

(11) Número de Publicação: **PT 2155758 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 519/00 (2011.01) **A61K 31/519** (2011.01)
A61P 35/00 (2011.01) **A61P 31/12** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.05.08	(73) Titular(es): BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC. 4505 EMPEROR BOULEVARD, SUITE 200 DURHAM, NC 27703 US
(30) Prioridade(s): 2007.05.10 US 917210 P 2007.05.25 US 940125 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.02.24	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.22 217/2012	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE TETRAHIDROFURO[3,4-D]DIOXOLANO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS E DO CANCRO**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS COM A FÓRMULA (I), TAL COMO DESCRITA NESTE DOCUMENTO, OU OS SEUS SAIS ACEITÁVEIS DO PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO, BEM COMO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTENHAM OS COMPOSTOS, E MÉTODOS SINTÉTICOS E INTERMEDIÁRIOS QUE SEJAM ÚTEIS PARA PREPARAR OS COMPOSTOS. OS COMPOSTOS COM A FÓRMULA (I) SÃO ÚTEIS A TÍTULO DE AGENTES ANTIVIRAIS E CONTRA O CANCRO.

RESUMO

**"COMPOSTOS DE TETRAHIDROFURO[3,4-*d*]DIOXOLANO PARA
UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS E DO
CANCRO"**

A invenção proporciona compostos com a fórmula (**I**), tal como descrita neste documento, ou os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, bem como composições farmacêuticas que contenham os compostos, e métodos sintéticos e intermediários que sejam úteis para preparar os compostos. Os compostos com a fórmula (**I**) são úteis a título de agentes antivirais e contra o cancro.

DESCRIÇÃO

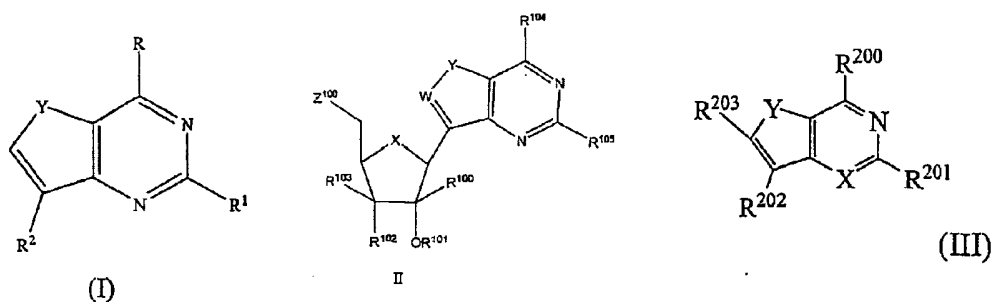
"COMPOSTOS DE TETRAHIDROFURO[3,4-*d*]DIOXOLANO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS E DO CANCRO"

Estado da Técnica

As doenças virais são uma das principais causas de morte e de prejuízos económicos no mundo.

A família de vírus *Flaviviridae* é constituída por três géneros: os flavivírus (incluindo os vírus do dengue, do Nilo Oeste, e da febre amarela), os hepacivírus (HCV), e os pestivírus (incluindo o vírus da diarreia viral bovina, BVDV). Os estados de doença provocados pelos membros desta família incluem a febre-amarela, o dengue, a encefalite Japonesa, a encefalite de St. Louis, a Hepatite B e a C, a doença do Nilo Oeste, e a SIDA. Hoje em dia, as infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV) são em conjunto responsáveis pelo maior número de mortes relacionadas com infecções virais no mundo. Embora existam alguns fármacos que são úteis para tratar o HIV, há muito poucos fármacos úteis para tratar o HBV, e não há fármacos utilizados em geral para tratar o HCV.

O WO 2006/050.161 descreve compostos com as fórmulas I, II, e III tal como se descrevem naquele documento, bem como composições farmacêuticas incluindo esses compostos, e métodos sintéticos e intermediários que são úteis para preparar os compostos. Os compostos com as fórmulas I, II, e III são úteis a título de agentes antivirais e/ou de agentes contra o cancro.



A ribavirina (1- β -D-ribofuranosil-1- β ,2,4-triazole-3-carboxamida) é um nucleósido antiviral, não indutor de interferão, com um largo espectro. A ribavirina é estruturalmente semelhante à guanosina, e tem actividade *in vitro* contra diversos vírus de ADN e de ARN, incluindo os *Flaviviridae* (Davis, Gastroenterology **118**: S104-S114, 2000). A ribavirina diminui os teores de aminotransferase no soro aos valores normais em 40 % dos pacientes, mas não diminui os teores séricos do ARN de HCV (Davis, Gastroenterology **118**: S104-S114, 2000). Assim, a ribavirina por si só não é eficaz na diminuição dos teores em ARN viral. Adicionalmente, a ribavirina apresenta uma toxicidade significativa e sabe-se que induz anemia.

Os interferões (IFN) são compostos que têm estado comercialmente disponíveis para o tratamento da hepatite crónica desde há quase uma década. Os IFN são glicoproteínas produzidas por células imunes em reacção a uma infecção viral. Os IFN inibem a replicação viral de muitos vírus, incluindo o HCV. Quando são utilizados como único tratamento para a infecção com hepatite C, os IFN suprimem o ARN de HCV até teores indetectáveis. Além disto, o IFN normaliza os teores em aminotransferase no soro. Infelizmente, os efeitos do IFN são temporários e apenas ocorre uma reacção durável em 8 % a 9 % dos pacientes cronicamente infectados pelo HCV (Davis, Gastroenterology **118**: S104-S114, 2000).

O HCV é um vírus com ARN ss de cadeia positiva, com uma ARN-polimerase dependente de ARN (RdRp) bem caracterizada e uma progressão da doença também bem caracterizada. O HCV já infectou, estima-se, 170 milhões de pessoas em todo o mundo, levando a uma crise importante a saúde em resultado desta doença. De facto, durante os próximos anos, o número de mortes relacionadas com doenças do fígado relacionadas com HCV e carcinoma hepatocelular pode ultrapassar as provocadas pela SIDA. O Egipto é o país mais fortemente atingido no mundo, no qual se estima que 23 % da população é portadora do vírus; enquanto nos EUA a prevalência de infecções crónicas foi recentemente determinada como sendo de cerca de 1,87 % (2,7 milhões de pessoas). As infecções pelo HCV tornam-se crónicas em cerca

de 50 % dos casos. Destes, cerca de 20 % desenvolvem cirrose hepática que pode levar a uma falha hepática, incluindo carcinoma hepatocelular.

Na região NS5B do HCV, 65 KDa codificam para a RdRp que se pensa ser responsável pela replicação do genoma viral. A RdRp funciona como uma subunidade catalítica da replicase viral necessária para a replicação de todos os vírus de cadeia positiva. A proteína NS5B já foi bem caracterizada, mostrou-se que possui o motivo conservado GDD da RdRp e foram descritos sistemas de ensaio *in vitro*. Por estudos de localização celular foi revelado que a NS5B está associada à membrana no retículo endoplasmático tal como a NS5A, o que sugere que estas duas proteínas podem permanecer associadas uma com a outra, depois de um processamento proteolítico. Há dados adicionais que sugerem que a NS3, a NS4A e NS5B interagem entre si para formar um complexo que funciona como parte integrante da maquinaria de replicação do HCV.

A estrutura cristalina por raios-X do apoenzima da NS5B foi determinada em três publicações muito recentes, descrevendo a forma muito singular desta molécula. Esta forma única para uma polimerase, parecendo uma esfera muito achatada, é atribuída a interações extensivas entre os subdomínios dos dedos e do polegar, de um modo tal que o local activo fica completamente rodeado, formando uma cavidade com 15 Å de comprimento e de largura, e uma profundidade de 20 Å. Por estudos de modelação mostrou-se

que o apoenzima da NS5B consegue acomodar o iniciador da matriz sem grande movimento dos subdomínios, o que sugere que a estrutura é mantida durante a reacção de polimerização. Os polipéptidos das RdRp provenientes de diversos membros da família viral dos *Flaviviridae* bem como de outras famílias demonstraram serem conservados (J.A. Bruenn, Nucleic Acids Research, **19**(2), pág. 217, 1991).

Hoje em dia não existem agentes terapêuticos seguros e eficazes no mercado que tenham como alvo a HCV polimerase. Existe hoje em dia uma necessidade de agentes e de métodos terapêuticos que sejam úteis para tratar infecções virais, tais como as dos HCV, HIV, e HBV.

Além disto, existe também hoje em dia uma necessidade de agentes e métodos terapêuticos que sejam úteis para tratar o cancro. Ainda que tenham ocorrido progressos significativos no tratamento do cancro, ele ainda é uma das principais ameaças para a saúde. Foi afirmado que o cancro é a causa da morte de até um em cada quatro Americanos. Apesar dos progressos nos tratamentos do cancro e de outras doenças, ainda existe uma necessidade de novos fármacos que sejam eficazes para tratar o cancro.

Descrição Resumida de Algumas Concretizações da Invenção

A invenção presente proporciona compostos que são inibidores de polimerases de ARN e de ADN viral (por

exemplo as polimerases da hepatite B, da hepatite C, do vírus da imunodeficiência humana, da Poliomielite, dos vírus Coxsackie A e B, dos vírus Rhino, Echo, da varíola, do Ébola, e do vírus do Nilo Oeste), e que são úteis para tratar o HCV, bem como outras infecções virais (por exemplo *infecções flavivirais*), e o cancro.

Portanto, a invenção proporciona novos compostos com a fórmula I tal como se descrevem adiante neste documento, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica incluindo um composto com a fórmula I, ou com um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, e um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico. A composição pode opcionalmente conter um ou mais agentes adicionais, antivirais e/ou contra o cancro.

Em algumas concretizações, o um ou mais agentes antivirais são seleccionados de entre ribavirina, levovirina, viramidina, timosina alfa-1, um inibidor das proteases de serina, um inibidor da inosina monofosfatodesidrogenase, interferão α , e interferão α pegilado (peginterferão α).

Em determinadas concretizações, o um ou mais agentes contra o cancro são seleccionados de entre agentes

alquilantes, antimetabolitos, produtos naturais, e agentes hormonais.

Em algumas concretizações, a composição também inclui um ou mais inibidores de HCV polimerase.

Em algumas concretizações, a composição também inclui um ou mais inibidores de protease.

Em algumas concretizações, a composição também inclui um ou mais ribavirina.

Em algumas concretizações, a composição também inclui um ou mais interferão α ou interferão α pegilado (peginterferão α).

O documento presente também descreve um método para tratar uma infecção viral num animal, que inclui administrar-se ao animal uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A invenção também proporciona um método para inibir uma polimerase de ARN ou de ADN viral que inclua levar-se a polimerase (*in vitro*) a um contacto com uma quantidade eficaz como inibidor, de um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

O documento presente também descreve um método para tratar o cancro num animal, que inclui administrar-se ao animal uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A invenção também proporciona um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para utilização em terapia medicinal (por exemplo para utilização no tratamento de uma infecção viral ou para utilização no tratamento do cancro).

A invenção também proporciona um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para preparar um medicamento útil para tratar uma infecção viral num animal (por exemplo um ser humano).

A invenção também proporciona a utilização de um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para preparar um medicamento útil para tratar o cancro num animal (por exemplo um ser humano).

A invenção também proporciona a utilização de um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para utilização em terapia.

A invenção também proporciona a utilização de um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do

ponto de vista farmacêutico, para tratar uma infecção viral num animal (por exemplo um ser humano).

A invenção também proporciona a utilização de um composto com a fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para utilização no tratamento do cancro num animal (por exemplo um ser humano).

O documento presente também descreve um método para tratar uma infecção viral num animal, que inclui administrar-se ao animal uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou de uma composição da invenção.

Em determinadas concretizações, a infecção viral é seleccionada de entre o conjunto constituído por: hepatite B, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana, Poliomielite, vírus Cocksackie A e B, Rhino, Echo, varíola, Ébola, e de Nilo Oeste.

Em determinadas concretizações, a infecção viral é com HCV.

Em determinadas concretizações, o método também inclui administrar-se ao animal um ou mais inibidores de HCV polimerase adicionais.

Em determinadas concretizações, o método também inclui administrar-se ao animal um ou mais inibidores de protease.

Em determinadas concretizações, o método também inclui administrar-se ribavirina ao animal.

Em determinadas concretizações, o método também inclui administrar-se interferão α ou interferão α pegilado (peginterferão α) ao animal.

O documento presente também descreve um método para tratar o cancro num animal, que inclui administrar-se ao animal uma quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico de um composto da invenção, ou uma composição da invenção.

Em determinadas concretizações, administra-se um ou mais agentes adicionais contra o cancro.

Em determinadas concretizações, o animal é um ser humano.

Em determinadas concretizações, a polimerase viral é uma RdRp.

A invenção também proporciona novos intermediários sintéticos bem como métodos sintéticos que são descritos neste documento como sendo úteis para preparar compostos com a fórmula I. Alguns compostos com a fórmula I podem ser úteis a título de intermediários

sintéticos para se prepararem outros compostos com a fórmula I.

Descrição Pormenorizada

Definições

O termo "sal aceitável do ponto de vista farmacêutico", tal como se utiliza neste documento, refere-se a um composto da descrição presente, derivado de bases ou de ácidos, orgânicos ou inorgânicos, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Incluem-se nos exemplos dos ácidos adequados, sem que eles se limitem a estes, os ácidos clorídrico, bromídrico sulfúrico nítrico perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicíclico, succínico, p-toluenossulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfónico, fórmico, benzóico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, trifluoroacético e benzenossulfónico. Entre os sais derivados de bases adequadas incluem-se, sem que eles se limitem a estes, os de álcalis, tais como sódio e amoníaco.

Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento", tal como se utilizam neste documento, incluem administrar-se um composto antes do início da manifestação dos sintomas clínicos de um estado de doença, de modo a evitar todos os sintomas, bem como administrar-se um composto depois da manifestação dos sintomas clínicos de uma doença ou estado, de modo a diminuir ou eliminar qualquer um dos sintomas,

aspectos ou características dessa doença ou estado. Este tratamento não tem que ser absoluto para que seja útil.

O termo "animal", tal como se utiliza neste documento, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, tais como, mas sem que se limitem a, murganhos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, bovinos, ovinos, equinos, e primatas. Numa concretização específica da invenção o animal é um ser humano.

O termo "quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico", quando se refere ao tratamento de um estado ou de uma doença, refere-se a uma quantidade de um composto, quer por si só, quer contido numa composição farmacêutica, que seja capaz de proporcionar um efeito positivo detectável em relação a um qualquer sintoma, aspecto, ou característica de um estado ou doença, quando administrado numa dose única ou em diversas doses. Este efeito não necessita ser absoluto para ser benéfico.

O termo "alquilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos alquilo contendo entre 1 e 6 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo e outros semelhantes. Numa concretização específica, os grupos alquilo contêm 1-4 átomos de carbono e são referidos como alquilo inferior.

O termo "alquilo substituído", tal como se utiliza neste documento refere-se a um grupo alquilo contendo entre 1 e 3 substituintes, sendo os referidos substituintes seleccionados de entre o conjunto constituído por alcóxido, alcóxido substituído, acilo, acilo substituído, acilamino, acilóxido, oxiacilo, amino, amino substituído, aminoacilo, arilo, arilo substituído, arilóxido, arilóxido substituído, ciano, halogénio, hidroxilo, nitro, N_3 , carboxilo, ésteres carboxílicos, tiol, tioalquilo, tioalilo substituído, tioarilo, tioarilo substituído, tioheteroarilo, tioheteroarilo substituído, tiocicloalquilo, tiocicloalquilo substituído, tioheterocíclico, tioheterocíclico substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído.

