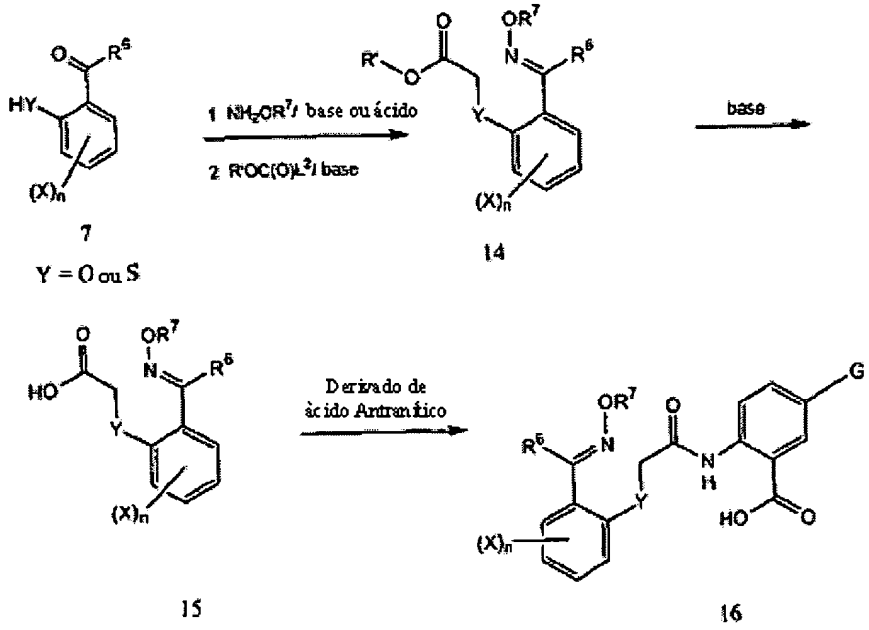
Esquema 3



Esquema 4

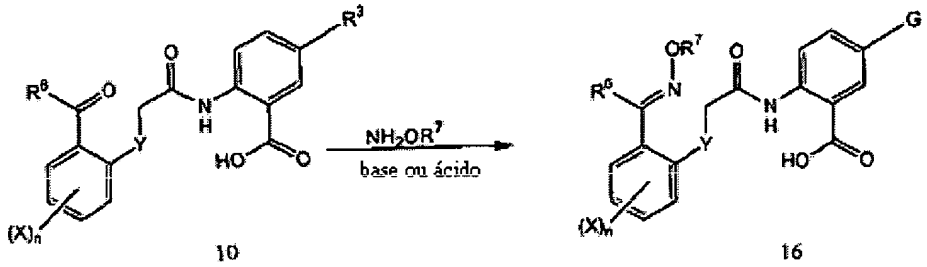


Esquema 5



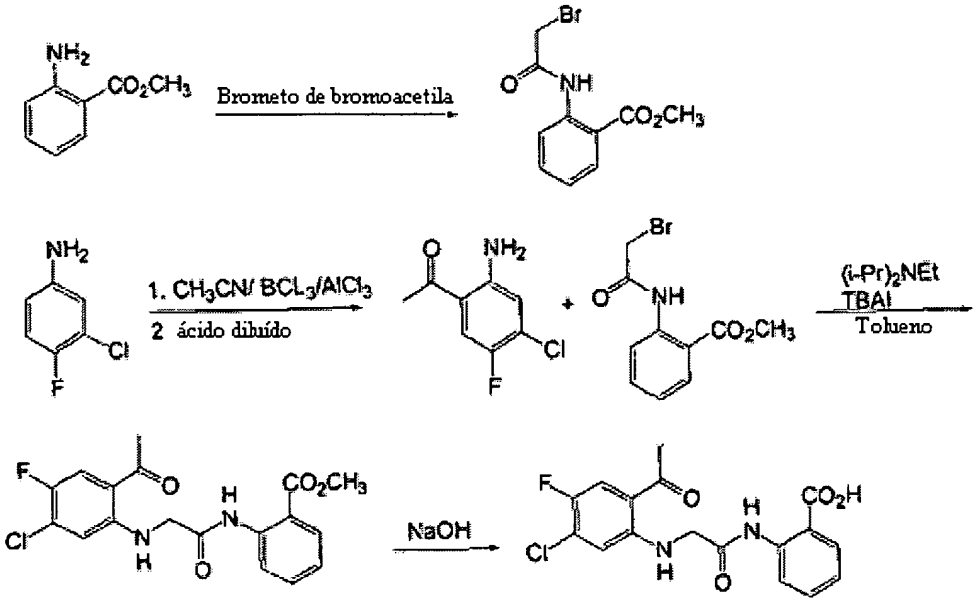
7 14 15 16

Esquema 6



10 16

Esquema 7



O esquema 3 ilustra um método geral de preparar derivados de

oxima 13 partindo da aminocetona correspondente 4. A aminocetona 4 é reagida com hidroxilamina ou um derivado deste, tal como uma alcoxiamina (isto é, CH_3ONH_2), H_2NOSO_3H ou $HON(SO_3Na)$, na presença de um ácido ou uma base para obter oxima 11. O uso de um ácido é preferível, tal como HCl. A oxima é depois reagida com éster benzílico 2 sob condições básicas, como aqui previamente descrito, para formar éster de oxima 12, que é depois saponificado para produzir o produto final 13.

