



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

(21) BR 112020018209-5 A2



(22) Data do Depósito: 07/03/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 29/12/2020

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, RECIPIENTE PRESSURIZADO, E, MÉTODOS PARA TRATAR OU PREVENIR UMA INFECÇÃO VIRAL E PARA TRATAR OU PREVENIR UM CORONAVÍRUS HUMANO, CORONAVÍRUS SARS, CORONAVÍRUS MERS, VÍRUS DA ENCEFALITE EQUINA ORIENTAL, VÍRUS DA ENCEFALITE EQUINA OCIDENTAL, VÍRUS DA ENCEFALITE EQUINA VENEZUELANA, VÍRUS DA CHICUNGUNHA, VÍRUS ROSS RIVER, RSV, VÍRUS INFLUENZA A, VÍRUS INFLUENZA B, VÍRUS TACARIBE, VÍRUS PICHINDE, VÍRUS JUNIN, VÍRUS DA FEBRE LASSA, VÍRUS DA CARIOMENINGITE LINFOCITÁRIA, VÍRUS DA FEBRE RIFT VALLEY, VÍRUS PUNTA TORO, VÍRUS LACROSSE, VÍRUS MAPORAL, VÍRUS HEARTLAND, E VÍRUS DA SÍNDROME DE TROMBOCITOPENIA DE FEBRE SEVERA, POLIOVÍRUS, VÍRUS DE COXSACKIE, INFECÇÃO DE NOROVÍRUS OU ENTEROVÍRUS EM UM PACIENTE

(51) **Int. Cl.:** C07D 307/12; A61K 31/505; C07D 239/10; C07D 405/04.

(30) **Prioridade Unionista:** 07/03/2018 US 62/639,725.

(71) **Depositante(es):** EMORY UNIVERSITY.

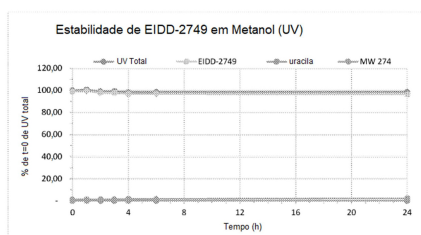
(72) **Inventor(es):** GEORGE R. PAINTER; DAVID PERRYMAN; GREGORY R. BLUEMLING.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2019021168 de 07/03/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/173602 de 12/09/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 04/09/2020

(57) **Resumo:** Trata-se de composições terapêuticas de nucleosídeo e nucleotídeo contendo halogênio e usos relacionados às mesmas. Em determinadas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento ou profilaxia de infecções virais. Tais infecções virais podem incluir infecções de vírus tongaviridae, bunyaviridae, arenaviridae, coronaviridae, flaviviridae, picornaviridae, Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), febre da Chicungunha (CHIK), Ebola, Influenza, RSV e Zika.



COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NUCLEOSÍDEO E NUCLEOTÍDEO CONTENDO HALOGÊNIO, RECIPIENTE PRESSURIZADO, E, USO DE UM COMPOSTO

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisório nº US 62/639.725, depositado em 7 de março de 2018, e intitulado "4'-HALOGEN CONTAINING NUCLEOTIDE AND NUCLEOSIDE THERAPEUTIC COMPOSITIONS AND USES RELATED THERETO", cuja divulgação inteira é incorporada no presente documento a título de referência.

DECLARAÇÃO DE RECONHECIMENTO DE APOIO DO GOVERNO

[002] Esta invenção foi feita com o apoio do governo nos termos da concessão n<sup>os</sup> HDTRA1-13-C-0072 e HDTRA1-15-C-0075 conferida pela Agência de Redução de Ameaças de Defesa, e concessão n<sup>o</sup> HHSN272201500008C conferida pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas. O governo tem certos direitos sobre a invenção.

CAMPO

[003] Esta divulgação se refere a composições terapêuticas de nucleotídeos e nucleosídeos contendo halogênio e aos usos relacionados às mesmas. Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento ou profilaxia de infecções virais, por exemplo, tongaviridae, bunyaviridae, arenaviridae, coronaviridae, flaviviridae, picornaviridae, Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), infecções por vírus Chicungunha (CHIK), Ebola, Influenza, RSV e Zika.

ANTECEDENTES

[004] Os agentes causadores da Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente) e da Chicungunha (CHIK) são vírus transmitidos por vetores (família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*) que podem ser transmitidos a seres humanos por meio de picadas de mosquito. Os

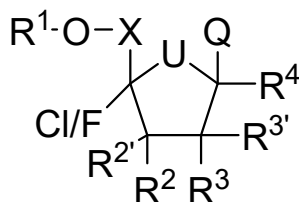
vírus da encefalite equina são patógenos da Categoria B do CDC, e o vírus CHIK é da Categoria C. Há uma preocupação considerável sobre o uso de cepas virulentas do vírus VEE, distribuídas por aerossol, como arma biológica contra soldados em guerra. Estudos em animais demonstraram que a infecção pelo vírus VEE por exposição a aerossol leva rapidamente a uma infecção maciça do cérebro, com alta mortalidade e morbidade. Consultar Roy et al., Pathogenesis of aerosolized Eastern equine encephalitis virus infecting in guinea pigs. *Virol J*, 2009, 6: 170.

[005] O que é necessário são novos compostos e tratamentos para infecções virais. Os compostos e métodos divulgados neste documento atendem a essas necessidades.

[006] As referências citadas no presente documento não são uma admissão da técnica anterior.

## SUMÁRIO

[007] Esta divulgação se refere a halogênio, por exemplo 4'-halogênio, contendo composições terapêuticas de nucleotídeo e nucleosídeo e usos relacionados às mesmas. Incluem-se os nucleosídeos opcionalmente conjugados a um óxido de fósforo ou sais do mesmo, pró-fármacos ou compostos conjugados ou sais dos mesmos compreendendo um éster de aminoácido, lipídeo ou um esfingolipídeo ou derivado ligado por um óxido de fósforo a um nucleotídeo ou nucleosídeo. Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto com a Fórmula A,



**Fórmula A**

ou um sal, derivado ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, conforme definido neste documento.

[008] Em certas modalidades, a divulgação contempla derivados de

compostos divulgados neste documento, como aqueles que contêm um ou mais substituintes iguais ou diferentes.

[009] Em certas modalidades, a divulgação contempla composições farmacêuticas compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto divulgado neste documento. Em certas modalidades, a composição farmacêutica está na forma de um comprimido, cápsula, pílula ou tampão aquoso, como tampão de solução salina ou fosfato.

[0010] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas podem compreender um composto divulgado neste documento e um propulsor. Em certas modalidades, o propulsor é um propulsor de aerossolização, como ar comprimido, etanol, nitrogênio, dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluoroalcanos (HFAs), 1,1,1,2,-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ou combinações dos mesmos.

[0011] Em certas modalidades, a divulgação contempla um recipiente pressurizado ou não pressurizado que compreende um composto ou composição farmacêutica conforme descrito no presente documento. Em certas modalidades, o recipiente é um aspersor de bomba manual, inalador, inalador dosado por medidor, inalador de pó seco, nebulizador, nebulizador de malha vibratória, nebulizador por jato ou nebulizador de onda ultrassônica.

[0012] Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos para aumentar a biodisponibilidade para tratar ou prevenir uma infecção viral que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica divulgada neste documento a um sujeito em necessidade da mesma.

[0013] Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos para tratar ou prevenir uma infecção viral que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica divulgada neste documento a um sujeito em necessidade da mesma. Em certas modalidades, a infecção viral é tongaviridae, bunyaviridae, arenaviridae,



coronaviridae, flaviviridae, picornaviridae, infecção pelo vírus Zika, Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), febre de Chicungunha (CHIK), Ebola, Influenza e RSV.

[0014] Em certas modalidades, o composto ou composição farmacêutica é administrado por via oral, intravenosa ou através dos pulmões, ou seja, administração pulmonar.

[0015] Em certas modalidades, a divulgação se refere ao uso de um composto conforme descrito neste documento na produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma infecção viral, tal como Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), infecção pelo vírus Chicungunha (CHIK), Ebola, Influenza, RSV ou Zika.

[0016] Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos para produzir compostos divulgados neste documento misturando-se materiais de partida e reagentes divulgados neste documento sob condições tais que os compostos sejam formados.

[0017] Vantagens adicionais serão apresentadas em parte na descrição que se segue, e em parte serão óbvias a partir da descrição, ou podem ser aprendidas pela prática dos aspectos descritos abaixo. As vantagens descritas abaixo serão realizadas e obtidas por meio dos elementos e combinações particularmente apontadas nas reivindicações anexas. Deve ser entendido que tanto a descrição geral anterior quanto a descrição detalhada a seguir são exemplificativas e explicativas apenas e não são restritivas.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0018] A Figura 1 mostra a estabilidade de EIDD-02749 em metanol.

[0019] A Figura 2 mostra a estabilidade de EIDD-02749 em água.

[0020] A Figura 3 mostra a estabilidade de EIDD-02749 em HCl a 0,1 N.

[0021] A Figura 4 mostra a estabilidade de EIDD-02749 em PBS com

pH 7,4.

[0022] A Figura 5 mostra a estabilidade de EIDD-02749 em tampão de pH 9.

[0023] A Figura 6 mostra as concentrações de trifosfato em células Huh-7 incubadas com EIDD-02749 ou um pró-fármaco.

[0024] A Figura 7 mostra as concentrações de trifosfato em células Vero incubadas com EIDD-02749 ou um pró-fármaco.

[0025] A Figura 8 mostra as curvas de PK no plasma de camundongos CD-1 que receberam uma dose única de EIDD-02749 a 50, 150 e 500 mg/kg PO ou 10 mg/kg ip.

[0026] A Figura 9 mostra a mudança no peso corporal de camundongos AG129 doseados com 10, 30 e 100 mg/kg de EIDD-02749 QD por 10 dias.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[0027] Antes de a presente divulgação ser descrita em mais detalhes, deve ser entendido que esta divulgação não está limitada a modalidades particulares descritas e, como tal, pode, é claro, variar. Também deve ser entendido que a terminologia usada neste documento tem a finalidade de descrever modalidades particulares apenas e não se destina a ser limitante, uma vez que o escopo da presente divulgação será limitado apenas pelas reivindicações anexas.

[0028] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente entendido por indivíduo versado na técnica à qual esta divulgação pertence. Embora quaisquer métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos descritos neste documento também possam ser usados na prática ou no teste da presente divulgação, os métodos e materiais preferenciais são agora descritos.

[0029] Todas as publicações e patentes citadas neste relatório descritivo são incorporadas ao presente documento a título de referência como

se cada publicação ou patente individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada a título de referência e são incorporadas ao presente documento a título de referência para divulgar e descrever os métodos e/ou materiais em conexão com os quais as publicações são citadas. A citação de qualquer publicação é para sua divulgação antes da data de depósito e não deve ser interpretada como uma admissão de que a presente divulgação não tem o direito de anteceder tal publicação em virtude da divulgação anterior. Além disso, as datas de publicação fornecidas podem ser diferentes das datas de publicação reais que podem precisar ser confirmadas independentemente.

[0030] Como será evidente para aqueles versados na técnica após a leitura desta divulgação, cada uma das modalidades individuais descritas e ilustradas neste documento tem componentes e características discretas, que podem ser prontamente separadas ou combinadas com as características de qualquer uma das outras diversas modalidades sem se afastar do escopo ou espírito da presente divulgação. Qualquer método recitado pode ser realizado na ordem dos eventos recitados ou em qualquer outra ordem que seja logicamente possível.

[0031] As modalidades da presente divulgação empregarão, a menos que indicado de outra forma, técnicas de medicina, química orgânica, bioquímica, biologia molecular, farmacologia e semelhantes, que estão dentro da habilidade da técnica. Tais técnicas são explicadas por completo na literatura.

[0032] Esta divulgação se refere a composições terapêuticas de nucleotídeo e nucleosídeo contendo 4'-halogênio e usos relacionados às mesmas. Em certas modalidades, a divulgação se refere a nucleosídeos opcionalmente conjugados a um óxido de fósforo ou seus sais. Em certas modalidades, a divulgação se refere a compostos conjugados ou seus sais compreendendo um éster de aminoácido, um lipídeo ou um esfingolipídeo ou

derivado ligado por um óxido de fósforo a um nucleotídeo ou nucleosídeo. Em certas modalidades, a divulgação contempla composições farmacêuticas compreendendo esses compostos para uso no tratamento de doenças infecciosas, infecções virais e câncer.

[0033] Em certas modalidades, a divulgação se refere a pró-fármacos de óxido de fósforo de nucleosídeos contendo 4'-halogênio para o tratamento de infecções virais de RNA de sentido positivo e negativo por meio do direcionamento da polimerase de RNA dependente de RNA codificada viralmente (RdRp). Esta divulgação também fornece o uso geral de lipídeos e esfingolipídeos para distribuir análogos de nucleosídeos para o tratamento de doenças infecciosas e câncer.

[0034] Em certas modalidades, a divulgação se refere a compostos conjugados ou seus sais compreendendo um esfingolipídeo ou derivado ligado por um óxido de fósforo a um nucleotídeo ou nucleosídeo. Em certas modalidades, o óxido de fósforo é um fosfato, fosfonato, polifosfato ou polifosfonato, em que o fosfato, fosfonato ou um fosfato no polifosfato ou polifosfonato é opcionalmente um fosforotioato ou fosforamidato. Em certas modalidades, o lipídeo ou esfingolipídeo está covalentemente ligado ao óxido de fósforo através de um grupo amino ou um grupo hidroxila.

[0035] O nucleotídeo ou nucleosídeo compreende um heterociclo compreendendo dois ou mais heteroátomos de nitrogênio, em que o heterociclo substituído é opcionalmente substituído por um ou mais alquila, halogênio ou cicloalquila iguais ou diferentes.

[0036] Em certas modalidades, o esfingolipídeo é 2-aminoalquila ou 2-amino-octadecano saturado ou insaturado, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o derivado de esfingolipídeo é 2-amino-octadecano-3-ol saturado ou insaturado opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o derivado de esfingolipídeo é 2-amino-octadecano-3,5-diol saturado ou insaturado opcionalmente

substituído por um ou mais substituintes.

[0037] Em certas modalidades, a divulgação contempla composições farmacêuticas compreendendo qualquer um dos compostos divulgados no presente documento e um excipiente farmacêuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica está na forma de uma pílula, cápsula, comprimido ou tampão de solução salina compreendendo um sacarídeo. Em certas modalidades, a composição pode conter um segundo agente ativo, como um analgésico, agente anti-inflamatório, agente anti-inflamatório não esteroideal, agente antiviral, antibiótico ou agente anticâncer.

[0038] Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos para tratar ou prevenir uma infecção que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto divulgado neste documento a um sujeito em necessidade da mesma. Normalmente, o sujeito é diagnosticado com ou está em risco de infecção proveniente de um vírus, bactérias, fungos, protozoários ou parasita.

[0039] Em certas modalidades, a divulgação se refere aos métodos para tratar uma infecção viral que compreende administrar uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica divulgada neste documento a um sujeito em necessidade da mesma. Em certas modalidades, o sujeito é um mamífero, por exemplo, um ser humano. Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com uma infecção viral crônica. Em certas modalidades, a administração ocorre em condições tais que a infecção viral não seja mais detectada. Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com um vírus de RNA, vírus de DNA ou retrovírus. Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com um vírus que é um vírus de DNA de fita dupla, vírus de DNA de fita simples sentido, vírus de RNA de fita dupla, vírus de RNA de fita simples sentido, vírus de RNA de fita simples anti-sentido, retrovírus de RNA de fita simples sentido ou um retrovírus de DNA de fita dupla.

[0040] Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com vírus

influenza A, incluindo subtipo H1N1, H3N2, H7N9 ou H5N1, vírus influenza B, vírus influenza C, rotavírus A, rotavírus B, rotavírus C, rotavírus D, rotavírus E, coronavírus humano, SARS coronavírus, coronavírus MERS, tipos de adenovírus humano (HAdV-1 a 55), papilomavírus humano (HPV) Tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, parvovírus B19, vírus do molusco contagioso, vírus JC (JCV), vírus BK, poliomavírus da célula Merkel, vírus coxsackie A, vírus coxsackie B, norovírus, vírus da rubéola, vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), chicungunha, vírus da encefalite equina Ocidental (EEEV), vírus da encefalite equina Oriental (WEEV), vírus da encefalite equina Venezuelana (VEEV), vírus Ross River, vírus Barmah Forest, vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus sincicial respiratório, vírus da peste bovina, vírus da encefalite da Califórnia, hantavírus, vírus da raiva, vírus ebola, vírus de marburg, herpes vírus simplex-1 (HSV-1), vírus herpes simplex-2 (HSV-2), vírus da varicela zoster (VZV), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), vírus linfotrópico do herpes, roseolovírus ou herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, hepatite A, hepatite B, hepatite D, hepatite E ou vírus da imunodeficiência humana (HIV).

[0041] Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com vírus influenza A, incluindo subtipos H1N1, H3N2, H7N9, H5N1 (caminho baixo) e vírus influenza B H5N1 (caminho alto), vírus influenza C, rotavírus A, rotavírus B, rotavírus C, rotavírus D, rotavírus E, SARS coronavírus, MERS-CoV, tipos de adenovírus humano (HAdV-1 a 55), papilomavírus humano (HPV) Tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, parvovírus B19, vírus do molusco contagioso, vírus JC (JCV), vírus BK, poliomavírus da célula Merkel, vírus de Coxsackie A, vírus de C oxsackie B, norovírus, vírus da rubéola, vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza 1 e 3, vírus da peste bovina, chicungunha, vírus da encefalite equina oriental (EEEV), vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV), vírus da encefalite equina ocidental

(WEEV), vírus da encefalite equina da Califórnia, vírus da febre de Rift Valley (RVFV), vírus do coração, vírus La Crosse, vírus Marpol, Febre grave com vírus da síndrome de thrombocytopenia, vírus Pichinde, hantavírus, vírus Tacaribe, Junin, vírus da raiva, vírus ebola, vírus de marburg, adenovírus, vírus herpes simplex-1 (HSV-1), vírus herpes simplex-2 (HSV-2), vírus varicela zoster (VZV), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), vírus linfotrópico do herpes, roseolovírus ou herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, hepatite A, hepatite B, hepatite D, hepatite E ou vírus da imunodeficiência humana (HIV)

[0042] Em certa modalidade, a divulgação se refere a usos de compostos divulgados neste documento na produção ou fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença infecciosa, infecção viral ou câncer.

[0043] Em certas modalidades, a divulgação se refere a derivados de compostos divulgados neste documento ou qualquer uma das fórmulas.

[0044] As modalidades da presente divulgação empregarão, a menos que indicado de outra forma, técnicas de medicina, química orgânica, bioquímica, biologia molecular, farmacologia e semelhantes, que estão dentro da habilidade da técnica. Tais técnicas são explicadas por completo na literatura.

[0045] Em certas modalidades, um agente farmacêutico, que pode estar na forma de um sal ou pró-fármaco, é administrado em métodos divulgados no presente documento que são especificados por um peso. Isso se refere ao peso do composto recitado. Se estiver na forma de um sal ou pró-fármaco, o peso será o equivalente molar do sal ou pró-fármaco correspondente.

[0046] Deve-se notar que, conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "o/a" incluem referentes plurais, a menos que o contexto dite claramente o contrário. Neste relatório descritivo e nas reivindicações que se seguem, será feita referência a

uma série de termos que devem ser definidos para ter os seguintes significados, a menos que uma intenção contrária seja aparente.

[0047] Antes de descrever as várias modalidades, as seguintes definições são fornecidas e devem ser usadas, a menos que indicado de outra forma.

[0048] Conforme usado neste documento, o termo "deutério" ou "D" se refere à abundância isotópica de D em relação a H (hidrogênio) é de pelo menos 50%, pelo menos 75% ou pelo menos 90%.

[0049] Conforme usado neste documento, o termo "óxido de fósforo" se refere a qualquer variedade de porções químicas que contêm uma ligação fósforo-oxigênio (P-O ou P=O). Quando usadas como grupos de ligação no presente documento, as moléculas unidas podem se ligar ao oxigênio ou diretamente aos átomos de fósforo. O termo se destina a incluir, porém sem limitação, fosfatos, nos quais o fósforo é tipicamente ligado a quatro oxigênios e fosfonatos, em que o fósforo é tipicamente ligado a um carbono e três oxigênios. Um "polifosfato" geralmente se refere a fosfatos ligados entre si por pelo menos uma ligação fósforo-oxigênio-fósforo (P-O-P). Um "polifosfonato" se refere a um polifosfato que contém pelo menos uma ligação fósforo-carbono (C-P-O-P). Além de conter a ligação fósforo-oxigênio, os óxidos de fósforo podem conter uma ligação fósforo-tiol (P-S ou P=S) e/ou uma ligação fósforo-amina (P-N), respectivamente referidas como fosforotioato ou fosforamidato. Em óxidos de fósforo, o átomo de oxigênio pode formar uma ligação dupla ou simples ao fósforo ou combinações, e o oxigênio pode ainda se ligar a outros átomos como carbono ou pode existir como um ânion que é equilibrado com um cátion, por exemplo, metal ou amina quaternária.

[0050] "Sujeito" se refere a qualquer animal, de preferência um paciente humano, gado ou animal doméstico.

[0051] Conforme usado no presente documento, os termos "prevenir" e "que previne" incluem a prevenção da recorrência, propagação ou início. Não



se pretende que a presente divulgação seja limitada à prevenção completa. Em algumas modalidades, o início é retardado ou a gravidade da doença é reduzida.

[0052] Conforme usado neste documento, os termos "tratar" e "tratamento" não estão limitados ao caso em que o sujeito (por exemplo paciente) é curado e a doença é erradicada. Em vez disso, as modalidades da presente divulgação também contemplam o tratamento que apenas reduz os sintomas e/ou retarda a progressão da doença.

[0053] Conforme usado neste documento, o termo "combinação com", quando usado para descrever a administração com um tratamento adicional, significa que o agente pode ser administrado antes, junto com ou após o tratamento adicional, ou uma combinação dos mesmos.

[0054] Conforme usado no presente documento, "alquila" significa porções químicas de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, tais como aquelas contendo de 1 a 10 átomos de carbono. Uma "alquila superior" se refere a hidrocarboneto saturado com 11 ou mais átomos de carbono. Uma "C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>" se refere a uma alquila contendo de 6 a 16 átomos de carbono. Da mesma forma, uma "C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>" se refere a uma alquila contendo de 6 a 22 átomos de carbono. As alquilas de cadeia linear saturada representativas incluem metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, n-septila, n-octila, n-nonila e semelhantes; enquanto os alquilas ramificados saturados incluem isopropila, sec-butila, isobutila, terc-butila, isopentila e semelhantes.

[0055] Conforme usado neste documento, o termo "alquenila" se refere a porções químicas de hidrocarboneto insaturado, linear ou ramificado contendo uma ligação dupla. A menos que especificado de outra forma, grupos alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> (por exemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ou C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) são pretendidos. Os grupos alquenila podem conter mais de uma ligação insaturada. Exemplos incluem, 1-propenila, 2-propenila, 1-metilenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 1-metil-1-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-metil-2-propenila, 2-metil-2-propenila, 1-

pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 1-metil-1-butenila, 2-metil-1-butenila, 3-metil-1-butenila, 1-metil-2-butenila, 2-metil-2-butenila, 3-metil-2-butenila, 1-metil-3-butenila, 2-metil-3-butenila, 3-metil-3-butenila, 1,1-dimetil-2-propenila, 1,2-dimetil-1-propenila, 1,2-dimetil-2-propenila, 1-etil-1-propenila, 1-etil-2-propenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 1-metil-1-pentenila, 2-metil-1-pentenila, 3-metil-1-pentenila, 4-metil-1-pentenila, 1-metil-2-pentenila, 2-metil-2-pentenila, 3-metil-2-pentenila, 4-metil-2-pentenila, 1-metil-3-pentenila, 2-metil-3-pentenila, 3-metil-3-pentenila, 4-metil-3-pentenila, 1-metil-4-pentenila, 2-metil-4-pentenila, 3-metil-4-pentenila, 4-metil-4-pentenila, 1,1-dimetil-2-butenila, 1,1-dimetil-3-butenila, 1,2-dimetil-1-butenila, 1,2-dimetil-2-butenila, 1,2-dimetil-3-butenila, 1,3-dimetil-1-butenila, 1,3-dimetil-2-butenila, 1,3-dimetil-3-butenila, 2,2-dimetil-3-butenila, 2,3-dimetil-1-butenila, 2,3-dimetil-2-butenila, 2,3-dimetil-3-butenila, 3,3-dimetil-1-butenila, 3,3-dimetil-2-butenila, 1-etil-1-butenila, 1-etil-2-butenila, 1-etil-3-butenila, 2-etil-1-butenila, 2-etil-2-butenila, 2-etil-3-butenila, 1,1,2-trimetil-2-propenila, 1-etil-1-metil-2-propenila, 1-etil-2-metil-1-propenila e 1-etil-2-metil-2-propenila. O termo “vinila” se refere a um grupo tendo a estrutura  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ; 1-propenila se refere a um grupo com a estrutura  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ; e 2-propenila se refere a um grupo com a estrutura  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ . Estruturas assimétricas, como  $(\text{Z}^1\text{Z}^2)\text{C}=\text{C}(\text{Z}^3\text{Z}^4)$ , destinam-se a incluir os isômeros *E* e *Z*. Isso pode ser presumido em fórmulas estruturais no presente documento em que um alceno assimétrico está presente, ou pode ser explicitamente indicado pelo símbolo de ligação  $\text{C}=\text{C}$ .

[0056] Conforme usado neste documento, o termo “alquinila” representa porções químicas de hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ligação tripla. A menos que especificado de outra forma, grupos alquinila  $\text{C}_2\text{-C}_{24}$  (por exemplo,  $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{14}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_8$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  ou  $\text{C}_2\text{-C}_4$ ) são pretendidos. Os grupos alquinila podem conter mais de uma ligação insaturada. Exemplos incluem  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquinila, tais como

etinila, 1-propinila, 2-propinila (ou propargila), 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-metil-2-propinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 3-metil-1-butinila, 1-metil-2-butinila, 1-metil-3-butinila, 2-metil-3-butinila, 1,1-dimetil-2-propinila, 1-etil-2-propinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila, 5-hexinila, 3-metil-1-pentinila, 4-metil-1-pentinila, 1-metil-2-pentinila, 4-metil-2-pentinila, 1-metil-3-pentinila, 2-metil-3-pentinila, 1-metil-4-pentinila, 2-metil-4-pentinila, 3-metil-4-pentinila, 1,1-dimetil-2-butinila, 1,1-dimetil-3-butinila, 1,2-dimetil-3-butinila, 2,2-dimetil-3-butinila, 3,3-dimetil-1-butinila, 1-etil-2-butinila, 1-etil-3-butinila, 2-etil-3-butinila e 1-etil-1-metil-2-propinila.

[0057] As alquilas mono ou policíclicas não aromáticas são referidas no presente documento como "carbociclos" grupos ou "carbociclila". Carbociclos saturados representativos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e semelhantes; enquanto os carbociclos insaturados incluem ciclopentenila e ciclohexenila e semelhantes.

[0058] "Heterocarbociclos" ou grupos heterocarbociclila "são carbociclos que contêm de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre que podem ser saturados ou insaturados (mas não aromáticos), monocíclicos ou policíclicos, e em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Heterocarbociclos incluem morfolinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, piperidinila, hidantoinila, valerolactamila, oxiranila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, tetra-hidropiridinila, tetrahidroprimidinila, tetrahidrotiofenila, tetrahidrotiopiranila, tetrahidropirimidinila, tetrahidrotiofenila, tetrahidrotiopiranila e similares.

[0059] O termo "arila" se refere a grupos contendo anéis mono-, bi- ou tricíclicos homocíclicos aromáticos (isto é, hidrocarbonetos), de preferência com 6 a 12 membros, tais como fenila, naftila e bifenila. A fenila é um grupo

arila preferencial. O termo "arila substituído" se refere a grupos arila substituídos por um ou mais grupos, preferencialmente selecionados a partir de alquila, alquila substituída, alquenila (opcionalmente substituída), arila (opcionalmente substituída), heterociclo (opcionalmente substituído), halo, hidróxi, alcóxi (opcionalmente substituído), arilóxi (opcionalmente substituído), alcanóila (opcionalmente substituído), aroíla, (opcionalmente substituído), alquiléster (opcionalmente substituído), ariléster (opcionalmente substituído), ciano, nitro, amino, amino substituído, amido, lactama, ureia, uretano, sulfonila e semelhantes, em que opcionalmente um ou mais pares de substituintes juntamente com os átomos aos quais estão ligados formam um anel de 3 a 7 membros.

[0060] Conforme usado no presente documento, "heteroarila" ou "heteroaromático" se refere a um heterocarbociclo aromático com 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e contendo pelo menos 1 átomo de carbono, incluindo sistemas de anéis mono- e policíclicos. Os sistemas de anéis policíclicos podem, porém sem exigência, conter um ou mais anéis não aromáticos, desde que um dos anéis seja aromático. Heteroarilas representativas são furila, benzofuranila, tiofenila, benzotiofenila, pirrolila, indolila, isoindolila, azaindolila, piridila, quinolinila, isoquinolinila, oxazolila, isooxazolila, benzoxazolila, pirazolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benzotiazolila, isotiazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, cinolinila, ftalazinila e quinazolinila. É contemplado que a utilização do termo "heteroarila" inclui derivados N-alkilados, tais como um substituinte 1-metilimidazol-5-ila.

[0061] Conforme usado no presente documento, "heterociclo" ou "heterociclila" se refere a sistemas de anéis mono- e policíclicos tendo 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e contendo pelo menos 1 átomo de carbono. Os sistemas de anéis monocíclicos e policíclicos podem ser aromáticos, não aromáticos ou misturas de anéis

aromáticos e não aromáticos. Heterociclo inclui heterocarbociclos, heteroarilas e semelhantes.

[0062] "Alquiltio" se refere a um grupo alquila conforme definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de enxofre. Um exemplo de um alquiltio é metiltio, (isto é,  $-S-CH_3$ ).

[0063] "Alcóxi" se refere a um grupo alquila conforme definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigênio. Exemplos de alcóxi incluem, porém sem limitação, metóxi, etóxi, n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, s-butóxi, t-butóxi, n-pentóxi e s-pentóxi. Os grupos alcóxi preferenciais são metóxi, etóxi, n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, s-butóxi, t-butóxi.

[0064] "Alquilamino" se refere a um grupo alquila conforme definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte amino. Um exemplo de um amino é metilamino, (isto é,  $-NH-CH_3$ ).

[0065] "Alcanoíla" se refere a uma alquila conforme definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de carbonila (isto é,  $-(C=O)$ alquila).

[0066] "Alquilsulfonila" se refere a uma alquila conforme definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de sulfonila (isto é,  $-S(=O)_2$ alquila), tal como mesila e semelhantes, e "Arilsulfonila" se refere a uma arila ligada através de uma ponte de sulfonila (isto é,  $-S(=O)_2$ arila).

