

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

(21) **PI0711354-4 A2**

(22) Data de Depósito: 09/05/2007  
(43) Data da Publicação: 27/09/2011  
(RPI 2125)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 491/04  
C07H 19/04  
A61K 31/70  
A61P 31/12

(54) **Título:** COMPOSTO MÉTODO DE SINTETIZAR UM COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE INFECÇÃO VIRAL, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) **Prioridade Unionista:** 09/05/2006 GB 0609178.9

(73) **Titular(es):** University College Cardiff Consultants Limited e Katholieke Universiteit Leuven

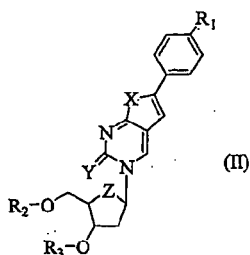
(72) **Inventor(es):** Christopher McGuigan, Jan Balzarini, Marco Migliore

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

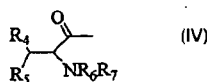
(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2007001677 de 09/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/129083 de 15/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO, MÉTODO DE SINTETIZAR UM COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE INFECÇÃO VIRAL, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. Um composto para uso no tratamento ou profilaxia de infecções virais, por exemplo, como catapora ou herpes zoster, causadas pelo vírus Varicella Zoster, dito composto tendo a fórmula geral (II): em que X é O, S, NH ou CH<sub>2</sub>, Y é O, S ou NH, Z é O, S ou CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> é C<sub>1-6</sub> alquila, preferivelmente n-alquila, p. ex., n-pentila ou n-hexila e um de R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> é OH e o outro de R<sub>3</sub> e R<sub>2</sub> é um componente aminoácido não-polar neutro, ou um seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável. Dito componente aminoácido não-polar neutro R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> pode ser (IV): em que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são, cada um independentemente, H ou C<sub>1-2</sub> alquila. Em formas de realização preferidas, um de R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> é valina, leucina, isoleucina ou alanina, particularmente valina.



(II)



(IV)

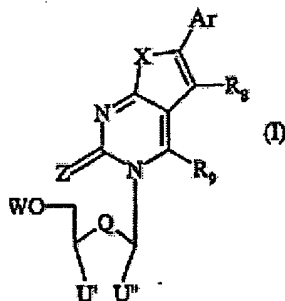


PI0711354-4

“COMPOSTO, MÉTODO DE SINTETIZAR UM COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE INFECÇÃO VIRAL, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

5 A presente invenção refere-se a derivados de éster de certos análogos de nucleosídeo, tendo uso terapêutico na profilaxia e tratamento de infecções virais, tais como, aquelas causadas pelo vírus Varicella Zoster (VZV). O vírus Varicella Zoster é o agente etiológico em catapora e herpes zoster, que pode causar consideráveis doença e sofrimento humanos. A invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um tal derivado de éster e um método de tratamento para profilaxia de infecção viral por administração de tal derivado.

10 O WO 01/83501 A1, cujo conteúdo é incorporado aqui por referência, descreve certos análogos de nucleosídeo com potente atividade contra o vírus Varicella Zoster (VZV), ditos análogos de nucleosídeo tendo a fórmula geral (I):



em que:

Ar é um sistema de anel aromático, opcionalmente substituído, o sistema de anel aromático compreendendo um anel aromático de seis membros ou dois anéis aromáticos de seis membros;

20 R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> são, cada um independentemente, selecionados do grupo compreendendo hidrogênio, alquila, cicloalquila, halogênios, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, alquilóxi, arilóxi, tiol, alquiltiol, ariltiol, arila;

Q é selecionado do grupo compreendendo O, S e CY<sub>2</sub>, em que

Y pode ser o mesmo ou diferente e é selecionado de H, alquila e halogênios;

X é selecionado do grupo compreendendo O, NH, S, N-alquila, (CH<sub>2</sub>), em que m é 1 a 10, e CY<sub>2</sub> em que Y pode ser o mesmo ou diferente e é selecionado de hidrogênio, alquila e halogênios;

5 Z é selecionado do grupo compreendendo O, S, NH, e N-alquila;

U'' é H e U' é selecionado de H e CH<sub>2</sub>T, ou U' e U'' são unidos a fim de formar um componente de anel incluindo Q em que U'-U'' juntos são respectivamente selecionados do grupo compreendendo CTH-CT'T'' e  
 10 CT=CT', a fim de prover componentes de anel selecionados do grupo compreendendo:



em que

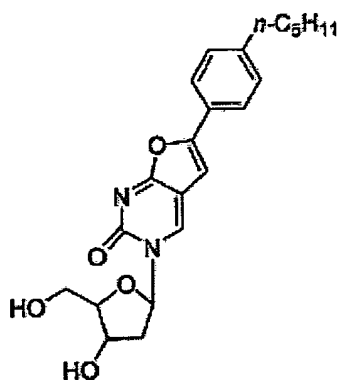
T' é selecionado do grupo compreendendo OH, H, halogênios, O-alquila, O-acila, O-arila, CN, NH<sub>2</sub> e N<sub>3</sub>;