Os termos "alcenilo" ou "alceno", tal como se utiliza, neste documento, referem-se a um grupo alcenilo contendo entre 2 e 10 átomos de carbono com pelo menos um local de insaturação alcénica. Tais grupos podem ser exemplificados por vinilo (eten-1-ilo), alilo, but-3-en-1-ilo, e outros semelhantes.

O termo "alcenilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos alcenilo contendo entre 1 e 3 substituintes, sendo os referidos substituintes seleccionados de entre os descritos acima para um alquilo substituído.

O termo "alcinilo" ou "alcino", tal como se utiliza neste documento, refere-se a um grupo alquilo contendo entre 2-10 átomos de carbono e pelo menos 1 local de insaturação alcínica. Podem exemplificar-se estes grupos por, mas não se limitando a, etin-1-ilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, 1-metilprop-2-in-1-ilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, butin-3-ilo, e outros semelhantes.

O termo "alcinilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos alcinilo possuindo entre 1 e 3 substituintes, sendo os referidos substituintes seleccionados de entre os descritos para um alquilo substituído.

O termo "alcoxilo" refere-se ao grupo alquil-O-.

O termo "alcoxilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo alquil-O-substituído.

O termo "acilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se aos grupos alquil-C(O)-, alcenil-C(O)-, alcinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)-, e heterocíclicil-C(O).

O termo "acilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se aos grupos alquil-C(O)-substituído, alcenil-C(O)-substituído, alcinil-C(O)-

substituído, cicloalquil-C(O)- substituído, aril-C(O)- substituído, heteroaril-C(O)- substituído, e heterocíclicil-C(O)- substituído.

O termo "acilamino", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo $-C(O)NZ_1Z_2$, no qual Z_1 e Z_2 sejam independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo e alcinilo substituído, e os substituintes descritos acima nas definições de alquilo substituído.

O termo "aciloxilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se aos grupos alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- substituído, alcenil-C(O)O-, alcenil-C(O)O- substituído, alcinil-C(O)O-, alcinil-C(O)O- substituído, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- substituído, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- substituído, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- substituído, heterocíclicil-C(O)O-, e heterocíclicil-C(O)O- substituído.

O termo "oxiacilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se aos grupos alquil-OC(O)-, alquil-OC(O)- substituído, alcenil-OC(O)-, alcenil-OC(O)- substituído, alcinil-OC(O)-, alcinil-OC(O)- substituído, aril-OC(O)-, aril-OC(O)- substituído, cicloalquil-OC(O)-, cicloalquil-OC(O)- substituído, heteroaril-OC(O)-, heteroaril-OC(O)- substituído, heterocíclicil-OC(O)-, e heterocíclicil-OC(O)- substituído.

O termo "amino", tal como se utiliza neste documento, refere o grupo -NH_2 .

O termo "amino substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo $\text{-N Z}_1\text{Z}_2$, no qual Z_1 e Z_2 sejam tal como se definiram acima na definição de acilamino, excepto que Z_1 e Z_2 não possam ser ambos hidrogénio.

O termo "aminoacilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se aos grupos $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ alquilo, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ alquilo substituído, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ cicloalquilo, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ cicloalquilo substituído, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ alcenilo, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ alcenilo substituído, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ alcinilo, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ alcinilo substituído, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ arilo, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ arilo substituído, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ heteroarilo, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ heteroarilo substituído, $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ heterociclilo, e $\text{-NZ}_3\text{C(O)}$ heterociclilo substituído, em que Z_3 seja hidrogénio ou alquilo.

O termo "arilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se a um grupo cíclico aromático monovalente com entre 6 e 14 átomos de carbono num único anel (por exemplo, fenilo) ou em diversos anéis condensados (por exemplo, naftilo ou antrilo), anéis condensados estes que podem ser ou não aromáticos. Incluem-se nos exemplos de arilo, sem que eles se limitem a estes, fenilo e naftilo.

O termo "arilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos arilo que sejam substituídos com entre 1 e 3 substituintes seleccionados de entre alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo e alcinilo substituído, bem como dos substituintes descritos acima na definição de alquilo substituído.

O termo "ariloxilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo aril-O- que inclui, a título de exemplo mas não limitativo, fenoxilo, naftoxilo, e outros semelhantes.

O termo "ariloxilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos aril-O-substituídos.

O termo "carboxilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se a -COOH ou aos seus sais.

O termo "ésteres carboxílicos", tal como se utiliza neste documento, refere-se aos grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo substituído, -C(O)O-arilo, e -C(O)O-arilo substituído.

O termo "cicloalquilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se a um sistema anelar hidrocarboneto cíclico, saturado ou insaturado, tal como os que contêm 1 e 3 anéis e 3 a 7 carbonos por anel. Incluem-se nos grupos

exemplificativos, sem que eles se limitem a estes, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, e adamantilo.

O termo "cicloalquilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se a um cicloalquilo contendo entre 1 e 5 substituintes seleccionados de entre o conjunto constituído por oxo (=O), tioxo (=S), alquilo, alquilo substituído, com os substituintes descritos na definição de alquilo substituído.

O termo "cicloalcoxilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos -O-cicloalquilo.

O termo "cicloalcoxilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos -O-cicloalcoxilo substituído.

O termo "formilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se a HC(O)- .

O termo "halogéneo", tal como se utiliza neste documento, refere-se a fluoro, cloro, bromo e iodo.

O termo "heteroarilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se a um grupo aromático com 1 a 10 átomos de carbono e com 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre o conjunto constituído por oxigénio, azoto, enxofre, no anel. Os heteroátomos enxofre e azoto também podem estar

presentes nas suas formas oxidadas. Estes grupos heteroarilo podem conter um único anel (por exemplo, piridilo ou furilo) ou diversos anéis condensados (por exemplo, indolizínilo ou benzo-tienilo), em que os anéis condensados podem ser ou não ser aromáticos e/ou podem conter ou não conter um heteroátomo. Incluem-se nos exemplos de grupos heteroarilo, sem que eles se limitem a estes, piridilo, pirrolilo, tienilo, indolilo, tiofenilo, e furilo.

O termo "heteroarilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos heteroarilo que sejam substituídos com entre 1 e 3 substituintes seleccionados de entre o mesmo conjunto de substituintes definido para arilo substituído.

O termo "heteroariloxilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -O-heteroarilo.

O termo "heteroariloxilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -O-heteroarilo substituído.

O termo "heterociclo" ou "heterociclilo" ou "heterocicloalquilo" refere-se a um grupo saturado ou insaturado (mas não heteroarilo) com um único anel ou com diversos anéis condensados, com entre 1 e 10 átomos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos seleccionados de entre o conjunto constituído por azoto, oxigénio, enxofre, a título

de átomos anelares, podendo em sistemas com anéis fundidos, um ou mais destes anéis ser cicloalquilo, arilo ou heteroarilo desde que o ponto de ligação seja através do anel heterocíclico. Os heteroátomos enxofre e azoto também podem estar presentes sob as suas formas oxidadas.

O termo "heterociclo substituído" ou "heterociclilo substituído" ou "heterocicloalquilo substituído", refere-se a grupos heterociclo que sejam substituídos com entre 1 e 3 dos mesmos substituintes que se definiram para arilo substituído.

Incluem-se nos exemplos de heterociclos e heteroarilos, sem que eles se limitem a estes, azetidina, pirrole, imidazole, pirazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindole, indole, dihidroindole, indazole, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazole, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazole, fenazina, isoxazole, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2, 3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5, 6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazole, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (também referido como tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranilo, e outros semelhantes.

O termo "heterocicliloxilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -O-heterociclilo.

O termo "heterocicliloxilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -O-heterociclilo substituído.

O termo "fosfato", tal como se utiliza neste documento, refere-se aos grupos -OP(O)(OH)_2 (monofosfato ou fosfo), $\text{-OP(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$ (difosfato ou difosfo) e $\text{-OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$ (trifosfato ou trifosfo) ou a seus sais incluindo sais parciais. Entende-se que o oxigénio inicial dos mono-, di-, e tri- fosfatos pode incluir o átomo de oxigénio de um açúcar.

O termo "ésteres fosfato", tal como se utiliza neste documento, refere-se aos grupos fosfato (mono-, di-, e tri-) descritos acima, nos quais um ou mais dos grupos hidroxilo estejam substituídos por um grupo alcóxido.

O termo "fosfonato" refere-se aos grupos $\text{-OP(O)(Z}_4\text{)(OH)}$ ou $\text{-OP(O)(Z}_4\text{)(OZ}_4\text{)}$ ou aos seus sais, incluindo sais parciais, em que os Z_4 sejam independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, ácido carboxílico, e éster carboxilato. Entende-se que o oxigénio inicial dos fosfonatos pode incluir o átomo de oxigénio de um açúcar..

O termo "tiol", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -SH.

O termo "tioalquilo" ou "alquiltioéter" ou "tioalcoxilo" refere-se ao grupo -S-alquilo.

O termo "tioalquilo substituído" ou "alquiltioéter substituído" ou "tioalcoxilo substituído" refere-se ao grupo -S-alquilo substituído.

O termo "tiocicloalquilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -S-cicloalquilo.

O termo "tiocicloalquilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -S-cicloalquilo substituído.

O termo "tioarilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -S-arilo.

O termo "tioarilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -S-arilo substituído.

O termo "tioheteroarilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -S-heteroarilo.

O termo "tioheteroarilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -S-tioheteroarilo substituído.

O termo "tioheterociclilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -S-heterociclilo.

O termo "tioheterociclilo substituído", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo -S-heterociclilo substituído.

O termo "alquilcarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo alquil-(C=O)-

O termo "alcenilcarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo alcenil-(C=O)-.

O termo "alcoxicarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo alcoxi-(C=O)-.

O termo "cicloalquilcarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo cicloalquil-(C=O)-.

O termo "cicloalcoxicarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo cicloalcoxil-(C=O)-.

O termo "arilcarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo aril-(C=O)-.

O termo "ariloxicarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo ariloxil-(C=O)-.

O termo "heteroarilcarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo heteroaril-(C=O)-.

O termo "heteroariloxicarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo heteroariloxil-(C=O)-.

O termo "alquilamino", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo alquil-NH-.

O termo "alquilcarboniloxilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo alquil-(C=O)-O-.

O termo "alquinoxicarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo alcoxil-(C=O)-.

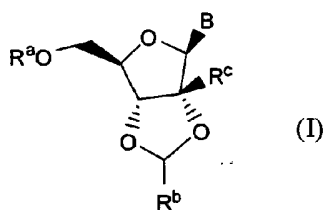
O termo "alquilaminocarbonilo", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao grupo alquil-NH-(C=O)-.

O termo "cadeia lateral de aminoácido" refere-se ao substituinte Z_7 dos α -aminoácidos com a fórmula $Z_6\text{NHCH}(Z_7)\text{COOH}$, em que Z_7 seja seleccionados de entre o conjunto constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído e arilo, e Z_6 seja hidrogénio ou forme em conjunto com Z_7 e com o azoto e os átomos de carbono a ele ligados, respectivamente um anel heterocíclico. Numa concretização, a cadeia lateral do α -aminoácido é a cadeia lateral de um dos vinte L-aminoácidos de ocorrência natural.

Os açúcares descritos neste documento podem ter a configuração L ou a configuração D.

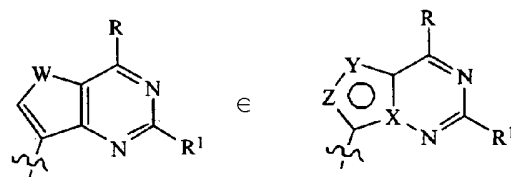
Compostos com a fórmula I

Numa concretização, a invenção proporciona um composto da invenção, que é um composto com a fórmula I:



na qual:

B seja seleccionado de entre:



W seja O, S, ou NH;

X seja N, Y seja N e Z seja CH; ou X seja N, Y seja CR²³ e Z seja CH; ou X seja C, Y seja CR²³ e Z seja O;

R seja OR₃, SR₃, NR₃R₄, NR₃NR₄R₅, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, arilo, arilo substituído, (CH₂)_n-CH(NHR₃)CO₂R₄, (CH₂)_n-S-alquilo, (CH₂)_n-S-arilo, Cl, F, Br, I, CN, COOR₃, CONR₃R₄, NHC(=NR₃)NHR₄, NR₃OR₄, NR₃NO, NHCONHR₃, NR₃N=NR₄, NR₃N=CHR₄, NR₃C(O)NR₄R₅, NR₃C(S)NR₄R₅, NR₃C(O)OR₄, CH=N-OR₃, NR₃C(=NH)NR₄R₅, NR₃C(O)NR₄NR₅R₆, O-C(O)R₃, OC(O)-OR₃, ONH-C(O)O-alquilo, ONHC(O)O-arilo, ONR₃R₄, SNR₃R₄, S-ONR₃R₄, ou SO₂NR₃R₄; e R²³ seja H, CN, NO₂, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, CH=CF₂, CH(=NR₃)OR₄, CHO, CH=CH-OCH₃, NHCONH₂, NHCSNH₂, CONR₃R₄, CSNR₃R₄, CO₂R₃, alcoxilo, NH₂, alquilamino, dialquilamino, halogéneo, (1,3-oxazol-2-ilo), (1,3-oxazol-5-ilo), (1,3-tiazol-2-ilo), (imidazol-2-ilo), (2-oxo[1,3]dihiol-4-ilo), (furan-2-ilo), (2H[1,2,3]triazol-4-ilo),

$C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NHOH$, $C(=NOH)NH_2$, acilo, acilo substituído, OR_3 , $C(=NR_3)R_4$, $CH=NNR_3R_4$, $CH=NOR_3$, $CH(OR_3)_2$, $B(OR_3)_2$, $C\equiv C-C(=O)NR_3R_4$, ou $N(=NHNH_2)NHNH_2$; ou R e R^{23} em conjunto com os átomos a que se ligam possam formar um cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, ou heteroarilo substituído;

n seja 0-5;

R^1 seja H, NR_3R_4 , Cl, F, OR_3 , SR_3 , $NHCOR_3$, $NHSO_2R_3$, $NHCONHR_3$, CN, alquilo, arilo, ONR_3R_4 , ou $NR_3C(O)OR_4$;

R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 sejam independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por H, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilo substituído, acilo, acilo substituído, SO_2 -alquilo e NO; ou R_3 e R_4 formem em conjunto com o azoto ao qual ambos se ligam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; ou R_4 e R_5 formem em conjunto com o azoto ao qual ambos se ligam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; R^a seja seleccionado de entre o conjunto constituído por

hidrogénio, alquil C₁₋₁₆-carbonilo, alcenil C₂₋₁₈-carbonilo, alquioxil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, cicloalquiloxil C₃₋₆-carbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxicarbonilo, um resíduo aminoacilo com a fórmula estrutural $-C(=O)CH(R^{11})NH-R^{12}$, um resíduo com a fórmula estrutural: $-P(=O)(OAr)-NHCH(R^{13})-C(=O)OR^{14}$, no qual os alquilcarbonilo, alquioxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, e cicloalquiloxicarbonilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcóxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, e di(alquil C₁₋₄)amino, e em que os grupos arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, e heteroariloxicarbonilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a cinco substituintes independentemente seleccionados de entre R⁹; Ar seja fenilo não substituído ou substituído com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por halogéneo, alquilo C₁₋₄, alcóxilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, ciano, nitro, amino, carboxilo, trifluorometilo, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carboniloxilo, e alquioxil C₁₋₄-carbonilo;

os R^9 sejam independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por halogéneo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , ciano, nitro, amino, fenilo, carboxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -carboniloxilo, e alquiloxil C_{1-4} -carbonilo;

R^{11} seja hidrogénio, alquilo C_{1-5} , ou fenil-alquilo C_{0-2} ;

R^{12} seja hidrogénio, alquilo C_{1-4} , acilo C_{1-4} , benzoílo, alquiloxil C_{1-4} -carbonilo, fenil-alquiloxil C_{0-2} -carbonilo, alquilamino C_{1-4} -carbonilo, fenil-alquil C_{0-2} -aminocarbonilo, alquilsulfonilo C_{1-4} , ou fenil-alquilsulfonilo C_{0-2} ;

R^{13} seja hidrogénio, alquilo C_{1-5} , fenilo ou benzilo; em que o alquilo seja não substituído ou seja substituído com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por hidroxilo, metoxilo, amino, carboxilo, carbamoílo, guanidino, mercapto, metiltio, 1H-imidazolilo, e 1H-indol-3-ilo;

e em que fenilo e benzilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por halogéneo, hidroxilo, e metoxilo;

R^{14} seja hidrogénio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, ou benzilo; em que o alquilo e o cicloalquilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxilo C_{1-4} ; e em que o fenilo e o benzilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre halogéneo, hidroxilo, ciano, alcoxilo C_{1-4} , e trifluorometilo;

R^b sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, e heteroarilo; em que o alquilo e o cicloalquilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre halogéneo, hidroxilo, carboxilo, e alcoxilo C_{1-4} ; e em que o arilo e o heteroarilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a cinco substituintes independentemente seleccionados de entre R^9 ; e

R^c seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, alquil, alcenilo, e alcinilo, em que cada alquilo, alcenilo e alcinilo seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre halo, amino, hidroxilo, e alcoxilo;

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Numa concretização específica da invenção, W seja O.