[0067] "Alquilsulfamoíla" se refere a uma alquila conforme definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de sulfamoíla (isto é,  $-NHS(=O)_2$  alquila), e uma "Arilsulfamoíla" se refere a uma alquila ligada através de uma ponte de sulfamoíla (isto é,  $-NHS(=O)_2$  arila).

[0068] "Alquilsulfinila" se refere a uma alquila conforme definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma

ponte de sulfonila (isto é, -S(=O)alquila).

[0069] Os termos "cicloalquila" e "cicloalquenila" se referem a grupos de anéis mono-, bi- ou tri-homocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que são, respectivamente, totalmente saturados e parcialmente insaturados. O termo "cicloalquenilaa" inclui sistemas de anéis bi- e tricíclicos que não são aromáticos como um todo, mas contêm porções aromáticas (por exemplo fluoreno, tetra-hidronaftaleno, di-hidroindeno e semelhantes). Os anéis de grupos cicloalquila de múltiplos anéis podem ser fundidos, em ponte e/ou unidos por meio de uma ou mais uniões espiro. Os termos "cicloalquila substituída" e "cicloalquenila substituído" referem-se, respectivamente, a grupos cicloalquila e cicloalquenila substituídos por um ou mais grupos, preferencialmente selecionados dentre arila, arila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, carbociclo, carbociclo substituído, halo, hidróxi, alcóxi (opcionalmente substituído), arilóxi (opcionalmente substituído), alquiléster (opcionalmente substituído), ariléster (opcionalmente substituído), alcanóila (opcionalmente substituído), ariol (opcionalmente substituído), ciano, nitro, amino, amino substituído, amido, lactama, ureia, uretano, sulfonila e semelhantes.

[0070] Os termos "halogênio" e "halo" se referem a flúor, cloro, bromo e iodo.

[0071] O termo "substituído" se refere a uma molécula em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um substituinte. Quando substituído, um ou mais dos grupos são "substituintes". A molécula pode ser multiplamente substituída. No caso de um substituinte oxo ("=O"), dois átomos de hidrogênio são substituídos. Substituintes exemplificativos dentro deste contexto podem incluir halogênio, hidróxi, alquila, alcóxi, nitro, ciano, oxo, carbociclila, carbocicloalquila, heterocarbociclila, heterocarbocicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -NRaRb, -NRaC(=O)Rb, -NRaC(=O)Rb, (=O)NRaNRb, -NRaC(=O)ORb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -C(=O)Ra, -

$C(=O)ORa$ ,  $-C(=O)NRaRb$ ,  $-OC(=O)NRaRb$ ,  $-ORa$ ,  $-SRa$ ,  $-SORa$ ,  $-S(=O)_2Ra$ ,  $-OS(=O)_2Ra$  e  $-S(=O)_2ORa$ . Ra e Rb neste contexto podem ser iguais ou diferentes e independentemente hidrogênio, halogênio hidroxila, alquila, alcóxi, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, carbocíclica, carbocicloalquila, heterocarbocíclica, heterocarbocicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila.

[0072] O termo "opcionalmente substituído", conforme usado no presente documento, significa que a substituição com um grupo adicional é opcional e, portanto, é possível que o átomo designado seja não substituído. Assim, pelo uso do termo "opcionalmente substituído", a divulgação inclui exemplos em que o grupo é substituído e exemplos em que não é.

[0073] Exemplos de pró-fármacos que podem ser usados para melhorar a biodisponibilidade incluem ésteres, ésteres opcionalmente substituídos, ésteres ramificados, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-substituídos, ésteres de L-aminoácidos N,N-dissubstituídos, ésteres de D-aminoácido N-substituído, ésteres de D-aminoácidos N,N-dissubstituídos, sulfenila, sulfenila opcionalmente substituída, imidato, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila,

oximila opcionalmente substituída, imidinila, imidinila opcionalmente substituída, imidila, imidila opcionalmente substituída, amina, amina opcionalmente substituído, hemiaminal, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos e ésteres BAB.

[0074] Conforme usado no presente documento, "sais" se referem a derivados dos compostos divulgados em que o composto parental é modificado fazendo os seus sais de ácido ou base. Exemplos de sais incluem, porém sem limitação, sais de ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos, tais como aminas, alquilaminas ou dialquilaminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos, tais como ácidos carboxílicos; e similares. Em modalidades típicas, os sais são sais convencionais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo os sais de amônio quaternário do composto original formado e ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais preferenciais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e semelhantes; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetionico e semelhantes.



[0075] O termo "pró-fármaco" se refere a um agente que é convertido em uma forma biologicamente ativa *in vivo*. Os pró-fármacos são frequentemente úteis porque, em algumas situações, podem ser mais fáceis de administrar do que o composto original. Os mesmos podem, por exemplo, estar biodisponíveis por administração oral, enquanto o composto original não está. O pró-fármaco também pode ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas em relação ao fármaco original. Um pró-fármaco pode ser convertido no fármaco original por vários mecanismos, incluindo processos enzimáticos e hidrólise metabólica.

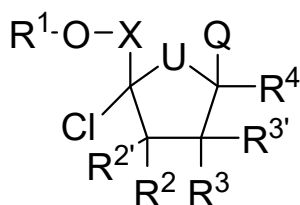
[0076] Conforme usado neste documento, o termo "derivado" se refere a um composto estruturalmente semelhante que retém atributos funcionais suficientes do análogo identificado. O derivado pode ser estruturalmente semelhante porque falta um ou mais átomos, substituído por um ou mais substituintes, um sal, em diferentes estados de hidratação/oxidação, por exemplo, substituindo uma ligação simples ou dupla, substituindo um grupo hidróxi por uma cetona, ou porque um ou mais átomos dentro da molécula são trocados, tal como, porém sem limitação, substituição de um átomo de oxigênio por um átomo de enxofre ou nitrogênio ou substituição de um grupo amino por um grupo hidroxila ou vice-versa. Substituir um carbono por nitrogênio em um anel aromático é um derivado contemplado. O derivado pode ser um pró-fármaco. Os derivados podem ser preparados por qualquer variedade de métodos sintéticos ou adaptações apropriadas apresentadas na literatura química ou como em livros de texto de química sintética ou orgânica, como aqueles fornecidos em March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, Wiley, 6ª Edição (2007) Michael B. Smith ou Domino Reactions in Organic Synthesis, Wiley (2006) Lutz F. Tietze incorporado ao presente documento a título de referência.

### COMPOSTOS

[0077] Em certas modalidades, a divulgação se refere a nucleosídeos

conjugados a uma porção química de fósforo ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[0078] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula I,



**Fórmula I**

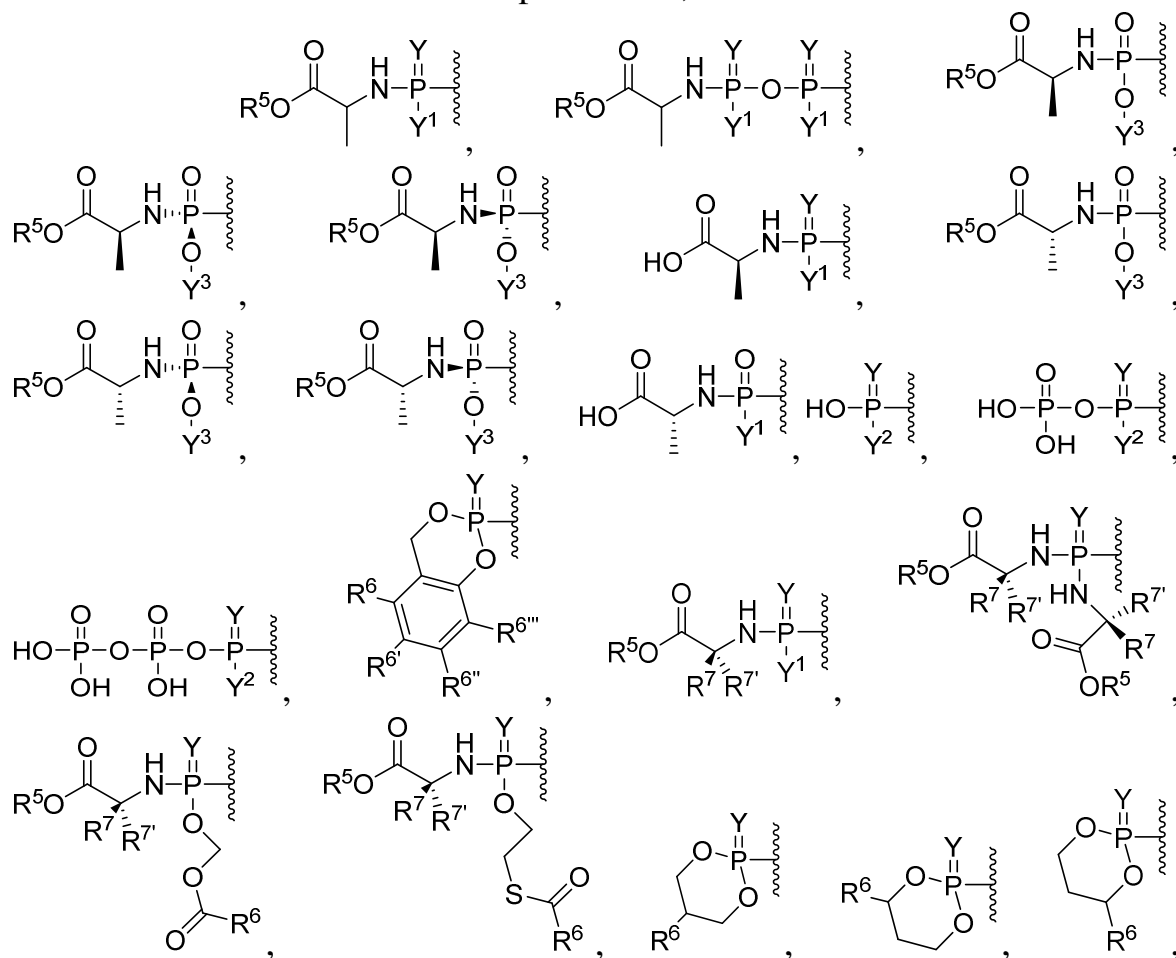
ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> ou CD<sub>2</sub>;

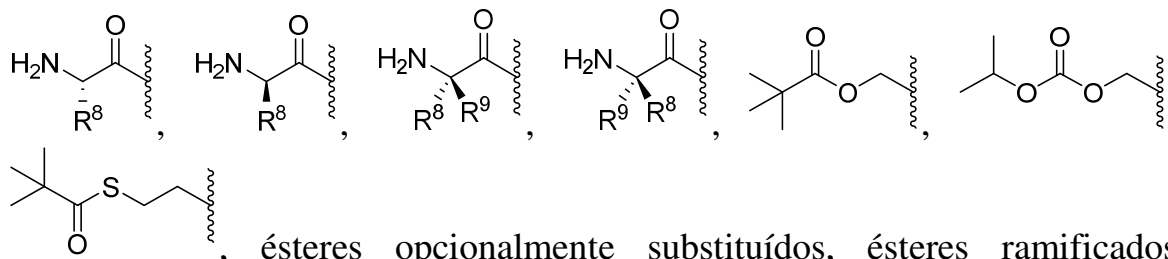
U é O, S, NH, NR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub> ou CCF<sub>2</sub>;

Q é uma nucleobase natural ou não natural;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, amina opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^4$  é hidrogênio ou deutério;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila,

sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[0079] Em certas modalidades, o lipídio é um álcool graxo, uma amina graxa ou um tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais.

[0080] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo, amina graxa ou tiol graxo insaturado, poli-insaturado, ômega-insaturado ou ômega poli-insaturado derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais.

[0081] Em certas modalidades, o lipídio é um álcool graxo, uma amina graxa ou um tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e não essenciais que têm uma ou mais de suas unidades de carbono substituídas por um oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

[0082] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo, amina graxa ou tiol graxo insaturado, poli-insaturado, ômega-insaturado ou ômega poli-insaturado derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que têm uma ou mais de suas unidades de carbono substituídas por um oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

[0083] Em certas modalidades, o lipídio é um álcool graxo, uma amina graxa ou um tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que é opcionalmente substituído.

[0084] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo, amina graxa ou tiol graxo insaturado, poli-insaturado, ômega-insaturado ou ômega poli-insaturado derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que é opcionalmente substituído.



[0085] Em certas modalidades, o lipídio é um álcool graxo, uma amina graxa ou um tiol graxo derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que têm uma ou mais de suas unidades de carbono substituídas por um oxigênio, nitrogênio ou enxofre que é opcionalmente substituído.

[0086] Em certas modalidades, o lipídeo é um álcool graxo, amina graxa ou tiol graxo insaturado, poli-insaturado, ômega-insaturado ou ômega poli-insaturado derivado de ácidos graxos essenciais e/ou não essenciais que têm uma ou mais de suas unidades de carbono substituídas por um oxigênio, nitrogênio ou enxofre que também é opcionalmente substituído.

[0087] Em certas modalidades, o lipídio é hexadeciloxipropila.

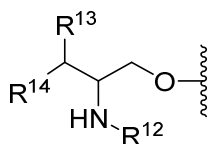
[0088] Em certas modalidades, o lipídeo é 2-aminohexadeciloxipropila.

[0089] Em certas modalidades, o lipídeo é 2-aminoaraquidila.

[0090] Em certas modalidades, o lipídio é 2-benziloxihexadeciloxipropila.

[0091] Em certas modalidades, o lipídio é laurila, miristila, palmitila, estearila, araquidila, behenila ou lignocerila.

[0092] Em certas modalidades, o lipídeo é um esfingolipídeo da fórmula:

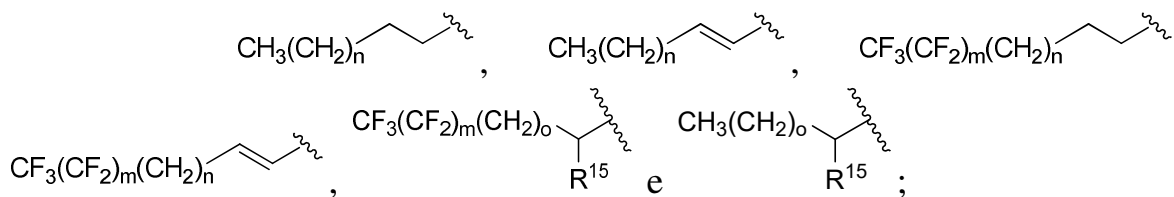


em que,

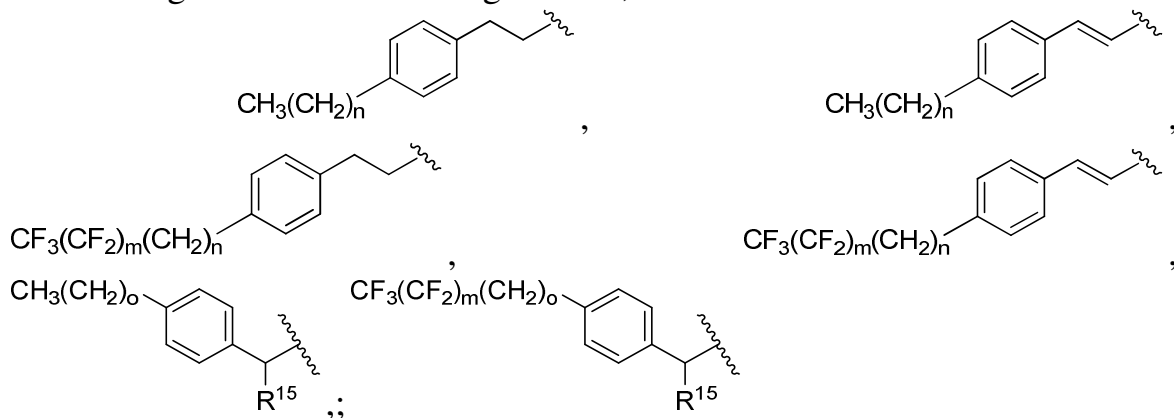
$R^{12}$  do esfingolipídeo é hidrogênio, alquila,  $C(=O)R^{16}$ ,  $C(=O)OR^{16}$  ou  $C(=O)NHR^{16}$ ;

$R^{13}$  do esfingolipídeo é hidrogênio, flúor,  $OR^{16}$ ,  $OC(=O)R^{16}$ ,  $OC(=O)OR^{16}$  ou  $OC(=O)NHR^{16}$ ;

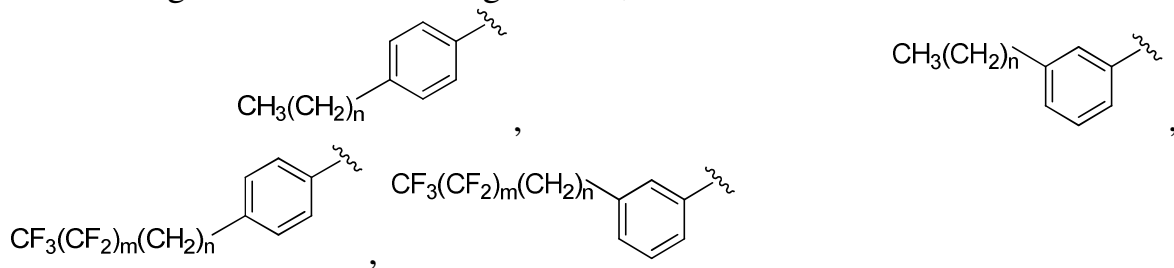
$R^{14}$  do esfingolipídeo é uma cadeia alquila saturada ou insaturada de mais de 6 e menos de 22 carbonos opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou hidróxis ou uma estrutura da seguinte fórmula:



em que n é 8 a 14 ou menor ou igual a 8 a menor ou igual a 14, o é 9 a 15 ou menor ou igual a 9 a menor ou igual a 15, o total de m e n é 8 a 14 ou menor ou igual a 8 a menor ou igual a 14, o total de m e o é 9 a 15 ou menor ou igual a 9 a menor ou igual a 15; ou



em que n é 4 a 10 ou menor ou igual a 4 a menor ou igual a 10, o é 5 a 11 ou menor ou igual a 5 a menor ou igual a 11, o total de m e n é 4 a 10 ou menor ou igual a 4 a menor ou igual a 10, e o total de m e o é 5 a 11 ou menor ou igual a 5 a menor ou igual a 11; ou



em que n é 6 a 12 ou n é menor ou igual a 6 a menor ou igual a 12, o total de m e n é 6 a 12 ou n é menor ou igual a 6 a menor ou igual a 12;

$\text{R}^{15}$  do esfingolípido é  $\text{OR}^{16}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{16}$  ou  $\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{16}$ ;

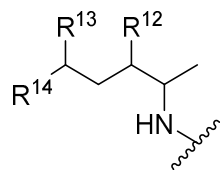
$\text{R}^{16}$  do esfingolípido é hidrogênio, ciano, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi,

heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila ou lipídeo; em que R<sup>16</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>17</sup>; e

R<sup>17</sup> do esfingolipídeo é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro ou carbonila.

[0093] Em certas modalidades, R<sup>12</sup> do esfingolipídeo é H, metila, etila, propila, n-butila, isopropila, 2-butila, 1-etilpropila, 1-propilbutila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, benzila ou fenila.

[0094] Em certas modalidades, o esfingolipídeo é um esfingolipídeo da fórmula:



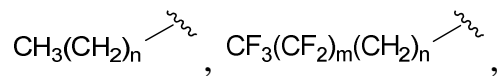
em que,

R<sup>12</sup> do esfingolipídeo é hidrogênio, hidróxi, flúor, OR<sup>16</sup>, OC(=O)R<sup>16</sup>, OC(=O)OR<sup>16</sup> ou OC(=O)NHR<sup>16</sup>;

R<sup>13</sup> do esfingolipídeo é hidrogênio, hidroxila, flúor, OR<sup>16</sup>, OC(=O)R<sup>16</sup>, OC(=O)OR<sup>16</sup> ou OC(=O)NHR<sup>16</sup>;

R<sup>14</sup> do esfingolipídeo é uma cadeia alquila saturada ou

insaturada de mais de 6 e menos de 22 carbonos opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou uma estrutura da seguinte fórmula:



em que n é 8 a 14 ou menor ou igual a 8 a menor ou igual a 14, o total ou m e n é 8 a 14 ou menor ou igual a 8 a menor ou igual a 14;

R<sup>16</sup> do esfingolípídeo é hidrogênio, ciano, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila ou lipídeo; em que R<sup>16</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>17</sup>; e

R<sup>17</sup> do esfingolípídeo é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, esterila, formila, carbóxi, carbamoíla, amido ou acila.

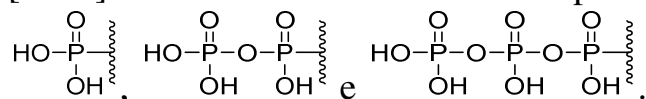
[0095] Em certas modalidades, R<sup>16</sup> do esfingolípídeo é H, metila, etila, propila, n-butila, isopropila, 2-butila, 1-etilpropila, 1-propilbutila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou benzila.

[0096] Esfingolípídeos adequados incluem, porém sem limitação, esfingosina, ceramida ou esfingomiélinea, ou 2-aminoalquila opcionalmente

substituído por um ou mais substituintes.

[0097] Outros esfingolípídeos incluem, porém sem limitação, 2-amino-octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-octadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-amino-octadecano-3,5-diol; 2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; 2-(dimetilamino)octadecano-3,5-diol; (2R,3S,5S)-2-(dimetilamino)octadecano-3,5-diol; 1-(pirrolidin-2-il)hexadecano-1,3-diol; (1S,3S)-1-((S)-pirrolidin-2-il)hexadecano-1,3-diol; 2-amino-11,11-difluoro-octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-11,11-difluoro-octadecano-3,5-diol; 11,11-difluoro-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-11,11-difluoro-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; N-((2S,3S,5S)-3,5-dihidroxi-octadecan-2-il)acetamida; N-((2S,3S,5S)-3,5-dihidroxi-octadecan-2-il)palmitamida; 1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; (1S,3R)-1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; (1S,3S)-1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; 2-amino-2-metilactadecano-3,5-diol; (3S,5S)-2-amino-2-metilactadecano-3,5-diol; (3S,5R)-2-amino-2-metilactadecano-3,5-diol; (3S,5S)-2-metil-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; 2-amino-5-hidroxi-2-metilactadecan-3-one; (Z)-2-amino-5-hidroxi-2-metilactadecan-3-one oxima; (2S,3R,5R)-2-amino-6,6-difluoro-octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5R)-2-amino-6,6-difluoro-octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-6,6-difluoro-octadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-amino-6,6-difluoro-octadecano-3,5-diol; e (2S,3S,5S)-2-amino-18,18,18-trifluoro-octadecano-3,5-diol, que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

[0098] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>1</sup> é hidrogênio,



[0099] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, X é CH<sub>2</sub>.

[00100] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, U é O.

[00101] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, Q é uracila, citosina, adenina e guanina.

[00102] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>

são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00103] Em modalidades exemplificadas de Fórmula I, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00104] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

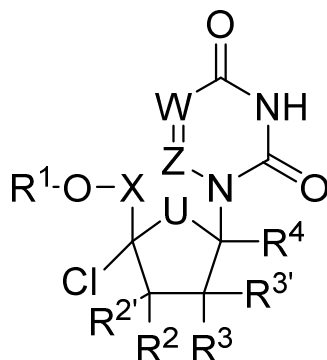
[00105] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00106] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00107] Em modalidades exemplificadas da Fórmula I, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila,

neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00108] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula II,



**Fórmula II**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> ou CD<sub>2</sub>;

U é O, S, NH, NR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub> ou CCF<sub>2</sub>;

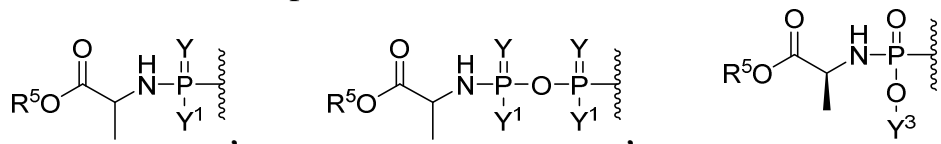
W é N ou CR' ;

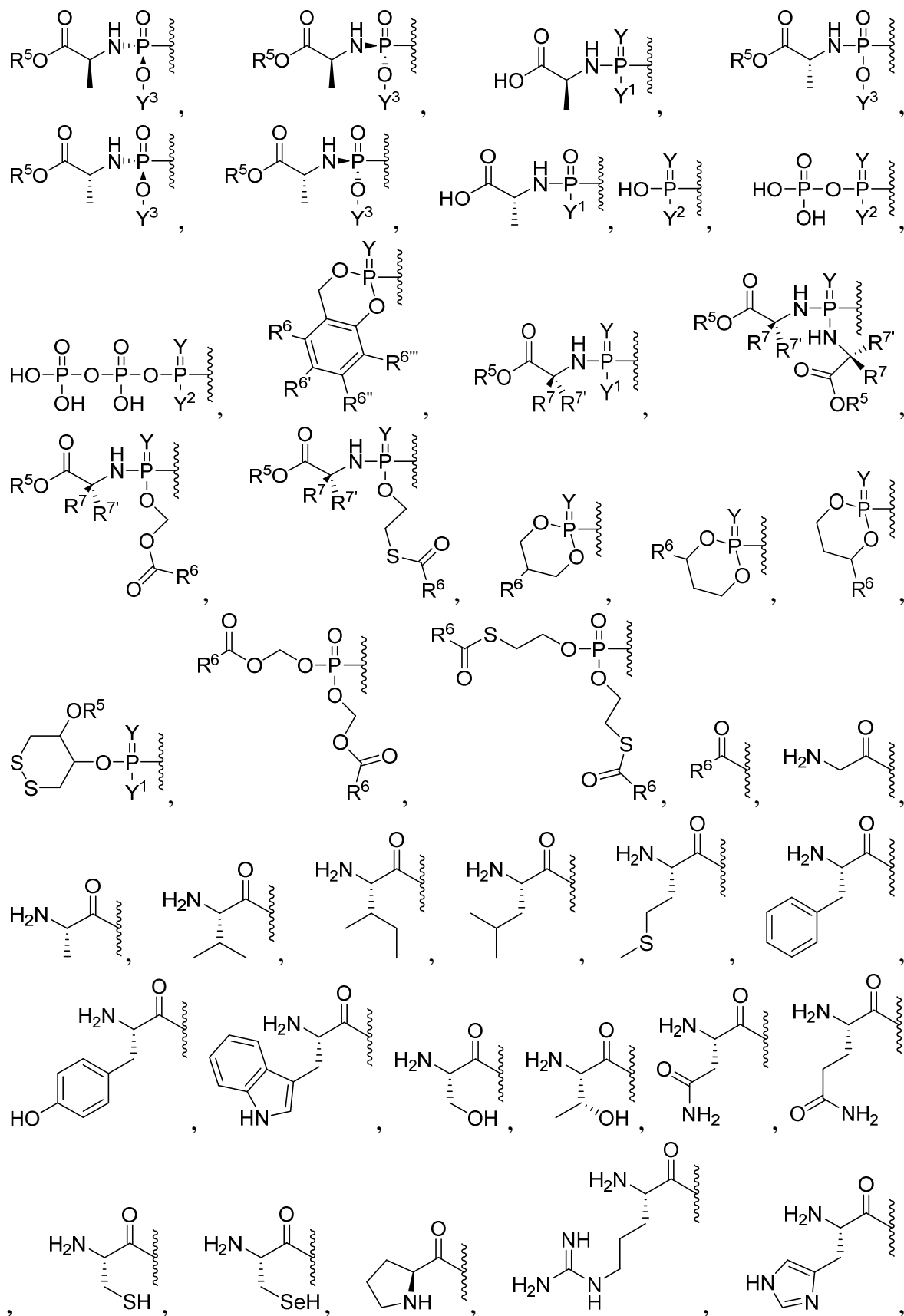
Z é N ou CR'' ;

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,









opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^4$  é hidrogênio ou deutério;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquênila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquênila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquênóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquênamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalquêniltio, alênila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquênila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquênila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquênóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquênamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalquêniltio, alênila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

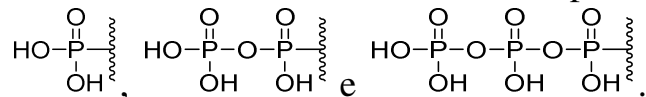
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00109] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>1</sup> é hidrogênio,



[00110] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, X é CH<sub>2</sub>.

[00111] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, U é O.

[00112] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, W é CR'.

[00113] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, Z é CR''.

[00114] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila,

etinila, formila.

[00115] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00116] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00117] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00118] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

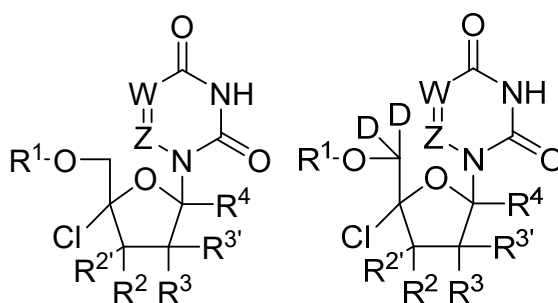
[00119] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00120] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila,

ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00121] Em modalidades exemplificadas da Fórmula II, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00122] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula III,



**Fórmula IIIa Fórmula IIIb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

R<sup>4</sup> é hidrogênio ou deutério;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

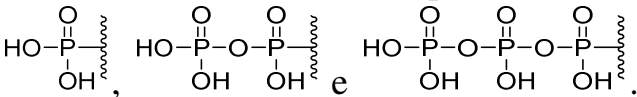
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00123] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00124] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, W é CR'.

[00125] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, Z é CR''.

[00126] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00127] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R'' é H, F, Cl,

OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00128] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III,  $R^2$ ,  $R^2'$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$  são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00129] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III,  $R^5$  é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00130] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III,  $R^6$  é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídeo, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

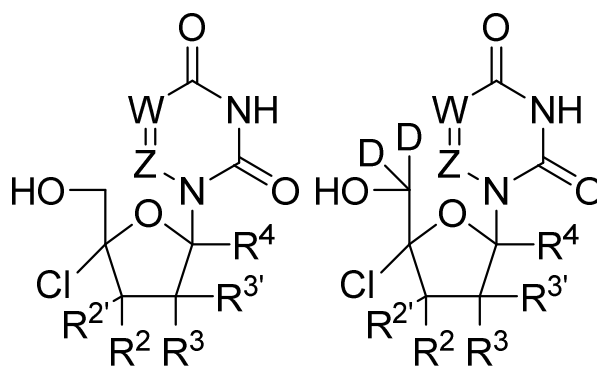
[00131] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III,  $R^7$  é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00132] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III,  $R^8$  é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino,

N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00133] Em modalidades exemplificadas da Fórmula III, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00134] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula IV,



**Fórmula IVa Fórmula IVb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR<sup>'</sup>;

Z é N ou CR<sup>''</sup>;

R<sup>'</sup> hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R<sup>'</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>''</sup> é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R<sup>''</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi,

hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^4$  é hidrogênio ou deutério;

$R^{10}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila,



sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00135] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, W é CR'.