15 T é selecionado do grupo compreendendo H e halogênios e, em que mais do que um T' está presente, eles podem ser os mesmos ou diferentes;

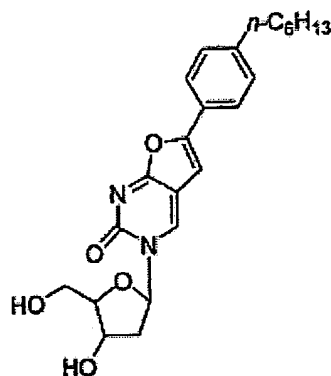
T'' é selecionado do grupo compreendendo H e halogênios; e

20 W é selecionado do grupo compreendendo H, um grupo fosfato e um seu sal, derivado ou pró-droga farmacologicamente aceitável; com a condição de que, quando T for OAc e T' e T'' estiverem presentes e forem H, Ar não seja 4-(2-benzoxazolil) fenila.

Os compostos 1 e 2 abaixo são compostos particularmente preferidos de acordo com o WO 01/83501 A1:



Composto 1



Composto 2

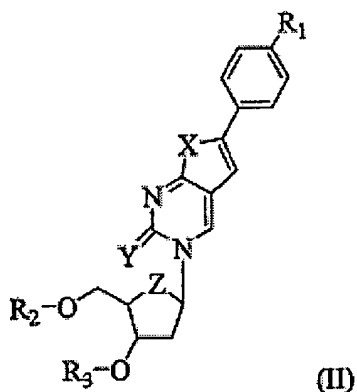
Um objetivo da presente invenção é fornecer novos compostos para o tratamento ou profilaxia de infecções virais, especialmente aquelas causadas ou exacerbadas pelo vírus Varicella Zoster (VZV).

5 Outro objetivo da presente invenção é fornecer compostos para o tratamento de tais infecções virais, ditos compostos tendo melhoradas biodisponibilidades.

Ainda outro objetivo da presente invenção é prover tais compostos que têm propriedades farmacocinéticas vantajosas.

10 Um diferente objetivo da presente invenção é prover um método de produzir tais compostos.

De acordo com um aspecto da presente invenção, portanto, é fornecido um composto de fórmula geral (II):



(II)

em que X é O, S, NH ou CH<sub>2</sub>,

Y é O, S ou NH,

Z é O, S ou CH<sub>2</sub>,

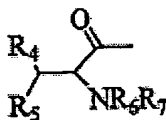
$R_1$  é  $C_{1-6}$  alquila, preferivelmente n-alquila, e.g., n-pentila ou n-hexila, e

um de  $R_2$  e  $R_3$  é OH, e o outro de  $R_3$  e  $R_2$  é um componente aminoácido não-polar neutro,

5 ou um seu sal ou hidrato farmacologicamente aceitável.

Preferivelmente dito componente aminoácido não-polar neutro

$R_2$  ou  $R_3$  é:



em que

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  são, cada um independentemente, H ou  $C_{1-2}$

10 alquila.

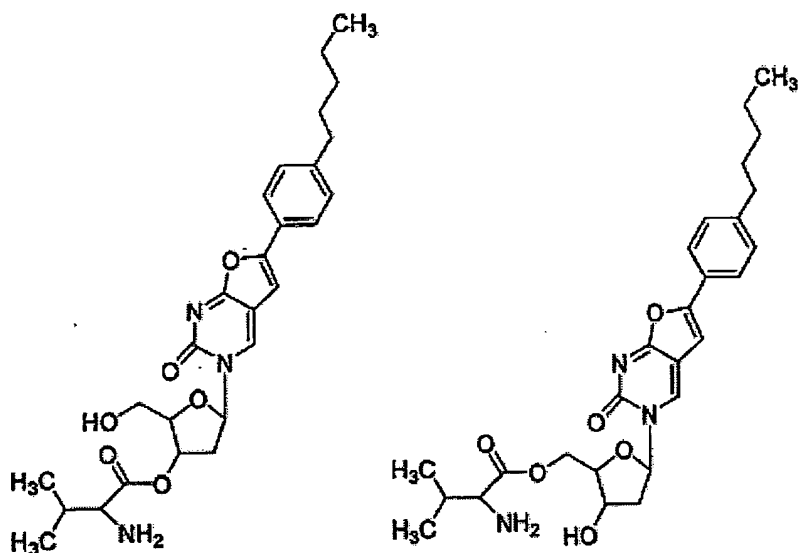
$R_6$  e  $R_7$  são preferivelmente ambos H.