Numa concretização específica da invenção, W seja S.

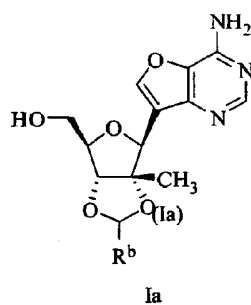
Numa concretização específica da invenção, R seja OR_3 , Cl, SR_3 , NR_3R_4 , ou $NR_3NR_4R_5$.

Numa concretização específica da invenção, R seja hidroxilo, cloro, metoxilo, mercapto, amino, metilamino, isopropilamino, propilamino, etilamino, dimetilamino, ciclopropilamino, 2-aminoetilamino, 1-(2-hidroxietil)hidrazino, hidrazino, 1-metil-hidrazino, azetidino, ou pirrolidino.

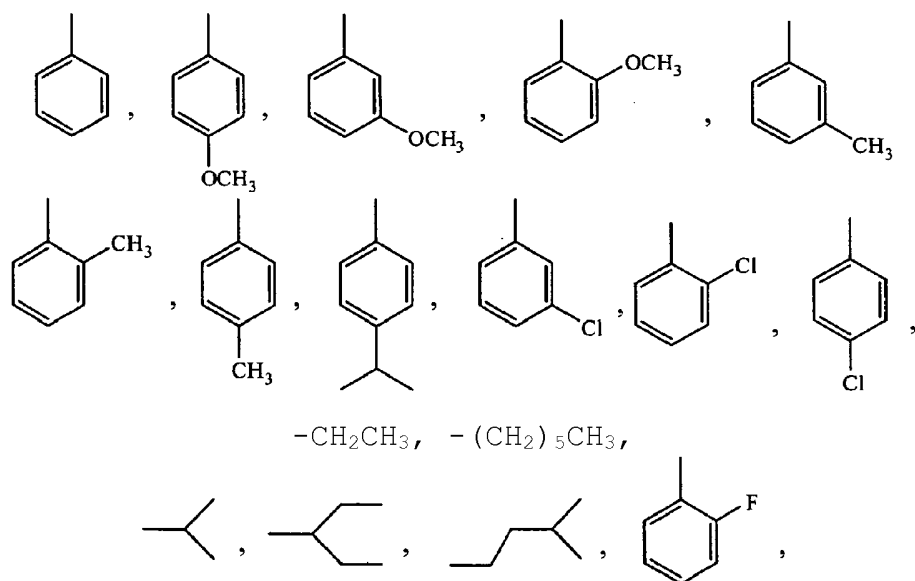
Numa concretização específica da invenção, R^1 seja H ou NR_3R_4 .

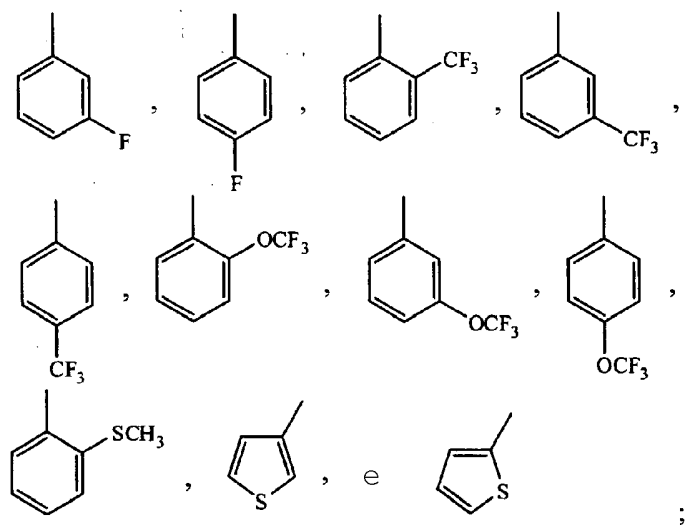
Numa concretização específica da invenção, R^{23} seja H.

Numa concretização específica, a invenção proporcione um composto com a fórmula Ia:



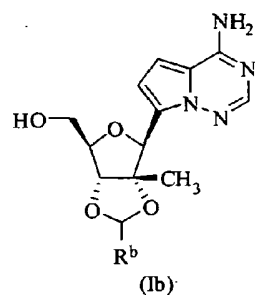
Em que R^b seja seleccionado de entre:



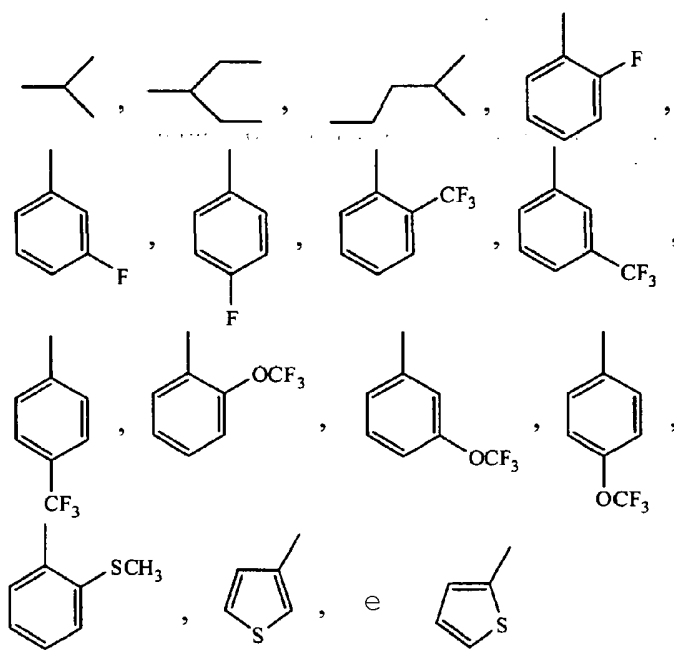
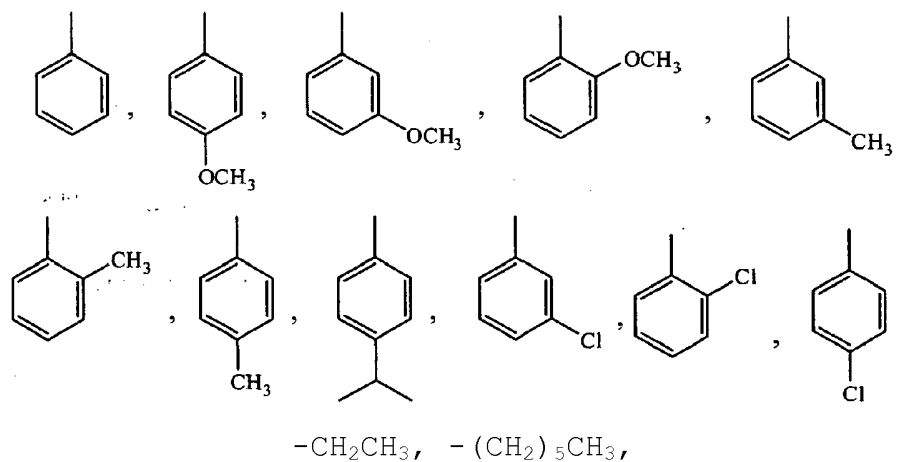


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Numa concretização específica, a invenção proporcione um composto com a fórmula Ib:

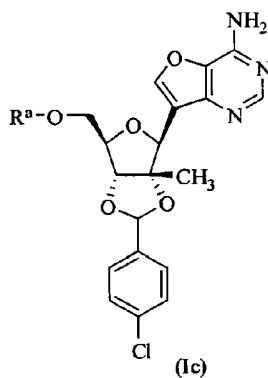


na qual R^b seja seleccionado de entre:

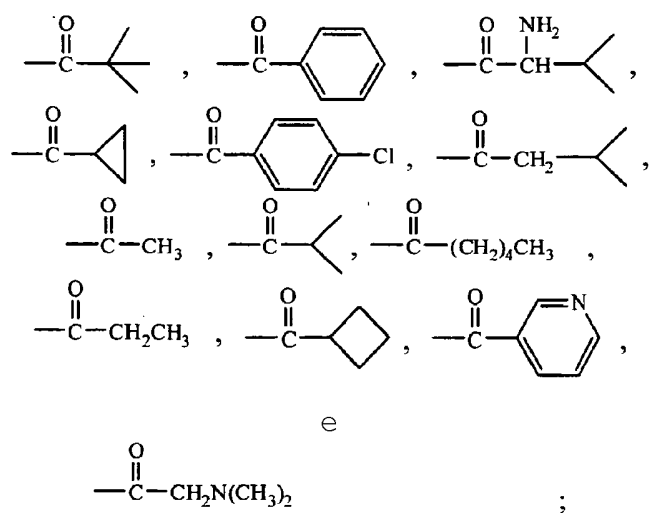


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Numa concretização específica, a invenção proporcione um composto com a fórmula (Ic):

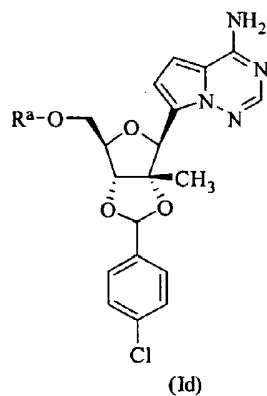


na qual R^a seja seleccionado de entre:

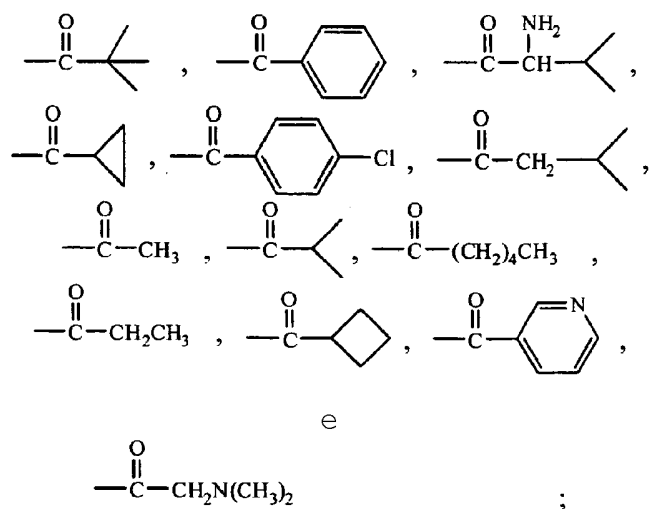


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Numa concretização específica, a invenção proporcione um composto com a fórmula (Id):



na qual R^a seja seleccionado de entre:

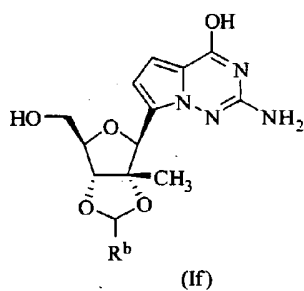


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

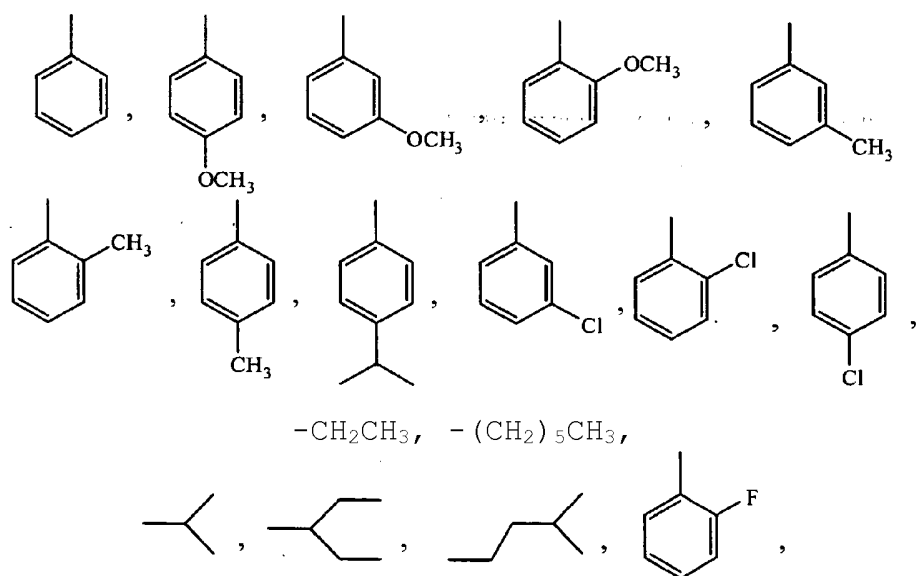
Numa concretização específica, a invenção proporcione um composto com a fórmula Ie:

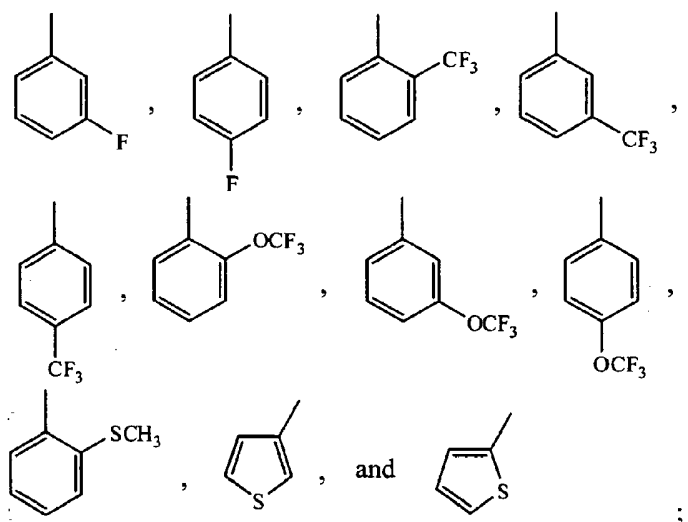
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Numa concretização específica, a invenção proporcione um composto com a fórmula If:



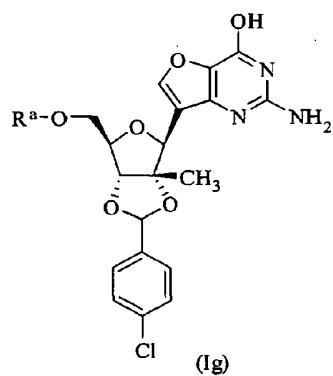
na qual R^b seja seleccionado de entre:





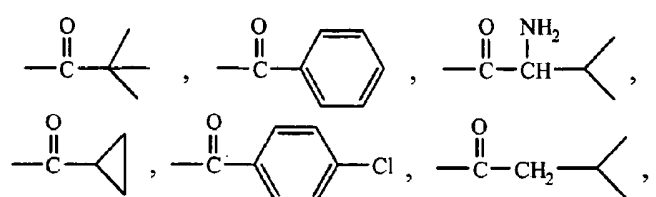
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