O esquema 4 mostra métodos alternativos para produzir o produto final 13 pela introdução da funcionalidade oxima em pontos diferentes da síntese descrita no Esquema 1. Assim, éster 5 pode ser primeiro reagido com hidroxilamina ou um derivado deste, como aqui descrito, para formar a oxima, que depois pode ser saponificada para obter o composto final 13. Alternativamente, composto ácido 1 (que foi o produto final mostrado no Esquema 1), pode ser reagido com hidroxilamina ou um derivado deste, como aqui descrito, para formar o produto final de oxima.

O esquema 5 mostra um método de preparar as oximas correspondentes de derivados de fenol ou tiofenol da presente invenção. O 2-acilfenol ou 2-aciltiofenol 7 é reagido com hidroxilamina ou um derivado deste, tal como uma alcoxiamina (isto é, CH_3ONH_2), H_2NOSO_3H ou $HON(SO_3Na)$, na presença de um ácido ou uma base e depois é reagido com o haleto de ácido apropriado na presença de um ácido de Lewis, como aqui previamente descrito, para obter oxima 14. O uso de um ácido é preferível, tal como HCl. A oxima é depois hidrolisada sob condições básicas, como aqui previamente descrito, para formar ácido de oxima 15, que é depois ligado a um derivado do ácido antranílico usando métodos de ligação de peptídeo padrão, como aqui descrito, para produzir o produto final 16.

O esquema 6 ilustra um método de preparar a oxima 16 do ácido correspondente 10 (que foi o produto final no Esquema 2) pela sua reação com hidroxilamina ou um derivado deste, tal como uma alcoxiamina,

H_2NOSO_3H ou HON (SO_3NA), na presença de um ácido ou base. O uso de um ácido, tal HCl, é preferível.

O esquema 7 mostra a síntese específica do ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenil)glicil]amino)benzóico usando a metodologia geral descrita no Esquema 1.

Os seguintes são os exemplos dos compostos da presente invenção. Estes exemplos não são intencionados a abranger o escopo inteiro desta invenção e não deve ser visto como uma limitação do escopo da invenção.

Tabela I

Exemplo #	Nome	Método de Síntese
1	ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetilfenóxi) acetil]amino}-benzóico	2
2	ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetilfenóxi)acetil] amino}-5-hidroxibenzóico	2
3	ácido 2-{[(2-benzoil-4-metilfenóxi)acetil] amino}benzóico	2
4	ácido 2-{[(2-acetil-5-clorofenóxi)acetil]amino} benzóico	2
5	ácido 2-{[(2-acetil-4-clorofenóxi)acetil]amino} benzóico	2
6	ácido 2-{[(4-cloro-2-propionilfenóxi)acetil] amino}benzóico	2
7	ácido 2-{[(2-acetil-4-fluorofenóxi)acetil] amino}benzóico	2
8	ácido 2-{[(2-acetil-5-metoxifenóxi)acetil] amino}benzóico	2
9	ácido 2-{[(2-acetil-5-fluorofenóxi)acetil] amino}benzóico	2
10	ácido 2-{[(2-acetil-4-cloro-5-metilfenóxi) acetil]amino}-benzóico	2
11	ácido 2-{[(2-acetil-4-etil-3-hidroxifenóxi) acetil]amino}-benzóico	2
12	ácido 2-{[(2-acetil-4-etilfenóxi)acetil]amino}benzóico	2
13	ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5-dimetilfenil)glicil] amino}benzóico	1
14	ácido 2-{[(2-acetil-4-metilfenóxi)acetil] amino}benzóico	2
15	ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetoxifenóxi)acetil] amino}benzóico	2
16	ácido 2-[2-(2-acetil-5-metilfenóxi)-acetilamino]-benzóico	2