Em algumas formas de realização, um de  $R_2$  ou  $R_3$  pode ser valina, leucina, isoleucina ou alanina. Preferivelmente  $R_2$  ou  $R_3$  é valina.

15 Deve ser entendido que o éster de valina da presente invenção pode ser L-valina, D-valina ou D,L-valina.

Além disso, X, Y e Z são preferivelmente todos O.

Compostos particularmente preferidos de acordo com a presente invenção são

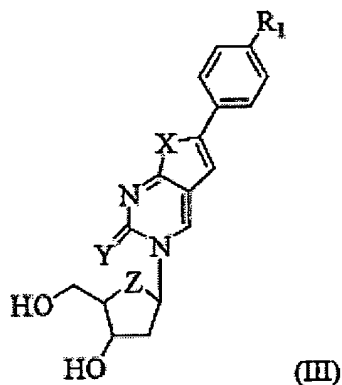


Composto 3

Composto 5

Observamos que os Compostos 3 e 5 são os ésteres de valina dos grupos 3'- e 5'- hidróxi respectivamente do Composto 1.

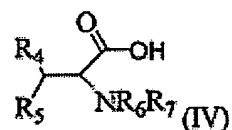
De acordo com um diferente aspecto da presente invenção, é provido um método de sintetizar um composto da invenção, dito método compreendendo esterificar um composto de fórmula (III):



(III)

com um aminoácido não polar neutro protegido, em que  $R_1$ , X, Y e Z são como definidos acima.

Preferivelmente, dito aminoácido tem a formula (IV):



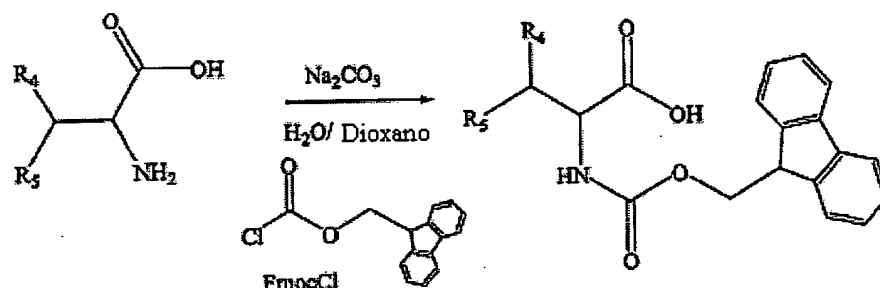
(IV)

10

em que  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  são como definidos acima.

O grupo  $\alpha$ -amino é adequadamente protegido durante a reação

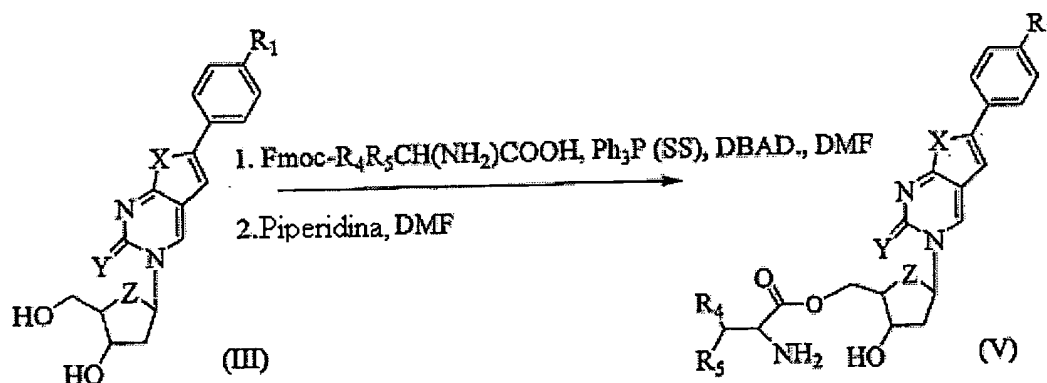
de esterificação. Em algumas formas de realização, em que  $R_6$  e  $R_7$  são ambos H, dito aminoácido pode ser protegido usando-se um grupo de proteção 3,9-fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc). Outros grupos de proteção adequados são conhecidos e disponíveis para àqueles hábeis na arte.



5 O grupo Fmoc pode ser introduzido sob condições Schotten-Baumen. É excepcionalmente estável em relação a ácido. A clivagem deste grupo pode ser catalisada por base (amônia, piperidina, morfolina, DBU) sofrendo um mecanismo de  $\beta$ -eliminação E1.