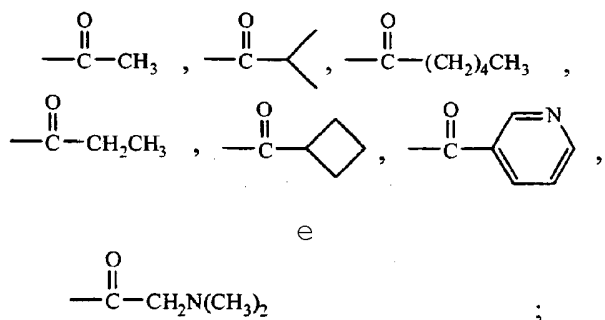
Numa concretização específica, a invenção proporcione um composto com a fórmula (Ig):



23

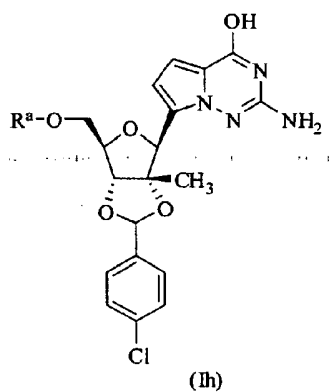
na qual R^a seja seleccionado de entre:



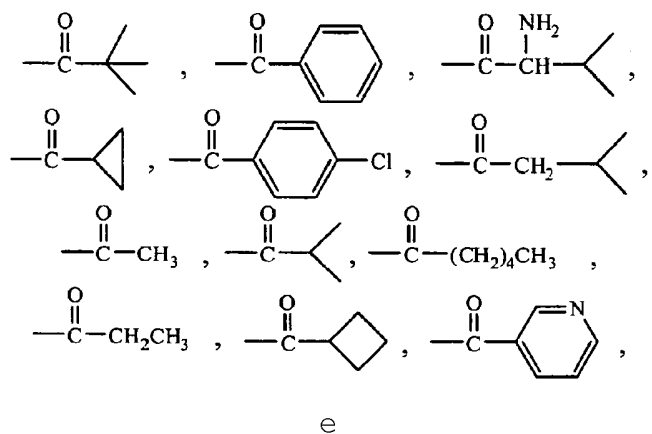


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Numa concretização específica, a invenção proporcione um composto com a fórmula (Ih):



na qual R^a seja seleccionado de entre:





ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Isómeros e Formas Físicas

Os especialistas da técnica entenderão que podem existir compostos da invenção com um centro quiral, e serem isolados em formas opticamente activas e racémicas. Alguns compostos podem exibir polimorfismo. Deve entender-se que a invenção presente inclui qualquer uma das formas, racémica, opticamente activa, polimórfica, tautomérica, ou estereoisomérica, ou misturas destas, de um composto da invenção (por exemplo um composto com a fórmula I), que possua as propriedades úteis descritas neste documento, sabendo-se bem na técnica como preparar formas opticamente activas (por exemplo, por resolução das formas racémicas por técnicas de recristalização, por síntese a partir de matérias-primas opticamente activas, por síntese quiral, ou por separação cromatográfica utilizando uma fase estacionária quiral) e como determinar a actividade antiviral ou contra o cancro utilizando os testes padrão descritos neste documento, ou utilizando outros testes semelhantes que são bem conhecidos na técnica. Embora a invenção inclua todas as formas isoméricas dos compostos descritos neste documento, uma concretização da invenção

proporciona compostos com a estereoquímica absoluta representada nos Exemplos adiante neste documento.

**Composições Farmacêuticas, Modos de Administração
e Métodos de Tratamento**

A descrição presente proporciona compostos com a fórmula geral (I) tal como se pormenorizou acima, que são inibidores de polimerases virais de ADN e/ou de ARN e agentes contra o cancro. Os compostos descritos inibem diversas formas de polimerase viral de ADN e de ARN, tais como, mas sem que se limitem a, RdRp virais. Os compostos da especificação presente têm portanto utilidade no tratamento e/ou na prevenção de infecções virais num hospedeiro, e no tratamento e/ou na prevenção de diversos estados de doença e/ou condições provocadas por ou relacionadas com essas infecções virais. Numa concretização, os compostos são úteis para a inibição das acima mencionadas polimerases virais de ADN e de ARN mencionadas acima, tratando e/ou evitando através da inibição das polimerases virais de ADN e de ARN. Os agentes virais visados incluem, mas não se limitam a, os da hepatite B, hepatite C, o vírus da imunodeficiência humana, da Poliomielite, de Coxsackie A e B, de Rhino, de Echo, da varíola, o Ébola, e o vírus do Nilo Oeste. Numa concretização específica, o agente que provoca a infecção viral é um flavivírus.

A especificação presente proporciona um composto com a fórmula geral (I) e uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico de pelo menos um composto com a fórmula geral (I) tal como descrita neste documento. Estes compostos e/ou composições farmacêuticas podem ser utilizados no fabrico de um medicamento para tratar e/ou evitar uma doença ou um estado para os quais seja desejável inibir as polimerases virais de ARN e de ADN. Estas composições farmacêuticas podem também incluir um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico e outros ingredientes conhecidos na técnica, ou podem conter apenas um composto com a fórmula geral (I).

Os ingredientes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico descritos neste documento, incluindo, mas não se limitando a, veículos, adjuvantes, excipientes, ou diluentes, são bem conhecidos dos especialistas da técnica. Tipicamente, o veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico é quimicamente inerte aos compostos activos e não tem efeitos secundários prejudiciais nem toxicidade, nas condições de utilização. Os veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico podem incluir polímeros e matrizes poliméricas.

Os compostos descritos nesta especificação podem ser administrados por qualquer método convencional disponível para utilização em conjunto com fármacos, quer a título de agentes terapêuticos individuais, quer em combinação com agentes terapêuticos adicionais.

Administram-se os compostos descritos numa quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico. A quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico do composto e a dosagem da composição farmacêutica administrada, variarão evidentemente dependendo de factores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente específico e o seu modo e via de administração; da idade, do estado de saúde e do peso de quem os recebe; da severidade e do estágio da doença ou do estado; do tipo de outros tratamentos em curso; da frequência do tratamento; e do efeito pretendido.

É de esperar que uma dosagem diária do ingrediente activo seja de entre cerca de 0,001 e 1.000 miligramas (mg) por quilograma (kg) de peso corporal, ao dia. Numa concretização, a quantidade total é de entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 100 mg/kg de peso corporal ao dia; numa concretização alternativa, entre cerca de 1,1 mg/kg e cerca de 50 mg/kg de peso corporal ao dia; noutra concretização alternativa ainda, entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 30 mg/kg de peso corporal ao dia. Podem administrar-se as quantidades descritas acima sob a forma de uma série de doses mais pequenas ao longo de um período de tempo, se tal se pretender. A quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico pode ser calculada com base no peso do composto de origem que se pretende veicular. Caso o sal ou o seu precursor exibam actividade por eles próprios, a quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico pode ser

estimada tal como acima, com base no peso do sal ou do precursor, ou de outro modo conhecido dos especialistas da técnica. A administração do ingrediente activo pode ser feita com uma periodicidade diferente da diária, se tal se pretender.

A quantidade total de composto que se administra também será determinada pela via, pela altura e pela frequência de administração, bem como pela existência, natureza, e extensão de quaisquer efeitos colaterais que possam acompanhar a administração do composto e o seu efeito fisiológico pretendido. Um especialista da técnica entenderá que diversas doenças ou estados diferentes, em especial doenças ou estados crónicos, possam necessitar de um tratamento prolongado envolvendo diversas administrações.

As formas de dosagem das composições farmacêuticas descritas neste documento (formas das composições farmacêuticas adequadas para administração) contêm entre cerca de 0,1 mg e cerca de 3.000 mg do ingrediente activo (isto é, dos compostos descritos) por unidade. Nestas composições farmacêuticas, o ingrediente activo estará em geral presente numa quantidade de entre cerca de 0,5-95 % em peso, com base no peso total da composição. Podem administrar-se várias formas de dosagem a título de partes de um único tratamento. Pode administrar-se o ingrediente activo para conseguir picos de

concentração no plasma, do ingrediente activo, de entre cerca de 0,2 e 70 μM , ou de entre cerca de 1,0 a 10 μM .

Pode administrar-se o ingrediente activo por via oral, em formas de dosagem sólidas, tais como cápsulas, comprimidos, e pós, ou em formas de dosagem líquidas, tais como elixires, xaropes e suspensões. Ele também pode ser administrado por uma via parentérica, em formas de dosagem líquidas estéreis. Também se pode administrar o ingrediente activo por via intranasal (gotas nasais) ou por inalação, através do sistema pulmonar, tal como recorrendo a inaladores baseado em fluidos de arrastamento e proporcionando uma dose medida, como com dispositivos para inalação de pó seco. São potencialmente possíveis outras formas de dosagem tais como para administração transdérmica, através de mecanismos envolvendo pачos ou um unguento.

Incluem-se nas formulações adequadas para administração por via oral (a) soluções líquidas, tais como uma quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico do composto dissolvido em diluentes, tais como água, soro salino, ou sumo de laranja; (b) cápsulas, saquetas, comprimidos, pastilhas, e trociscos, contendo cada um, uma quantidade bem determinada e eficaz do ponto de vista farmacêutico do ingrediente activo, sob a forma de sólidos ou de grânulos; (c) pós; (d) suspensões em líquidos apropriados; e (e) emulsões adequadas. As formulações líquidas podem incluir diluentes, tais como água e álcoois,

por exemplo, etanol, álcool benzílico, propilenoglicol, glicerina, e os polietilenoglicóis, tanto como com a adição de um tensioactivo, agente de suspensão, ou agente emulsionante aceitável do ponto de vista farmacêutico, como sem ela. As formas de cápsula podem ser dos tipos habituais de gelatina com casca dura ou mole, contendo, por exemplo, tensioactivos, lubrificantes, e cargas inertes, tais como lactose, sacarose, fosfato de cálcio, e amido de milho. As formas de comprimido podem conter um ou mais dos seguintes: lactose, sacarose, manitol, amido de milho, amido de batata, ácido algínico, celulose microcristalina, goma-arábica, gelatina, goma de guar, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, ácido esteárico, e outros excipientes, corantes, diluentes, agentes tampão, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservantes, agentes de sabor, e veículos farmacologicamente compatíveis. As formas de pastilha podem incluir o ingrediente activo com um sabor, em geral sacarose e goma-arábica ou de tragacanto, bem como pastilhas incluindo o ingrediente activo numa base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e goma-arábica, emulsões, e geles contendo, para além do ingrediente activo, veículos tais como os que são conhecidos na técnica.

Incluem-se nas formulações adequadas para administração parenteral, soluções estéreis injectáveis isotónicas aquosas e não aquosas, que podem conter

antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, e solutos que tornam a formulação isotónica com o sangue do paciente, bem como suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão, agentes de dissolução, agentes espessantes, estabilizadores, e conservantes. Pode administrar-se o composto num diluente fisiologicamente aceitável utilizando um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico, tal como um líquido ou uma mistura líquidos estéril, incluindo água, soro salino, solução aquosa de dextrose e soluções de açúcares relacionadas com ela, num álcool, tal como etanol, isopropanol, ou álcool hexadecílico, em glicóis, tais como o propilenoglicol ou polietilenoglicóis tais como o poli(etilenoglicol) 400, acetais de glicerol, tais como o 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, um óleo, um ácido gordo, um éster de ácido gordo ou um glicérido, ou um glicérido de ácido gordo acetilado com ou sem a adição de um tensioactivo aceitável do ponto de vista farmacêutico, tal como um sabão ou um detergente, um agente de suspensão, tal como uma pectina, carbómeros, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, ou carboximetilcelulose, ou agentes emulsionantes e outros adjuvantes farmacêuticos.

Incluem-se nos óleos que se podem utilizar em formulações parentéricas, os provenientes de petróleo, animais, vegetais, ou de síntese. Incluem-se nos exemplos específicos de óleos, os óleos de amendoim, soja, gergelim, semente de algodão, milho, azeite, *petrolatum*, e óleo mineral. Incluem-se nos ácidos gordos adequados para

utilização em formulações parentéricas o ácido oleico, o ácido esteárico, e o ácido isoesteárico. O oleato de etilo e o miristato de isopropilo são exemplos de ésteres de ácidos gordos que são adequados. Incluem-se nos sabões adequados para utilização em formulações parentéricas os sais metálicos de ácidos gordos, ou de amónio, e os de trietanolamina, e incluem-se nos detergentes adequados (a) os detergentes catiónicos tais como, por exemplo, os halogenetos de dimetildialquilamónio, e os halogenetos de alquilpiridínio, (b) os detergentes aniónicos tais como, por exemplo, os sulfonatos de alquilo, de arilo, e de olefinas, os monoglicerilsulfatos de alquilo, olefina, éter, bem como os sulfossuccinatos, (c) os detergentes não iónicos tais como, por exemplo, os óxidos de amins gordas, as alcanolamidas de ácidos gordos, e os copolímeros de polioxietileno com polipropileno, (d) os detergentes anfotéricos tais como, por exemplo, β -aminopropionatos de alquilo, e sais quaternários de 2-alquilimidazolina-amónio, e (e) misturas de todos estes.

As formulações parentéricas contêm tipicamente entre cerca de 0,5 % e cerca de 25 %, em peso, do ingrediente activo em solução. Podem utilizar-se conservantes e tampões nessas formulações. Para se minimizar ou eliminar a irritação no local da injeção, essas composições podem conter um ou mais tensioactivos não iónicos apresentando uma razão de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de entre cerca de 12 e cerca de 17. A quantidade de tensioactivo nessas formulações varia entre

cerca de 5 % e cerca de 15 %, em peso. Incluem-se nos tensioactivos adequados os ésteres de polietileno-sorbitan com ácidos gordos, tais como o mono-oleato de sorbitan e os compostos de adição com elevado peso molecular do óxido de etileno com uma base hidrofóbica, formada pela condensação do óxido de propileno com o propilenoglicol.

Os excipientes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico também são bem conhecidos dos especialistas da técnica. A escolha de um excipiente será determinada em parte pelo composto específico, bem como pelo método específico utilizado para se administrar a composição. Portanto, existe uma grande variedade de formulações adequadas da composição farmacêutica da invenção presente. Os métodos e os excipientes que se seguem são apenas exemplificativos e não são de modo nenhum limitativos. Os excipientes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico excipientes preferivelmente não interferem com a acção dos ingredientes activos e não provocam efeitos colaterais adversos. Incluem-se nos veículos e excipientes adequados, solventes tais como a água, o álcool, e o propilenoglicol, absorventes sólidos e diluentes, agentes tensioactivos, agentes de suspensão, aglomerantes para fabrico de comprimidos, lubrificantes, sabores, e agentes corantes.

Os compostos da invenção presente, por si sós ou em combinação com outras componentes adequadas, podem ser constituídos como formulações de aerossol para serem administrados por inalação. Estas formulações em aerossol

podem ser colocadas em fluidos de arrastamento adequados sob pressão, tais como o diclorodifluorometano, o propano, e o azoto. Estas formulações em aerossol podem ser administradas com inaladores de doses quantificadas. Elas também podem ser formuladas como produtos farmacêuticos para preparações que não estão sob pressão, tais como num nebulizador ou num atomizador.