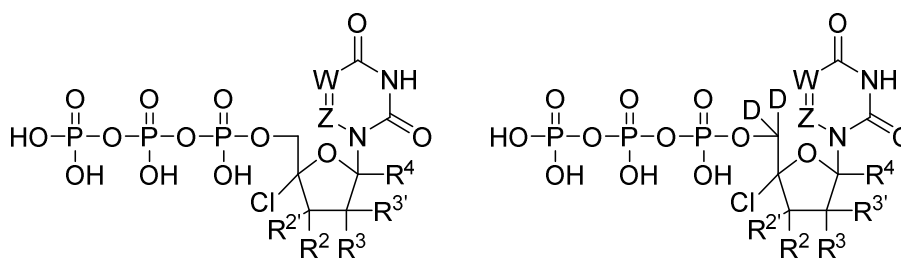
[00136] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, Z é CR''.

[00137] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00138] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00139] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IV, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00140] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula V,



**Fórmula Va    Fórmula Vb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup> é hidrogênio ou deutério;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfínica, sulfamóica, sulfónica, lipídico, nítrico, ou carbonílica; e

Lipídico é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídico, como descrito no presente documento.

[00141] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, W é CR'.

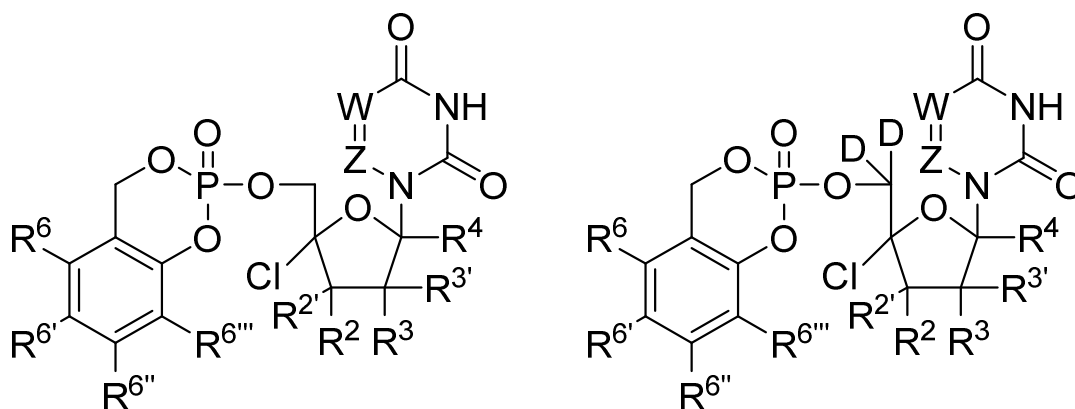
[00142] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, Z é CR''.

[00143] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00144] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00145] Em modalidades exemplificadas da Fórmula V, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00146] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula VI,



**Fórmula VIa Fórmula VIb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR’;

Z é N ou CR’’;

R’ hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R’’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup> é hidrogênio ou deutério;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi,

cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

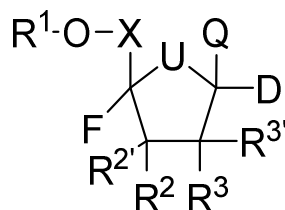
Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

- [00147] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, W é CR'.
- [00148] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, Z é CR''.
- [00149] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.
- [00150] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.
- [00151] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.
- [00152] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são todos hidrogênio.
- [00153] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> e R<sup>6''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'''</sup> é metila.
- [00154] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> e R<sup>6''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'''</sup> é metóxi.
- [00155] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> e R<sup>6''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'''</sup> é metila.
- [00156] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'</sup> é metóxi.
- [00157] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'</sup> é flúor.
- [00158] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'</sup> é terc-butila.
- [00159] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'</sup> é cloro.
- [00160] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6</sup> e R<sup>6''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'</sup> e R<sup>6'''</sup> são metila.

[00161] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são hidrogênio e R<sup>6</sup> é flúor.

[00162] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VI, R<sup>6''</sup> é hidrogênio, R<sup>6'</sup> e R<sup>6'''</sup> são terc-butila e R<sup>6</sup> é flúor.

[00163] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula VII,



### Fórmula VII

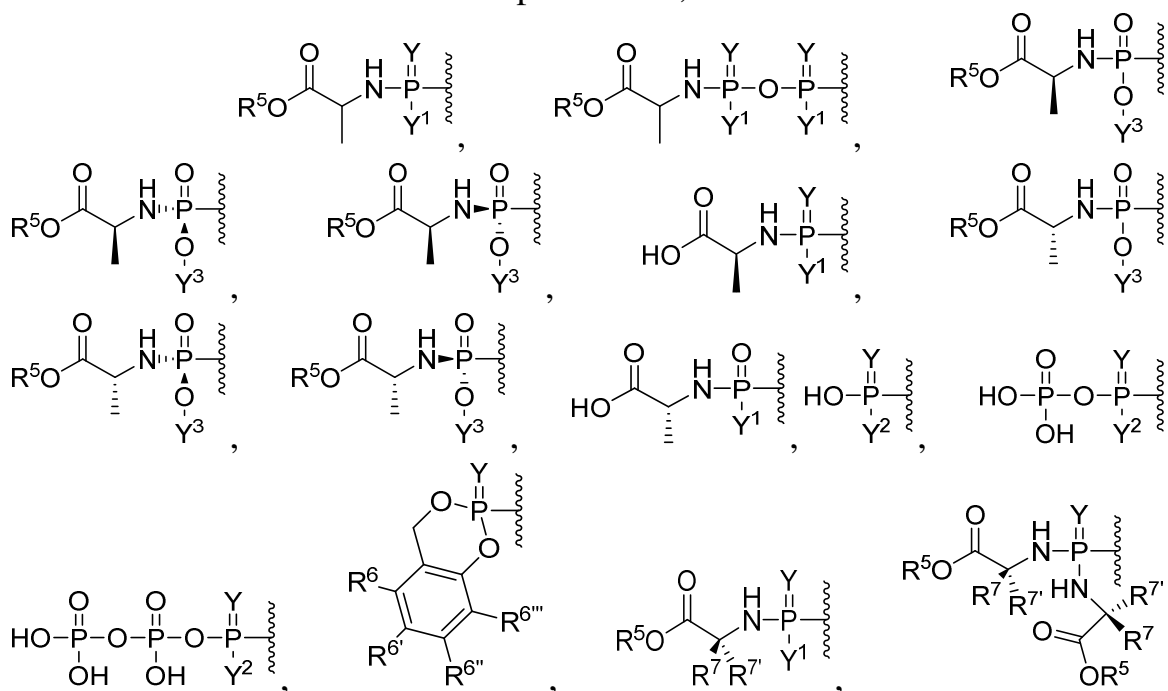
ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

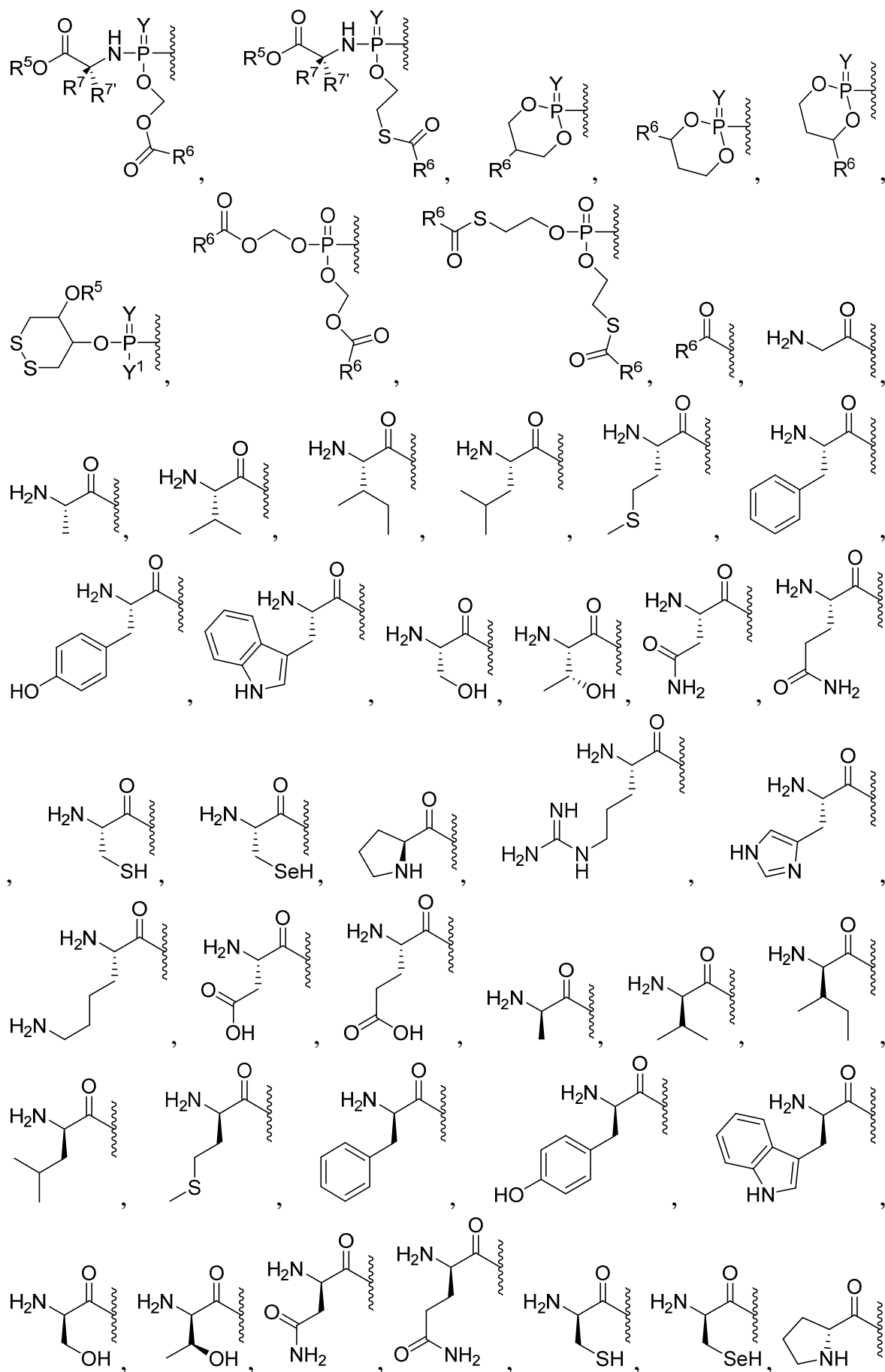
X é CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> ou CD<sub>2</sub>;

U é O, S, NH, NR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub> ou CCF<sub>2</sub>;

Q é uma nucleobase natural ou não natural;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,









opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3 \cdot M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3 \cdot M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

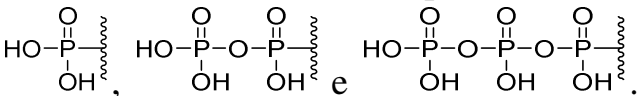
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00164] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00165] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, X é CH<sub>2</sub>.

[00166] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, U é O.

[00167] Em modalidades exemplificadas de Fórmula VII, Q é uracila, citosina, adenina e guanina.

[00168] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00169] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00170] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila,

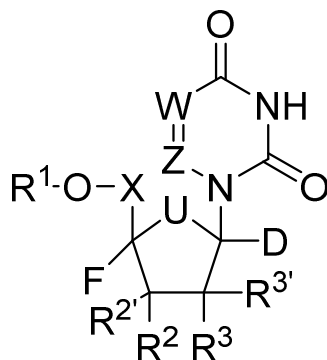
ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00171] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00172] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00173] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00174] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula VIII,



**Fórmula VIII**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> ou CD<sub>2</sub>;

U é O, S, NH, NR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub> ou CCF<sub>2</sub>;

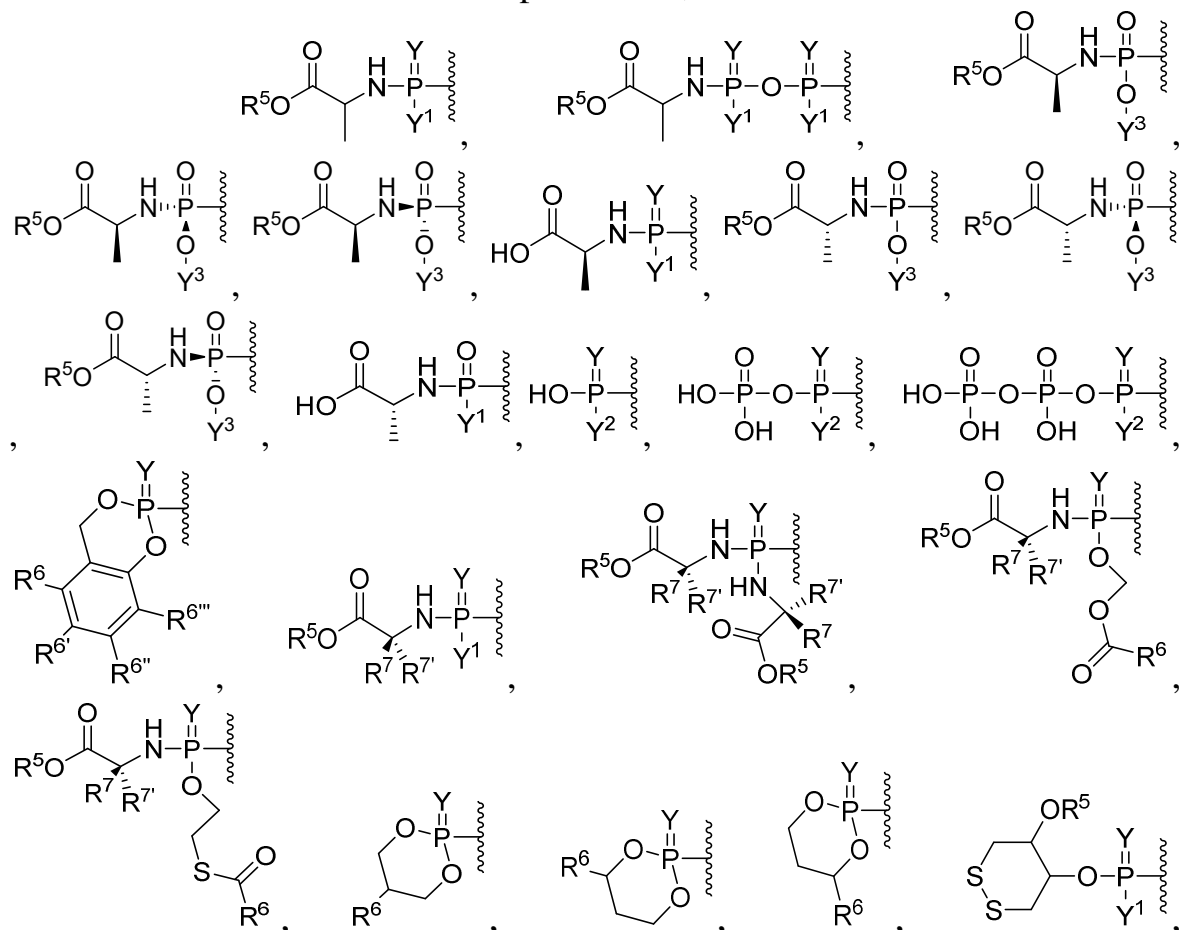
W é N ou CR' ;

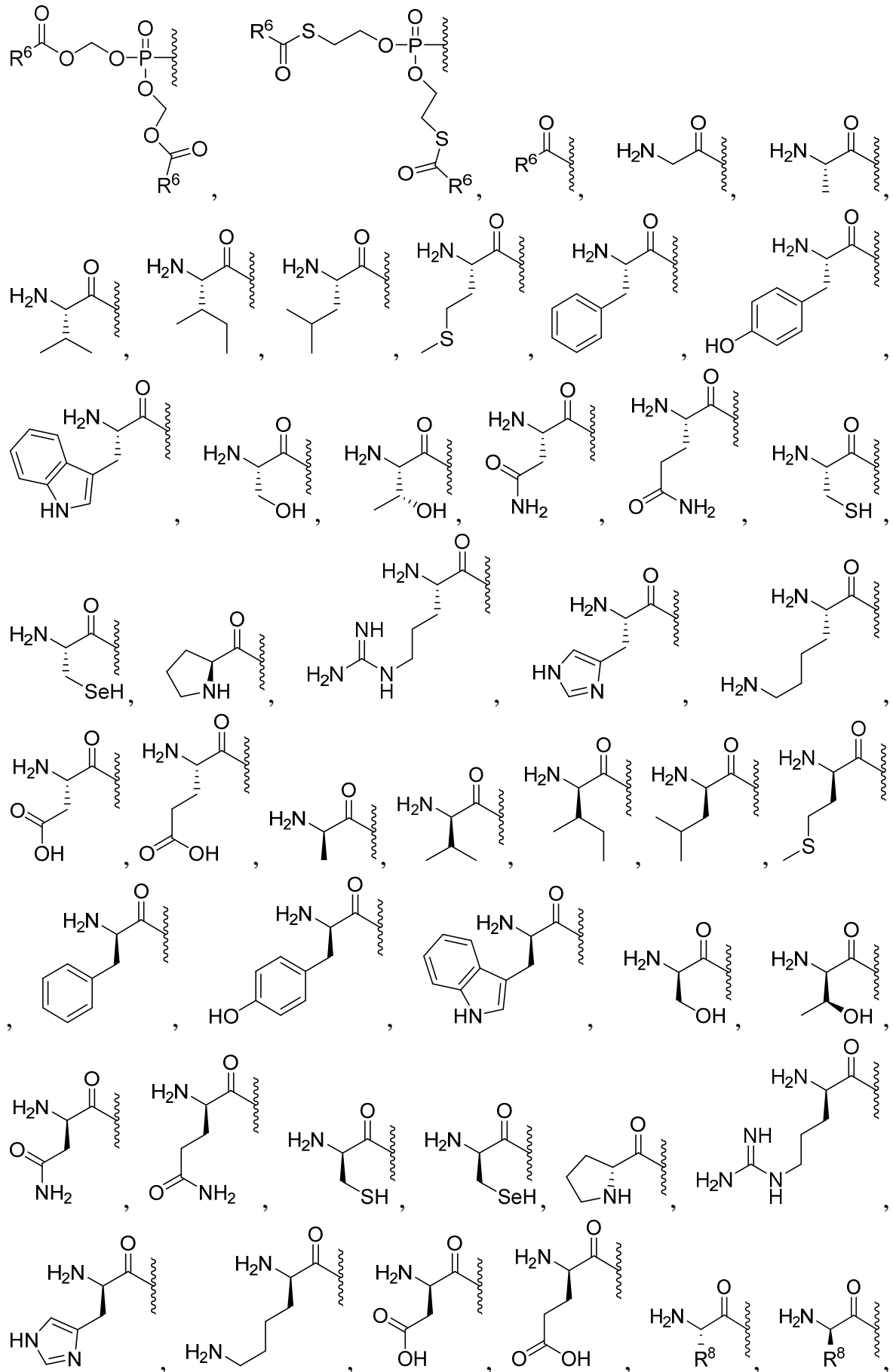
Z é N ou CR'' ;

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

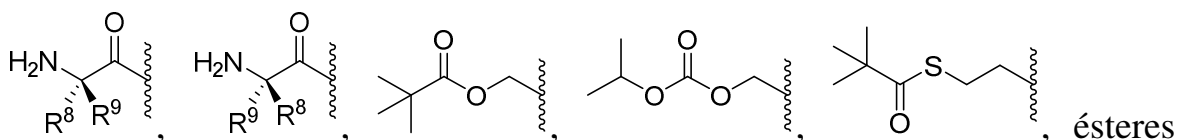
R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,









ésteres opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissubstituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissubstituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila,

sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila,

sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma  $C_{11}$ - $C_{22}$ alquila superior,  $C_{11}$ - $C_{22}$  alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00175] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII,  $R^1$  é hidrogênio,  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$ ,  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$  e  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$ .

[00176] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, X é  $\text{CH}_2$ .

[00177] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, U é O.

[00178] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, W é  $\text{CR}'$ .

[00179] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, Z é  $\text{CR}''$ .

[00180] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII,  $R'$  é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00181] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII,  $R''$  é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00182] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII,  $R^2$ ,  $R^2'$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$  são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00183] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII,  $R^5$  é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00184] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII,  $R^6$  é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila,

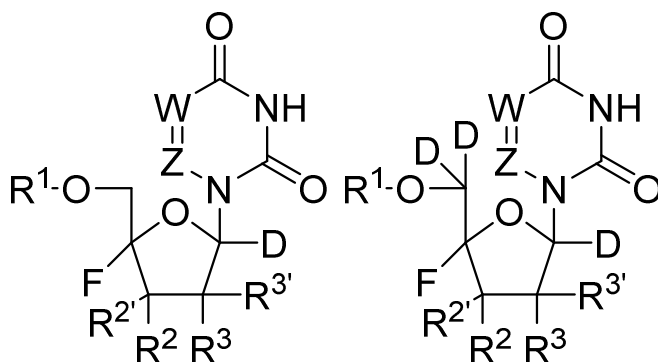
ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00185] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00186] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00187] Em modalidades exemplificadas da Fórmula VIII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00188] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula IX,



**Fórmula IXa Fórmula IXb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

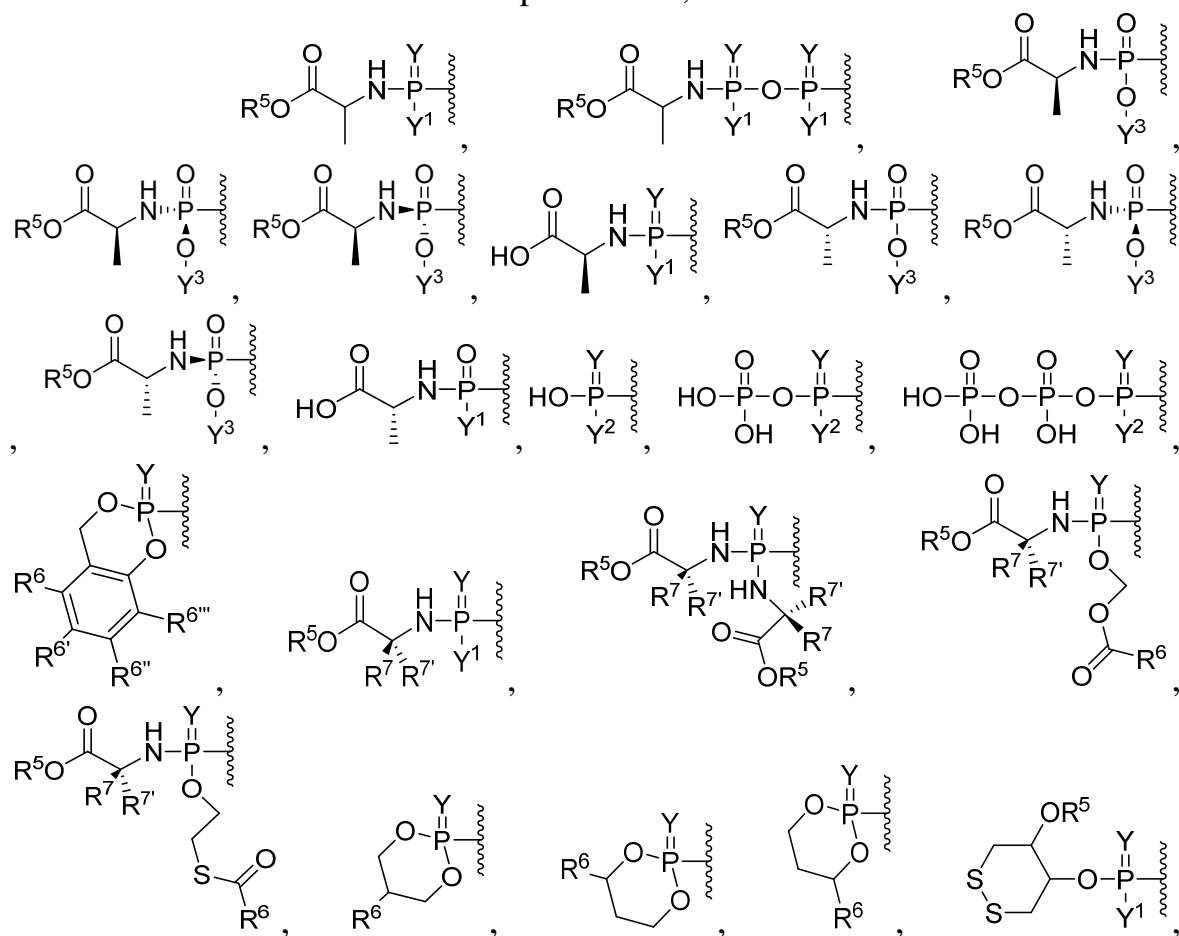
W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

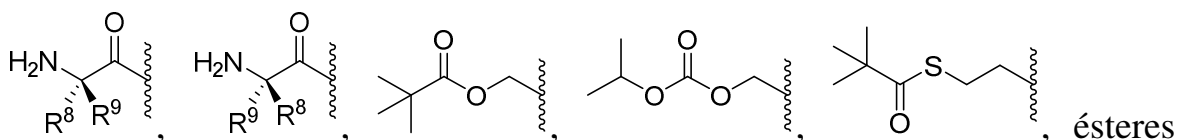
R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,









ésteres opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila,

sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

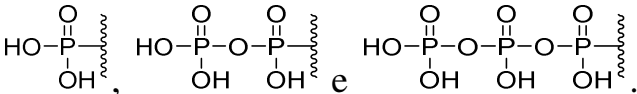
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila,

sulfínica, sulfamóica, sulfônica, lipídica, nítrica, ou carbonílica; e

Lipídica é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquílica superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arílica substituída por um grupo alquílica, ou um lipídica, como descrito no presente documento.

[00189] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00190] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, W é CR'.

[00191] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, Z é CR''.

[00192] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R' é H, F, Cl, OH, metílica, hidroximetílica, fluorometílica, difluorometílica, trifluorometílica, vinílica, etílica, formílica.

[00193] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R'' é H, F, Cl, OH, metílica, hidroximetílica, fluorometílica, difluorometílica, trifluorometílica, vinílica, etílica, formílica.

[00194] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxílica, amino, flúor, cloro, ciano, metílica, fluorometílica, metóxi, vinílica, etílica e cloroetílica.

[00195] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>5</sup> é lipídica, metílica, etílica, propílica, isopropílica, butílica, s-butílica, t-butílica, pentílica, s-pentílica, t-pentílica, neopentílica, 3-pentílica, hexílica, t-hexílica, 4-septílica, ciclopropílica, ciclobutílica, ciclopentílica, ciclohexílica, fenil 2,6-dimetilfenílica, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00196] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxílica, flúor, cloro, amino, lipídica, metílica, metóxi, etílica, propílica, isopropílica, butílica, s-butílica, t-butílica, pentílica, s-pentílica, t-pentílica, neopentílica, 3-pentílica, hexílica, t-hexílica, 4-septílica, ciclopropílica, ciclobutílica, ciclopentílica, ciclohexílica, fenil 2,6-dimetilfenílica, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-

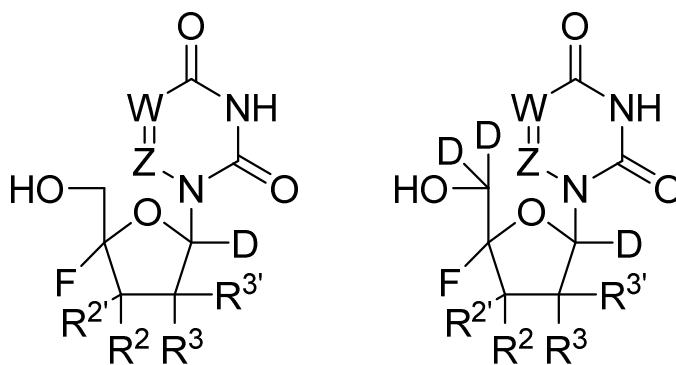
dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00197] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00198] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00199] Em modalidades exemplificadas da Fórmula IX, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00200] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula X,



**Fórmula Xa    Fórmula Xb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR’;

Z é N ou CR’’;

R’ hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R’’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio,

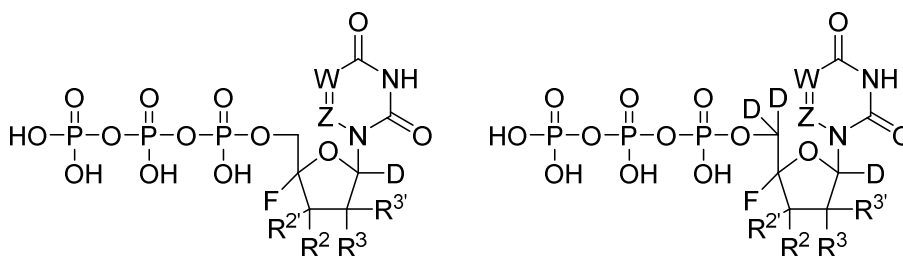
ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma  $C_{11}$ - $C_{22}$ alquila superior,  $C_{11}$ - $C_{22}$  alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

- [00201] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X, W é CR'.
- [00202] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X, Z é CR''.
- [00203] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.
- [00204] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.
- [00205] Em modalidades exemplificadas da Fórmula X,  $R^2$ ,  $R^2'$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$  são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.
- [00206] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XI,





**Fórmula XIa    Fórmula XIb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquênila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquênila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquênóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquênamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalquêniltio, alênila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquênila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquênila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquênóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquênamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalquêniltio, alênila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00207] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI, W é CR'.

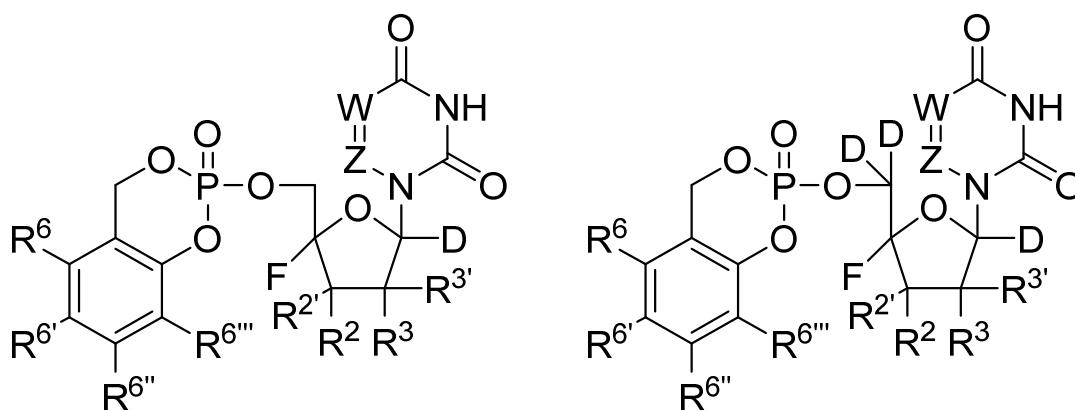
[00208] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI, Z é CR''.