A esterificação é preferivelmente realizada sob condições

10 Mitsunobu<sup>1</sup>:

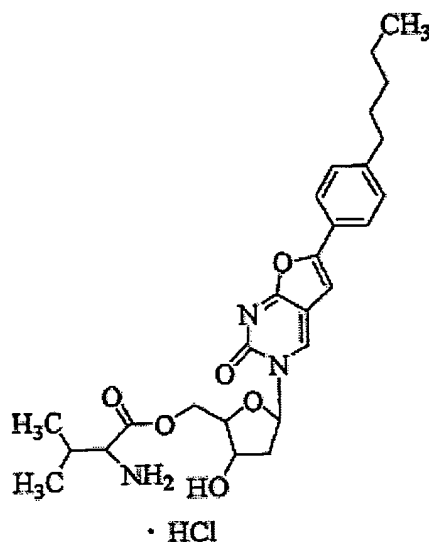


O sal hidrocloreto pode ser preparado por tratamento do éster (V) com uma solução de HCl em THF.

Preferivelmente,  $R^1$  é n-pentila, X, Y e Z são todos O, e  $R_4$  e  $R_5$  são ambos metila.

15 <sup>1</sup> Mitsunobu, Synthesis, Janeiro 1981: 1-28

Foi constatado que os compostos da presente invenção e seus sais cloridreto, p. ex., Composto 6 (vide abaixo), têm vatajosas propriedades farmacocinéticas (PK) e melhorada a biodisponibilidade, em comparação com o Composto 1 do WO 01/83501 A1.



A biodisponibilidade é com freqüência um fator chave na aplicação parcial de um medicamento como um agente terapêutico e os compostos que demonstram aumentada PK e/ou solubilidade geralmente têm melhorada potência in vivo em relação aos compostos com menos propriedades PK favoráveis, mesmo embora sua potência in vitro possa ser similar. Tais compostos, isto é, derivados de compostos ativos in vitro conhecidos, são com freqüência referidos como pró-drogas. O Novo Composto 5 e seu Composto de sal hidrocloreto 6 são exemplos de dois de tais pró-drogas.

Os compostos 5 e 6 foram testados quanto à atividade antiviral como descrito abaixo e constatados serem ativos. Além disso, um estudo comparativo do comportamento farmacocinético dos Compostos 1 e 5 foi conduzido em um modelo de camundongo, demonstrando a biodisponibilidade melhorada do Composto 5, em comparação com o Composto 1.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, portanto, é fornecido um composto de acordo com a presente invenção, para uso em um método de tratamento, particularmente a profilaxia ou tratamento de uma infecção viral. Em algumas formas de realização, dito composto pode ser provido para uso no tratamento ou profilaxia de uma infecção com o vírus Varicella Zoster.



De acordo com um ainda outro aspecto da presente invenção, é provido o uso de um composto de acordo com a presente invenção, na manufatura de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de infecção viral, especialmente uma infecção viral causada pelo vírus Varicella Zoster, p. ex., catapora ou herpes zoster.

De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção, é provido um método de profilaxia ou tratamento de infecção viral, dito método compreendendo a administração a um paciente animal humano ou não-humano em necessidade de tal tratamento uma dose eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provida uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável. Os medicamentos corporificando a presente invenção podem ser administrados por vias oral, entérica ou parentérica, incluindo administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, transdérmica, vias aéreas (aerossol), retal, vaginal e tópica (incluindo bucal e sublingual).

Para administração oral, os compostos corporificando a presente invenção geralmente serão providos na forma de tabletes ou cápsulas, como um pó ou grânulos, ou como uma solução ou suspensão aquosa.

Os tabletes para uso oral podem incluir o ingrediente ativo misturado com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como diluentes inertes, agentes desintegrantes, agentes de aglutinação, agentes lubrificantes, agentes adoçantes, agentes colorantes e preservativos. Diluentes inertes adequados incluem carbonato de sódio e cálcio, fosfato de sódio e cálcio e lactose, enquanto amido de milho e ácido algínico são agentes desintegrantes adequados. Os agentes de aglutinação podem incluir amido e gelatina, enquanto o agente lubrificante, se presente, geralmente serão estearato de

magnésio, ácido esteárico ou talco. Se desejado, os tabletes podem ser revestidos com um material tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, para retardar a absorção no trato gastrointestinal.

5 As cápsulas para uso oral incluem cápsulas de gelatina dura, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido e cápsulas de gelatina mole, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

10 Formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau ou um salicilato.

Formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de spray contendo, além do ingrediente ativo, tais veículos que são conhecidos na arte serem apropriados.