Podem apresentar-se as formulações em contentores de dose unitária, ou com diversas doses, tais como ampolas e frascos, e podem armazenar-se num estado liofilizado que apenas obriga à adição do excipiente líquido estéril, por exemplo, água, para se obterem injeções, imediatamente antes da sua utilização. Também se podem preparar soluções e suspensões para injeção ao fim de algum tempo, a partir de pós estéreis, de grânulos estéreis, e de comprimidos estéreis. As condições a preencher pelos veículos eficazes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para composições injectáveis são bem conhecidas dos indivíduos com conhecimentos médios da técnica. Veja-se *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker e Chalmers, Editores, 238-250 (1982) e *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4^a edição, 622-630 (1986).

Incluem-se nas formulações adequadas para uma administração tópica, pastilhas que incluam o ingrediente activo numa base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e goma-arábica, bem como cremes, emulsões, e geles, contendo além do ingrediente activo, veículos tais

como os que são conhecidos na técnica. Além disto, podem preparar-se patchos transdérmicos utilizando métodos conhecidos na técnica.

Além disto, podem apresentar-se formulações adequadas para administração rectal, sob a forma de supositórios, misturando uma série de bases tais como bases emulsionantes ou bases solúveis em água. Podem apresentar-se formulações adequadas para administração vaginal sob a forma de pessários, tampões, cremes, geles, pastas, espumas, ou fórmulas para aspersão contendo, além do ingrediente activo, veículos tais como os que são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

Um especialista da técnica entenderá que se encontram disponíveis métodos adequados para se administrar um composto da invenção presente a um paciente, e, embora se possa utilizar mais do que uma via de administração de um composto específico, uma veia determinada pode proporcionar uma reacção mais imediata e mais eficaz do que outra via.

Podem ilustrar-se tal como se segue concretizações úteis de formas de dosagem farmacêutica para a administração dos compostos consoante a invenção presente.

Pode preparar-se um grande número de cápsulas duras enchendo cápsulas em gelatina dura padrão em duas

peças, cada uma com 100 mg do ingrediente activo em pó, 150 mg de lactose, 50 mg de celulose e 6 mg de estearato de magnésio.

Prepara-se uma mistura do ingrediente activo com um óleo digerível tal como óleo de soja, óleo de semente de algodão ou azeite, e injecta-se recorrendo a uma bomba de deslocação positiva para dentro de gelatina fundida, para se formarem cápsulas de gelatina moles contendo 100 mg do ingrediente activo. Lavam-se e secam-se as cápsulas. pode dissolver-se o ingrediente activo numa mistura de polietilenoglicol, glicerina e sorbitol, para se preparar uma mistura medicamentosa miscível com a água.

Prepara-se um grande número de comprimidos por processos convencionais de modo a que a unidade de dosagem contenha 100 mg do ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silício coloidal, 5 mg de estearato de magnésio, 275 mg de celulose microcristalina, 11 mg de amido, e 98,8 mg de lactose. Podem aplicar-se revestimentos apropriados, aquosos e não aquosos, para melhorar a sensação em boca, para melhorar a elegância e a estabilidade ou para tornar mais lenta a absorção.

Os comprimidos ou cápsulas para libertação imediata são formas de dosagem oral que podem ser preparadas por processos convencionais e novos. Estas unidades são tomadas por via oral sem água, para uma dissolução imediata e libertação do medicamento. O

ingrediente activo é misturado com um líquido contendo ingredientes tais como açúcar, gelatina, pectina e edulcorantes. Estes líquidos são solidificados a comprimidos sólidos por técnicas de liofilização e de extracção em fase sólida. Os compostos farmacêuticos podem ser comprimidos com açúcares viscoelásticos e termoelásticos e com polímeros ou com componentes efervescentes, para originarem matrizes porosas destinadas a uma libertação imediata, sem necessidade de água.

Além disto, podem administrar-se os compostos da invenção presente sob a forma de gotas nasais, ou uma dose medida e um inalador nasal ou bucal. Transporta-se o fármaco a partir de uma solução nasal, sob a forma de uma neblina fina, ou a partir de um pó sob a forma de um aerossol.

Numa concretização, os ensinamentos da especificação presente proporcionam a utilização destas composições farmacêuticas e medicamentos num método de tratar uma infecção viral ou de tratar uma doença e/ou um estado provocado por ou relacionado com essa tal infecção viral. Numa concretização, o tratamento é resultado da inibição de uma polimerase viral de ADN ou da ARN, tal como, mas sem que se limite a, uma RdRp. Este tratamento ou inibição não necessita de ser completo para ser útil. O método de tratamento inclui os passos de: (i) se identificar um paciente que necessite de um tal tratamento; (ii) se proporcionar uma composição farmacêutica destas,

contendo pelo menos um composto da invenção; e (iii) se administrar esta composição farmacêutica, numa quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico, para tratar a infecção viral num paciente que necessite de um tal tratamento, ou para inibir a actividade de uma polimerase viral de ARN ou de ADN, num paciente que necessite de um tal tratamento.

Os ensinamentos da especificação presente descrevem a utilização destas composições farmacêuticas e medicamentos num método de evitar ou de suprimir uma infecção viral ou de evitar ou suprimir uma doença e/ou um estado, provocados por ou relacionados com, a referida infecção viral. Num caso, a prevenção ou a supressão é o resultado da inibição de uma polimerase viral de ARN ou de ADN, tal como, mas não se limitando a, uma RdRp. Uma tal prevenção, supressão ou inibição não tem que ser completa para ser útil. O método de evitar ou de suprimir inclui os passos de: (i) se identificar um paciente que necessite dessa prevenção; (ii) se proporcionar uma tal composição farmacêutica contendo pelo menos um composto com a fórmula geral (I); e (iii) se administrar uma tal composição farmacêutica numa quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico para evitar ou para suprimir a infecção viral num paciente que necessite de um tal tratamento ou para inibir a actividade de uma polimerase viral de ARN ou de ADN num paciente que necessite de um tal tratamento.

Os métodos de tratar e de evitar uma infecção viral ou uma doença e/ou estado provocados por ou relacionados com a referida infecção viral podem também incluir administrar-se uma quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico de um composto aa invenção presente em combinação com uma quantidade eficaz do ponto de vista farmacêutico de outro agente antiviral que, em especial, possa ser activo contra o HCV. Incluem-se nos agentes activos contra o HCV, sem que eles se limitem a estes, a ribavirina, a levovirina, a viramidina, a timosina alfa-1, um inibidor da serina protéase NS3 de HCV, um inibidor da inosina monofosfatodesidrogenease, o interferão α , o interferão α pegilado (peginterferão α), uma combinação de interferão α com ribavirina, uma combinação de peginterferão α com ribavirina, uma combinação de interferão α com levovirina, e uma combinação de peginterferão α com levovirina. No interferão α incluem-se, sem que se limitem a estes, interferão α 2a recombinante, interferão α 2b recombinante, um interferão de consenso, e um produto de interferão α purificado.

Podem administrar-se os compostos e as composições farmacêuticas da especificação presente a pacientes para evitar e/ou para tratar diversos cancros. Incluem-se nestes cancros, sem que a estes eles se limitem, leucemias e linfomas tais como leucemia linfocítica aguda, leucemias não linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloginosa crónica, Doença de Hodgkin, linfomas sem ser de Hodgkin, e mieloma múltiplo, tumores

sólidos em crianças, tais como tumores cerebrais, neuroblastoma, retinoblastoma, Tumor de Wilms, tumores ósseos, e sarcomas dos tecidos moles, tumores sólidos comuns em adultos tais como cancro do pulmão, cancro do cólon e do recto, cancro da mama, cancro da próstata, cancros urinários, cancros uterinos, cancros orais, cancro pancreático, melanoma e outros cancros da pele, cancro do estômago, cancro do ovário, cancros cerebrais, cancro hepático, cancro da laringe, cancro da tiróide, cancro do esófago, e cancro testicular. O cancro pode estar relacionado com uma infecção viral ou com uma actividade da polimerase viral de ADN ou de ARN.

Também se podem incluir nos métodos de tratar e de evitar o cancro administrar-se também um agente adicional contra o cancro em combinação com qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas da descrição presente. Pode empregar-se para este efeito qualquer agente quimioterapêutico usual. Selecciona-se tipicamente o agente quimioterapêutico de entre o conjunto constituído por agentes alquilantes, antimetabolitos, produtos naturais, agentes hormonais, e agentes miscelâneos.

Incluem-se nos exemplos de agentes quimioterapêuticos alquilantes, a carmustina, o clorambucil, a cisplatina, a lomustina, a ciclofosfamida, o melfalan, a mecloretamina, a procarbazina, o tiotepa, a mostarda de uracilo, a trietilenomelamina, o bussulfan, o

pipobroman, a estreptozocina, a ifosfamida, a dacarbazina, a carboplatina, e a hexametilmelamina.

Incluem-se nos exemplos dos agentes quimioterapêuticos que são antimetabolitos o arabinósido de citosina, o fluoro-uracilo, a gemcitabina, a hidroxiureia, a mercaptopurina, o metotrexato, a aza-serina, a tioguanina, a floxuridina, a fludarabina, a cladribina e a L-asparaginase.

Incluem-se nos exemplos de agentes quimioterapêuticos que são produtos naturais a actinomicina D, a bleomicina, as camptotecinas, a daunomicina, a doxorubicina, o etoposido, a mitomicina C, o TAXOL[™] (paclitaxel), o taxotere, o teniposido, a vincristina, vinorelbina, a mitramicina, a idarrubicina, a MITHRACIN[™] (plicamicina), e a desoxicoformicina.

Um exemplo de um agente quimioterapêutico hormonal é o tamoxifene. Incluem-se nos exemplos dos agentes quimioterapêuticos miscelâneos mencionados acima o mitotano, a mitoxantrona, a vinblastina, e o levamisole.

A capacidade de um composto para inibir polimerases virais pode ser avaliada utilizando ensaios conhecidos. Pode avaliar-se a capacidade de um composto para inibir a polimerase NS5B do HCV utilizando o ensaio que se segue.

Ensaio de Polimerase NS5B de HCV

Testou-se um precursor representativo (veja-se o Exemplo 1) da invenção *in vivo*, que se hidrolisa *in vivo* para proporcionar um composto activo.

Pode avaliar-se a actividade antiviral dos compostos (Okuse *et al.*, Antiviral Res. 2005, **65**, 23-34) na linha de HCV que replica ARN de uma forma estável, AVA5, derivada por transfecção da linha de células de hepatoblastoma humano, Huh7 (Blight *et al.*, Sci. 2000, 290, 1972). Adicionam-se os compostos a culturas em divisão, diariamente durante três dias. Cada vez que se adiciona um composto muda-se o meio. Em geral inicia-se o ensaio com as culturas a 30-50 % de confluência, atingindo-se a confluência no último dia do tratamento. Determinam-se os teores intracelulares de ARN de HCV e a citotoxicidade, 24 horas depois da última dose de composto.

Utilizam-se culturas em triplicado para a determinação dos teores em ARN de HCV (em placas de 48 poços e de 96 poços), bem como a citotoxicidade (em placas de 96 poços). A título de controlos positivos antivirais e de toxicidade recorre-se a um total de seiscentas culturas de controlo, e culturas em triplicado tratadas com interferão α e com ribavirina.

Determinam-se os teores intracelulares de ARN de HCV utilizando um método de transferência de hibridização

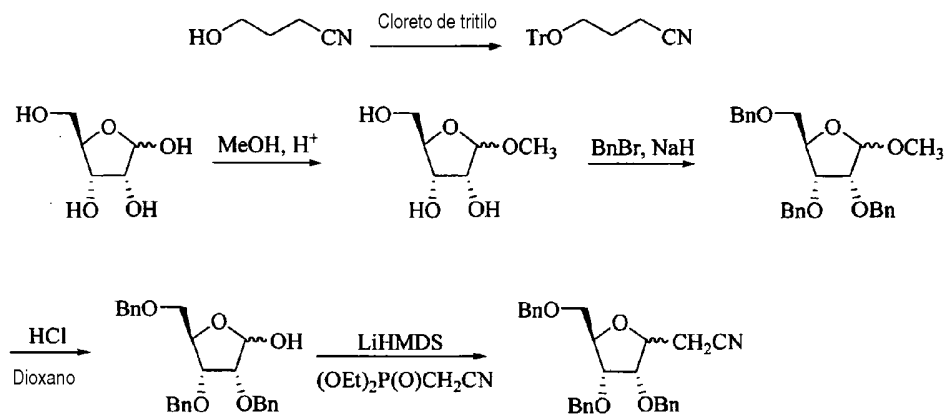
convencional no qual os teores em ARN de HCV são normalizados aos teores em ARN de B-actina em cada cultura individual (Okuse *et al.*, Antivir. Res. 2005, **65**, 23-34). Mede-se a citotoxicidade utilizando um ensaio de absorção de um corante vermelho neutro (Korba e Gerin, Antivir. Res. 1992, **19**, 55). Expressam-se os teores em ARN de HCV nas culturas tratadas como percentagens dos valores médios de ARN detectados nas culturas não tratadas.

Síntese de Compostos

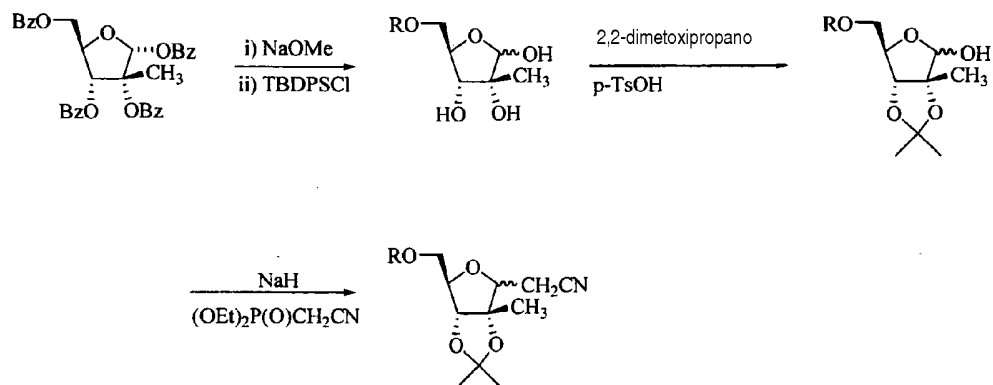
Podem preparar-se os compostos com a fórmula I utilizando intermediários sintéticos e procedimentos que já são conhecidos (por exemplo, vejam-se PCT/US2005/039.072 e PCT/US2006/030.549), ou podem preparar-se utilizando os intermediários sintéticos e os processos de síntese identificados nos Esquemas A1-C2, e os Exemplos que os acompanham, neste documento.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS R^2-CH_2CN :