[00209] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00210] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00211] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XI,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00212] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XII,



**Fórmula XIIa Fórmula XIIb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR<sup>'</sup>;

Z é N ou CR<sup>''</sup>;

R<sup>'</sup> hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R<sup>'</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>''</sup> é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R<sup>''</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00213] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, W é CR'.

[00214] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, Z é CR''.

[00215] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00216] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00217] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00218] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são todos hidrogênio.

[00219] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> e R<sup>6''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'''</sup> é metila.

[00220] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> e R<sup>6''</sup> são hidrogênio e R<sup>6'''</sup> é metóxi.

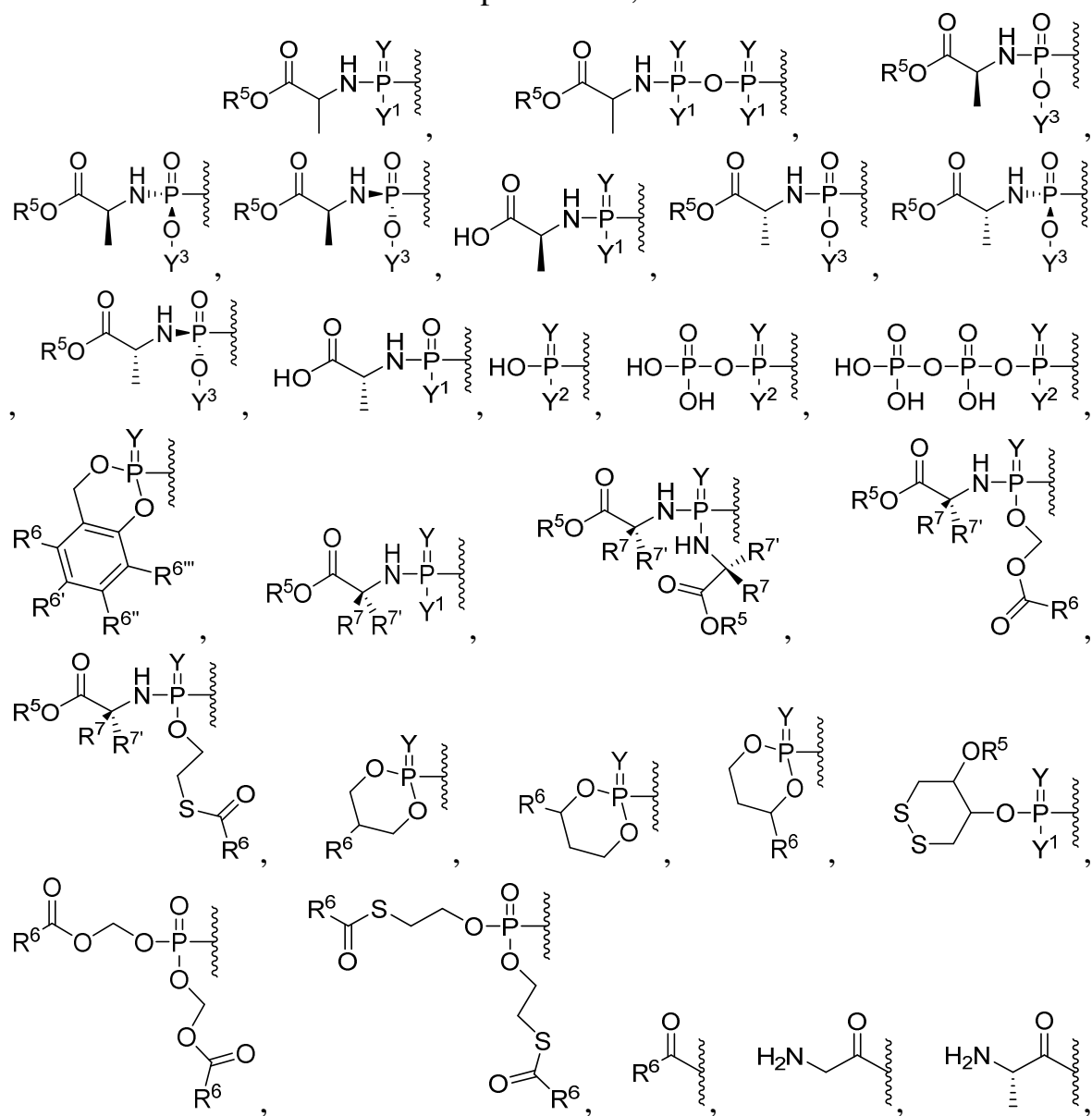
[00221] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XII, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> e R<sup>6''</sup>

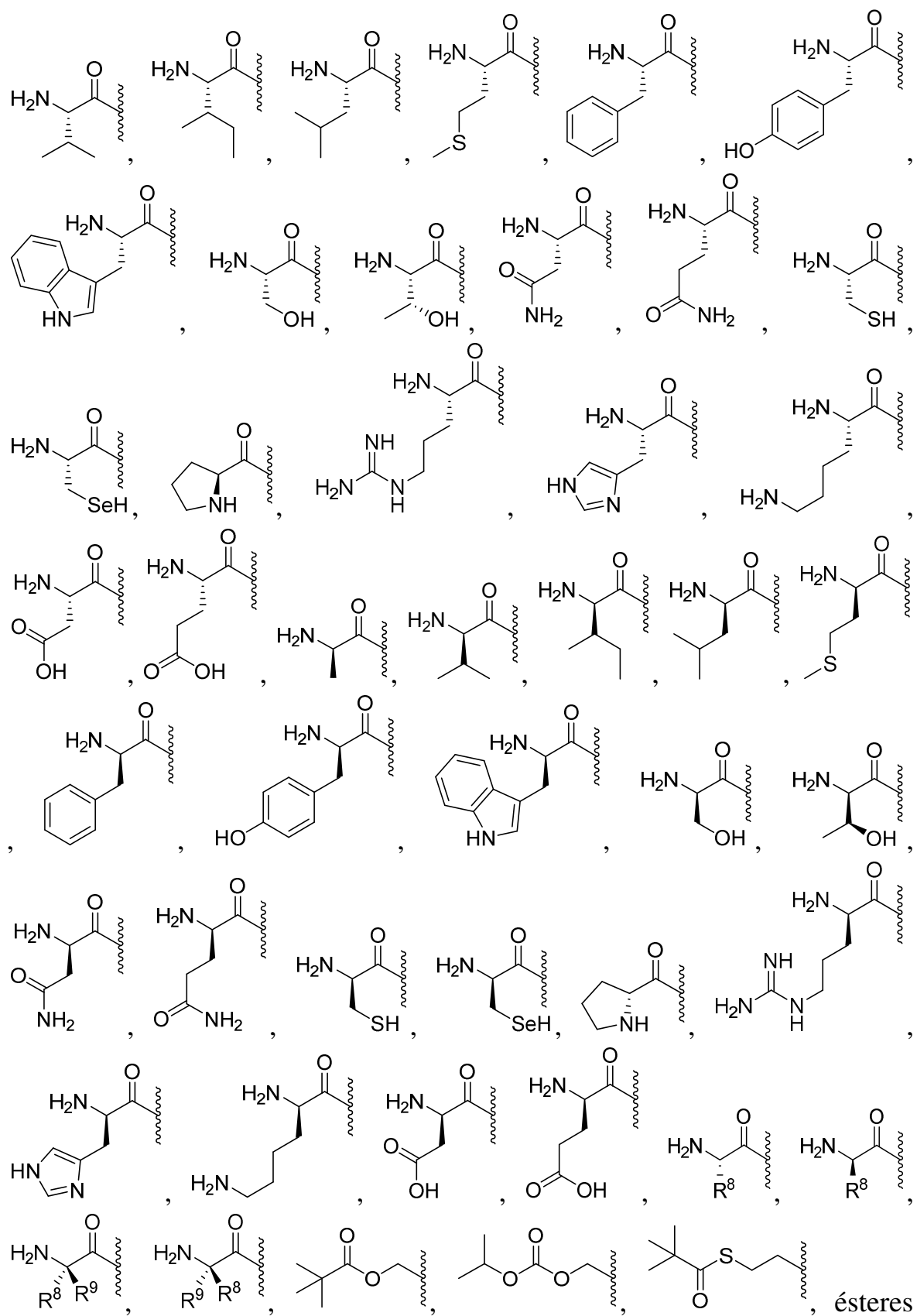


R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados



opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissubstituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissubstituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila,

em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,

cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

$R^7$  e  $R^7$  podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

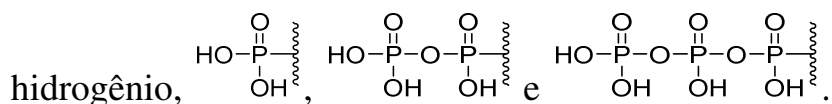
$R^8$  e  $R^9$  podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00230] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII,  $R^1$  é



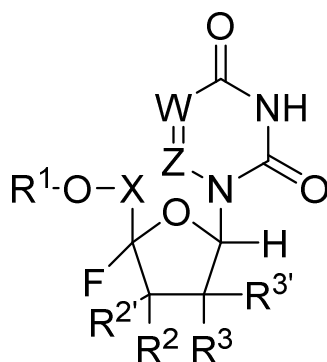
- [00231] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, X é CH<sub>2</sub>.
- [00232] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, W é CR'.
- [00233] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, Z é CR''.
- [00234] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.
- [00235] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.
- [00236] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.
- [00237] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.
- [00238] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.
- [00239] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila,

ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00240] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00241] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00242] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XIV,



**Fórmula XIV**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

X é CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> ou CD<sub>2</sub>;

W é N ou CR' ;

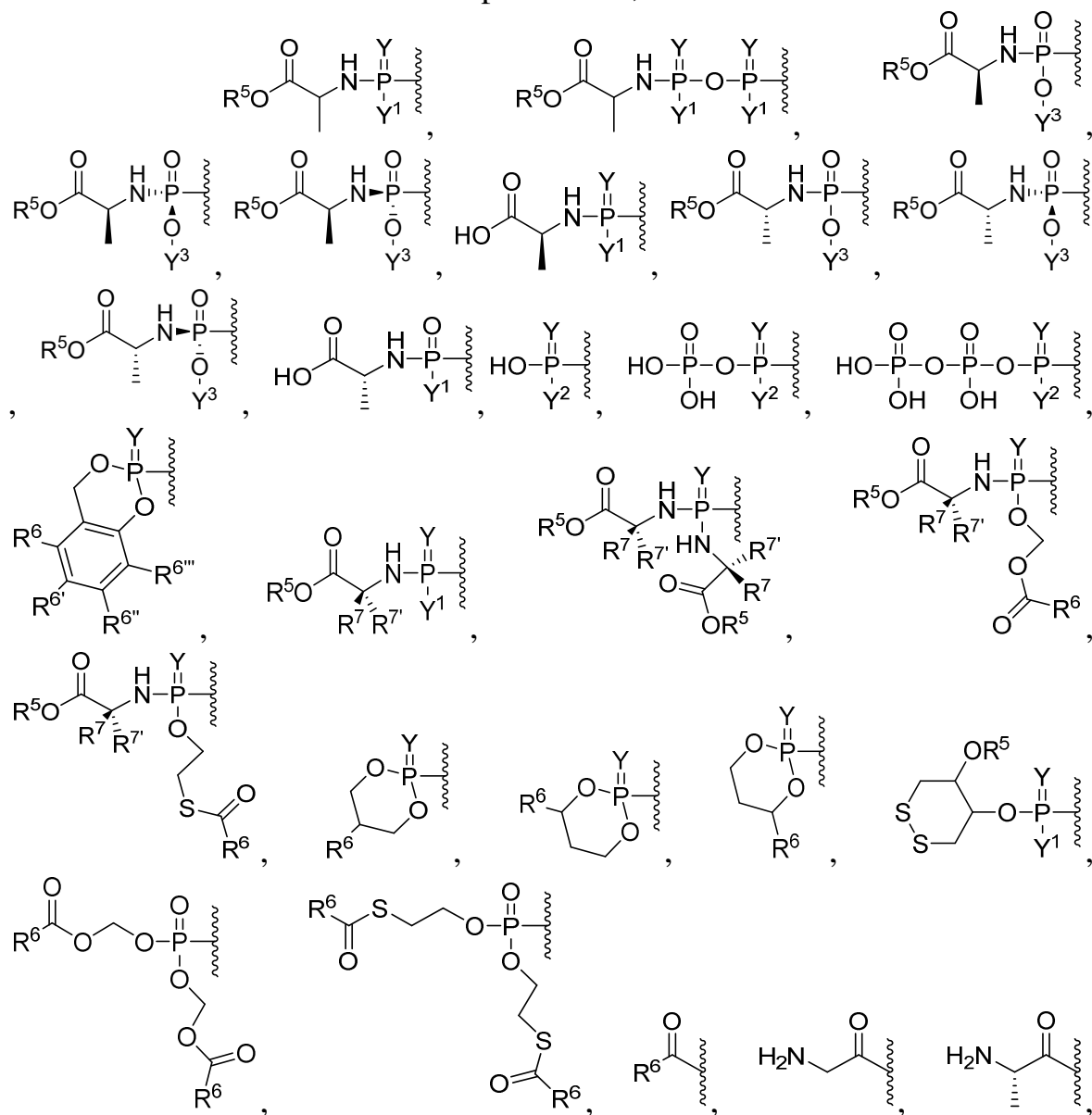
Z é N ou CR'' ;

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol,

alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissubstituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissubstituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^2'$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila,

em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,

cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

$R^7$  e  $R^7$  podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

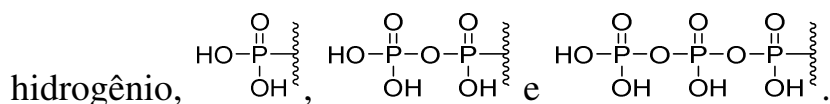
$R^8$  e  $R^9$  podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma  $C_{11}$ - $C_{22}$ alquila superior,  $C_{11}$ - $C_{22}$  alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00243] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV,  $R^1$  é



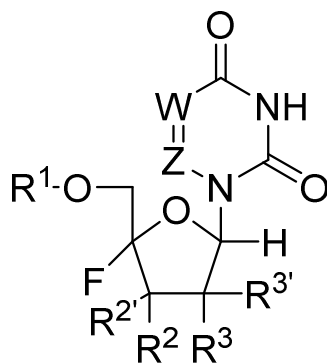
- [00244] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, W é CR'.
- [00245] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, Z é CR''.
- [00246] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.
- [00247] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.
- [00248] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.
- [00249] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.
- [00250] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.
- [00251] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido,

N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00252] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00253] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIV, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00254] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XV,



**Fórmula XV**

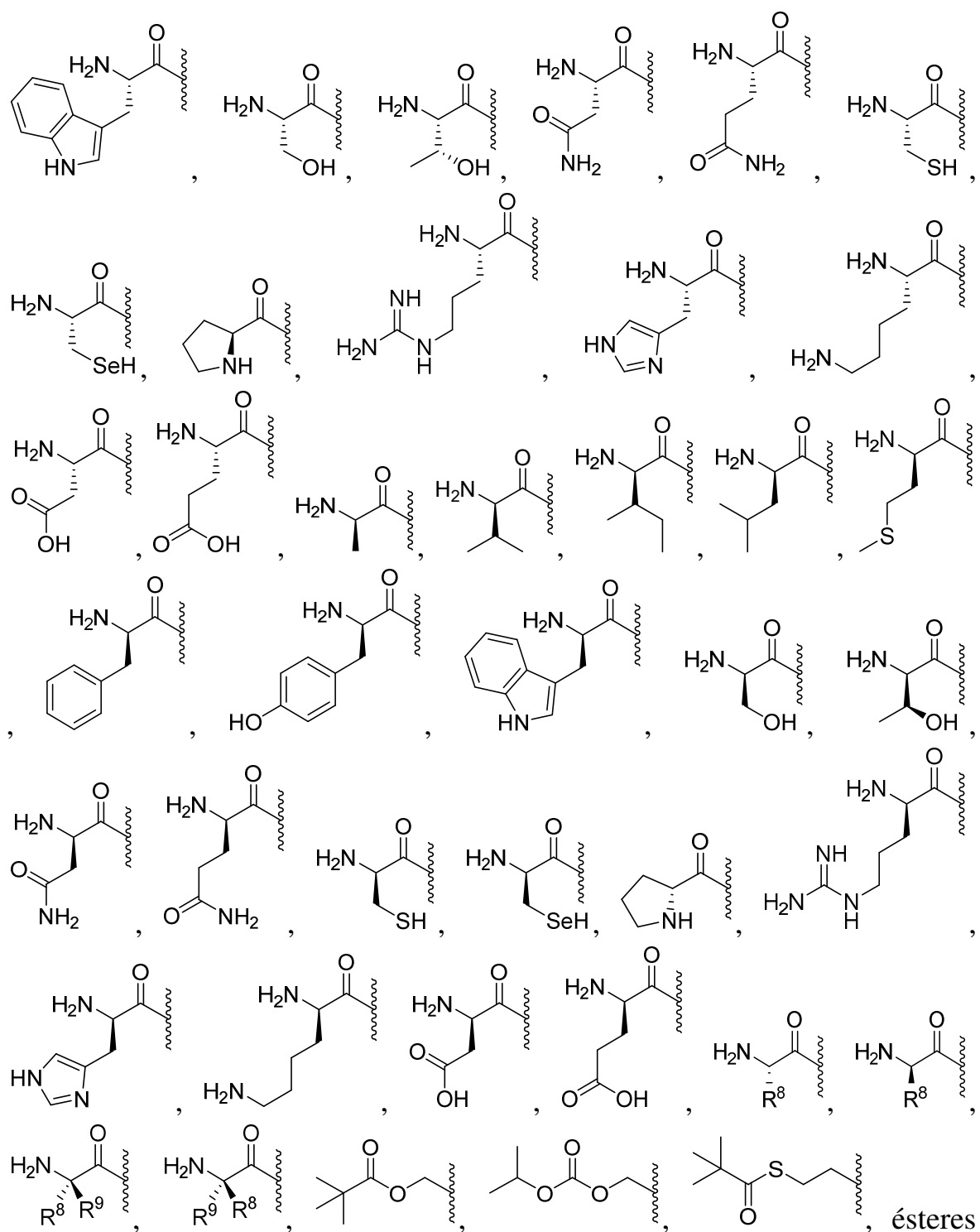
ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila



opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{2'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila,

ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

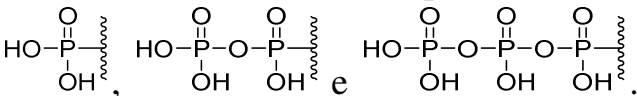
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00255] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00256] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, W é CR'.

[00257] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, Z é CR''.

[00258] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00259] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00260] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00261] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-

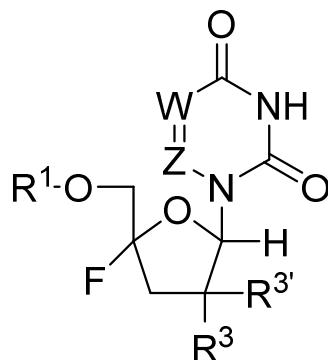
pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00262] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00263] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00264] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XV, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00265] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XVI,



Fórmula XVI

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

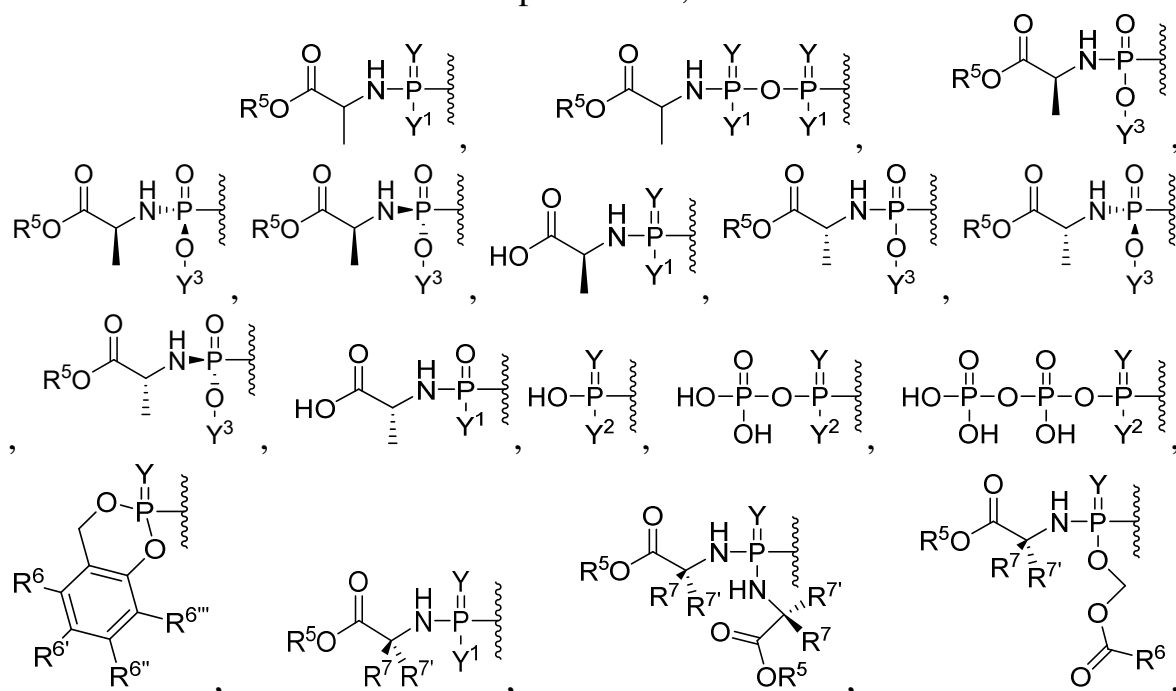
W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

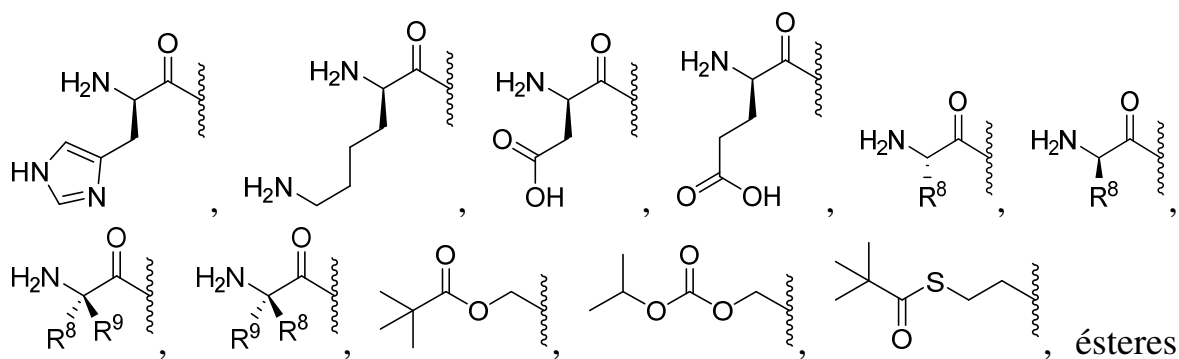
R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,









opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,

cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

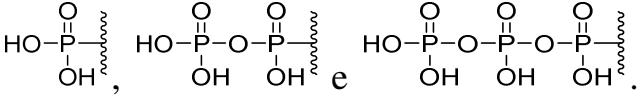
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,

cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00266] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00267] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, W é CR'.

[00268] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, Z é CR''.

[00269] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00270] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R'' é H, F, Cl, OH, metila, hidroximetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, vinila, etinila, formila.

[00271] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00272] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-

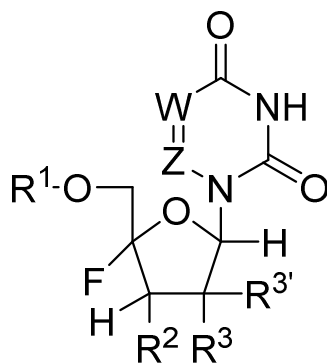
propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00273] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00274] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00275] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVI, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00276] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XVII,



**Fórmula XIX**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

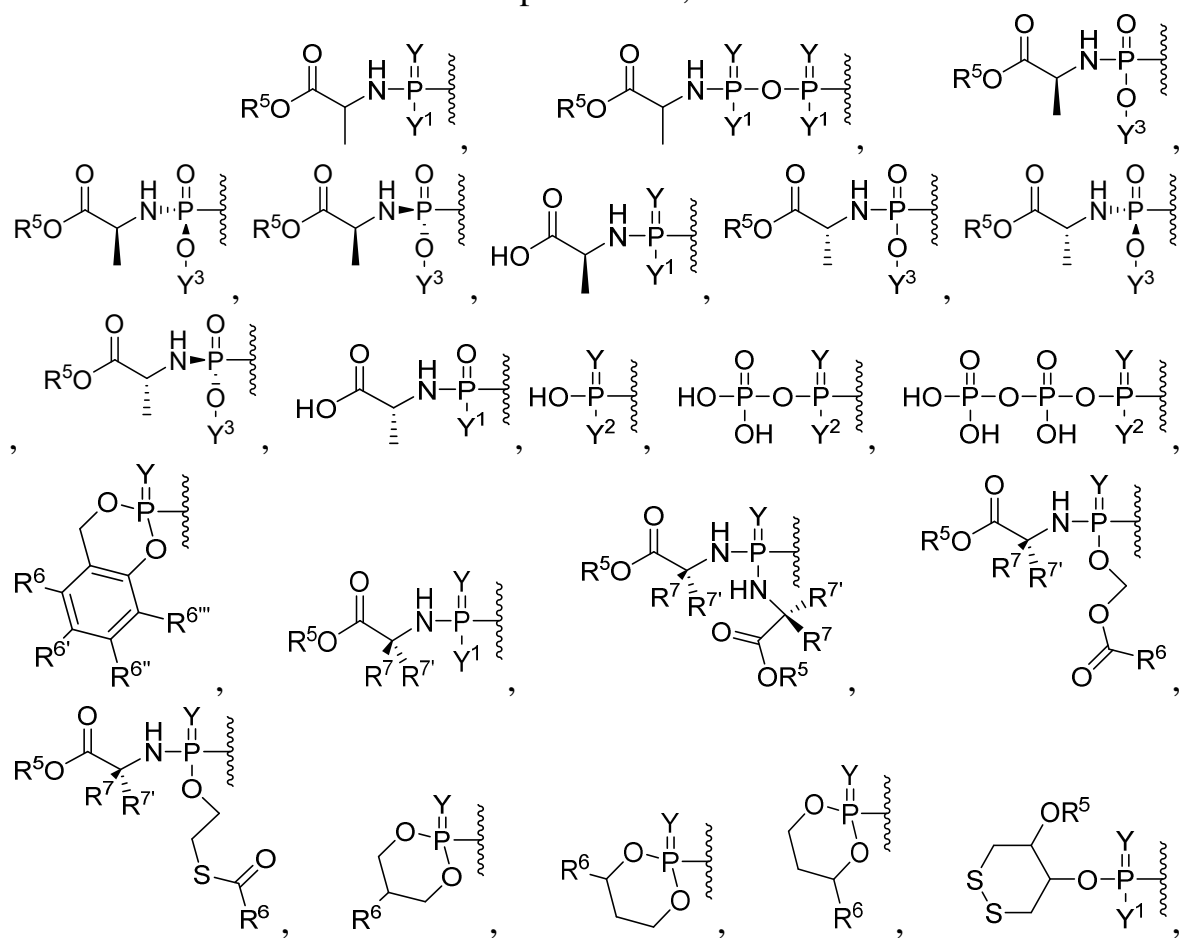
W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' é deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

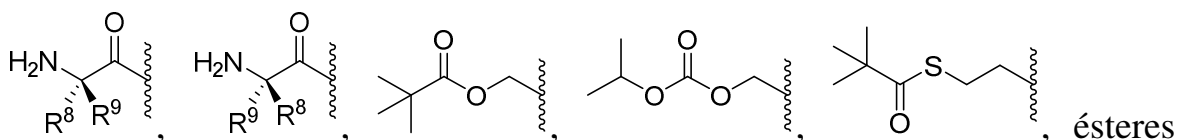
R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,









opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissubstituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissubstituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$

podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

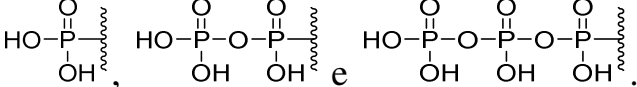
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00277] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00278] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00279] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

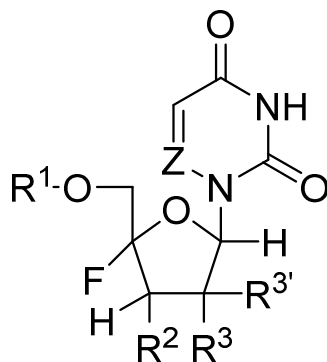
[00280] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00281] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila,

neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00282] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00283] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XVIII,



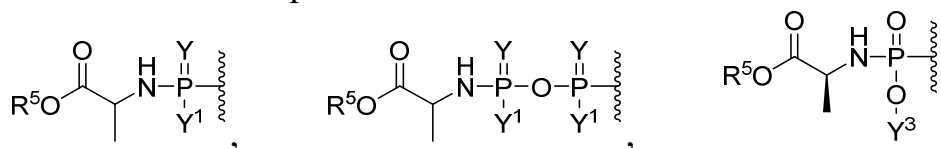
**Fórmula XVIII**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

Z é N ou CR<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila ou acila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é selecionado a partir de H,









imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00284] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$ ,  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$  e  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$ .