15 Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutâneo e intravenoso, os compostos incorporando a presente invenção geralmente serão providos em soluções ou suspensões aquosas estéreis, tamponadas a um apropriado pH e isotonicidade. Veículos aquosos adequados incluem solução de Ringer e cloreto de sódio isotônico. As suspensões aquosas incorporando a invenção podem incluir agentes de suspensão tais como derivados de  
20 celulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona e goma tragacanto e um agente umectante, tal como lecitina. preservativos adequados para suspensões aquosas incluem etil e n-propil p-hidroxibenzoato.

25 Os compostos incorporando a presente invenção podem ser apresentados como formulações de lipossoma.

Em geral, uma dose adequada será na faixa de 0,001 a 300 mg por quilograma de peso corporal do recipiente por dia, preferivelmente na faixa de 0,01 a 25 mg por quilograma de peso corporal por dia e, muitíssimo preferivelmente, na faixa de 0,05 a 10 mg por quilograma de peso corporal

por dia. A dose desejada é preferivelmente apresentada como duas, três, quatro, cinco ou seis ou mais sub-doses administradas em intervalos apropriados por todo o dia. Estas subdoses podem ser administradas em formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo 0,1 a 1500 mg, preferivelmente 0,2 a 1000 mg e, muitíssimo preferivelmente, 0,5 a 700 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

Em seguida são dados vários exemplos da invenção, com referência aos desenhos anexos, de cujos exemplos mais vantagens e efeitos dos compostos da presente invenção serão evidentes.

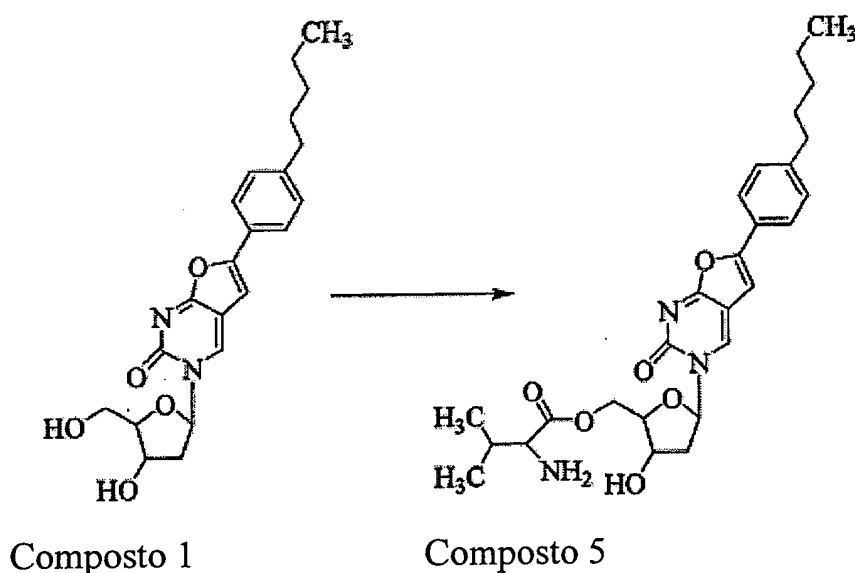
Nos desenhos, a única Figura é um gráfico da Média  $\pm$  SD Plasma Composto 1 (mostrado como área de pico relativa) em Camundongos Fêmeas Após uma Única Dose de Gavagem Oral do Composto 1 (25 mg/kg) ou Composto 5 (31,25 mg/kg, equivalentes a 25 mg/kg do Composto 1)

#### Procedimentos experimentais e resultados biológicos

#### 15 Preparação dos Compostos

##### Exemplo 1

##### Preparação do Composto 5; Formação do Éster de Valina



O Composto 1 (200 mg, 0.5 mmol, preparado como descrito no WO 01/83501 A1, Exemplo 3, pág. 15) foi dissolvido em DMF seco (5 ml), seguido pela adição de trifetilfosfina ligada por polímero [370 mg, 1,1