17	ácido 2-{[(4,5-dimetil-2-propionilfenóxi)acetil] amino]benzóico	2
18	ácido 2-{[(2-butiril-4,5-dimetilfenóxi)acetil] amino]benzóico	2
19	ácido 2-{[(4,5-dimetil-2-pentanoilfenoxi)acetil] amino]benzóico	2
20	ácido 2-[2-(4,5-dimetil-2-propionil-fenilamino)-acetilamino]-benzóico	1
21	ácido 2-{[(2-acetil-4,5-difluorofenóxi)acetil] amino]benzóico	2
22	ácido 2-({[4,5-dimetil-2-(trifluoroacetil)fenóxi] acetil}amino)-benzóico	2
23	ácido 2-{[(2-acetil-4-fluoro-5-metilfenóxi) acetil]amino}-benzóico	2
24	ácido 2-{[(2-acetil-5-etilfenóxi)acetil] amino}benzóico	2
25	ácido 2-{[N-(2-acetil-4-clorofenil)glicil] amino}benzóico	2
26	ácido 2-{[N-(5-cloro-4-metil-2-propionilfenil) glicil]amino}-benzóico	1
27	ácido 2-{[(2-isobutiril-4,5-dimetilfenóxi)acetil] amino}benzóico	2
28	ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-metilfenil) glicil]amino}-benzóico	1
29	ácido 2-{[N-(2-acetil-4-bromofenil)glicil] amino}benzóico	1
30	ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-metilfenil) glicil]amino}-benzóico	1
31	ácido 2-{[N-(4-cloro-2-propionilfenil)glicil] amino}benzóico	1
33	ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenil) glicil]amino}-benzóico	1
34	ácido 2-{[N-(2-acetil-4-fluoro-5-metilfenil) glicil]amino}-benzóico	1
35	ácido 2-{[(2-acetil-4-cloro-5-fluorofenóxi) acetil]amino}-benzóico	1
36	ácido 2-{[(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenoxiacetil]amino}- benzóico	2
37	ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-fluorofenil) glicil]amino}- benzóico	2
38	ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-metoxifenil) glicil]amino}- benzóico	1
39	ácido 2-{[N-(6-acetil-1,3-benzodioxol-5-il)glicil]amino}- benzóico	1
40	ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5-diclorofenil)glicil] amino}benzóico	1
41	ácido 2-({N-[2-acetil-4-cloro-5-(metiltio)fenil] glicil}amino)-benzóico	1
42	ácido 2-{[N-(5-cloro-4-fluoro-2-propionilfenil) glicil]amino}benzóico	1

43	ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-etoxifenil) glicil]amino}-benzóico	1
44	ácido 2-({N-[2-acetil-4-cloro-5-(dimetilamino) fenil]glicil}amino)benzóico	1
45	ácido 2-({N-[2-acetil-4-cloro-5-(metilamino) fenil]glicil}-amino)benzóico	1
46	ácido 2-{[N-(2-acetil-4-bromo-5-clorofenil) glicil]amino}-benzóico	1
47	ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5-difluorofenil)glicil] amino}- benzóico	1
48	ácido 2- ([N-(2-acetilfenil)glicil]amino] benzóico	1
49	ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenil)-N-metilglicil]-amino]benzóico	1
50	ácido 2-([N-{2-acetil-4-cloro-5- (metilsulfinil) fenil]glicil}amino)benzóico	

BIOLOGIA

A capacidade dos compostos da presente invenção para inibir a Hepatite C Polimerase foi estabelecida pelo seguinte procedimento experimental:

NS5B da cepa BK (genótipo 1b) é expressado na *E. coli* como uma proteína em que os 21 aminoácidos do terminal C são substituídos com um ligador curto e um rótulo de hexa-histidina (GSHHHHHH; SEQ ID NO: 1). A proteína purificada é misturada com nucleotídeos radioativos e deixados replicar um substrato de RNA heteropolimérico, iniciado por um grampo de cabelo curto endógeno, resultando em um produto de aproximadamente 760 nucleotídeos. O produto radioativo é capturado em um filtro e quantificado depois da remoção dos nucleotídeos não incorporados.

Reagentes:

10 mM de 5'-trifosfato de uridina (UTP) (Promega # p116B)

10 mM de 5'-trifosfato de adenina (ATP) (Promega # p113B)

10 mM de 5'-trifosfato de citidina (CTP) (Promega # p1 14B)

10 mM de 5'-trifosfato de guanina (GTP) (Promega # p115B)

Albumina Sérica Bovina (BSA) 10 mg/ml de NEB (100X a 10 mg/ml) #007-BSA RNasein (Promega #N251 X) 40 U/111

A-[33P]-GTP (NEN-easytides NEG/606H 3000 Ci/mmol, 370

MBq/ml, 10 mCi/ml)

Placas de polipropileno de 96 reservatórios Falcon (Becton Dickinson # 351190)

Millipore Multiscreen assay system Placa de filtração de 96 reservatórios #MADE NOB 50

Optiphase Supermix (Wallac) formulada pela Fisher

Revestidor Millipore Multiscreen para o uso em cassete 1450-106 microbeta [(Wallac) Perkin Elmer #1450-433]

1 M de (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[ácido 2-etanossulfônico]) (HEPES), pH 7,3 Amersham Pharmacia Biotec (US 16924-500 ml)

1 M de $MgCl_2$ (SIGMA #M1028)

Ditiotreitol (DTT) (sólido) (SIGMA # D9779)

RNase isento de água (GIBCO-BRL #10977-023)

Sulfóxido de Dimetila (Aldrich #27685-5)

Basilen Blue (Sigma, B5520)

0,5 M de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), pH 8 (GIBCO-BRL #15575-020)

Fosfato de sódio dibásico (7-hidratado) ($Na_2HPO_4.7H_2O$; Baker#3824-07)

Ácido fosfórico (Baker, #0262.02)

Outra preparação de reagente:

- 0,5 M de tampão de Fosfato de Na. Por litro, pesar 134 g de $Na_2HPO_4.7H_2O$, adicionar água até 900 ml. Ajustar o pH a 7,0 com ácido fosfórico. Completar com água até 1 Litro.

- Nucleotídeos diluídos 1:1000 a 10 pM (GTP e CTP) ou 1:100 a 100 pM (ATP e UTP) em água isenta de urease.