Esquema A1

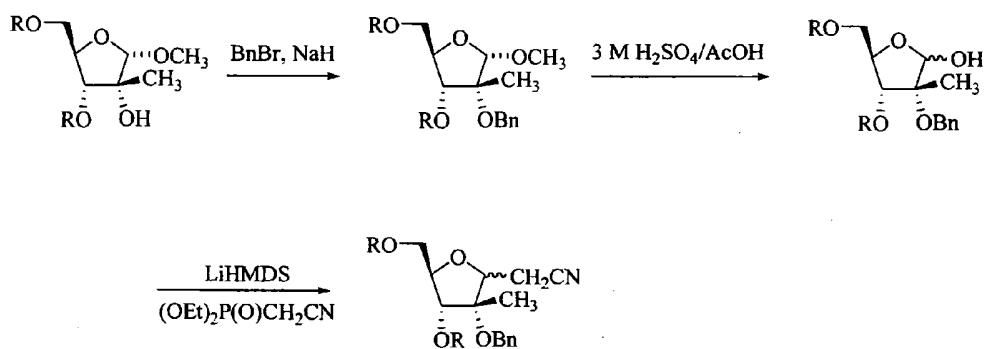


Esquema A2



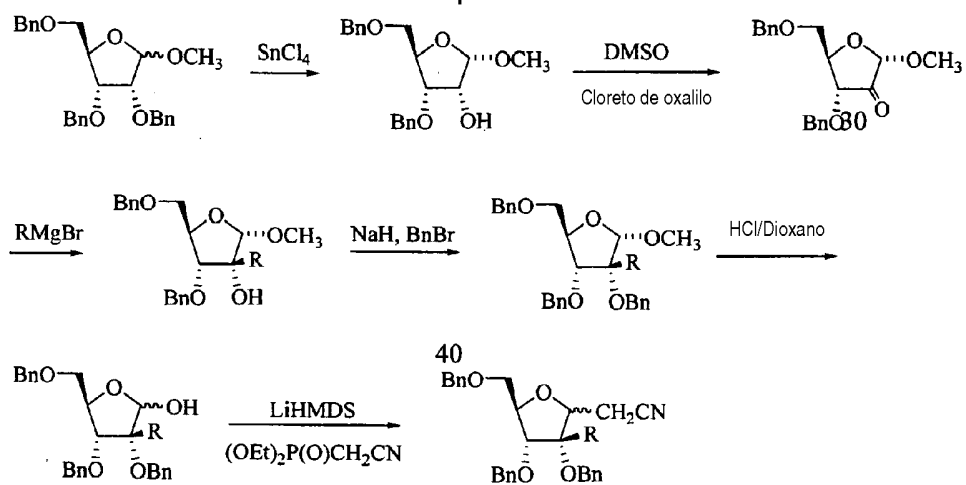
R = *tert*-butildifenilsililo

Esquema A3



R = 2,4-diclorobenzilo

Esquema A4

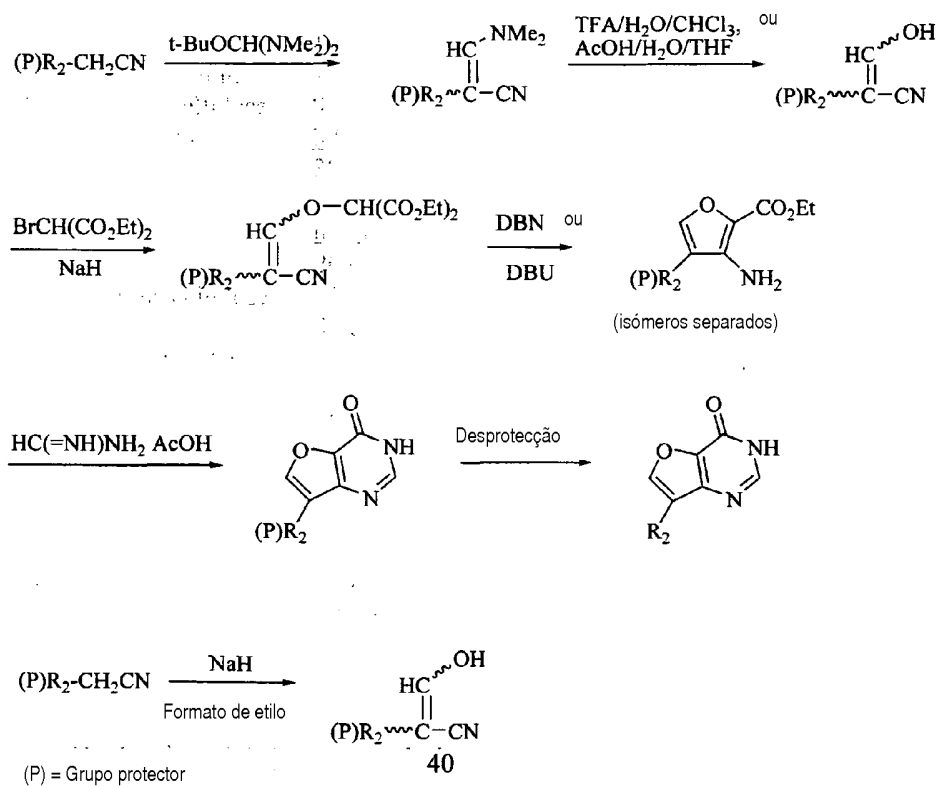


R = CH₃, C₂H₅, CH=CH₂

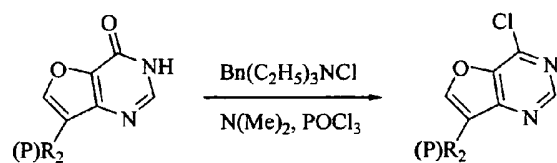
**PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS A PARTIR DE
INTERMEDIÁRIOS R^2CH_2CN**

Nos esquemas que se seguem, R^2 é um grupo de açúcar de nucleósido (por exemplo um tetrahydrofuranilo substituído. $(P)R^2$ é um grupo de açúcar de nucleósido contendo um ou mais grupos protectores.

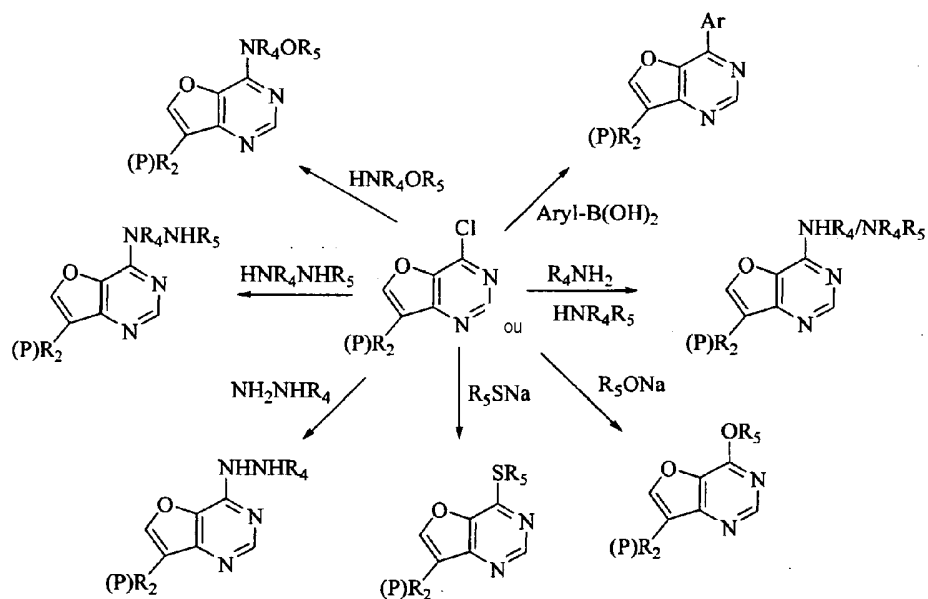
Esquema B1



Esquema B2



Esquema B3

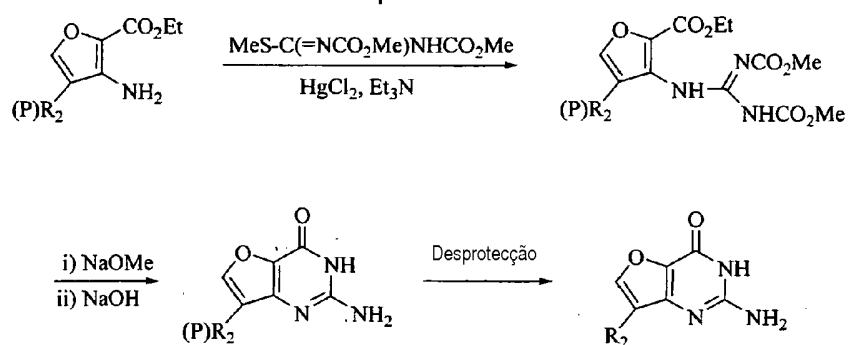


A desprotecção dos grupos protectores em R₂ dá as moléculas alvo

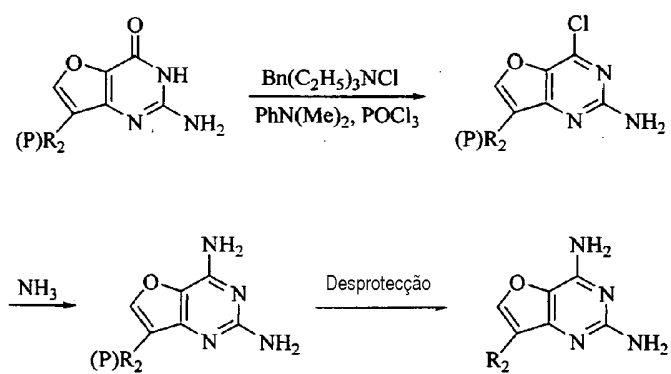
NR₄R₅ = Azetidina, pirrolidina

R₄, R₅ = H, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, , CH₂CH₂OH, CH₂CH₂NH₂, NH₂(CH₂)_nNH₂

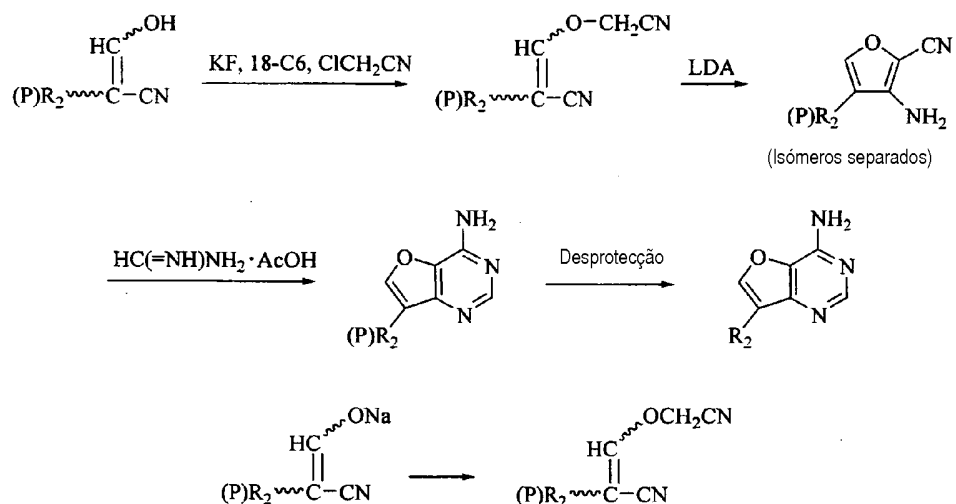
Esquema B4



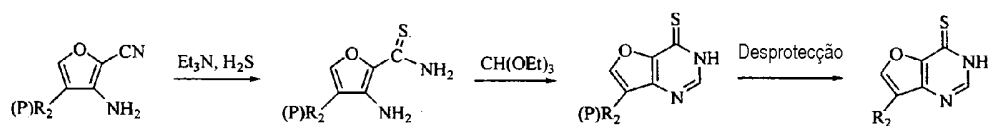
Esquema B5



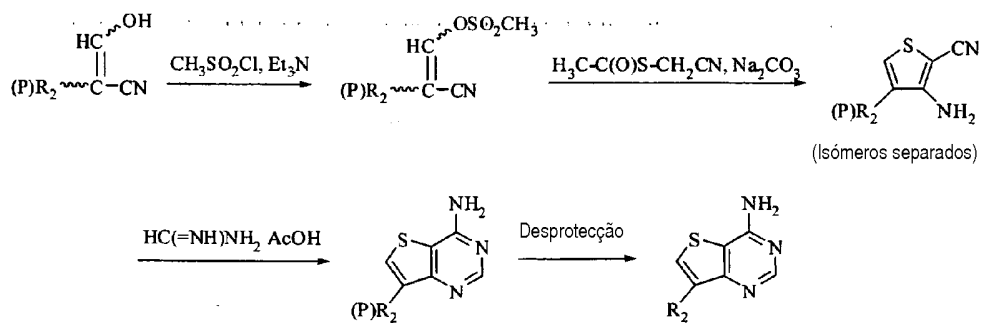
Esquema B6



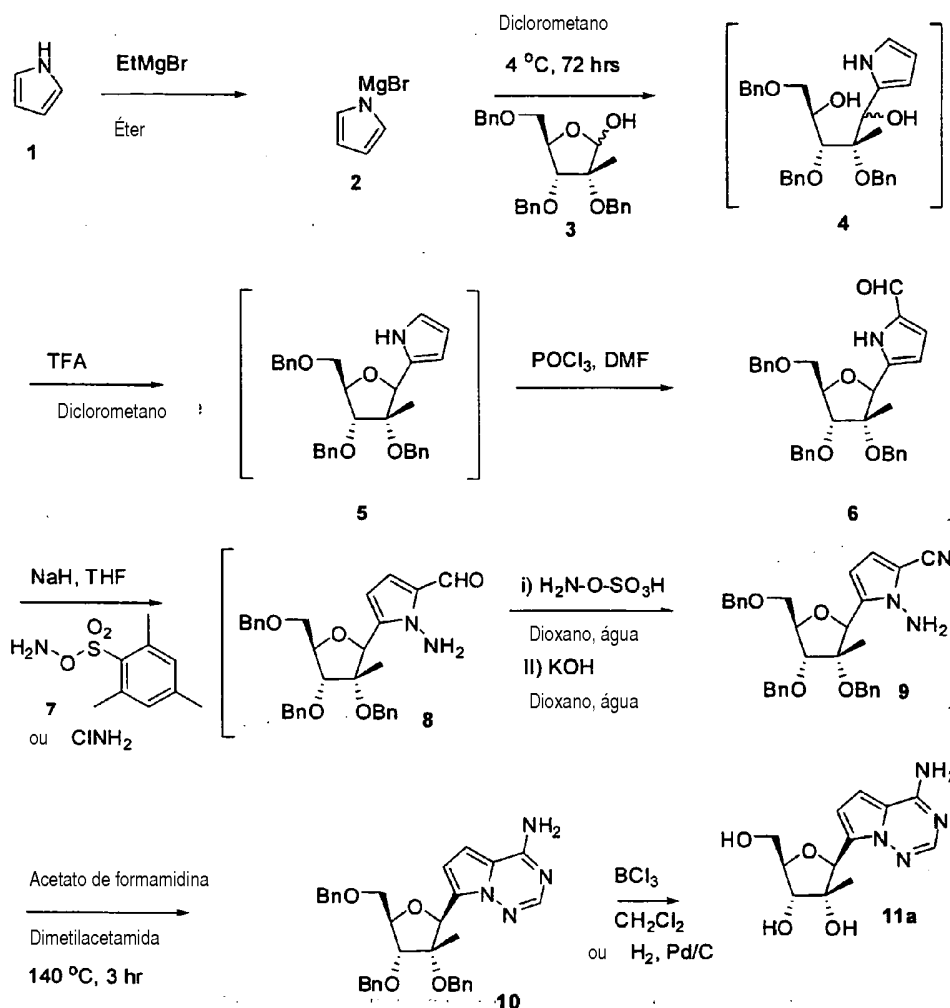
Esquema B7



Esquema B8



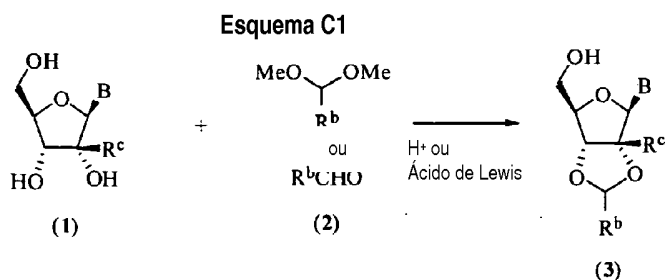
Esquema B9



Esquema B-9

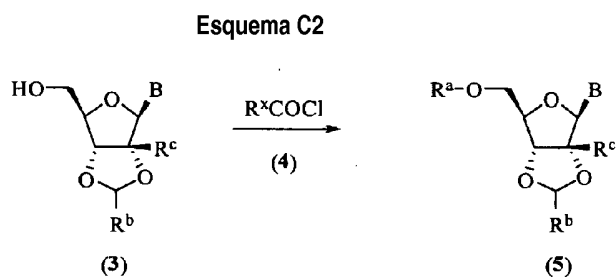
O grupo nitrilo do composto **9** no Esquema B9 é transformado na amida correspondente e depois ciclizado com ortoformato de trietilo para se obter o correspondente derivado de hipoxantina. O derivado de hipoxantina é transformado no seu derivado 6-cloro e depois em diversos derivados substituídos em 6 tal como se ilustra no Esquema B3.