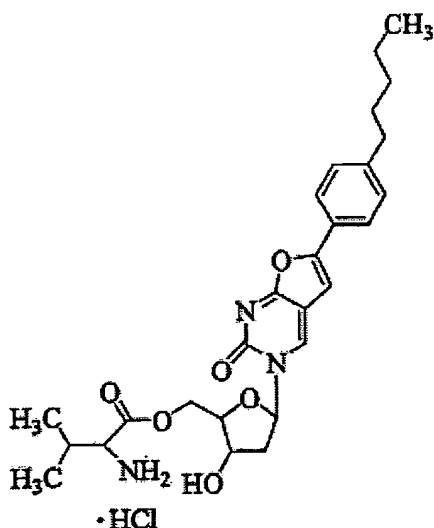
mmol, (3 mmol p/g resina)] e di-terc-butil azodicarboxilato (DBAD) (231 mg, 1.0 mmol) à mistura e agitado por 20 minutos. Uma solução de Fmoc-Val-OH (340 mg, 1,0 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 30 minutos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio, até completo desaparecimento do material de partida (durante a noite). A resina foi retirada por filtragem e lavada com acetato de etila. Piperidina (1 ml, 10 mmol) foi adicionado à solução e agitado por 10 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida sem aquecimento a 35 °C e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 ml), lavado com 10% NaHCO<sub>3</sub> (3 X 20 ml) e salmoura (2 x 10 ml). O resíduo final foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 100% 98% 95% 90%), para fornecer 137 mg do Composto 5 (produção 55%) como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.3 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.15 (2H, d), 6.6 (1H, s), 6.25 (1H, t), 4.45-4.30 (4H, m), 3.23 (1H, d), 2.80 (1H, m), 2.53 (2H, 1), 2.12 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.24 (4H, m), 0.90-0.78 (9H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 175,16, 171,62,156,26, 154,89, 145,19, 135,29, 129,02, 125,69, 124,95, 108,60, 96,82, 88,73, 85,08, 70,90, 64,19, 60,19, 41,91, 35,82, 32,32, 31,44, 30,89, 22,50, 19,30, 17,24, 13,99,

## Exemplo 2

### Preparação do Composto 6: Formação do sal HCl



Composto 6

300 mg do Composto 5 foram dissolvidos em 3 mL de THF. Sob vigorosa agitação, 2 ml de HCl 1M foram adicionados a 0 °C e a mistura foi agitada por 10 minutos. Os solventes foram secados sob pressão reduzida para obterem-se 322 mg (100 %) de óleo amarelo, que se solidificou com adição de éter.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 8,6 (4H, bs), 7,70 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,20 (1H, s), 6,22 (1H, t), 5,60 (1H, bs), 4,48 (2H, m), 4,30 (1H, m), 4,16 (1H, m), 3,98 (1H, m), 2,61 (2H, t), 2,44 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,32 (4H, m), 1,00-0,83 (9H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 171,13, 168,88, 153,97, 153,70, 144,18, 137,94, 129,04, 125,77, 124,58, 107,22, 98,75, 87,71, 84,13, 69,73, 65,26, 57,35, 40,18, 34,88, 30,88, 30,39, 29,38, 21,91, 18,26, 17,55, 13,90.

#### Estudos Biológicos e Farmacocinéticos

A fim de demonstrar o melhorado perfil de exposição do Composto 5, diversos experimentos foram realizados usando-se modelos animais de camundongo. Embaixo são dados resultados representativos

#### Estudo de Virologia Comparativa Piloto com os Composto 1 e 5

O objetivo deste estudo piloto foi comparar a atividade antiviral dos Composto 1 e 5 em células HEL inoculadas com a cepa Oka VZV deficiente de timidina-cinase. A atividade antiviral foi avaliada como a

possibilidade de 1 ou 5 de reduzir a formação de placa viral após períodos de incubação de 3 a 7 dias, em comparação com culturas de controle não tratadas. Resultados preliminares dos estudos de eficácia antiviral apresentando eficácia comparável entre os dois compostos são mostrados na

5 Tabela 4.2.

Tabela 1: Resultados Preliminares Comparando o Composto 1 e Composto 5 para Atividade de Vírus Anti-Varicella Zoster em células HEL

Composto	EC <sub>50</sub> em VZV OKA
1	0,007 µm (2,8 ng/ml)
5	0,016 µm (8,0 ng/ml)

Nota: O peso molecular do Composto 5 é de aproximadamente 1,25 vezes aquele do Composto 1, devido ao éster de valina.

10 Em conclusão, os resultados destes estudos in vitro piloto comparativos mostraram que o Composto 5 tem comparável atividade antiviral in vitro para o Composto 1.

#### Estudos Farmacocinéticos Não-clínicos com o Composto 5

15 Um estudo piloto foi conduzido com os Compostos 1 e 5, para comparar a biodisponibilidade relativa do Composto 1 após dosagem oral em camundongos. Dois grupos de camundongos fêmeas receberam doses equimolares do Composto 1 (25 mg/kg) ou 5 (31,25 mg/kg; equivalentes a 25 mg/kg do Composto 1) como uma única dose de gavagem oral formulada em 0,5% de carboximetilcelulose. Os camundongos foram serialmente

20 sacrificados em pontos do tempo variando de 0,25 a 3 horas pós dosagem (3 camundongos/ponto do tempo), e amostras de plasma foram retiradas e analisadas para a concentração do Composto 1, usando-se um método HPLC não-validados com detecção de fluorescência. Os resultados são informados como áreas de pico relativas para o Composto 1, que admitem que a área de

25 pico é diretamente proporcional à concentração através destas faixas de concentrações.