Procedimento:

(1) Compostos 10 µl a 10 µg/ml em sulfóxido de dimetila a 15

% (DMSO)

Quando iniciar de 100 µg/ml de estoque de composto em 1 % de DMSO:

Dispensar 5 µl de DMSO a 30 % por reservatório

Dispensar 5 µl de composto (100 µg/ml) por reservatório.

Quando partindo de 50 µg/ml de estoque de composto em 15 % de DMSO:

Adicionar 10 µl de composto por reservatório.

(2) Mistura de Enzima:

Estoque	Conc. Final (em volume de ensaio de 50 µl)	Por 20 µl de mistura (1 reação)	Por 600 reações
DEPC H_2O		17,06 µl	10236 µl
HEPES 1 M, pH 7,5	20 mM	0,5 µl	300 µl
1 M de $MgCl_2$	5 mM	0,25 µl	150 µl
100 mM de DTT	1 mM	0,5 µl	300 µl
100 µM de UTP	0,5 µM	0,25 µl	150 µl
100 µM de ATP	1 µM	0,5 µl	300 µl
10 µM de CTP	0,08 µM	0,4 µl	240 µl
10 µM de GTP	0,025 µM	0,125 µl	75 µl
BSA, 10 mg/ml	0,05 mg/ml	0,25 µl	150 µl
HCV RdRp NS5B D21BK (500 µg/ml ou ~7,5 µM)	24 nM	0,16 µl	96 µl
		Total: 20 µl	12 ml

Adicionar 20 µl de mistura de enzima em cada reservatório da placa de ensaio. Incubar o composto e a enzima na temperatura ambiente por 15 minutos

(3) Mistura de Padrão – preparar antecipadamente

Girar um tubo de RNA (5 µg/tubo armazenado em etanol a 75 % e 0,3 M de acetato de sódio) em uma microcentrífuga por 20 minutos a 4° C. Um tubo é suficiente para 1 – 1,5 placa. Remover tanto etanol do tubo quanto possível invertendo-se o tubo. Ser delicado, a pelota de RNA pode não aderir ao tubo. Secar a vácuo o RNA. Recolocar em suspensão o RNA pela adição de 1 ml de água DEPC, fechar a tampa do tubo firmemente. Dissolver o RNA, incubar a solução do RNA em gelo por ~60 minutos e turbilhonar

suavemente. Girar brevemente para garantir que toda a solução de RNA esteja no fundo do tubo antes de abrir a tampa. Transferir suavemente a solução de RNA para um tubo de 5 ml ou maior. Adicionar mais 3 ml de água DEPC (total 4 ml de volume).

Adicionar os seguintes volumes de Reagentes

Estoque	Concentração Final	Por 20 µl de mistura (1 reação)	Por 600 reações
Água isenta de RNAse		2,98 µl	1788 µl
HEPES, 1 M	20 mM	0,5 µl	300 µl
Inibidor de RNase (40 U/µl)	0,4 µ/µl	0,5 µl	300 µl
33P-GTP 3000 Ci/mmol, 10 µCi/µl (3,3 µM)	0,025 µM	0,0125 µl	7,5 µl
Padrão de RNA PDE	3 nM	16 µl	9600 µl

Adicionar 20 µl de mistura de padrão por reação (isto é, 20 ng de pOF por reação ou ~3 nM)

(4) Incubar a reação na temperatura ambiente (22 a 25° C) por 2 horas.

(5) Reação de parada pela adição de 50 µl de 170 mM de EDTA.

A concentração final de EDTA é 85 mM.

(6) Pré umedecer os filtros da placa de ensaio Millipore multiscreen pela adição de 200 µl de tampão de fosfato de sódio 0,5 M, pH 7,0 em cada reservatório. Deixar repousar na temperatura ambiente por 2 a 3 minutos.

(7) Colocar a placa de filtro multiscreen sobre um Tubo de distribuição Millipore e ligar o vácuo para permitir que o tampão flua. Desligar o vácuo. Transferir 80 µl do produto de reação em cada reservatório da placa de filtro. Deixar repousar por 2 a 3 minutos. Ligar o vácuo para filtrar o produto de reação.

(8) Desligar o vácuo. Adicionar 200 µl de tampão de fosfato de sódio 0,5 M, pH 7,0 em cada reservatório para lavar o filtro. Ligar o vácuo.

Repetir a etapa (8) mais três vezes.

(9) Remover o fundo de polipropileno. Secar o filtro no fundo com papel toalha. Secar a placa de filtro ao ar sobre uma bancada por 1 hora. Adicionar 40 µl de Super Mix cintilante. Selar o topo da placa com uma fita. Colocar a placa em um carreador Packard ou carreador micro-beta.

(10) Contar a placa usando um Packard Topcount ou contador micro-beta. Contar (por exemplo, usando o Programa 10) quanto a ^{33}P no Topcount ou programa ^{33}P no micro-beta.

A inibição percentual é calculada depois da subtração do fundo como uma redução percentual de atividade relativa ao controle positivo (valor médio da placa excluindo os controles negativos). Para a triagem primária acertos foram escolhidos como mostrando >75 % de inibição.