Também se transforma o grupo nitrilo do composto **9** no Esquema B9 num éster, e subsequentemente no análogo de guanina correspondente, tal como se ilustra no Esquema B4.



Esquema C1

Por reacção do nucleósido (1) com o correspondente aldeído ou diacetal do aldeído (2) na presença de um ácido tal como o ácido p-toluenossulfónico, ou de um ácido de Lewis tal como o cloreto de zinco, gera-se o composto (3) pretendido.

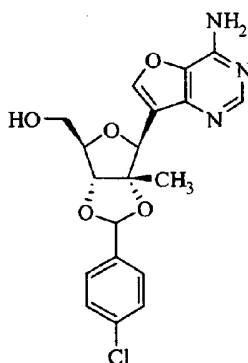


Esquema C2

Além disto faz-se reagir o composto (3) com um cloreto de acilo ou com um anidrido de ácido na presença de DMAP, para se gerar o alvo (5) no qual R^a está ligado através de um grupo carbonilo.

A invenção será em seguida ilustrada pelos seguintes Exemplos não limitativos.

Exemplo 1



((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(4-Aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-2-(4-clorofenil)-6a-metiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

Tratou-se uma suspensão de (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminofuro[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (281 mg, 1,0 mmol) em THF (4 mL) com ZnCl₂ (695 mg, a 98 %, 5,0 mmol) e com 4-clorobenzaldeído (1,43 g, 10,0 mmol), e em seguida agitou-se a 60°C durante 14 h. Para terminar, tratou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa 2N de NaOH (6,5 mL) e em seguida diluiu-se com água (80 mL), e extraiu-se com CHCl₃ (2 x 100 mL). Secou-se o conjunto dos extractos orgânicos sobre MgSO₄, filtrou-se, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo numa coluna de silicagel utilizando clorofórmio/MeOH (de 1:0 a 20:1, R_F=0,31, CHCl₃/MeOH =

20:1) como eluente para se obterem 224 mg (55 %) do produto pretendido sob a forma de um sólido branco. RMN de ^1H ($\text{MeOH}-d_4$, uma mistura de diastereómeros): δ 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72-7,50 (m, 4H), 7,44 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,47-5,41 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 2H), 1,25 (s, 3H); MS (ES^+): 404,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Este composto hidrolisa-se *in vivo* para proporcionar um composto activo.

Podem preparar-se outros compostos com a fórmula I a partir da matérias-primas apropriadas, utilizando métodos semelhantes aos descritos neste documento.

Exemplo 2

Quanto se segue ilustra formas de dosagem farmacêutica representativas, contendo um composto com a fórmula I, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ('Composto X'), para utilização terapêutica ou profiláctica em seres humanos.

(i) Comprimido 1	mg/comprimido
Composto X=	100,0
Lactose	77,5
Povidona	15,0
Croscarmellose sódica	12,0
Celulose microcristalina	92,5
Estearato de magnésio	3,0
	300,0
(ii) Comprimido 2	mg/comprimido

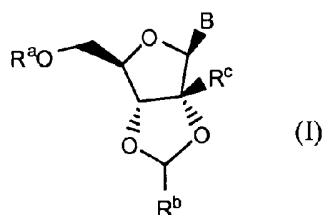
<u>(i) Comprimido 1</u>	<u>mg/comprimido</u>
Composto X=	20,0
Celulose microcristalina	410,0
Amido	50,0
Amidoglicolato sódico	15,0
Estearato de Magnésio	5,0
	500,0
<u>(iii) Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Composto X=	10,0
Dióxido de silício coloidal	1,5
Lactose	465,5
Amido previamente gelatinizado	120,0
Estearato de magnésio	3,0
	600,0
<u>(iv) Injecção 1 (a 1 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
Composto X= (forma de ácido livre)	1,0
Fosfato de sódio dibásico	12,0
Fosfato de sódio monobásico	0,7
Cloreto de sódio	4,5
Solução 1,0 N de hidróxido de sódio (ajustamento do pH a 7,0-7,5)	q.b.
	q.b.p. 1
Água para injecção	mL
<u>(v) Injecção 2 (10 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
Composto X= (forma de ácido livre)	10,0
Fosfato de sódio dibásico	0,3
Fosfato de sódio monobásico	1,1
Polietilenoglicol 400	200,0
Solução 0,1 N de hidróxido de sódio (ajustamento do pH a 7,0-7,5)	q.b.
	q.b.p. 1
Água para injecção	mL
<u>(vi) Aerossol</u>	<u>mg/lata</u>
Composto X=	20,0
	10,0
Ácido oleico	,0
Tricloromonofluorometano	5.000,0
Diclorodifluorometano	10.000,0
Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

Podem obter-se as formulações acima por processos convencionais bem conhecidos na técnica farmacêutica.

Lisboa, 31 de Outubro de 2012.

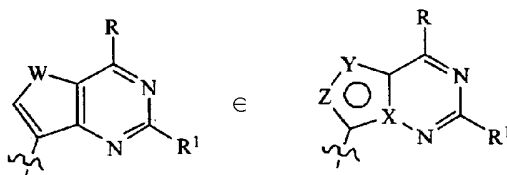
REIVINDICAÇÕES

1. Um composto com a fórmula **I**:



na qual:

B seja seleccionado de entre:



W seja O, S, ou NH;

X seja N, Y seja N e Z seja CH; ou X seja N, Y seja CR²³ e Z seja CH; ou X seja C, Y seja CR²³ e Z seja O;

R seja OR₃, SR₃, NR₃R₄, NR₃NR₄R₅, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, arilo, arilo substituído, (CH₂)_n-CH(NHR₃)CO₂R₄, (CH₂)_n-S-alquilo, (CH₂)_n-S-arilo, Cl, F, Br, I, CN, COOR₃, CONR₃R₄, NHC(=NR₃)NHR₄, NR₃OR₄, NR₃NO, NHCONHR₃,

$\text{NR}_3\text{N}=\text{NR}_4$, $\text{NR}_3\text{N}=\text{CHR}_4$, $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $\text{NR}_3\text{C}(\text{S})\text{NR}_4\text{R}_5$,
 $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $\text{CH}=\text{N}-\text{OR}_3$, $\text{NR}_3\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_4\text{R}_5$,
 $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{NR}_5\text{R}_6$, $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$, $\text{OC}(\text{O})-\text{OR}_3$, $\text{ONH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$
 alquilo, $\text{ONHC}(\text{O})\text{O}-$ arilo, ONR_3R_4 , SNR_3R_4 , $\text{S}-\text{ONR}_3\text{R}_4$,
 ou $\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$; e R^{23} seja H, CN, NO_2 , alquilo,
 alquilo substituído, alcenilo, alcenilo
 substituído, alcinilo, alcinilo substituído,
 $\text{CH}=\text{CF}_2$, $\text{CH}(=\text{NR}_3)\text{OR}_4$, CHO, $\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_3$, NHCONH_2 ,
 NHCSNH_2 , CONR_3R_4 , CSNR_3R_4 , CO_2R_3 , alcóxido, NH_2 ,
 alquilamino, dialquilamino, halogénico, (1,3-
 oxazol-2-ilo), (1,3-oxazol-5-ilo), (1,3-tiazol-
 2-ilo), (imidazol-2-ilo), (2-oxo[1,3]dihiol-4-
 ilo), (furan-2-ilo), (2H[1,2,3]triazol-4-ilo),
 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$, acilo, acilo
 substituído, OR_3 , $\text{C}(=\text{NR}_3)\text{R}_4$, $\text{CH}=\text{NNR}_3\text{R}_4$, $\text{CH}=\text{NOR}_3$,
 $\text{CH}(\text{OR}_3)_2$, $\text{B}(\text{OR}_3)_2$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, ou
 $\text{N}(=\text{NHNH}_2)\text{NHNH}_2$; ou R e R^{23} em conjunto com os
 átomos a que se ligam possam formar um
 cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo,
 arilo substituído, heterocicloalquilo,
 heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, ou
 heteroarilo substituído;

n seja 0-5;

R^1 seja H, NR_3R_4 , Cl, F, OR_3 , SR_3 , NHCOR_3 ,
 NHSO_2R_3 , NHCONHR_3 , CN, alquilo, arilo, ONR_3R_4 , ou
 $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$;

R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 sejam independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por H, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilo substituído, acilo, acilo substituído, SO_2 -alquilo e NO; ou R_3 e R_4 formem em conjunto com o azoto ao qual ambos se ligam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; ou R_4 e R_5 formem em conjunto com o azoto ao qual ambos se ligam um anel pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, ou tiomorfolino; R^a seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, alquil C_{1-16} -carbonilo, alcenil C_{2-18} -carbonilo, alquioxil C_{1-10} -carbonilo, cicloalquil C_{3-6} -carbonilo, cicloalquiloxil C_{3-6} -carbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxicarbonilo, um resíduo aminoacilo com a fórmula estrutural $-C(=O)CH(R^{11})NH-R^{12}$, um resíduo com a fórmula estrutural: $-P(=O)(OAr)-NHCH(R^{13})-C(=O)OR^{14}$, no qual os alquilcarbonilo, alquilocarbonilo, cicloalquilcarbonilo, e cicloalquiloxicarbonilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , e di(alquil C_{1-4} ,

₄)amino, e em que os grupos arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, e heteroariloxicarbonilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a cinco substituintes independentemente seleccionados de entre R⁹; Ar seja fenilo não substituído ou substituído com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por halogéneo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, ciano, nitro, amino, carboxilo, trifluorometilo, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carboniloxilo, e alquiloxil C₁₋₄-carbonilo;

os R⁹ sejam independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por halogéneo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, fenilo, carboxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carboniloxilo, e alquiloxil C₁₋₄-carbonilo;

R¹¹ seja hidrogénio, alquilo C₁₋₅, ou fenil-alquilo C₀₋₂;

R¹² seja hidrogénio, alquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, benzoílo, alquiloxil C₁₋₄-carbonilo, fenil-

alquiloxil C₀₋₂-carbonilo, alquilamino C₁₋₄-carbonilo, fenil-alquil C₀₋₂-aminocarbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₄, ou fenil-alquilsulfonilo C₀₋₂;

R¹³ seja hidrogénio, alquilo C₁₋₅, fenilo ou benzilo; em que o alquilo seja não substituído ou seja substituído com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por hidroxilo, metoxilo, amino, carboxilo, carbamoílo, guanidino, mercapto, metiltio, 1H-imidazolilo, e 1H-indol-3-ilo;

e em que fenilo e benzilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por halogéneo, hidroxilo, e metoxilo;

R¹⁴ seja hidrogénio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, ou benzilo; em que o alquilo e o cicloalquilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxilo C₁₋₄; e em que o fenilo e o benzilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a três substituintes independentemente seleccionados de

entre halogéneo, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁₋₄, e trifluorometilo;

R^b sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, e heteroarilo; em que o alquilo e o cicloalquilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a três substituintes independentemente seleccionados de entre halogéneo, hidroxilo, carboxilo, e alcoxilo C₁₋₄; e em que o arilo e o heteroarilo sejam não substituídos ou sejam substituídos com um a cinco substituintes independentemente seleccionados de entre R^a; e

R^c seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, alquil, alcenilo, e alcinilo, em que cada alquilo, alcenilo e alcinilo seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre halo, amino, hidroxilo, e alcoxilo;

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

2. O composto da reivindicação 1 no qual W seja

O.

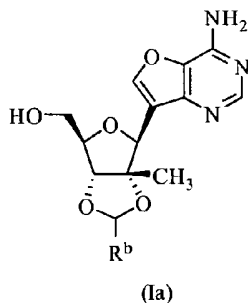
3. O composto da reivindicação 1 no qual W seja S.

4. O composto de qualquer uma das reivindicações 1-3, no qual R seja OR_3 , Cl, SR_3 , NR_3R_4 , ou $NR_3NR_4R_5$.

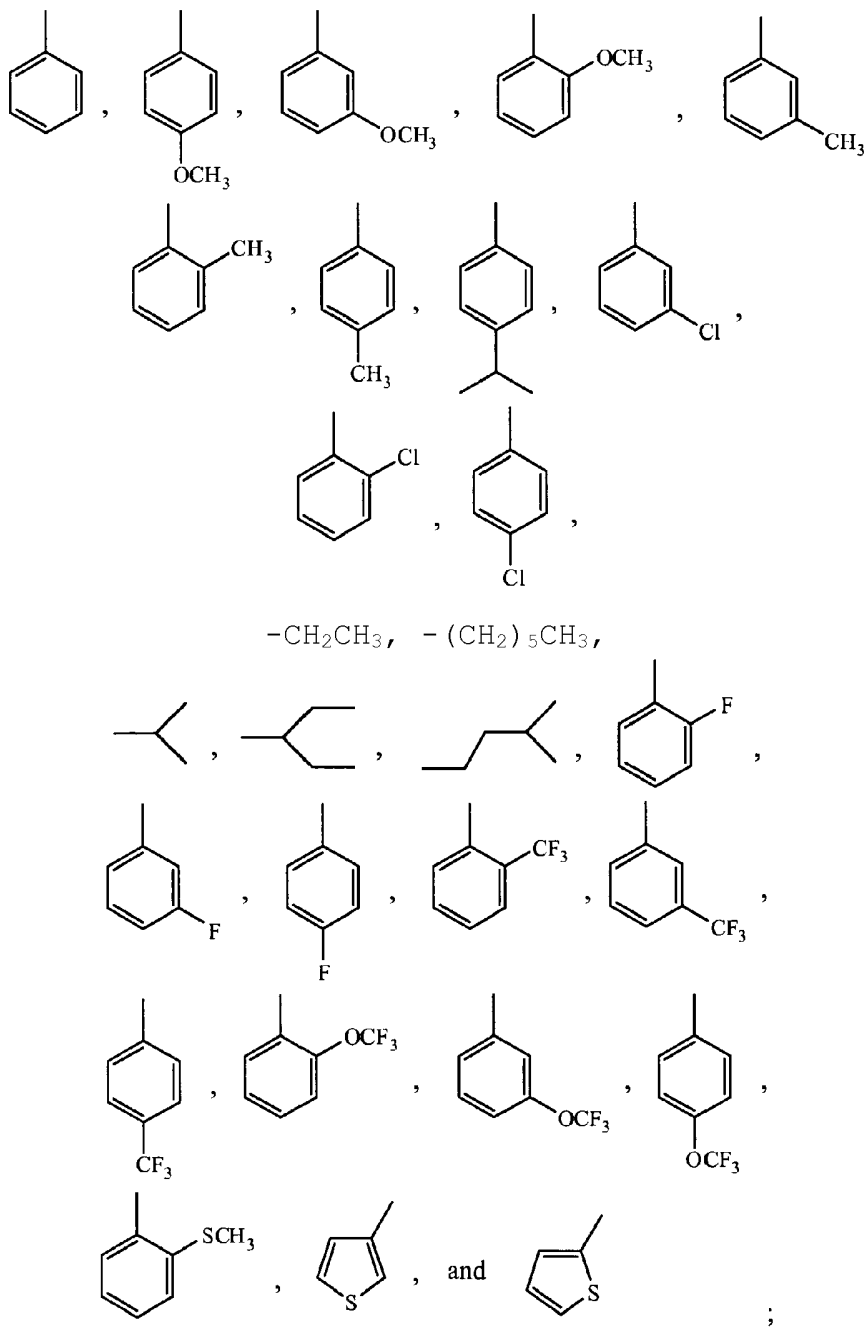
5. O composto de qualquer uma das reivindicações 1-3, no qual R seja hidroxilo, cloro, metoxilo, mercapto, amino, metilamino, isopropilamino, propilamino, etilamino, dimetilamino, ciclopropilamino, 2-aminoetilamino, 1-(2-hidroxietil)hidrazino, hidrazino, 1-metilhidrazino, azetidino, ou pirrolidino.