Os resultados deste estudo são mostrados na Figura anexa. As

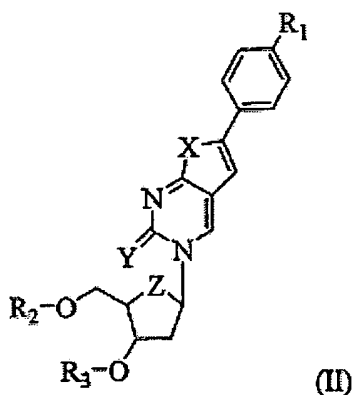
concentrações de plasma do Composto 1 foram muito mais elevadas em camundongos recebendo o Composto 5, em comparação com os camundongos recebendo o composto 1. Observe-se que, embora estes dados não supram concentrações de plasma absolutas do Composto 1, pode-se  
5 estimar pelas áreas de pico que o Composto 5 aumenta a biodisponibilidade oral do composto 1 por aproximadamente 8,4 a 10 vezes (p. ex., a AUC é aumentada em – 840% e a  $C_{m\acute{a}x}$  é aumentada perto de ~1000%).

Em conclusão, estes dados suportam a hipótese de que o Composto 5 é um pró-droga do Composto 1 e grandemente aumenta a  
10 biodisponibilidade oral do composto 1.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula geral

(II):



em que

5

X é O, S, NH ou CH<sub>2</sub>,

Y é O, S ou NH,

Z é O, S ou CH<sub>2</sub>,

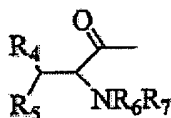
R<sub>1</sub> é C<sub>1-6</sub> alquila, preferivelmente n-alquila, e.g., n-pentila ou n-hexila, e

10

um de R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> é OH, e o outro de R<sub>3</sub> e R<sub>2</sub> é um componente aminoácido não-polar neutro,

ou um seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dito componente aminoácido não-polar neutro R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> ser:



15

em que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são, cada um independentemente, H ou C<sub>12</sub> alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> serem ambos H.

20

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de um de R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> ser valina, leucina, isoleucina ou alanina.

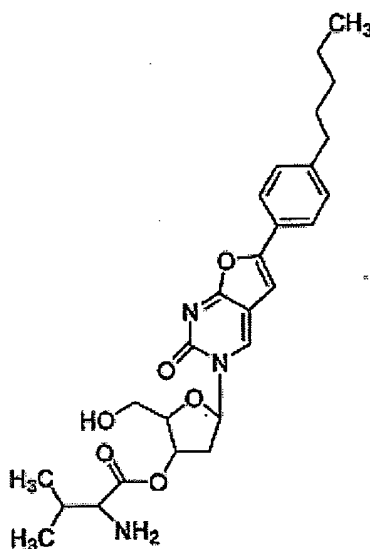


5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 4, caracterizado pelo fato de R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> ser valina.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de dita valina ser L-valina, D-valina ou D, L- valina.

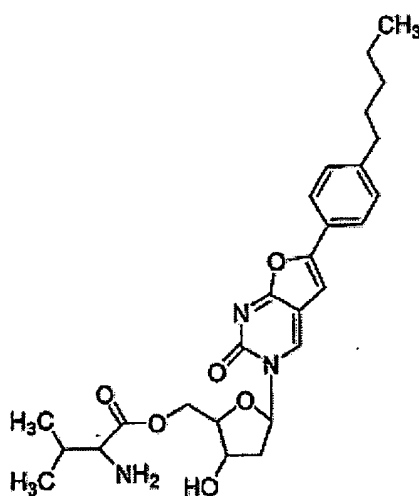
5 7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de X, Y e Z serem preferivelmente todos O.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser:



Composto 3,

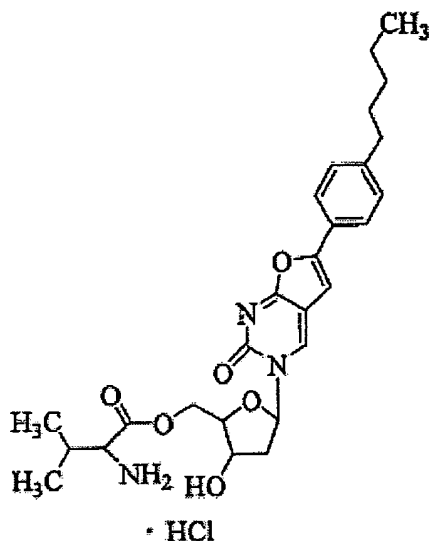
10



Composto 5,

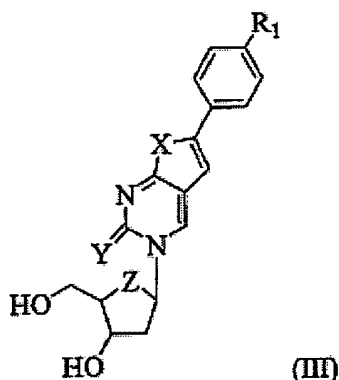
ou o sal hidrocloreto do Composto 3 ou Composto 5.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, caracterizado pelo fato de ser:



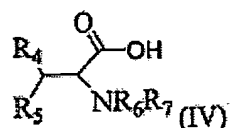
Composto 6

10. Método de sintetizar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 – 9, dito método caracterizado pelo fato de compreender esterificar um composto de fórmula (III):



com um aminoácido não polar neutro protegido, em que R<sub>1</sub> X, Y e Z são como definidos na reivindicação 1 e opcionalmente em seguida reagir o éster resultante com ácido para formar um sal farmacologicamente aceitável.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de dito aminoácido ter a fórmula (IV):



em que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> serem como definidos na reivindicação

2.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> serem ambos H e dito grupo α-amino ser protegido durante a reação de esterificação por uma grupo de proteção 3,9-fluorometilmetoxicarbonila (Fmoc).

13. Método de acordo com a reivindicação 10, 11 ou 12, caracterizado pelo fato de dita esterificação ser realizada sob condições Mitsunobu.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 – 13, caracterizado pelo fato de compreender ainda tratar o éster com uma solução de HCl para formar o sal hidrocloreto.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 – 14, caracterizado pelo fato de R<sub>1</sub> ser n-pentila ou n-hexila, X, Y e Z serem todos O e R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> serem ambos metila.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 – 9, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal.

17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 – 9, dito uso caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma infecção viral.

18. Método de profilaxia ou tratamento de infecção viral, dito método caracterizado pelo fato de compreender a administração a um paciente animal humano ou não humano em necessidade de tal tratamento de uma dose eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 – 9.

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de

compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 – 9, em combinação com um excipiente farmacologicamente aceitável.

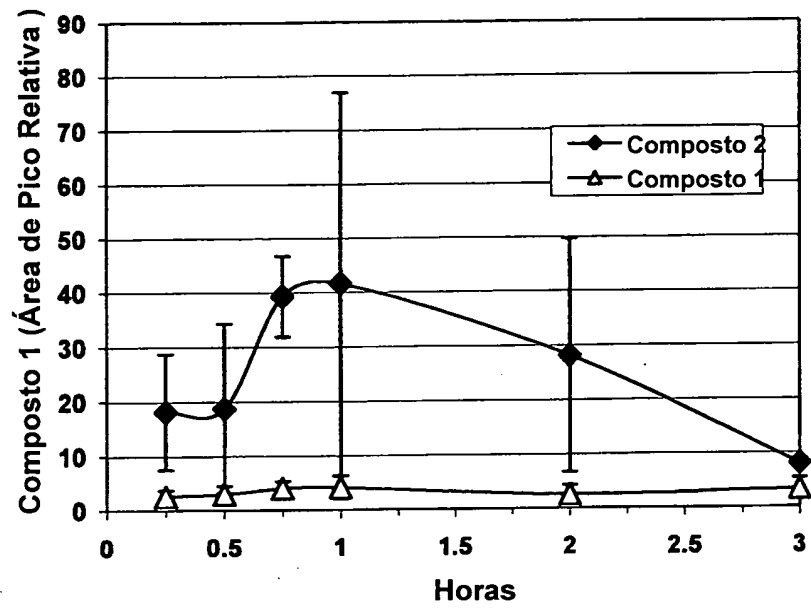


FIG. 1

RESUMO

“COMPOSTO, MÉTODO DE SINTETIZAR UM COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE INFECÇÃO VIRAL, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

- 5 Um composto para uso no tratamento ou profilaxia de infecções virais, por exemplo, como catapora ou herpes zoster, causadas pelo vírus Varicella Zoster, dito composto tendo a fórmula geral (II): em que X é O, S, NH ou CH<sub>2</sub>, Y é O, S ou NH, Z é O, S ou CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> é C<sub>1-6</sub> alquila, preferivelmente n-alquila, p. ex., n-pentila ou n-hexila e um de R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> é OH e
- 10 o outro de R<sub>3</sub> e R<sub>2</sub> é um componente aminoácido não-polar neutro, ou um seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável. Dito componente aminoácido não-polar neutro R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> pode ser (IV): em que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são, cada um independentemente, H ou C<sub>1-2</sub> alquila. Em formas de realização preferidas, um de R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> é valina, leucina, isoleucina ou alanina, particularmente
- 15 valina.