Ver, Ferrari *et al.* 1999. J. Virology 73: 1649-1654: "Characterization of soluble Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase expressed in E. coli e Takamizawa *et al* 1991" e J Virology 65: 1105-1113: "Structure and characterization of Hepatitis C virus genome isolated from Human carriers," ambas as referências são por meio deste incorporadas por referência.

Os compostos da presente invenção inibiram a Hepatite C polimerase como resumido na Tabela II:

Tabela II

Dados Biológicos

Exemplo	$[M+1]^+$	HCV Pol BK	Réplicon Elisa	MTS
1	342	1,8	43,2	>147
2	358	0,23	136,3	>140
3	390	>6,4		
4	348	0,53	21,9	>144
5	348	0,86	53,0	>144
6	332	1,5	111,3	>151
7	344	1,2	44,1	83,2
8	332	3,5	63,9	>151
9	362	0,14	22,1	115,6
10	358	>28	12,9	>140
11	341	0,21	31,9	>147
12	362	0,16	13,7	64,2
13	328	2,8	48,1	>153
14	342	25,1	7,8	>147

15	328	1,9	70,8	>153
16	374	2,1		
17	356	4,8	>141	>141
18	370	2,4	>136	>136
19	384	0,6	51,8	36,8
20	350	0,3	26,3	>143
21	355	0,9	18,5	87,5
22	396	1,8		
23	346	0,4	14,4	>145
24	342	1,0	22,0	>147
25	347	0,23	11,7	>144
26	370	16,2	63,4	>136
27	375	0,8	5,8	44
28	361	0,1	3,1	>139
29	392	0,1	43,3	>128
30	361	3,4		
31	365	0,017	2	>137
32	345	7,5		
33	366	0,23	13,1	>137
34	366	0,11	11,5	131
35	377	>27		
36	357	11,8		
37	381	0,11	1,7	61,7
38	365	0,18	16,7	>137
39	393	0,29	12,1	40
40	390	4,1	72,6	>128
41	391	0,14	8,5	122,6
42	376	0,17	21,0	>133
43	358	0,199	13,9	>140
44	379	0,08	4,1	81,0
45	426	0,11	2,0	61,7
46	313	7,9		
47	379	0,88		
48	409			

A capacidade dos compostos da presente invenção para inibir o réplicon do vírus de Hepatite C constitutivamente expressado na linhagem de célula hepática humana foi estabelecida pelos seguintes procedimentos experimentais:

Células do Clone A (licenciadas da Apath, LLC) são derivadas de células Huh-7 (linhagem de célula de hepatoma humano) e constitutivamente expressadas das proteínas da replicação do HCV com amplificação concomitante do genome de réplicon do HCV (1b). As células são mantidas e passadas em DMEM/10 % de FCS/1 mg/ml de G418 (Geneticin da Gibco #11811-023; outros componentes do meio como descritos abaixo

em "meio de Elisa"). Cuidado deve ser tomado para manter as monocamadas de célula em um estado subconfluente em 1:3 ou 1:4 passagens a cada 3 a 4 dias. O réplicon é extremamente sensível ao estado de metabolismo/proliferação celulares e o número de cópia de réplicon rapidamente declinará em monocamadas confluentes (células em repouso). Sob as condições ideais cada célula tem, em média, 1000 cópias do genoma do réplicon do HCV.

Reagentes:

Meio Elisa:

Meio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) (Gibco #12430-047)

2 % de Soro de Bezerro Fetal (FCS) (HyClone #SH30070.03)

1x pen/estrep (Gibco #15140-122)

1x aminoácidos não essenciais (NEAA) (Gibco #11140-050)

nenhum G418

Glutaraldeído (Fisher #02957-4)

TWEEN-20, 10 % (Roche #1332465)

TRITON X-100 (Sigma #T-8787)

Superbloco em Solução Salina Tamponada com Fosfato (PBS) (Pierce #37515)

Anticorpo monoclonal NS5a (Virostat #1873)

Anticorpo monoclonal anticamundongo-HRP de cabra (BioRad #172-1011)

Substrato de 3,3',5,5' tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma #T-0440)

Diluição de Composto/Plaqueamento de Célula: Preparação da Placa de Medicamento (Placa Mãe)

10 µl dos compostos (em DMSO) são adicionados à coluna 3 da placa mãe. 5 µl de DMSO são adicionados ao resto das colunas. As Placas

Mãe são postas de lado até prontas para a diluição em série a ser realizada.

Medicamentos de Controle

Adição de Medicamento e Célula:

O processo para cada placa envolve:

Preparar as placas de célula (placas filhas) pela adição de 52 µl de meio Elisa a cada reservatório.

Nas placas Mãe, transferir em série 50 µl/reservatório da coluna 3 até a coluna 12.

Transferir 8 µl da placa mãe para as placas filhas (todos os 96 reservatórios).

Colocar as placas filhas em incubador até que as células sejam preparadas.

Colher as células do Clone A e plaquear diretamente nas placas filhas a 0,7 x 10^5 células/ml, 100 µl/reservatório.