[00285] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00286] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

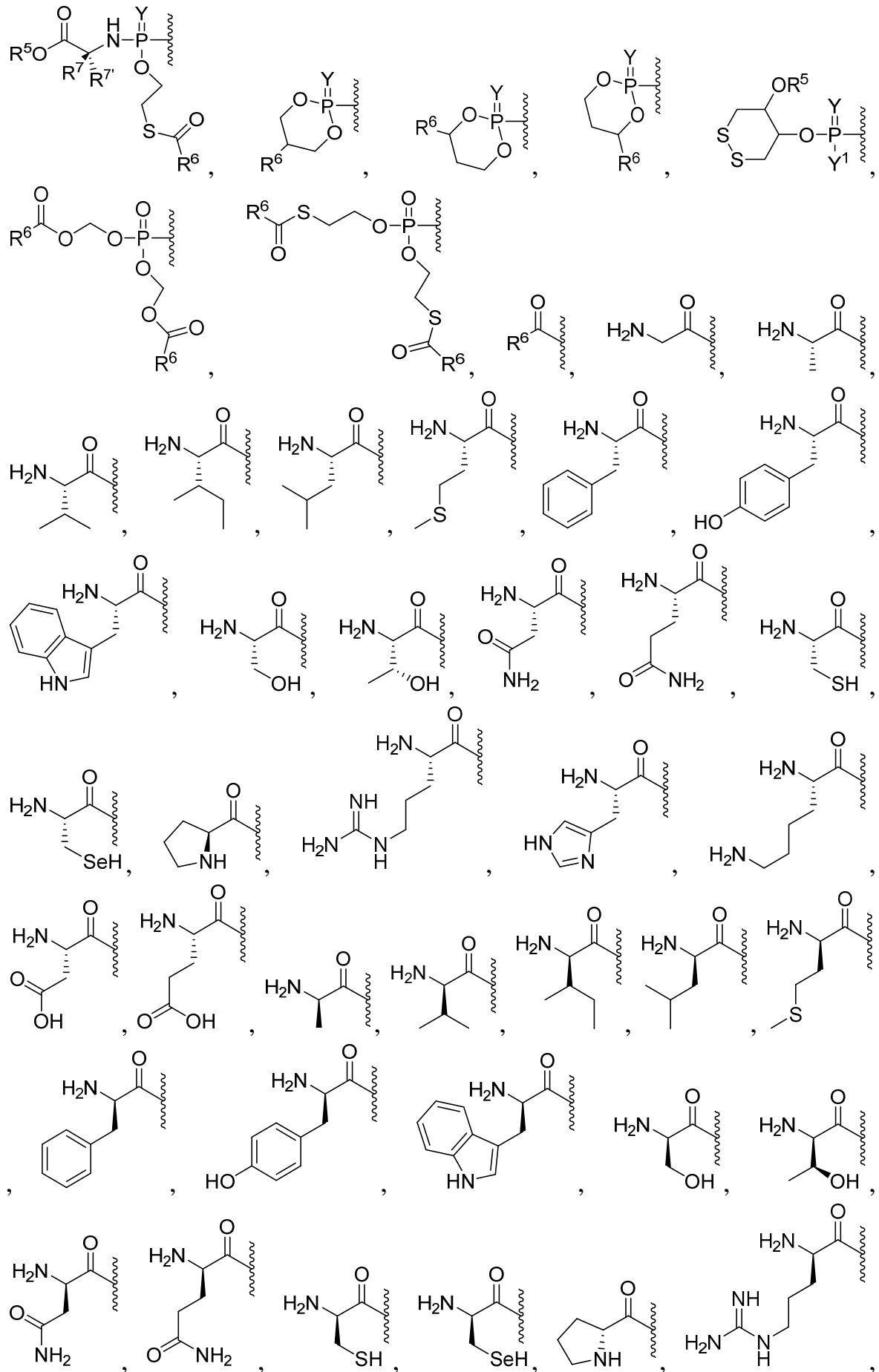
[00287] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

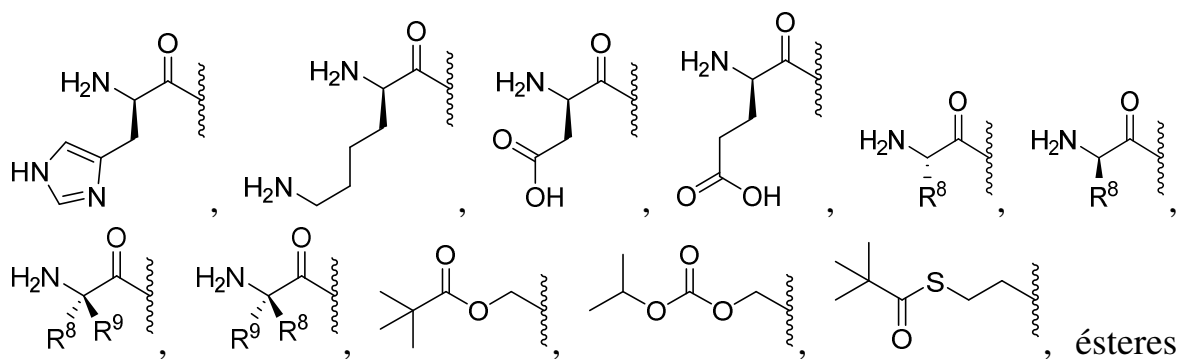
[00288] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00289] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XVIII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00290] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XIX,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;



$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,

cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

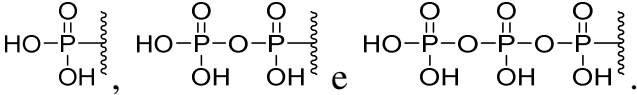
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,

cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00291] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00292] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

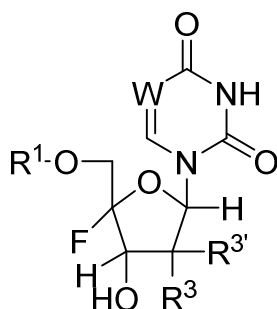
[00293] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00294] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00295] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00296] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XIX, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00297] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XX,



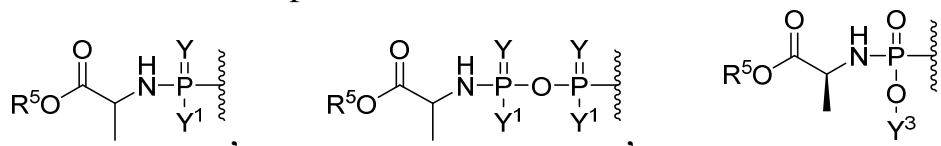
**Fórmula XX**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

W é N ou CR';

R' é deutério, cloro, iodo, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, o mesmo ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, amina opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila,



heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi,

heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

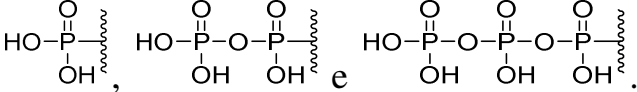
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi,

heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00298] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00299] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00300] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila,

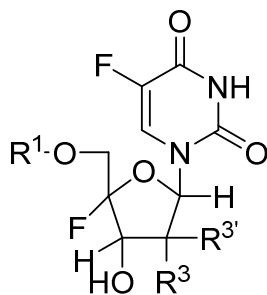
isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00301] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00302] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

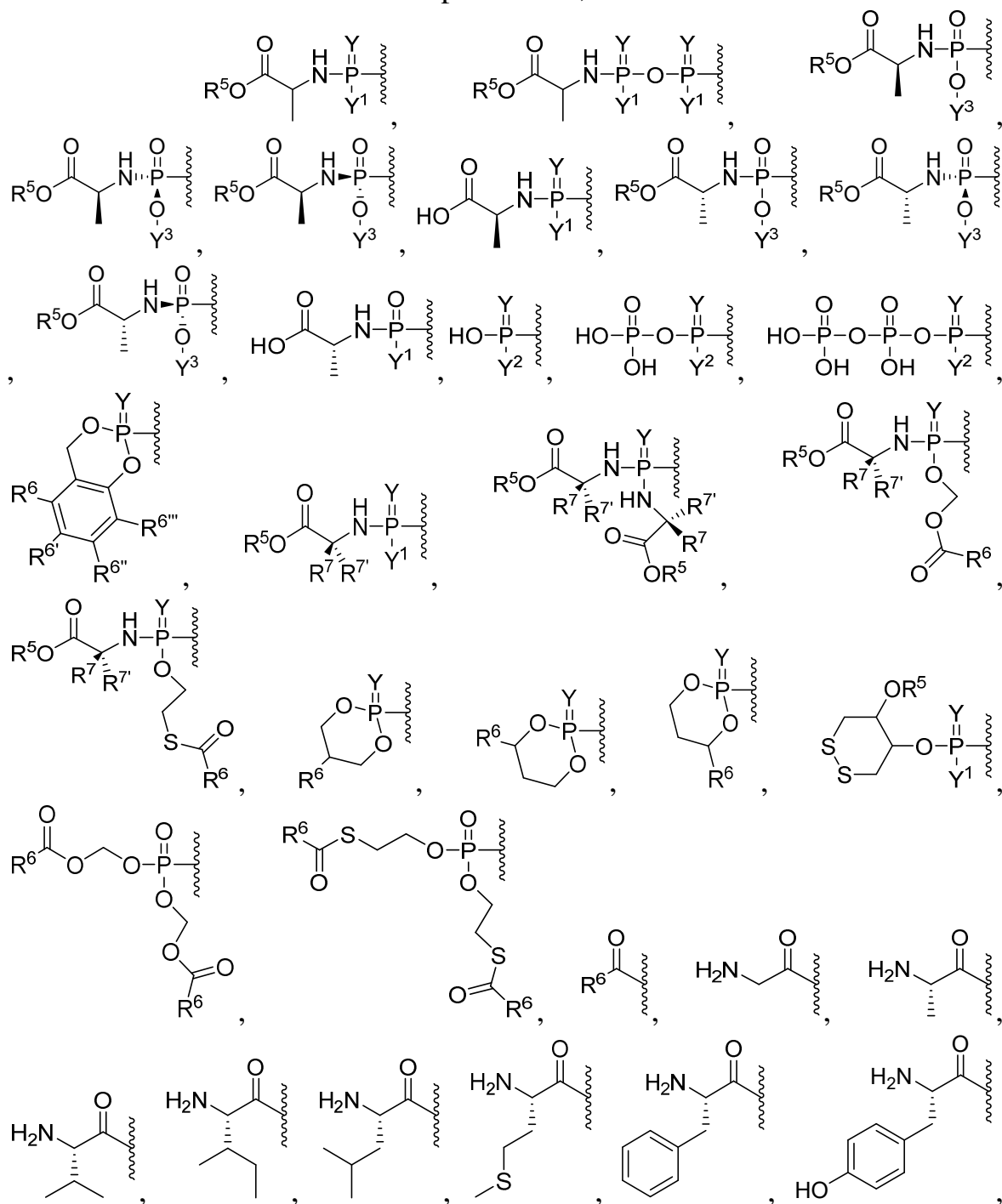
[00303] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XX, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

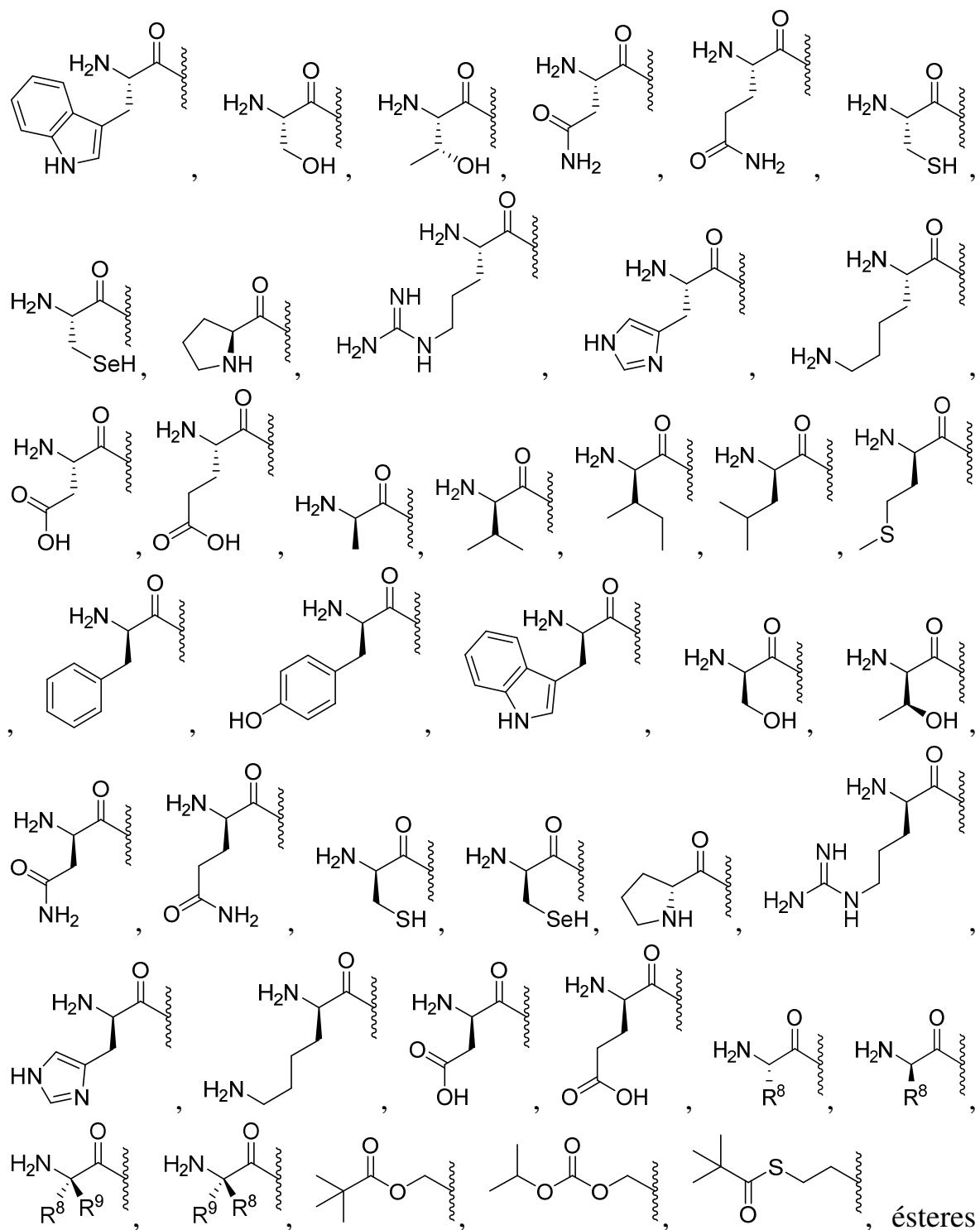
[00304] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XXI,

**Fórmula XXI**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

$R^1$  é selecionado a partir de H,





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila

opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila,

ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,



cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou

mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

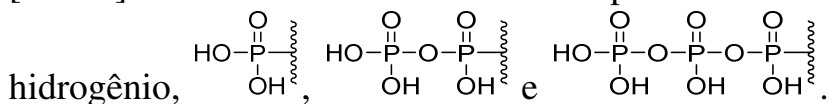
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00305] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXI, R<sup>1</sup> é



[00306] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXI, R<sup>5</sup> é lipídeo,

metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00307] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXI, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

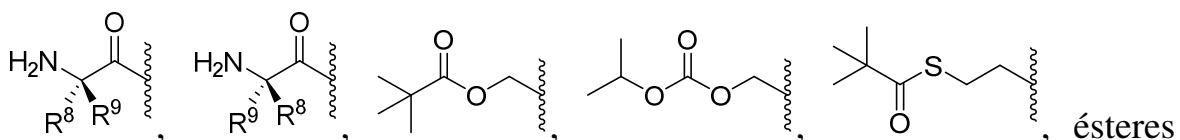
[00308] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXI, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00309] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXI, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00310] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXI, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;

Y<sup>1</sup> é OH, OY<sup>3</sup> ou BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>;

Y<sup>2</sup> é OH ou BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>;

Y<sup>3</sup> é arila, heteroarila ou heterociclila, em que Y<sup>3</sup> é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3'</sup> é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfonila, sulfamoila ou sulfonila, em que R<sup>3'</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfonila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou



mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

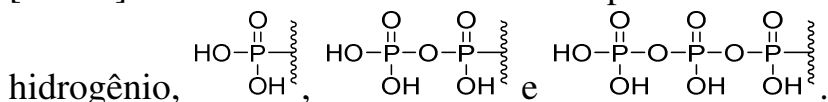
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o α-carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00312] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXII, R<sup>1</sup> é



[00313] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXII, R<sup>5</sup> é lipídeo,

metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00314] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXII, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

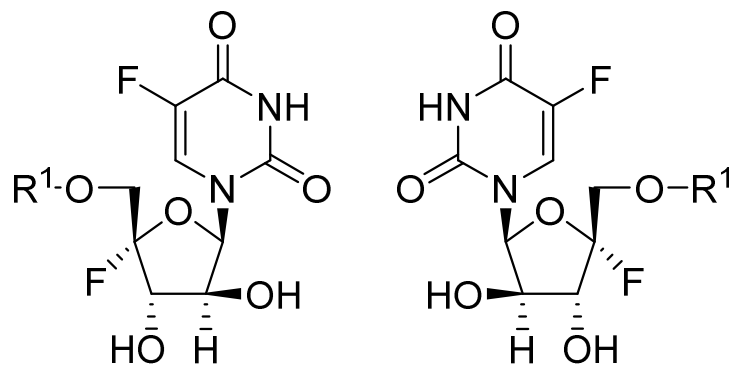
[00315] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00316] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXII, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00317] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino,

N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

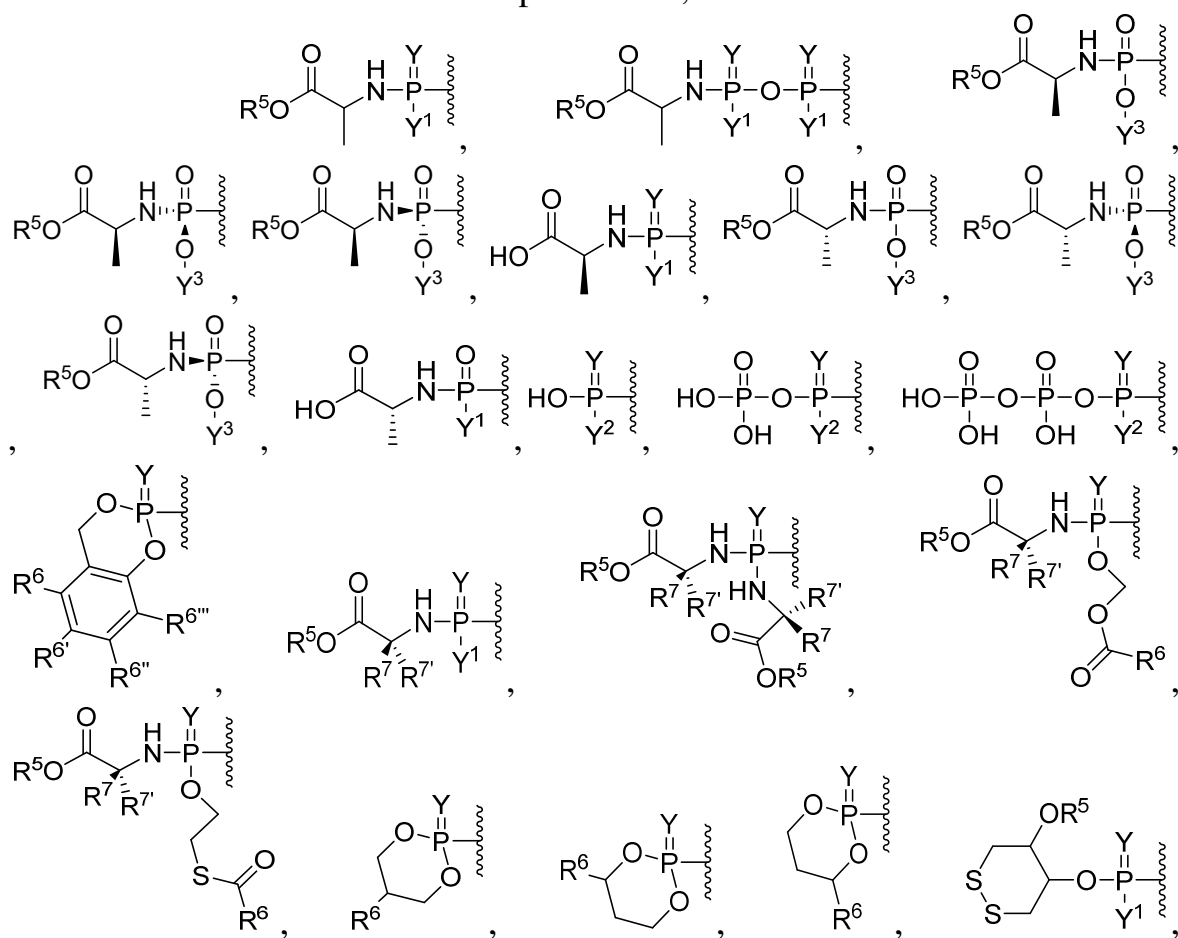
[00318] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XXIII,



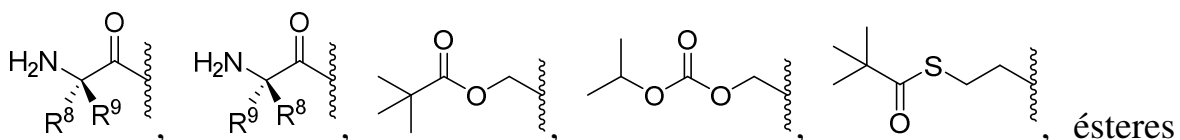
**Fórmula XXIIIa**      **Fórmula XXIIIb**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

$R^1$  é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;

Y<sup>1</sup> é OH, OY<sup>3</sup> ou BH<sub>3</sub><sup>-M+</sup>;

Y<sup>2</sup> é OH ou BH<sub>3</sub><sup>-M+</sup>;

Y<sup>3</sup> é arila, heteroarila ou heterociclila, em que Y<sup>3</sup> é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquênila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquênila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquênóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquênamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalquêniltio, alênila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquênila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquênila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquênóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquênamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalquêniltio, alênila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

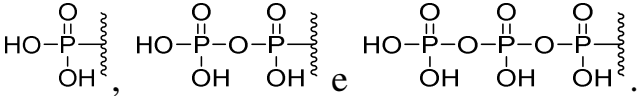
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00319] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIII, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00320] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIII, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.



[00321] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIII, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

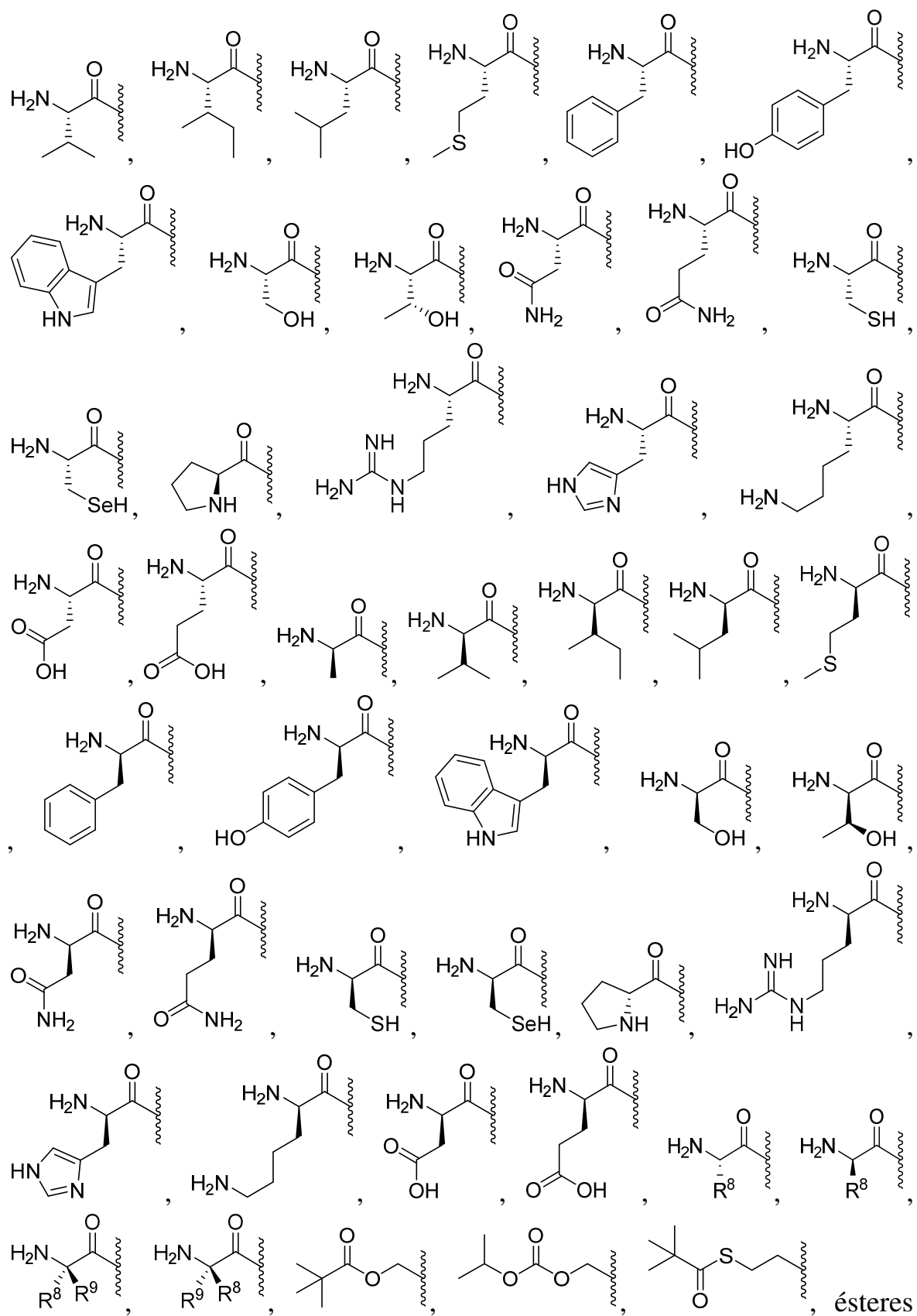
[00322] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00323] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIII, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00324] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00325] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XXIV,





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados

opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00326] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIV, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$ ,  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$  e  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$ .

[00327] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIV, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00328] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIV, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-

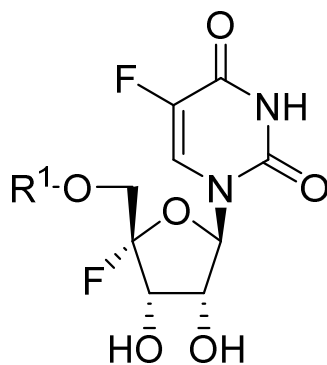
propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00329] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIV, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00330] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIV, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00331] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXIV, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00332] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XXV,



**Fórmula XXV**







substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

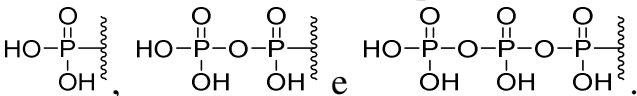
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00333] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXV, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  e

[00334] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXV, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00335] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXV, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

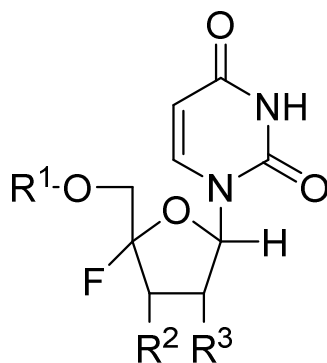
[00336] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXV, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido,

N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00337] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXV, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00338] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXV, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

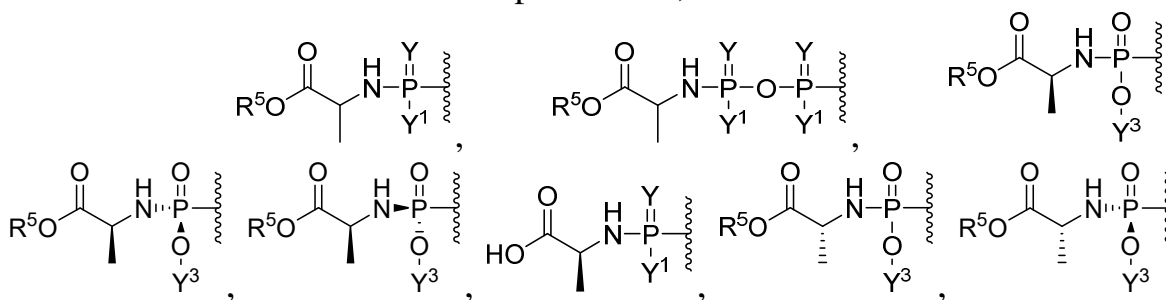
[00339] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XXVI,



**Fórmula XXVI**

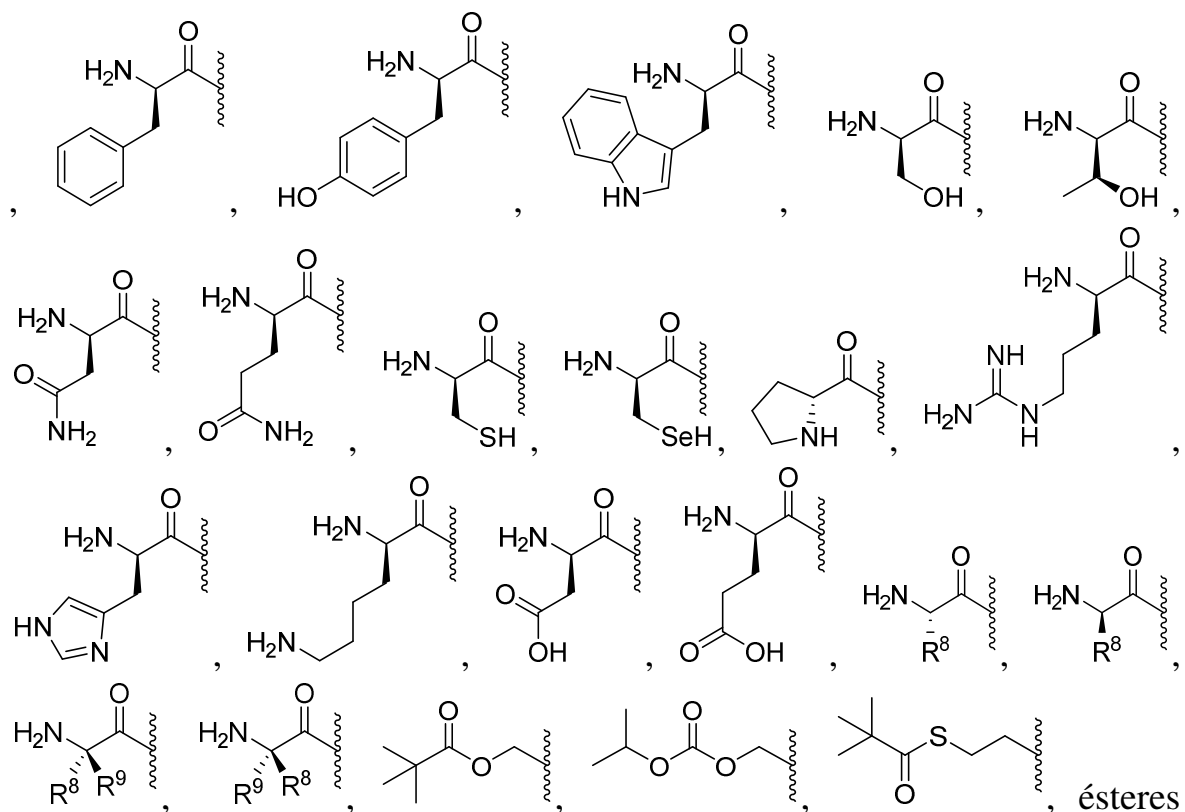
ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,









opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente

substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetil opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de deutério, C2-C22alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de deutério, alquila C2-C22, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila,

alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

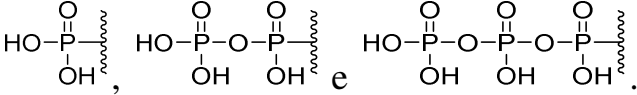
R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00340] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVI,  $R^1$  é hidrogênio,  e