6. O composto de qualquer uma das reivindicações 1-5, no qual R^1 seja H ou NR_3R_4 .

7. O composto da reivindicação 1 que seja um composto com a fórmula Ia:

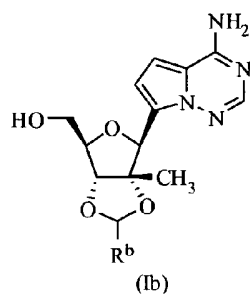


na qual R^b seja seleccionado de entre:

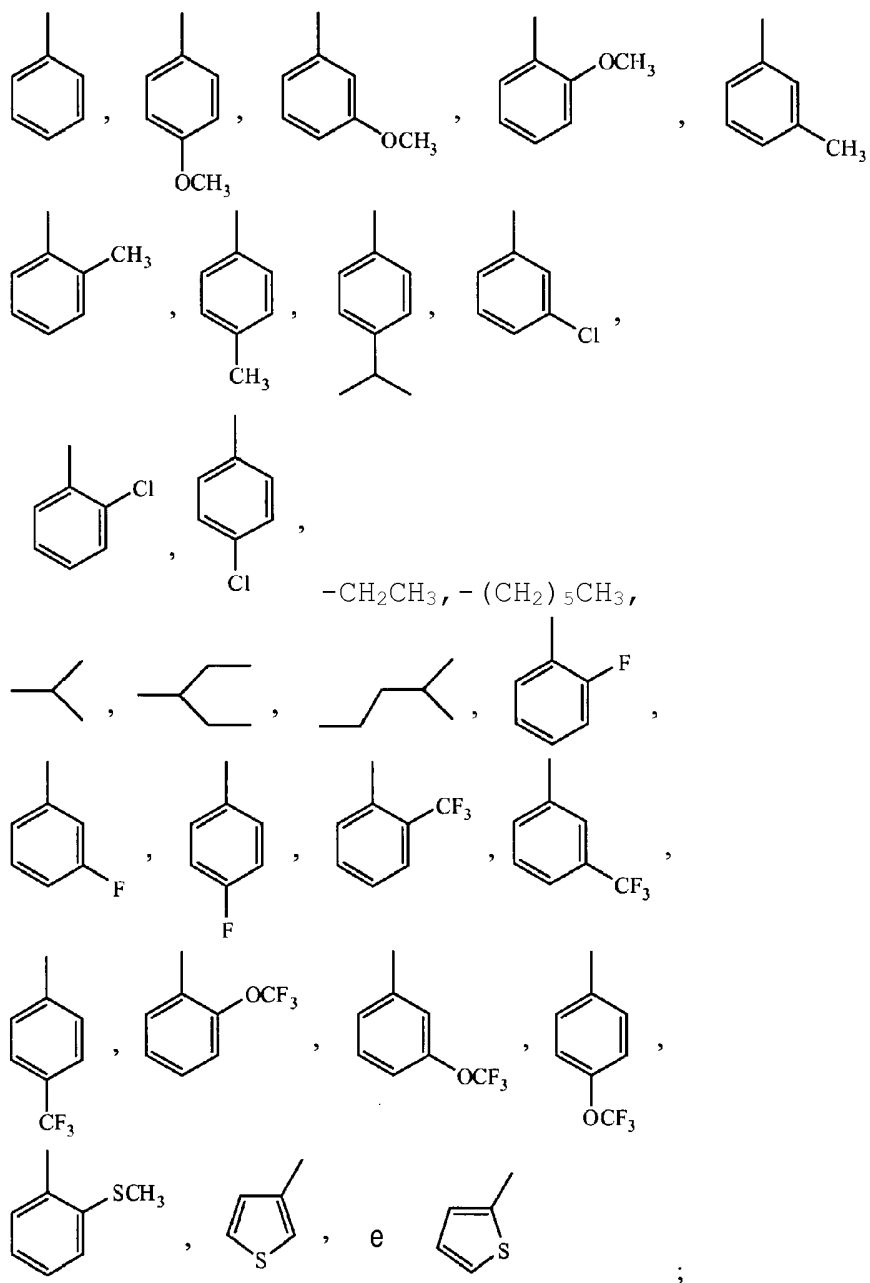


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

8. O composto da reivindicação 1 que seja um composto com a fórmula Ib:

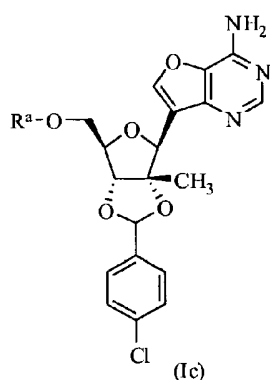


na qual R^b seja seleccionado de entre:

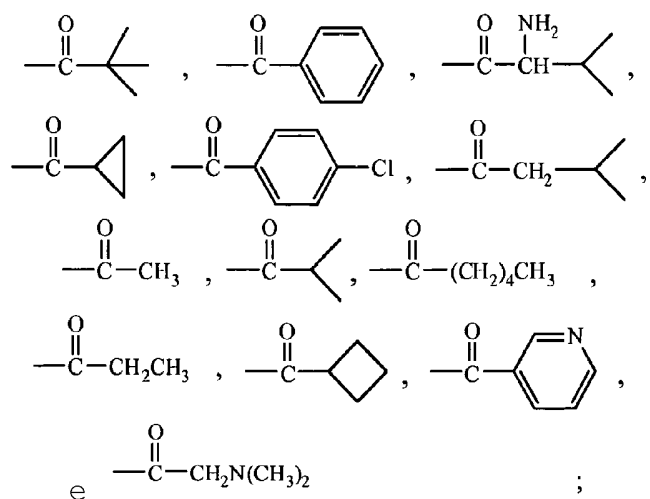


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

9. O composto da reivindicação 1 que seja um composto com a fórmula (Ic):

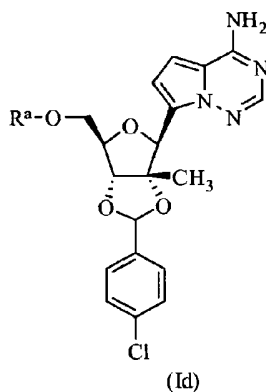


na qual R^a seja seleccionado de entre

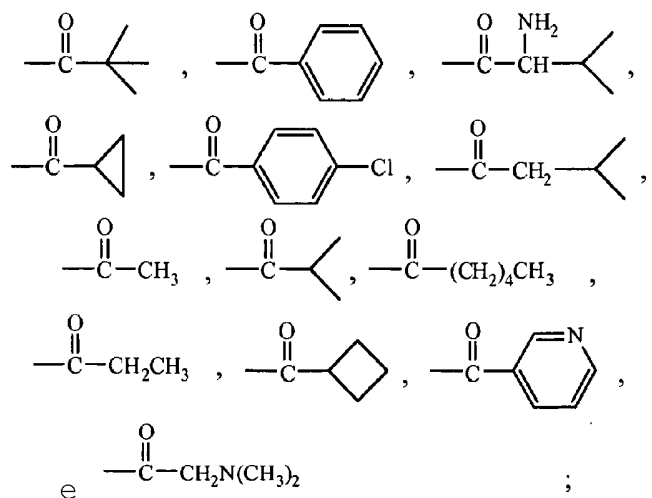


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

10. O composto da reivindicação 1 que seja um composto com a fórmula (Id):



na qual R^a seja seleccionado de entre:



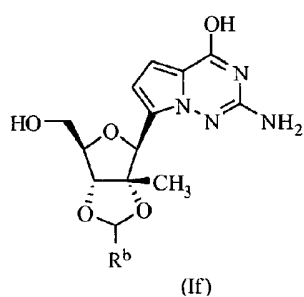
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

11. O composto da reivindicação 1 que seja um composto com a fórmula (Ie):

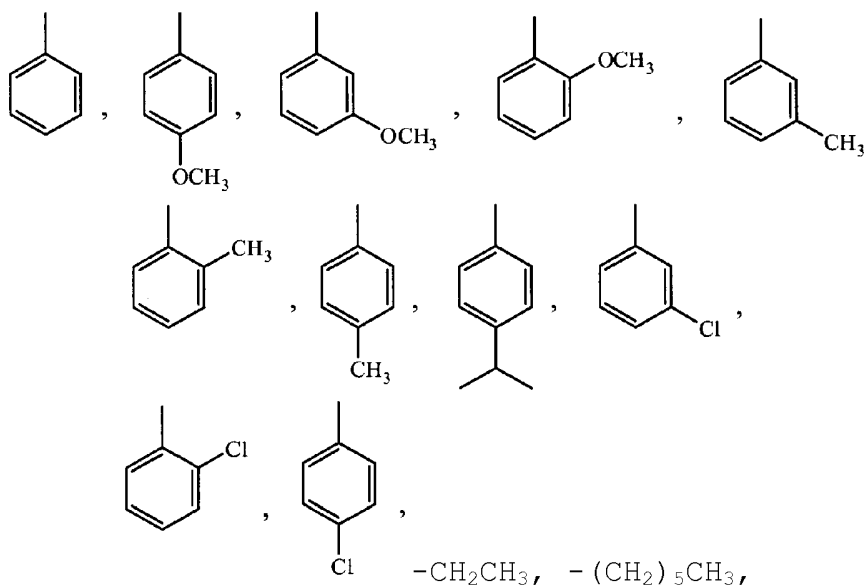
[illegible]

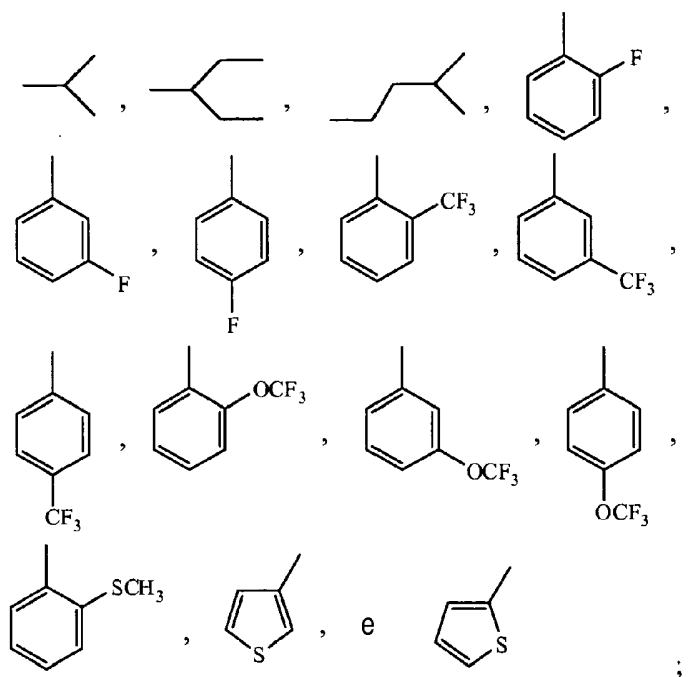
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

12. O composto da reivindicação 1 que seja um composto com a fórmula (If):



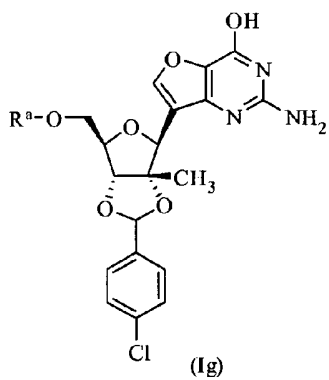
na qual R^B seja seleccionado de entre:



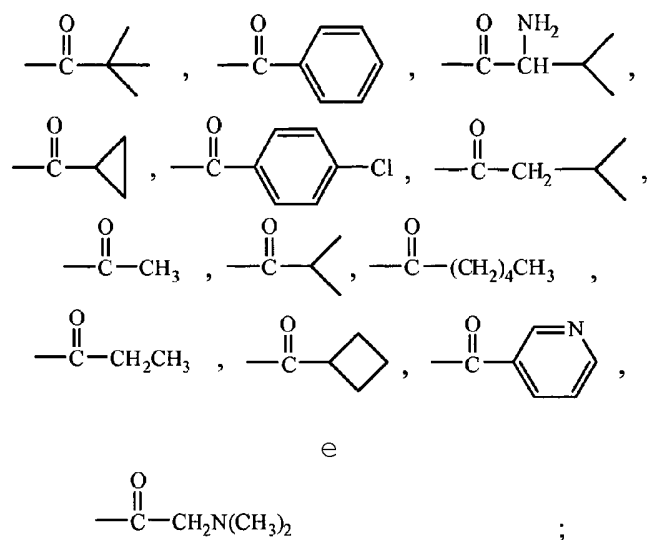


ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

13. O composto da reivindicação 1 que seja um composto com a fórmula (Ig):

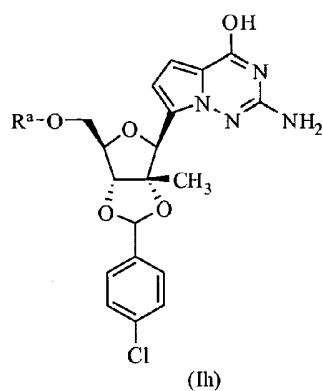


na qual R^a seja seleccionado de entre:

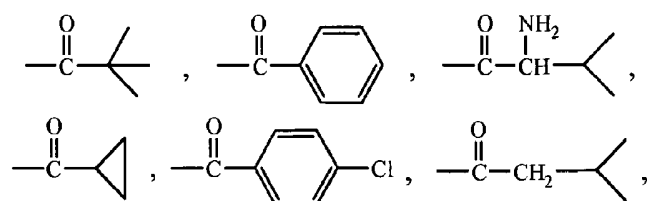


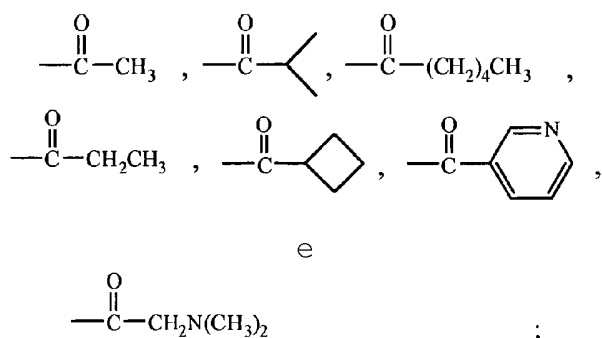
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

14. O composto da reivindicação 1 que seja um composto com a fórmula (Ih):



na qual R^a seja seleccionado de entre:





ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

15. Uma composição farmacêutica incluindo um composto tal como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-14 e um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico.

16. A composição da reivindicação 15 que também inclua um ou mais agentes antivirais adicionais.

17. A composição da reivindicação 15 ou 16 que também inclua um ou mais inibidores adicionais de polimerase de HCV.

18. A composição de qualquer uma das reivindicações 15-17, que além disso também contenha um ou mais inibidores de protease.

19. A composição de qualquer uma das reivindicações 15-18, que também contenha um ou mais agentes contra o cancro.

20. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, para utilização em terapia.

21. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, para utilização no tratamento de uma infecção viral num animal.

22. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, para utilização no tratamento de cancro num animal.

23. Um composto da reivindicação 21, em que a infecção viral seja seleccionada de entre o conjunto constituído por: hepatite B, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana, Poliomielite, vírus Cocksackie A e B, Rhino, Echo, varíola, Ébola, e vírus do Nilo Oeste.

24. Um composto da reivindicação 21, em que a infecção viral seja HCV.

Lisboa, 31 de Outubro de 2012.