Todas as placas são incubadas a 37° C em 5 % de CO_2 por 3 dias.

Ensaio de Elisa:

Remover os meios das placas de 96 reservatórios (as células devem estar a cerca de 80 % confluentes) sacudindo na pia.

Adicionar 130 µl/reservatório de 1X PBS + 0,05 % de glutaraldeído.

Incubar a 37° C por 1 hora.

Remover sacudindo na pia.

Lavar 3X com 300 µl/reservatório de PBS, agitando 5 min cada lavagem. Remover sacudindo na pia.

Adicionar 130 µl/reservatório de PBS + 0,05 % de TWEEN-20 + 0,1 % de TRITON X-100.

Incubar a 37° C por 10 minutos.

Remover sacudindo na pia.

Adicionar 300 µl/reservatório de Superblock em PBS.

Incubar a 37° C por 1 hora.

Remover sacudindo na pia.

Lavar 3x com 300 µl/reservatório de PBS, agitar 5 minutos cada lavagem. Remover sacudindo na pia.

Durante a última lavagem, fazer uma diluição 1:100 de anticorpo monoclonal NS5a (Mab) em Superblock + 0,02 % de TWEEN-20.

Depois da última lavagem, adicionar 50 µl/reservatório de Mab diluído.

Incubar a 37° C por 1 hora.

Remover sacudindo na pia.

Lavar 3X com 300 µl/reservatório de PBS + 0,02 % de TWEEN-20, agitar 5 minutos cada lavagem.

Remover sacudindo na pia.

Durante a última lavagem, fabricar uma diluição 1:500 de Mab HRP anticamundongo de cabra em Superblock + 0,02 % de TWEEN-20.

Depois da última lavagem, adicionar 50 µl/reservatório de Mab diluído.

Incubar a 37° C por 1 hora.

Remover sacudindo na pia.

Lavar 5X com 300 µl/reservatório de PBS + 0,02 % de TWEEN-20, agitar 5 minutos cada lavagem. Remover sacudindo na pia.

Lavar 3X com 300 µl/reservatório de PBS, agitar 5 minutos cada lavagem. Remover sacudindo na pia.

Depois da última lavagem, adicionar 130 µl/reservatório de substrato TMB na temperatura ambiente.

Incubar até o desenvolvimento de cor azul.

Adicionar 130 µl/reservatório de HCl 1 N para interromper a reação (a cor vira de azul para amarelo). Ler as placas com filtro de densidade

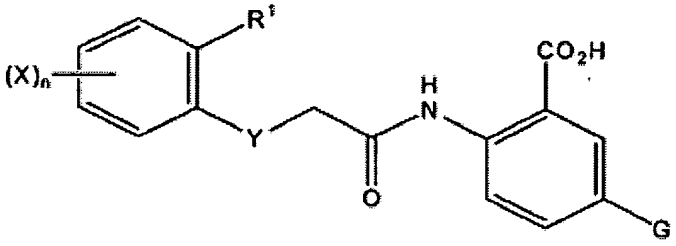
Ótica (O.D.) de 450.

ANÁLISE DE RESULTADOS: IC_{50} (μM); IC_{50} (μg/ml); % de Inibição

COMPOSTOS de REFERÊNCIA: Interferon-a_2; 4-30 U/ml IC50

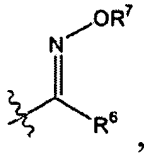
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I):



(I)

em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste de -C(O)R^6 e ,

em que R^6 e R^7 são independentemente selecionado de H, alquila C_1-C_{12}, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

G é selecionado de H ou hidroxila;

Y é O, NH ou S;

X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila C_1-C_{12}, cicloalquila C_3-C_{12}, perfluoroalquila C_1-C_{12}, alcóxi C_1-C_{12}, alquila C_1-C_{12} tio, amino, alquila C_1.C_6 amino, dialquila C_2-C_{12} amino e CN; e

n é 0, 1, 2 ou 3;

ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^6 e R^7 são independentemente selecionados de H, alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, perfluoroalquila C_1-C_6,

alcóxi C_1-C_6, alquila C_1-C_6 tio, amino, alquila C_1-C_6 amino, dialquila C_2-C_{12} amino e CN; e

os substituintes opcionais são selecionados do grupo que consiste de alquila C_1-C_6, halogênio, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, nitro, amino, hidróxi, ciano, alquila C_1-C_6 amino, dialquila C_2-C_{12} amino, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alcoxialquila C_2-C_{12}, alcoxialcóxi C_2-C_{12}, oxo, alquila C_1-C_6 tio, mercapto, haloalquila C_1-C_6 tio, arila C_6-C_{12}, arilóxi C_6-C_{12}, arila C_6-C_{12} tio, heteroarila C_2-C_9, heteroarilóxi C_2-C_9, heteroarila C_2-C_9 tio, acila C_2-C_7, -CO_2 -alquila C_1-C_6, -SO_3H, - SO_2NH_2, -SO_2NH-alquila C_1-C_6, - SO_2NH- (alquila C_1-C_6)$_2$, -CO_2H, -CO_2NH_2, - CO_2NH-alquila C_1-C_6 e -CO_2N-(alquila C_1-C_6)$_2$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

Y é O ou NH; e

X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila C_1-C_4, alcóxi C_1-C_4 e haloalquila C_1-C_4.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que n é 0, 1 ou 2 e G é H.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que;

R^6 é alquila C_1-C_4;

R^7 é alquila C_1-C_4, quando presente; e

Y é NH.