[00341] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVI,  $R^5$  é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00342] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVI,  $R^6$  é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

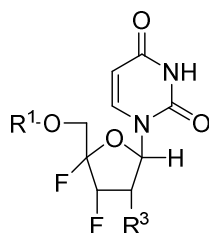
[00343] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVI,  $R^7$  é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila,

neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00344] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVI, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00345] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVI, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

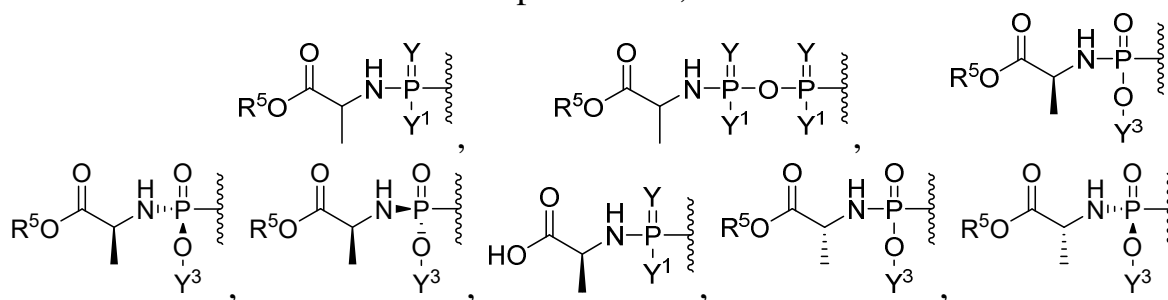
[00346] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XXVII,



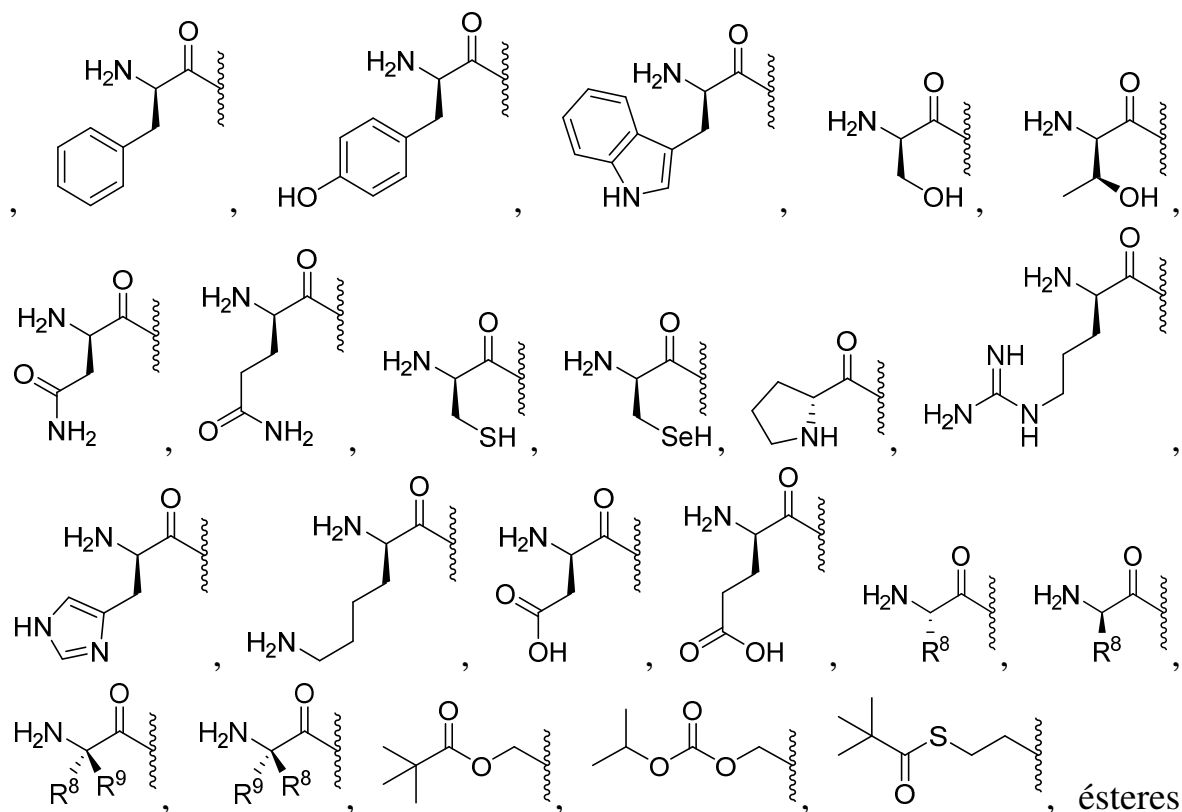
**Fórmula XXVII**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, amina opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente



substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$  ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de deutério, alquila C2-C22, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoíla, ou sulfonila, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila,

sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00347] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVII, R<sup>1</sup> é hidrogênio,  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$ ,  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$  e  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OH}$ .

[00348] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVII, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00349] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVII, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídio, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

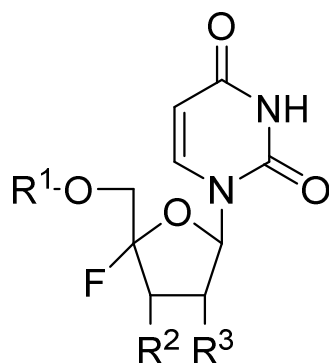
[00350] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00351] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVII, R<sup>8</sup> é

metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00352] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

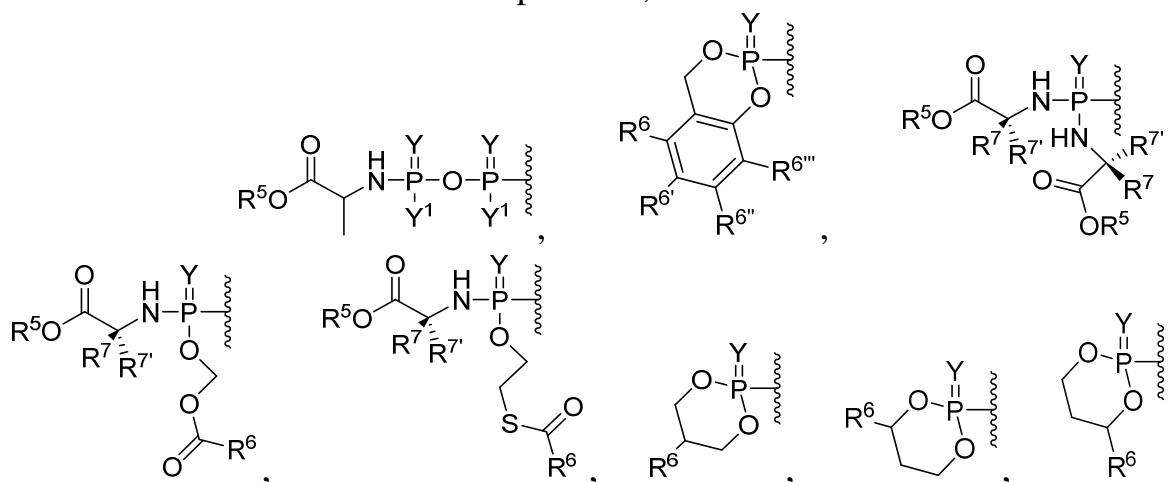
[00353] Em certas modalidades, a divulgação se refere a um composto de Fórmula XXVIII,



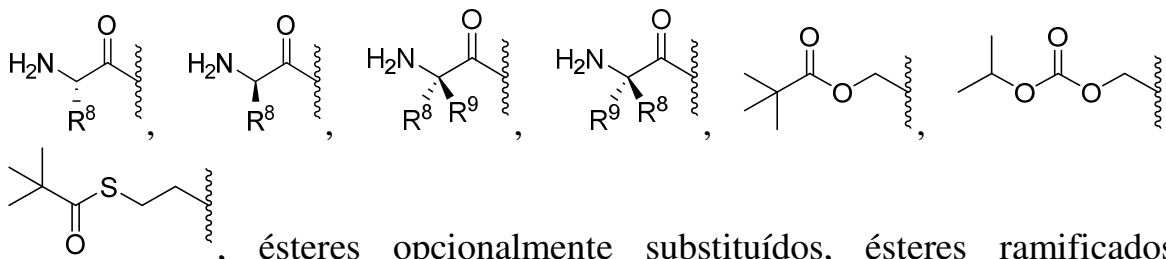
**Fórmula XXVIII**

ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de,







Y é O ou S;

Y<sup>1</sup> é OH, OY<sup>3</sup> ou BH<sub>3</sub><sup>-M+</sup>;

$Y^3$  é arila, heteroarila ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir



de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

[00354] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVIII, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são hidrogênio, hidroxila, amino, flúor, cloro, ciano, metila, fluorometila, metóxi, vinila, etinila e cloroetinila.

[00355] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVIII, R<sup>5</sup> é lipídeo, metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00356] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVIII, R<sup>6</sup> é hidrogênio, hidroxila, flúor, cloro, amino, lipídeo, metila, metóxi, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

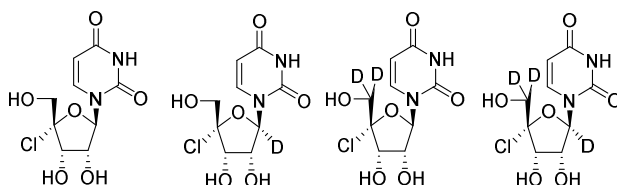
[00357] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVIII, R<sup>7</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00358] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVIII, R<sup>8</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-

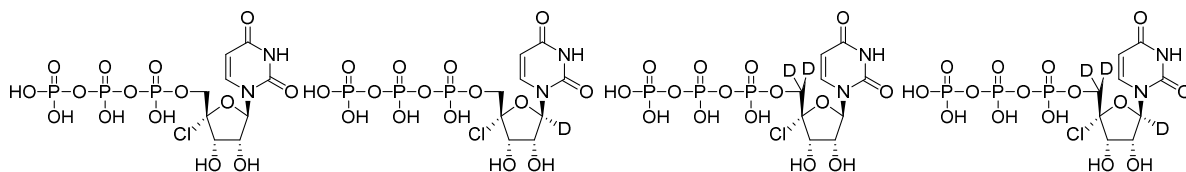
butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

[00359] Em modalidades exemplificadas da Fórmula XXVIII, R<sup>9</sup> é metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, 3-pentila, hexila, t-hexila, 4-septila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, fenil 2,6-dimetilfenila, isopropóxido, terc-butóxido, N-propilamino, N-isopropilamino, N-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino e N,N-dipropilamino.

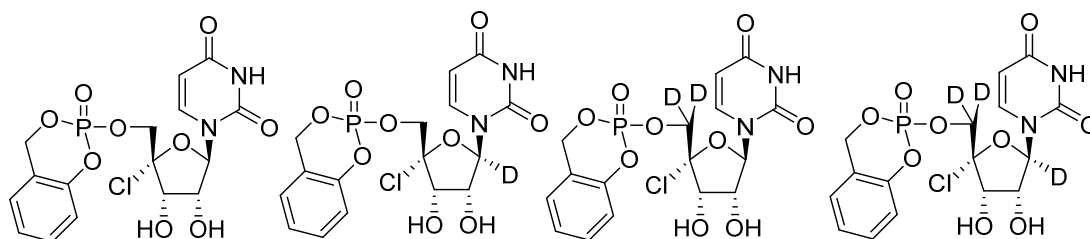
[00360] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



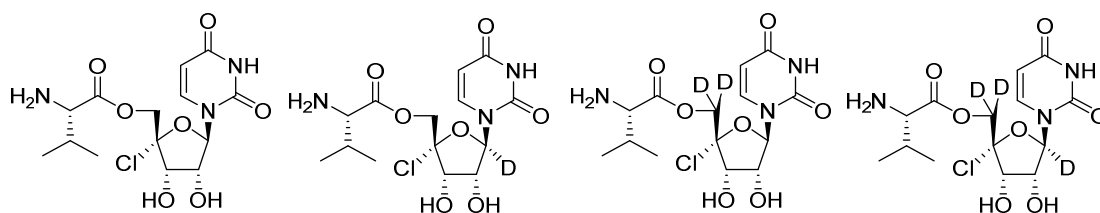
[00361] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



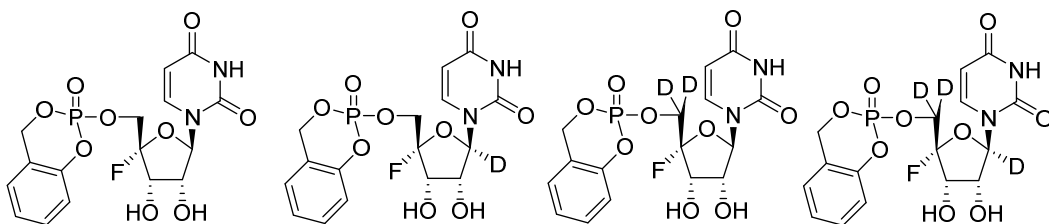
[00362] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



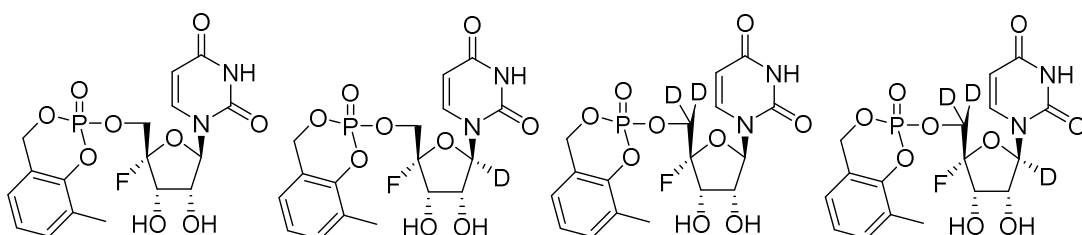
[00363] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



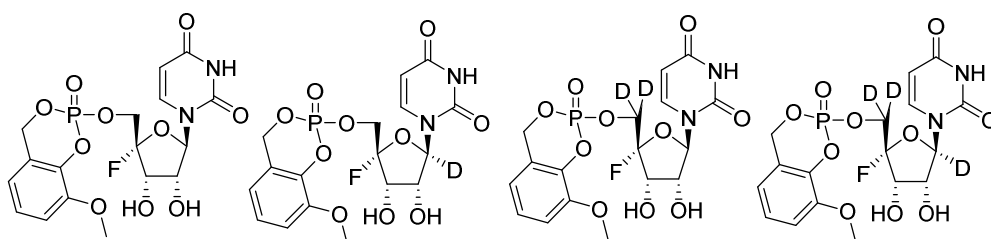
[00364] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



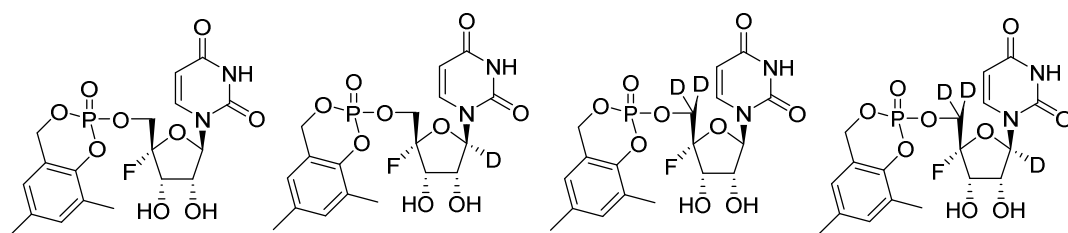
[00365] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



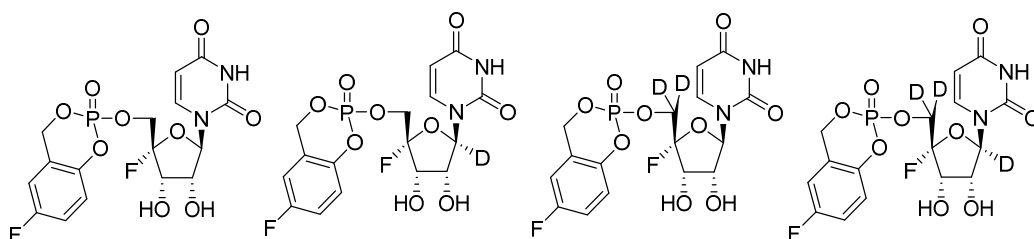
[00366] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



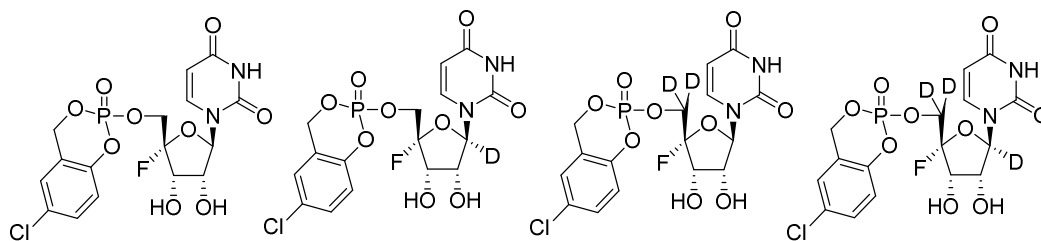
[00367] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



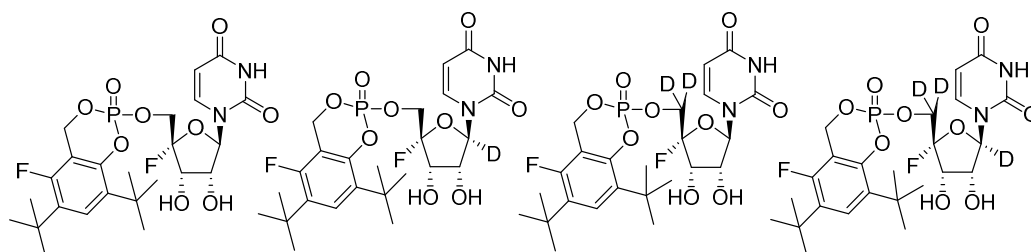
[00368] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



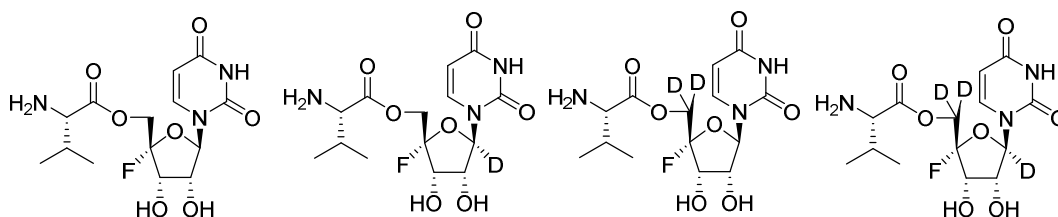
[00369] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



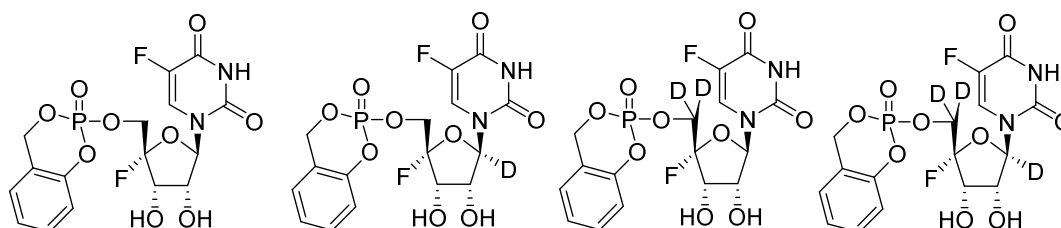
[00370] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



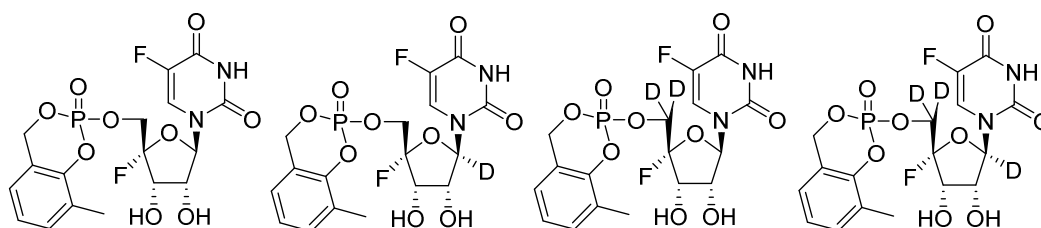
[00371] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



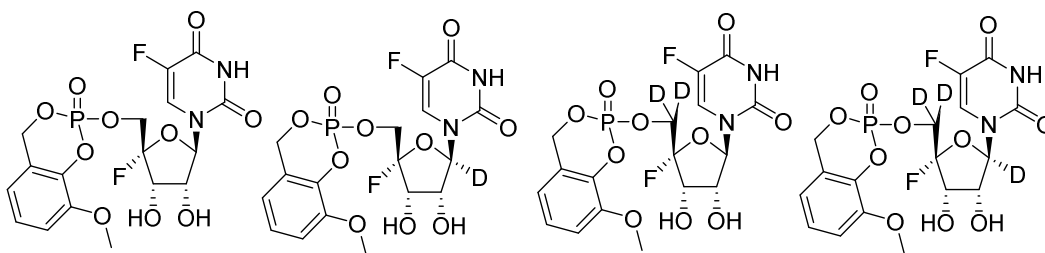
[00372] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



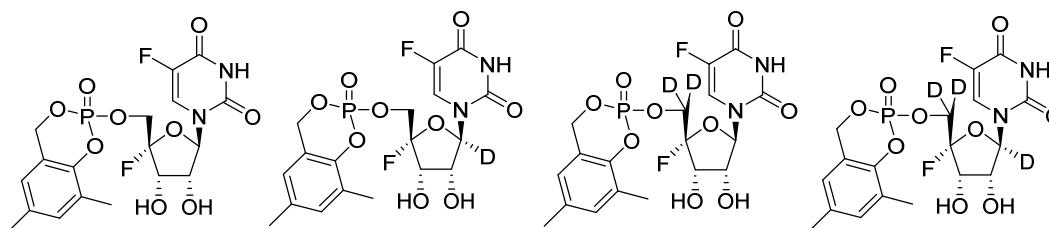
[00373] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



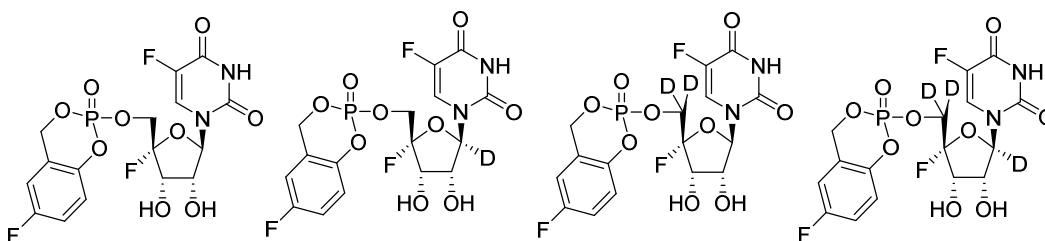
[00374] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



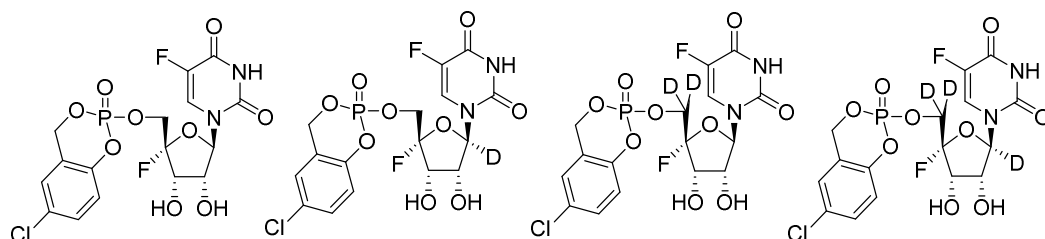
[00375] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



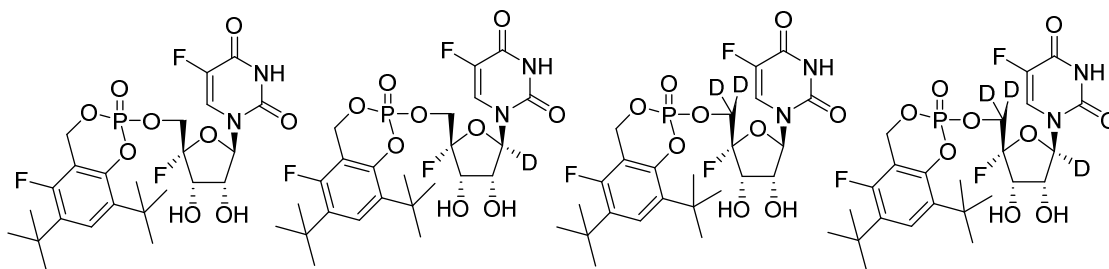
[00376] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



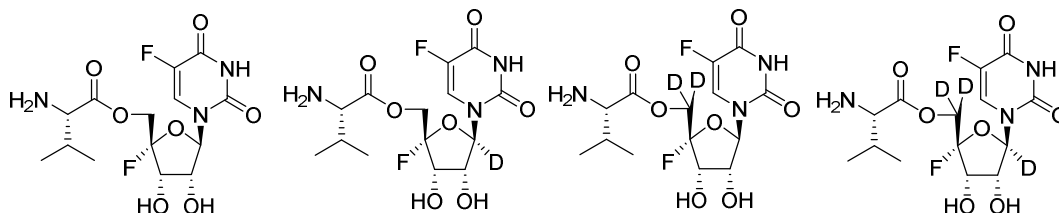
[00377] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



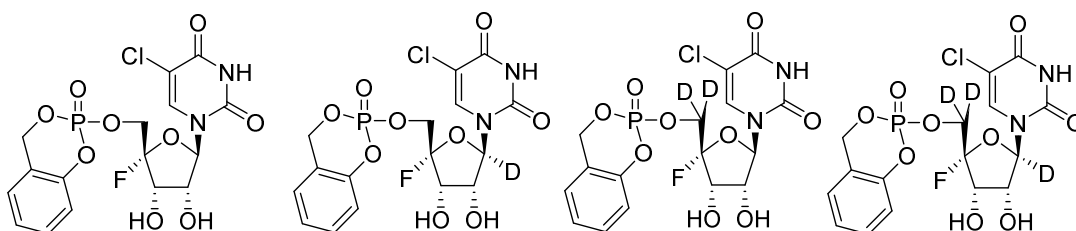
[00378] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



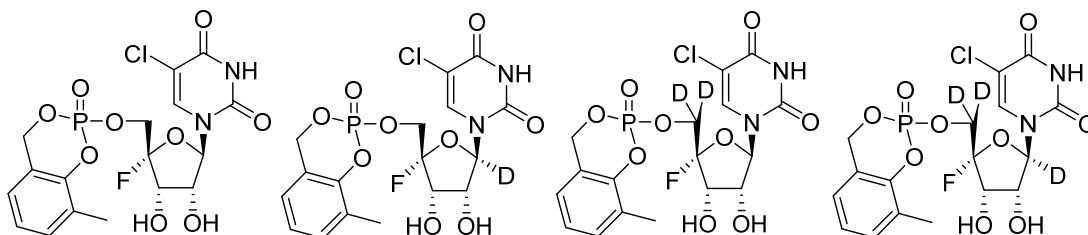
[00379] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



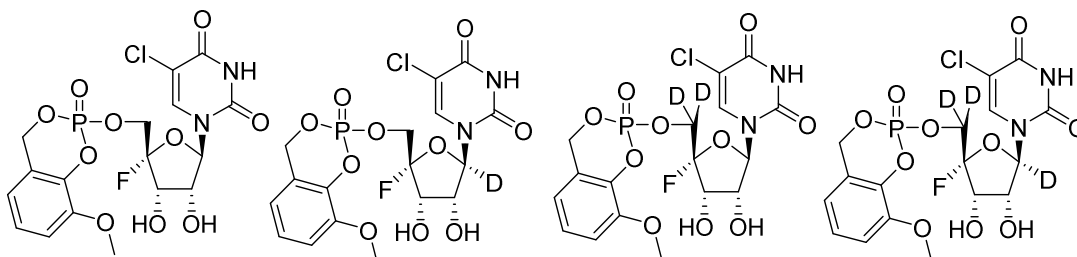
[00380] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00381] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



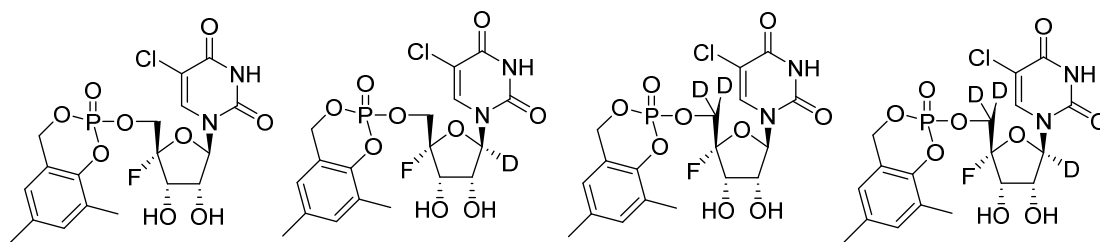
[00382] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



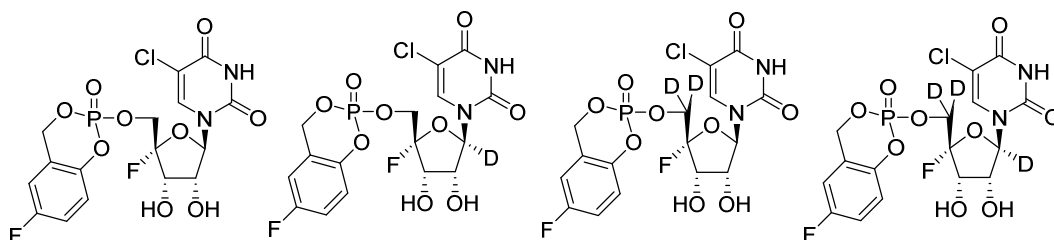
[00383] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a



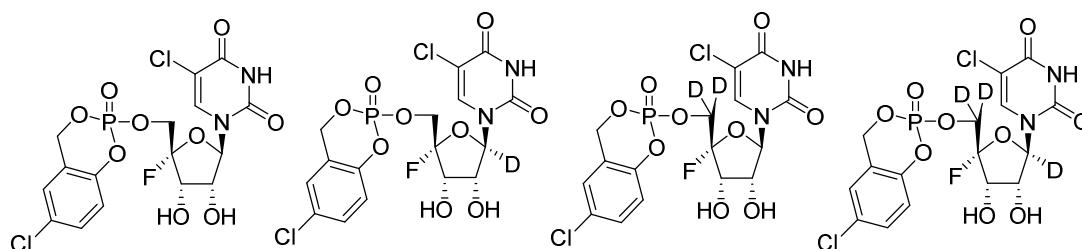
partir de:



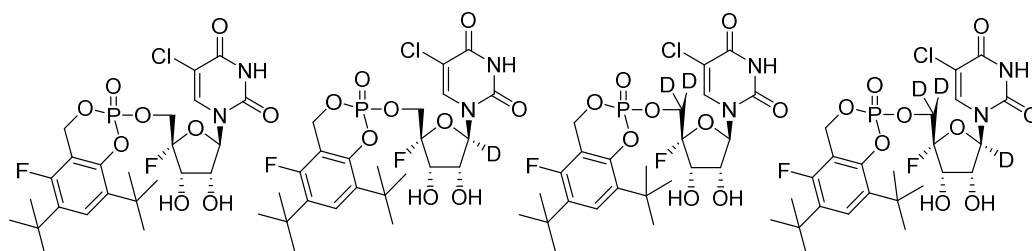
[00384] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



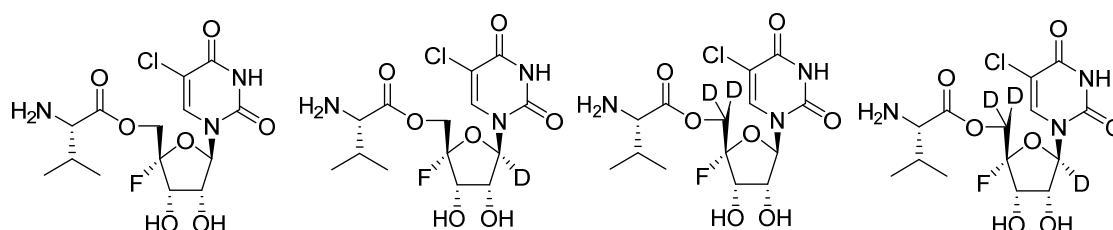
[00385] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



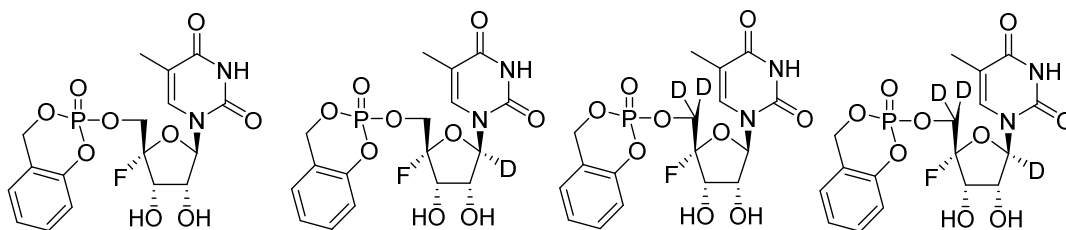
[00386] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



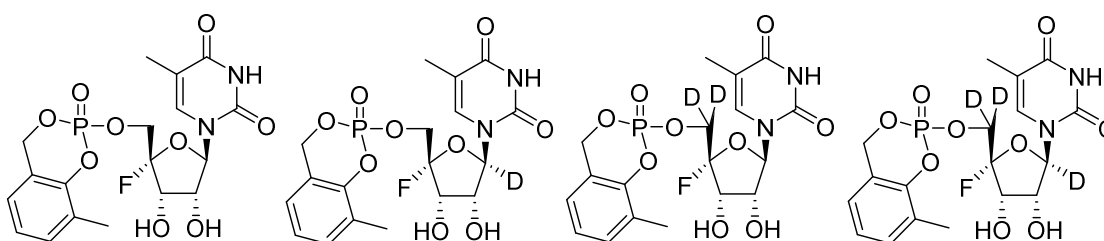
[00387] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



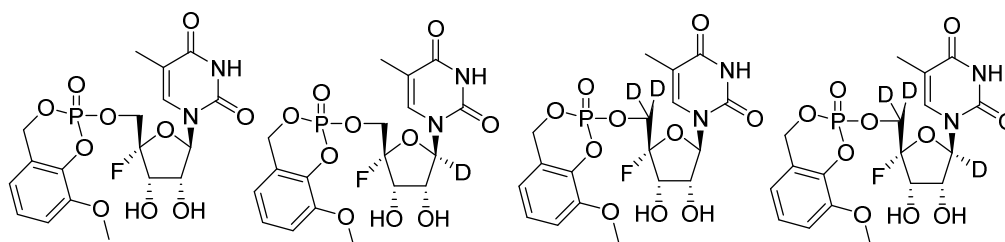
[00388] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



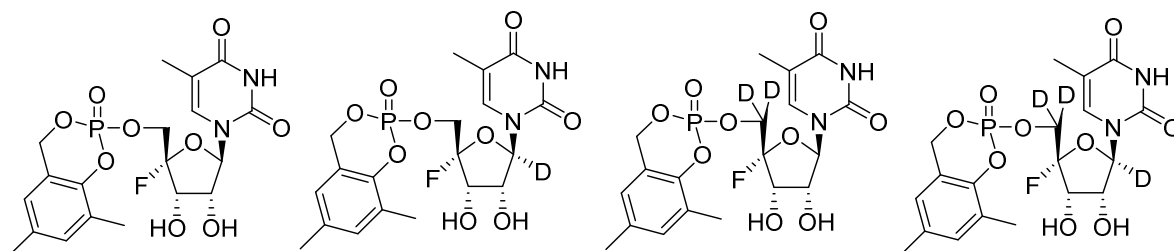
[00389] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



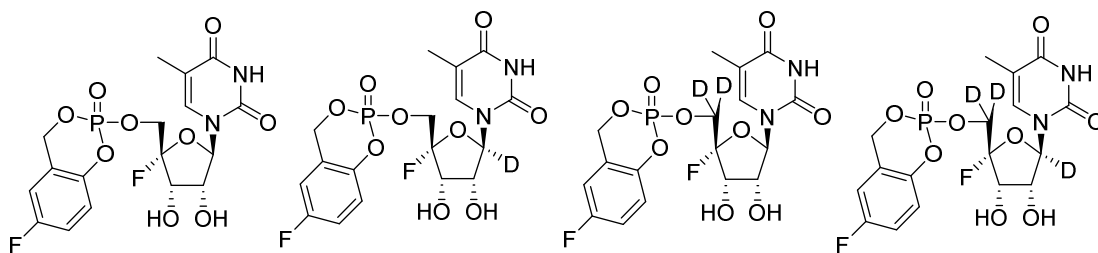
[00390] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



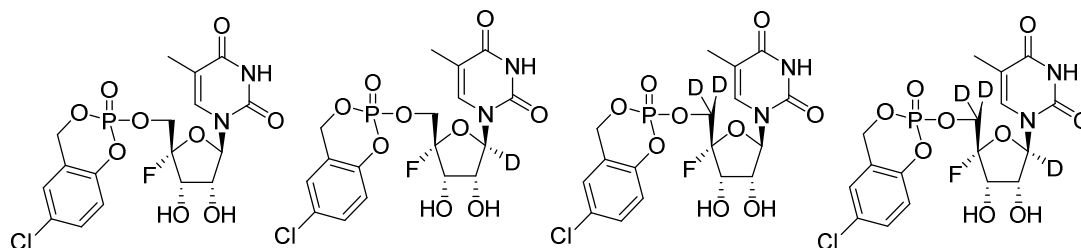
[00391] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



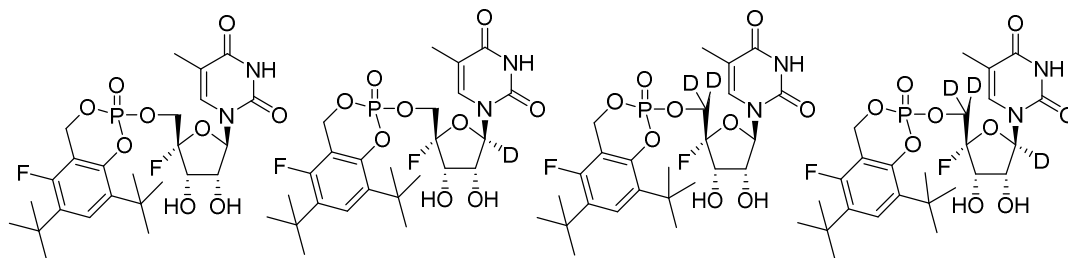
[00392] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



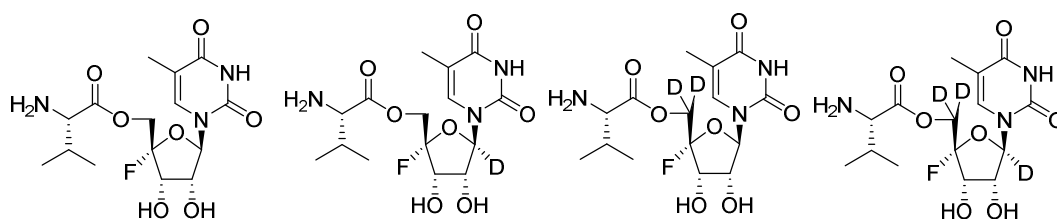
[00393] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



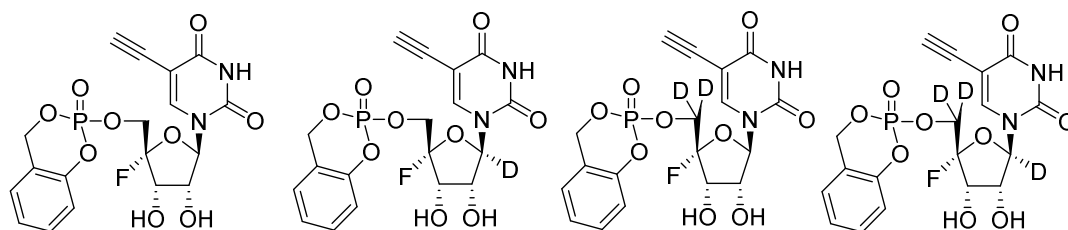
[00394] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00395] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

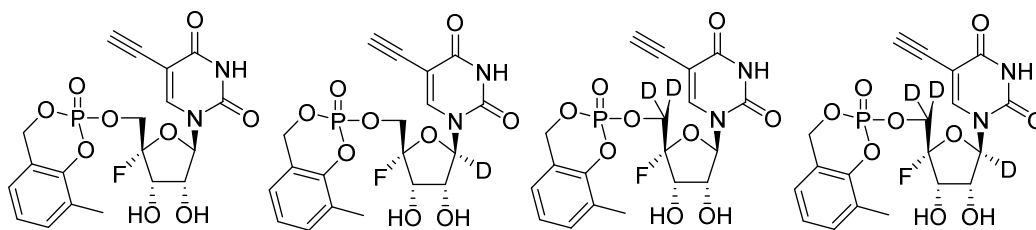


[00396] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



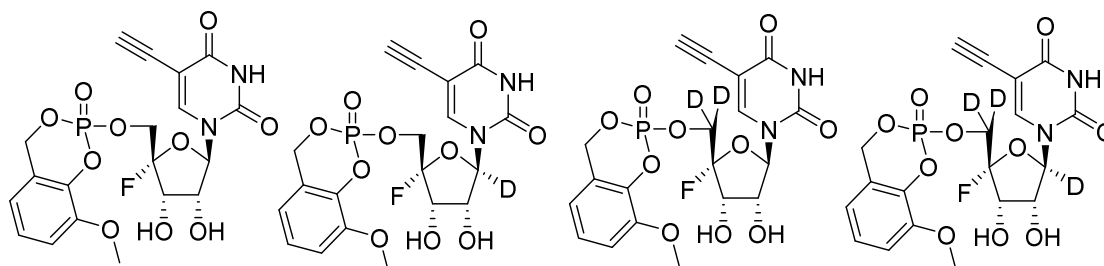
[00397] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



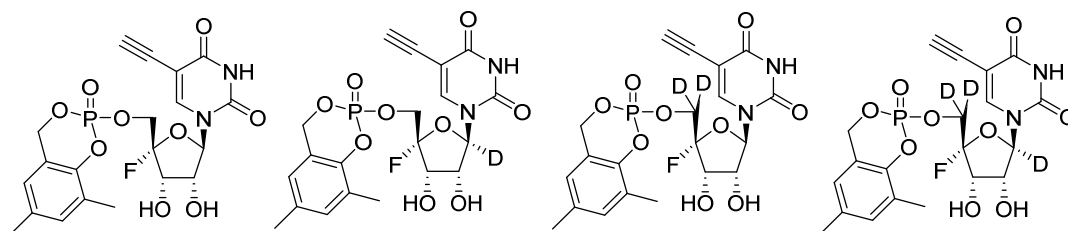
[00398] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



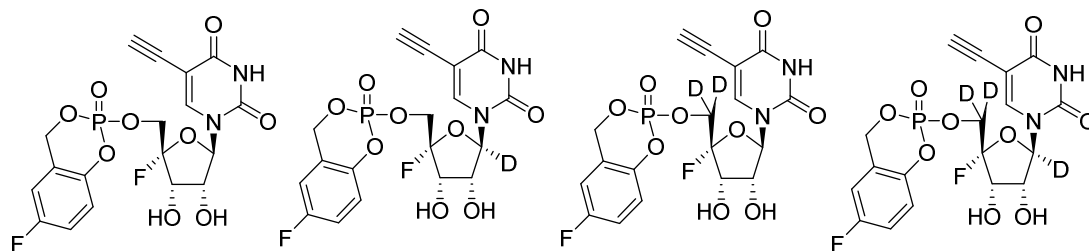
[00399] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



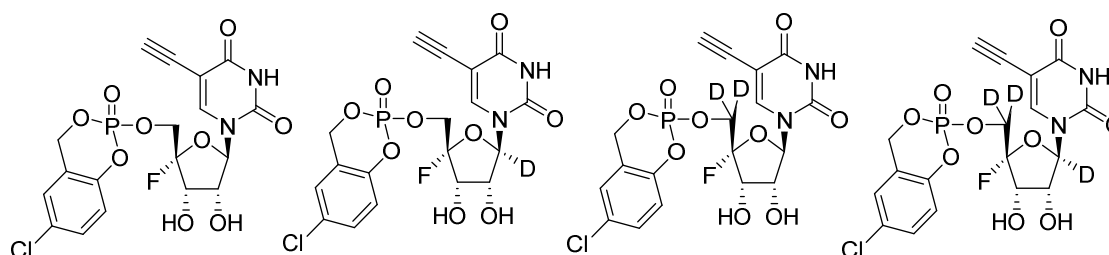
[00400] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:

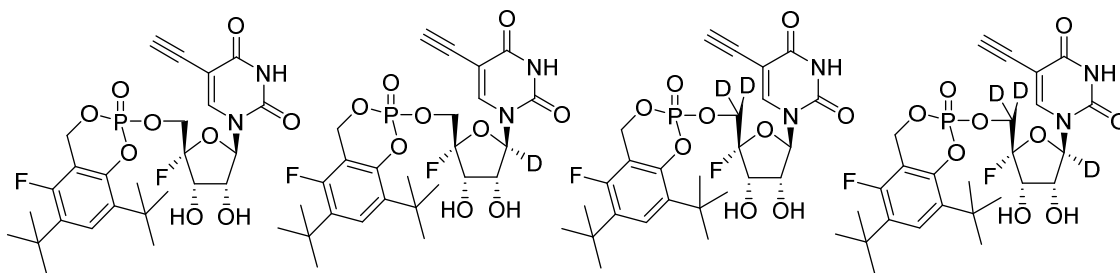


[00401] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

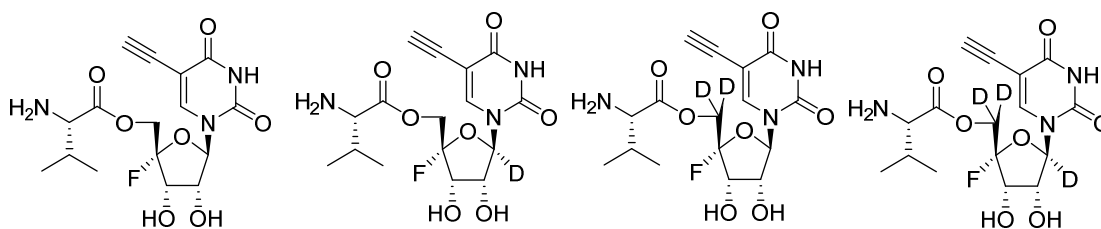
partir de:



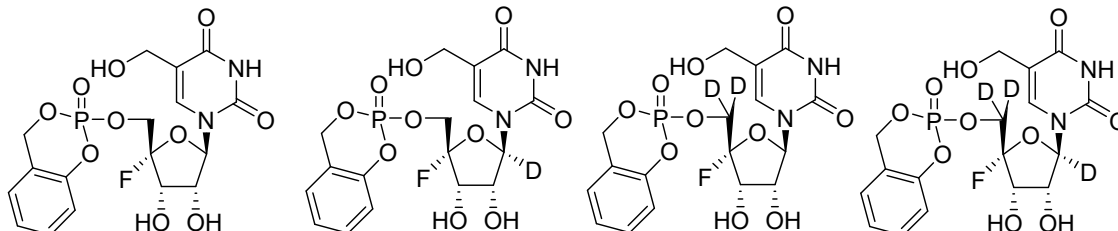
[00402] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



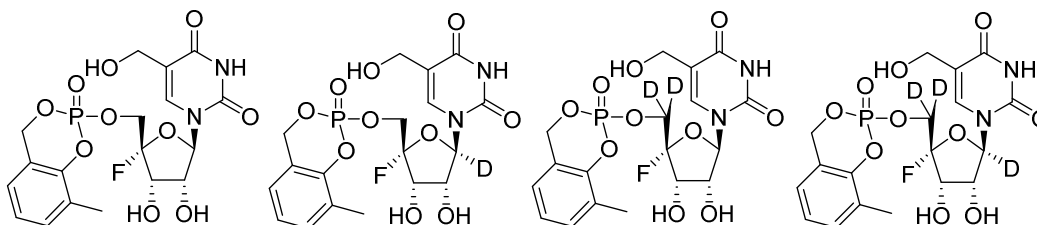
[00403] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



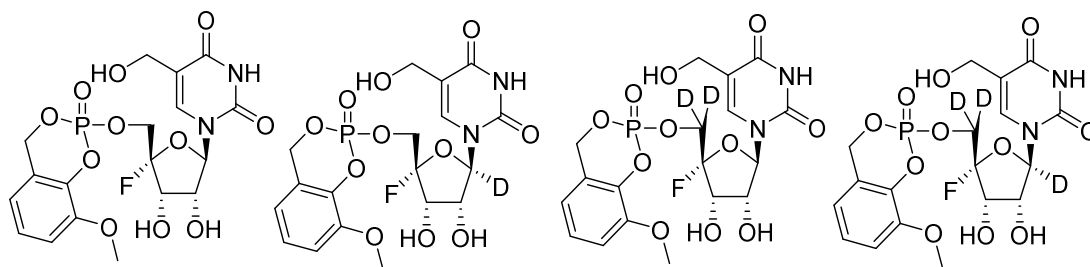
[00404] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



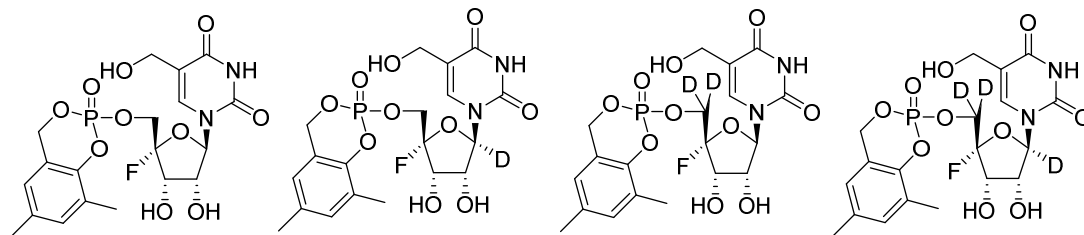
[00405] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



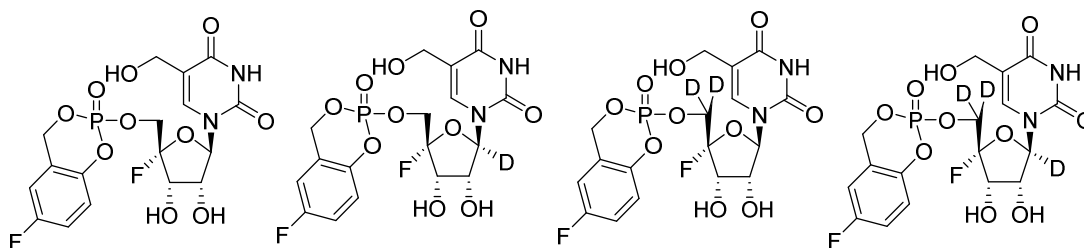
[00406] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



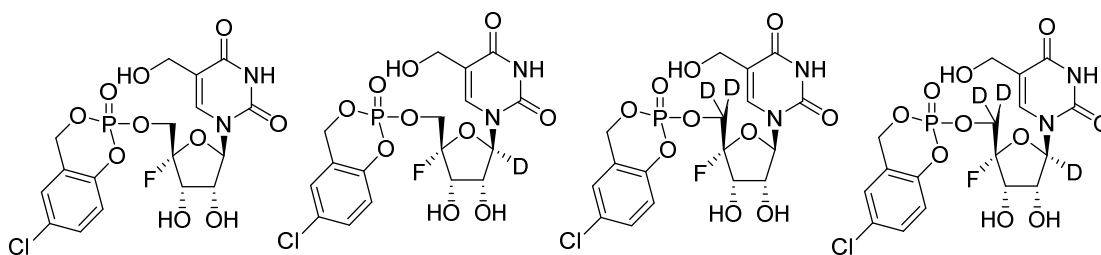
[00407] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



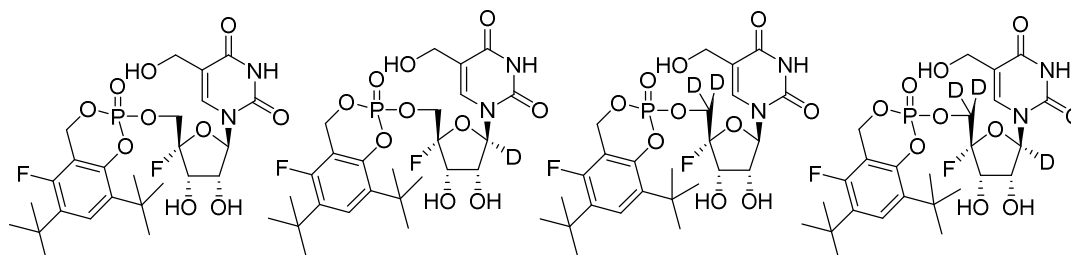
[00408] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



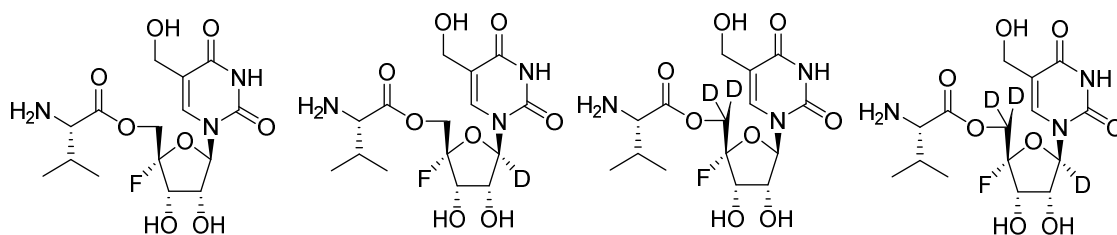
[00409] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



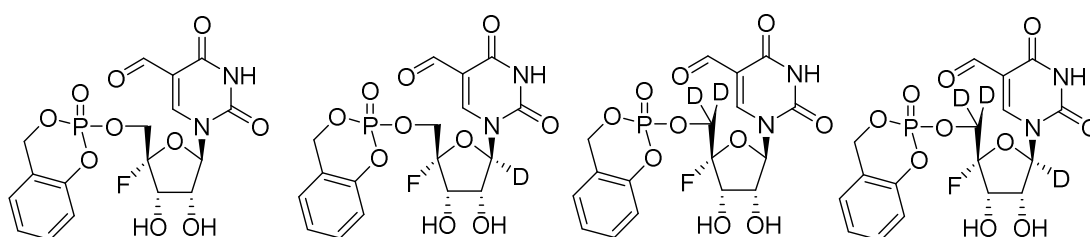
[00410] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



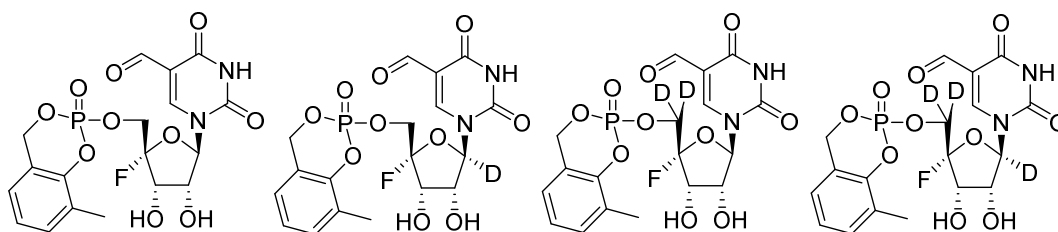
[00411] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



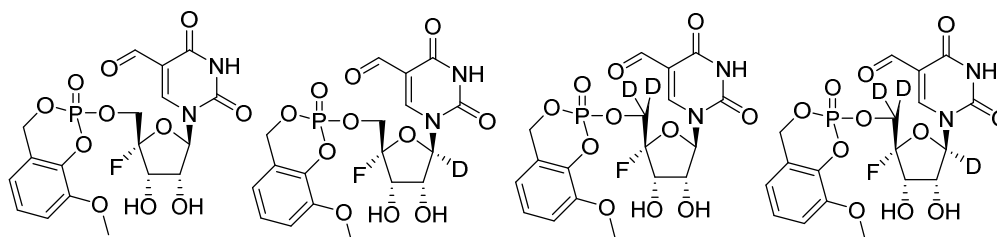
[00412] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



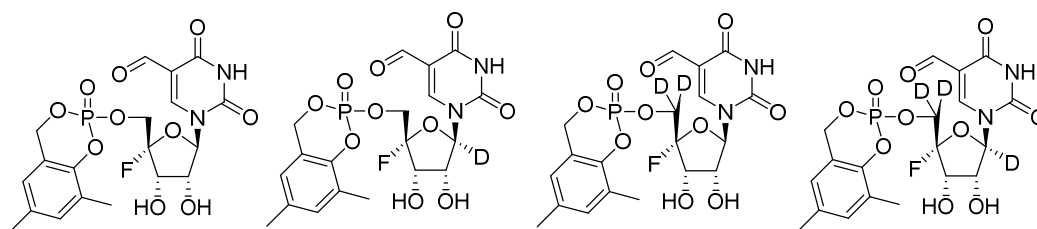
[00413] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



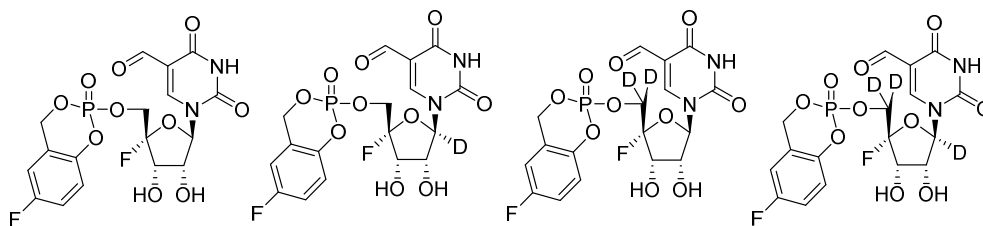
[00414] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



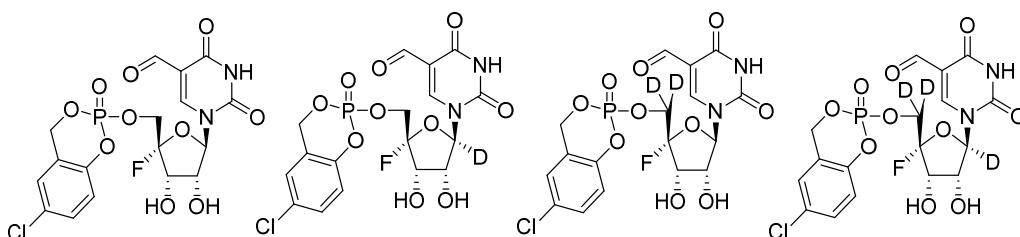
[00415] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



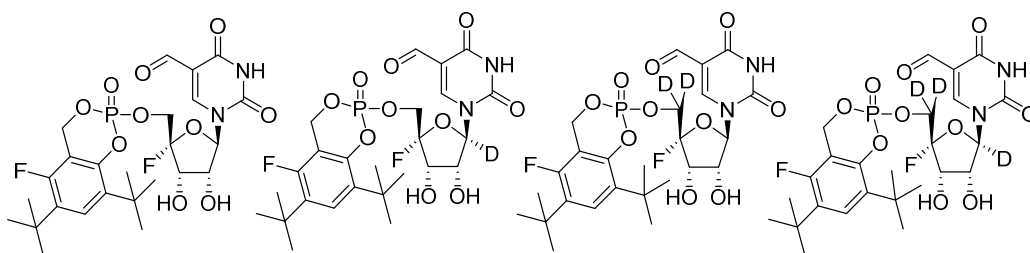
[00416] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



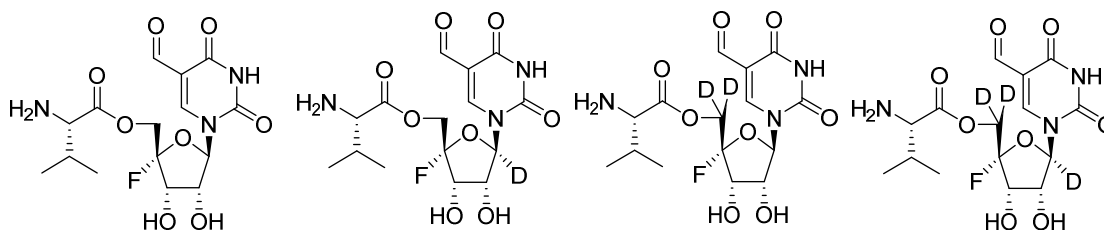
[00417] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00418] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