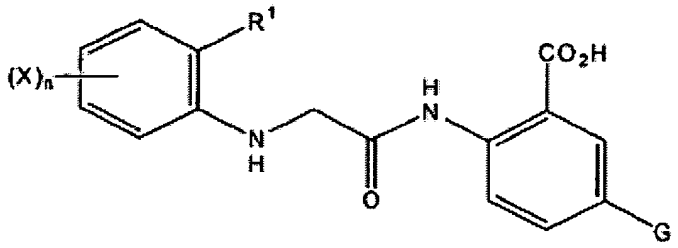
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que n é 2 e X é halo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^6 é CH_3 e, quando presente, R^7 é CH_3.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que X é selecionado de Cl e F.

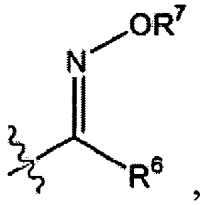
9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que um X é Cl e o outro X é F.

10. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (II):



(II)

em que:

R^1 é selecionado de $-C(O)R^6$ e ,

em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquila de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 8 átomos de carbono e CN; e

G é selecionado de H ou hidroxila;

ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12} ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que G é H.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto é:

Ácido 2-{[N-6-acetil-1,3-benzodioxol-5-il)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-({[N-[2-acetil-4-cloro-5-(metiltio)fenil]glicil}amino) benzóico;

Ácido 2-({[N-[2-acetil-4-cloro-5-(dimetilamino)fenil]glicil} amino)-benzóico;

Ácido 2-({[N-[2-acetil-4-cloro-5-(metilamino)fenil]glicil} amino) benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-(fluorofenil)-N-metilglicil]amino} benzóico; e

Ácido 2-({[N-[2-acetil-4-cloro-5-(metilsulfinil)fenil]glicil} amino) benzóico.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que X é selecionado do grupo H, halo, alquila C_1-C_4, perfluoroalquila C_1-C_4 e alcóxi C_1-C_4.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são alquila C_1-C_4.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o composto é:

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-etoxifenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-metoxifenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-fluoro-5-metilfenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetilfenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(5-cloro-4-metil-2-propionilfenil)glicil]amino}

benzóico;

Ácido 2-[2-(4,5-dimetil-2-propionil-fenilamino)-acetilamino]-benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-metilfenil)glicil]amino} benzóico; e

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5-dimetilfenil)glicil]amino}benzóico.

17. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que X é halo, se presente.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que n é 0, 1 ou 2.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o composto é:

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-bromo-5-clorofenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(5-cloro-4-fluoro-2-propionilfenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5-difluorofenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-fluorofenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4,5-diclorofenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(4-cloro-2-propionilfenil)glicil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-cloro-5-metilfenil)glicil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-clorofenil)glicil]amino}benzóico; e

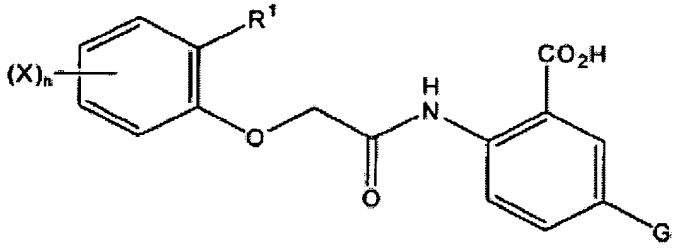
Ácido 2-{[N-(2-acetil-4-bromofenil)glicil]amino}benzóico.

20. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido 2-{[N-(2-acetil-5-cloro-4-

fluorofenil)glicil]amino}benzóico.

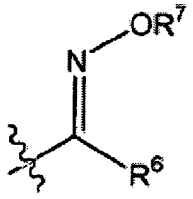
21. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido 2-(2-([5-cloro-4- fluoro-2-(1-metoxiimino-etil)-fenilamino]acetilamino}benzóico.

22. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (III):



(III)

em que:

R^1 é selecionado de $-C(O)R^6$ e 

em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{12}, heterocicloalquila C_1-C_{11}, heteroarila C_2-C_9 ou arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquila de 3 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquila C de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono e CN; e

G é selecionado de H ou hidroxila;

ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de alquila C_1-

C_6, cicloalquila C_3-C_{12} e arila C_6-C_{12}, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que G é H.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o composto é ácido 2-{[(2-acetil-5- metilfenóxi)acetil] amino}benzóico.

26. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila C_1-C_4, perfluoroalquila C_1-C_4 e alcóxi C_1-C_4.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são alquila C_1-C_4.

28. Composto de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o composto é:

Ácido 2-{[(2-acetil-5-etilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(4,5-dimetil-2-pentanoilfenoxiacetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-butiril-4,5-dimetilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(4,5-dimetil-2-propionilfenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-({[4,5-dimetil-2-(trifluoroacetil)fenóxi]acetil}amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetoxifenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-metilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-etilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-metilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-metoxifenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-benzoil-4-metilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetilfenóxi)acetil]amino}-5-hidroxibenzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4,5-dimetilfenóxi)acetil]amino}benzóico; e

Ácido 2-{[(2-isobutiril-4,5-dimetilfenóxi)acetil]amino} benzóico.

29. Composto de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que n é 1, 2 ou 3 e pelo menos um X é halo.

30. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que n é 1 ou 2.

31. Composto de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o composto é:

Ácido 2-{[(2-acetil-4-cloro-5-fluorofenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-cloro-4-fluorofenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-fluoro-5-metilfenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4,5-difluorofenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(4-cloro-2-propionilfenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-cloro-5-metilfenóxi)acetil]amino} benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-fluorofenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-5-clorofenóxi)acetil]amino}benzóico;

Ácido 2-{[(2-acetil-4-fluorofenóxi)acetil]amino}benzóico; e

Ácido 2-{[(2-acetil-4-clorofenóxi)acetil]amino}benzóico.

32. Método para inibir a replicação de um vírus de Hepatite C, caracterizado pelo fato de que compreende contatar um vírus de Hepatite C

com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto como definido em uma das reivindicações 1, 10 ou 22.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que ainda compreende contatar o vírus de Hepatite C com pelo menos um agente biologicamente ativo selecionado do grupo que consiste de interferon, um interferon peguilado, ribavirina, inibidores de protease, inibidores de polimerase, compostos de RNA interferente pequenos, compostos de anti-sentido, análogos de nucleotídeo, análogos de nucleosídeo, imunoglobulinas, imunomoduladores, hepatoprotetores, agentes antiinflamatórios, antibióticos, compostos antivirais e anti-infecciosos.

34. Método para tratar ou prevenir uma infecção viral de Hepatite C em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende suprir o mamífero com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto como definido em uma das reivindicações 1, 10 ou 22.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que ainda compreende suprir o mamífero com pelo menos um agente biologicamente ativo selecionado do grupo que consiste de interferon, um interferon peguilado, ribavirina, inibidores de protease, inibidores de polimerase, compostos de RNA interferente pequenos, compostos de anti-sentido, análogos de nucleotídeo, análogos de nucleosídeo, imunoglobulinas, imunomoduladores, hepatoprotetores, agentes antiinflamatórios, antibióticos, compostos antivirais e anti-infecciosos.

36. Método para inibir RNA polimerase dependente do RNA de Hepatite C NS5B, caracterizado pelo fato de que compreende contatar uma célula com uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 para diminuir ou prevenir a função de NS5B.

37. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em uma das reivindicações 1, 10 ou 22 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

38. Método para tratar ou prevenir uma infecção viral de Hepatite C em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende suprir o mamífero com uma quantidade eficaz de pelo menos uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 37.

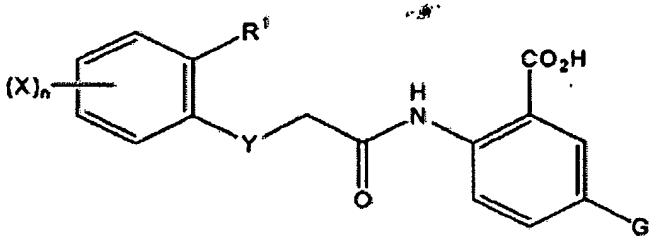
39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que ainda compreende suprir o mamífero com uma quantidade eficaz de pelo menos um agente biologicamente ativo selecionado do grupo que consiste de interferon, um interferon peguilado, ribavirina, inibidores de protease, inibidores de polimerase, compostos de RNA interferente pequenos, compostos de anti-sentido, análogos de nucleotídeo, análogos de nucleosídeo, imunoglobulinas, imunomoduladores, hepatoprotetores, agentes antiinflamatórios, antibióticos, compostos antivirais e anti-infecciosos.

PI0619132-0

RESUMO

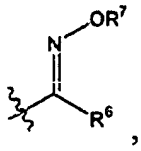
"COMPOSTO, MÉTODOS PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS DE HEPATITE C, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO VIRAL DE HEPATITE C EM UM MAMÍFERO E PARA INIBIR RNA POLIMERASE DEPENDENTE DO RNA DE HEPATITE C, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

A presente invenção está direcionada aos compostos da fórmula (I):



(I)

em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste de -C(O)R^6 e , em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de H, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila ou arila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, G é selecionado de H ou hidroxila, Y é O, NH ou S, X é selecionado do grupo que consiste de H, halo, alquila, cicloalquila, perfluoroalquila, alcóxi, alquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino e CN e n é 0, 1, 2 ou 3, ou uma pró-droga, um sal farmaceuticamente aceitável ou um metabólito farmaceuticamente ativo deste. Esta invenção também está direcionada à composições contendo os compostos da invenção e métodos de usar tanto os compostos da invenção quanto as composições deste para tratar ou prevenir a infecção pelo vírus de Hepatite C ou para inibir a replicação de um vírus de Hepatite C.