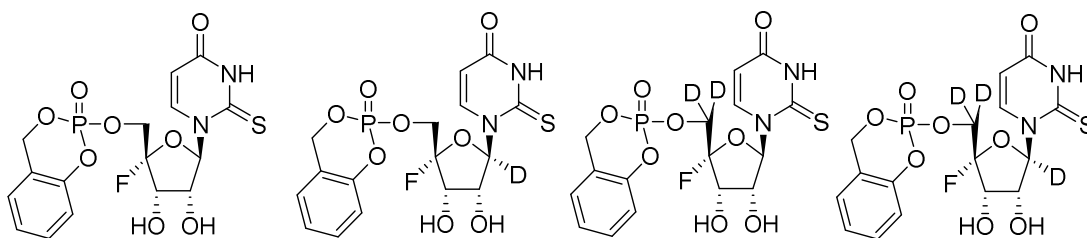


[00419] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

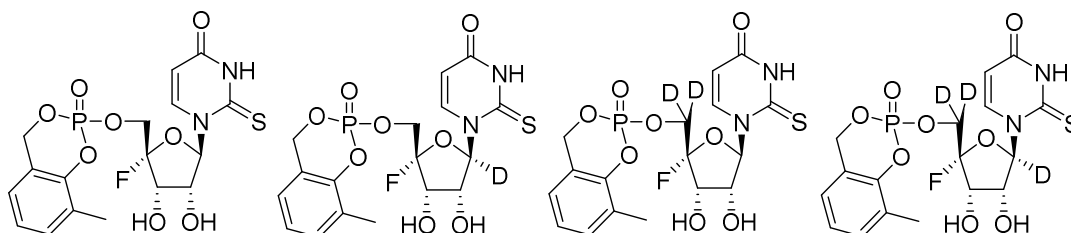


[00420] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

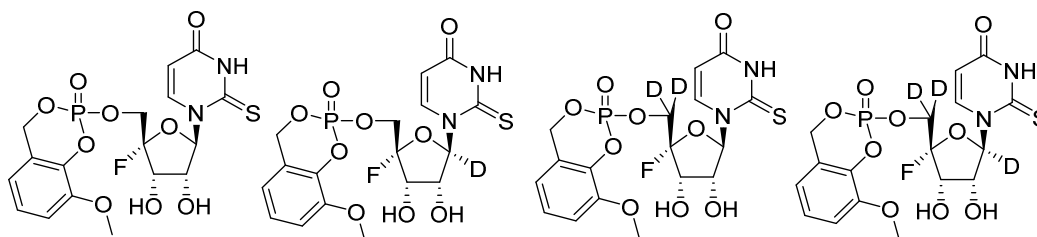




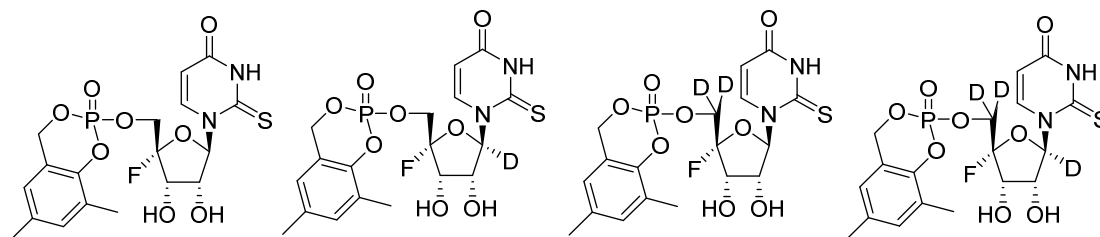
[00421] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



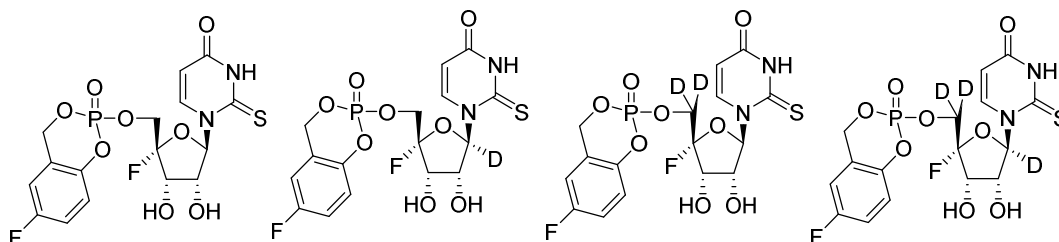
[00422] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00423] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

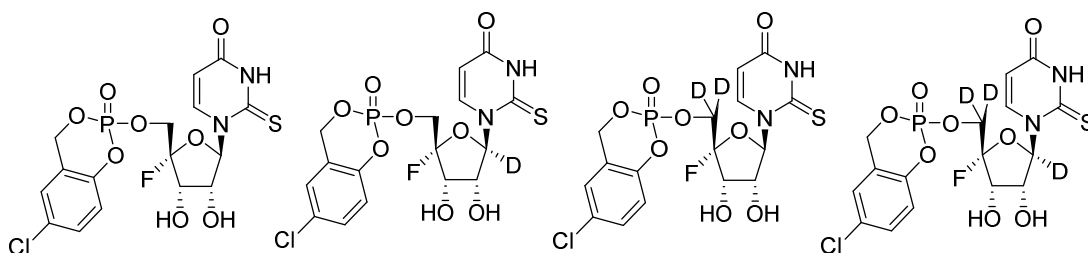


[00424] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

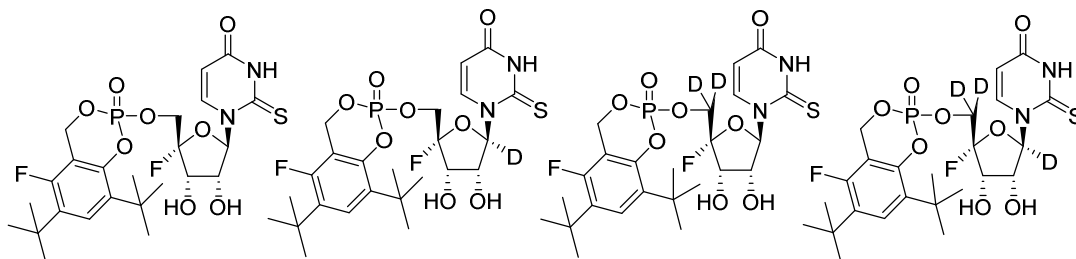


[00425] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

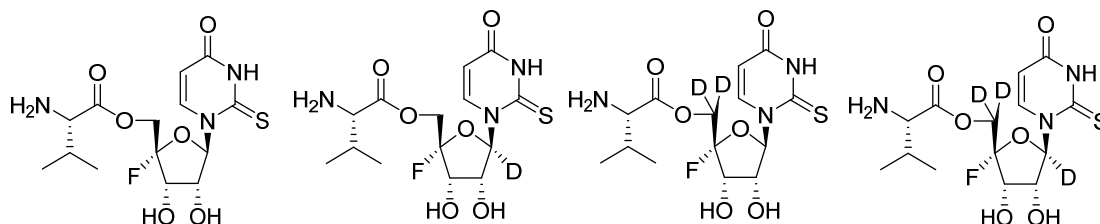
partir de:



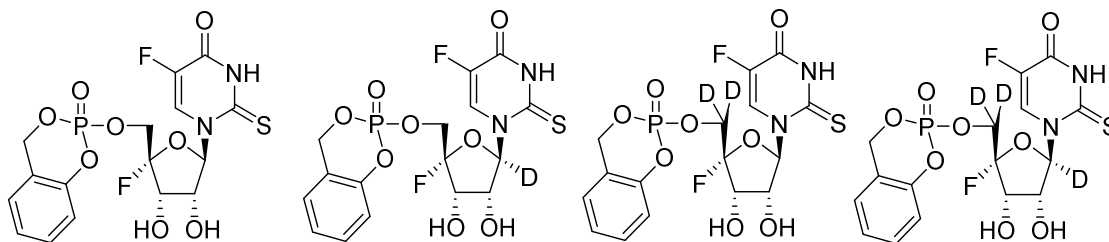
[00426] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



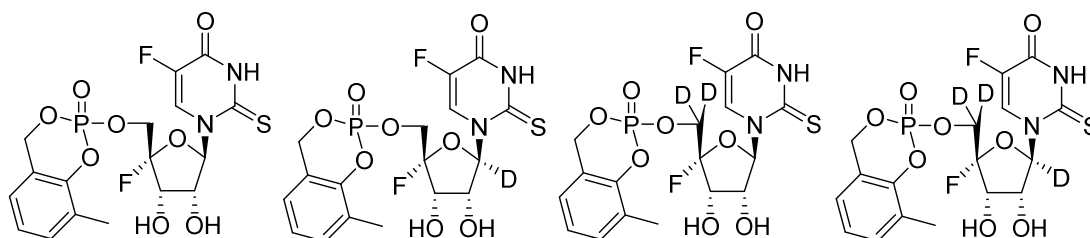
[00427] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



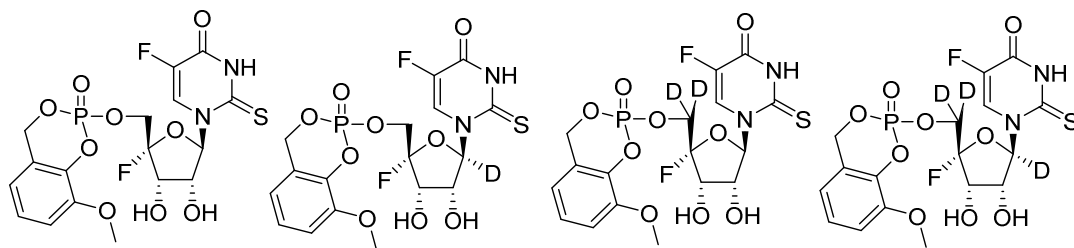
[00428] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



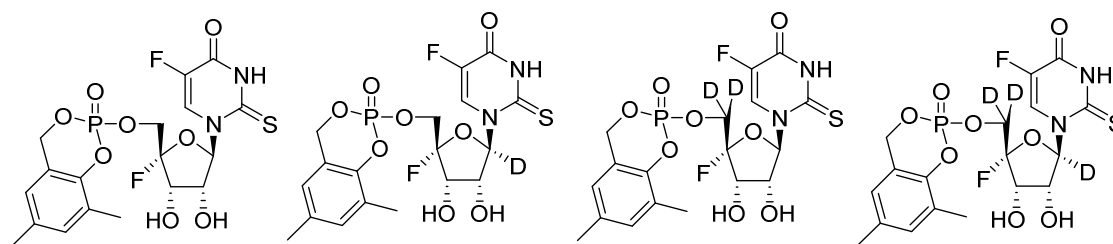
[00429] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



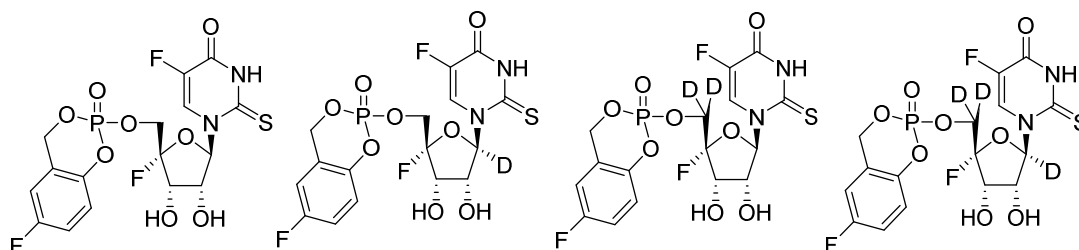
[00430] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



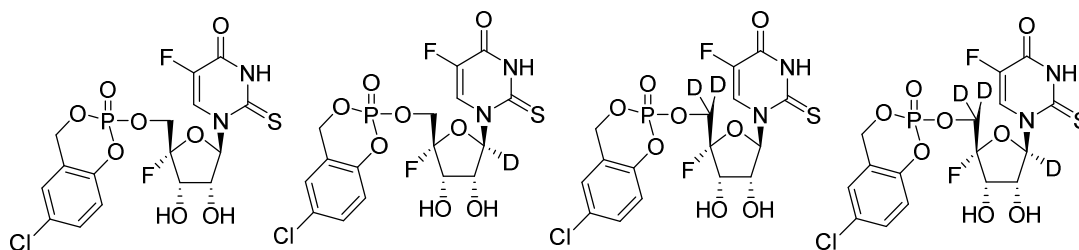
[00431] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



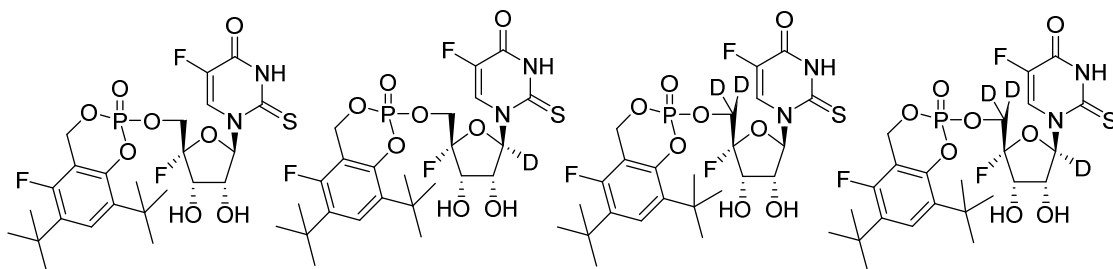
[00432] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



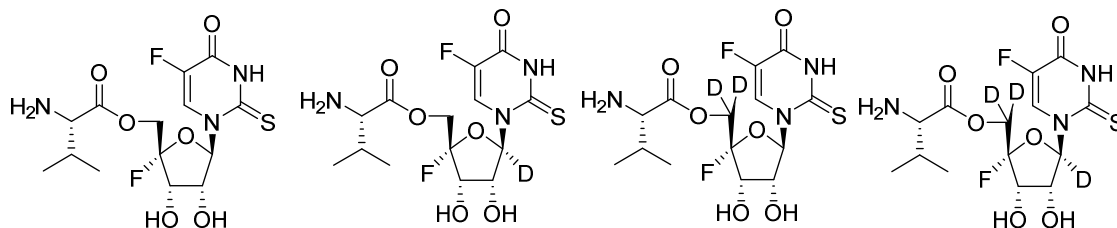
[00433] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



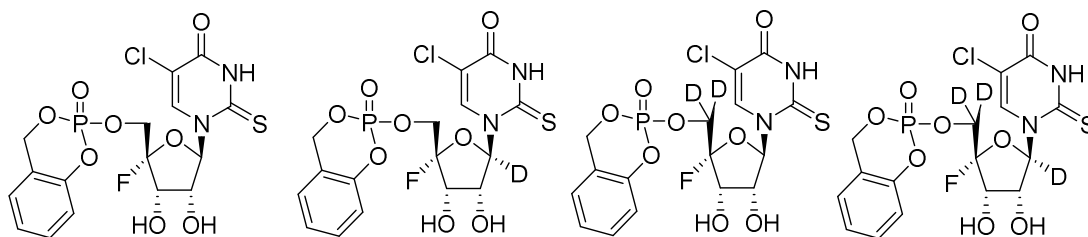
[00434] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



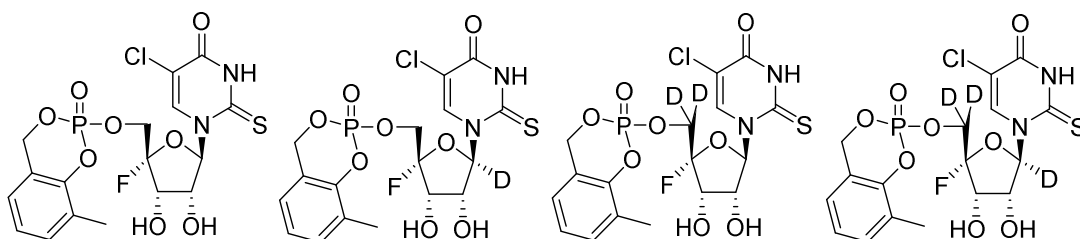
[00435] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



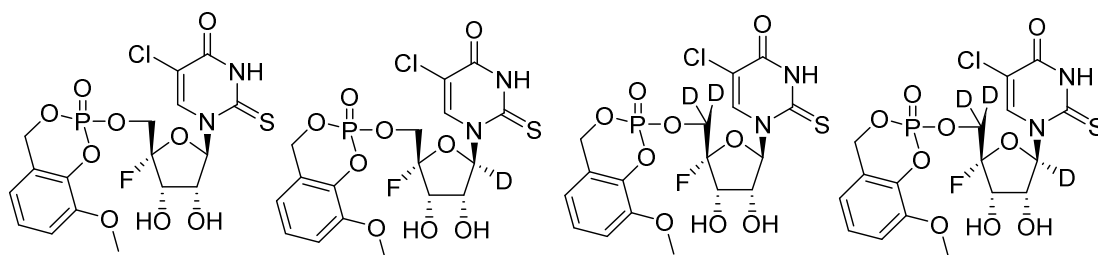
[00436] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00437] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

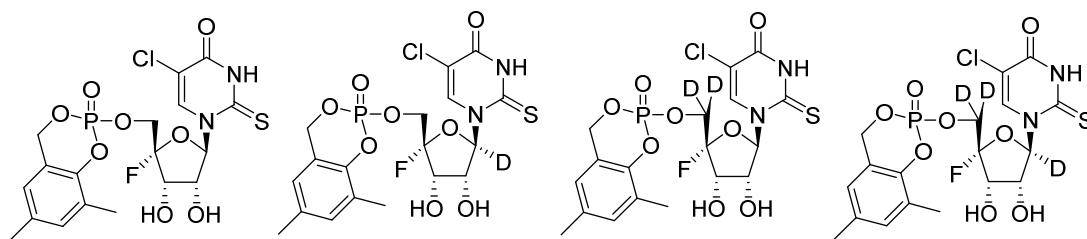


[00438] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

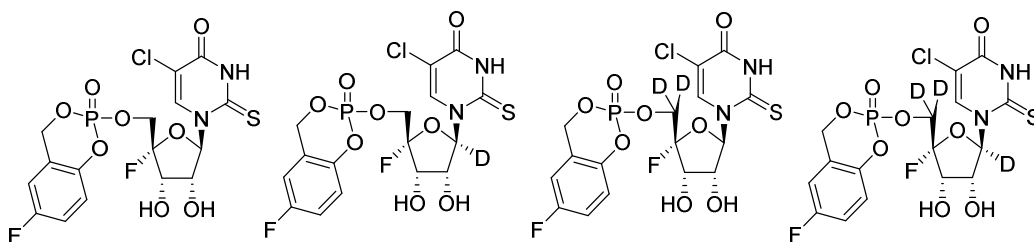


[00439] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

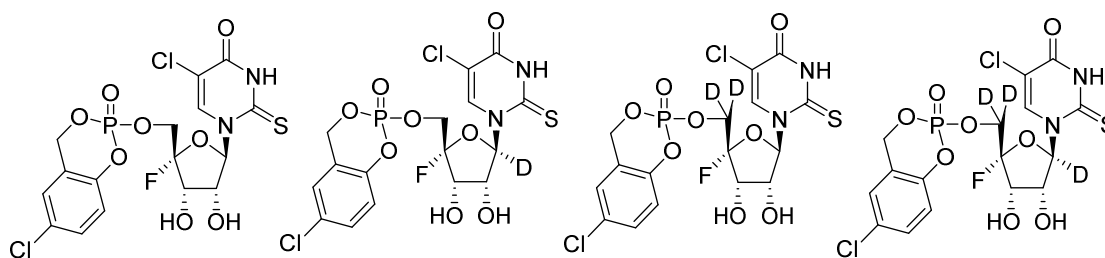
partir de:



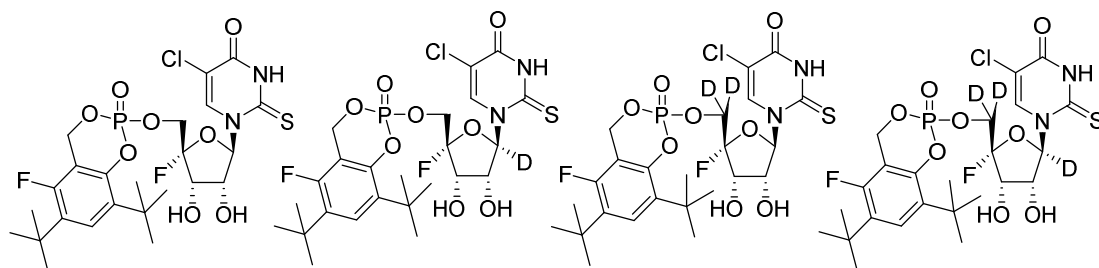
[00440] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



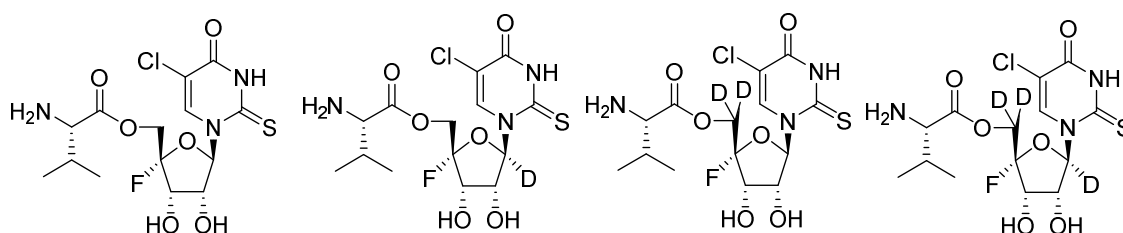
[00441] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



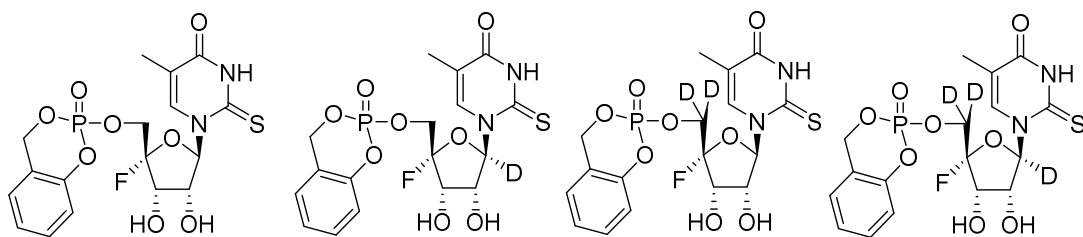
[00442] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



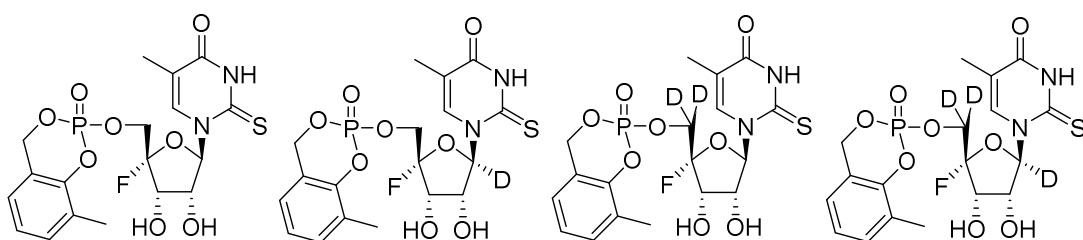
[00443] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



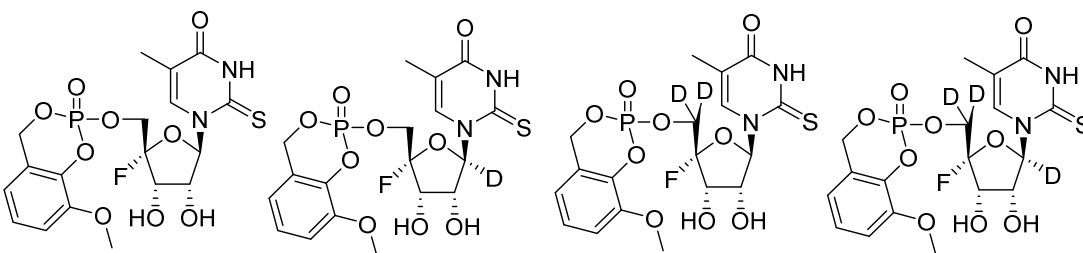
[00444] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



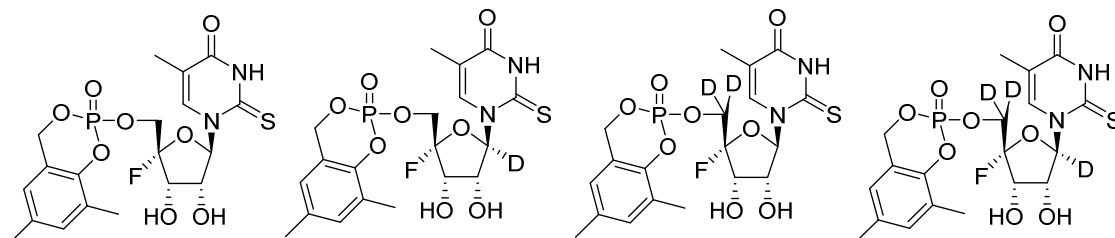
[00445] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



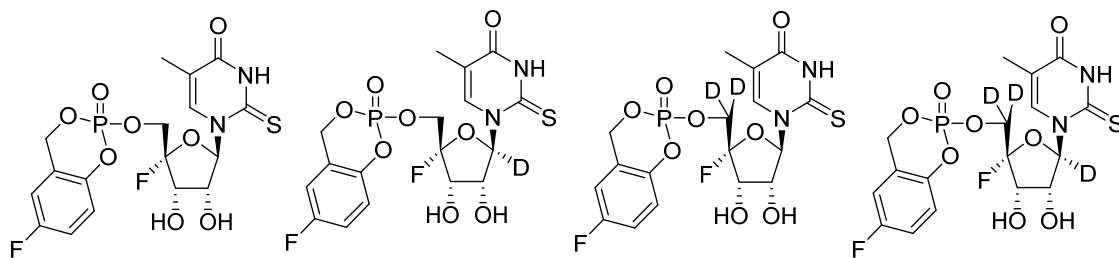
[00446] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



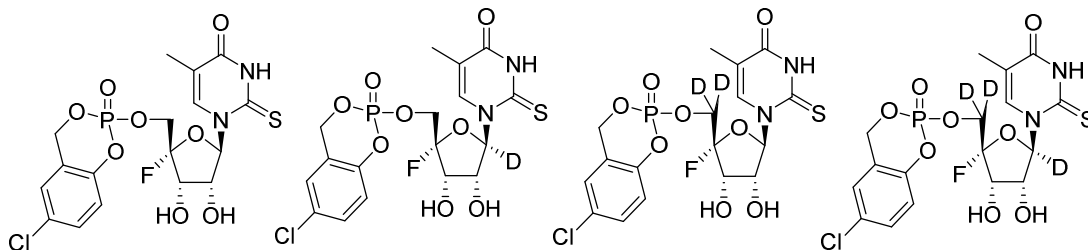
[00447] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



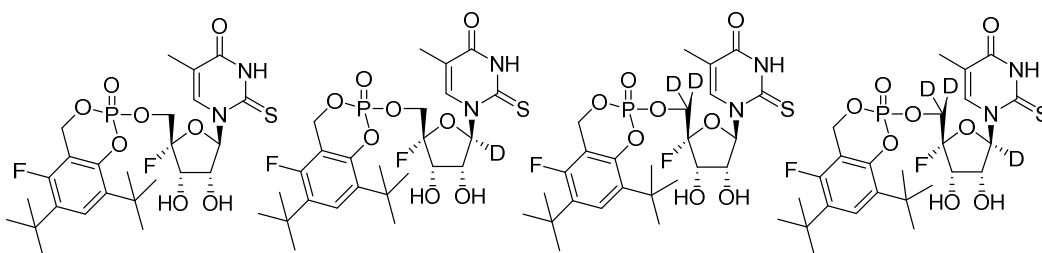
[00448] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



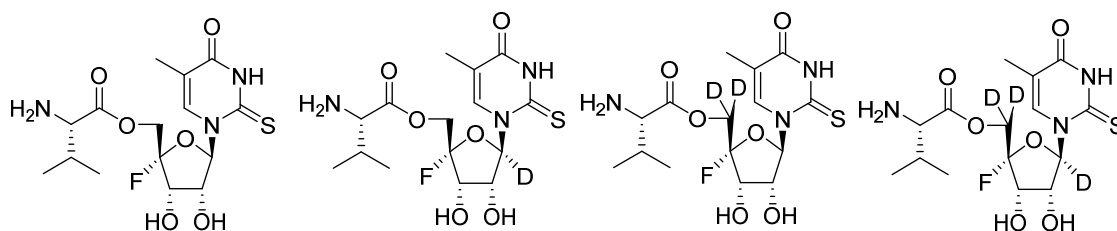
[00449] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



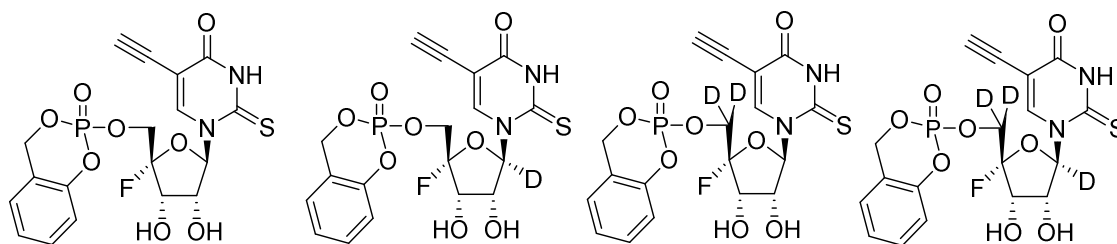
[00450] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00451] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

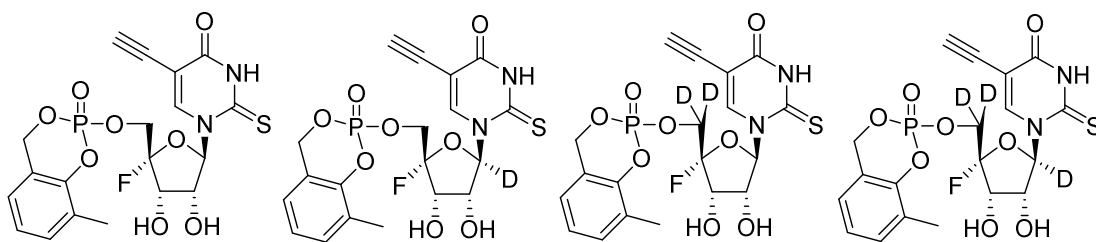


[00452] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

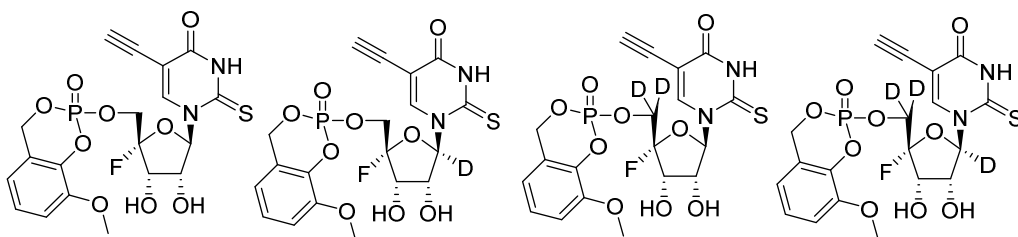


[00453] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

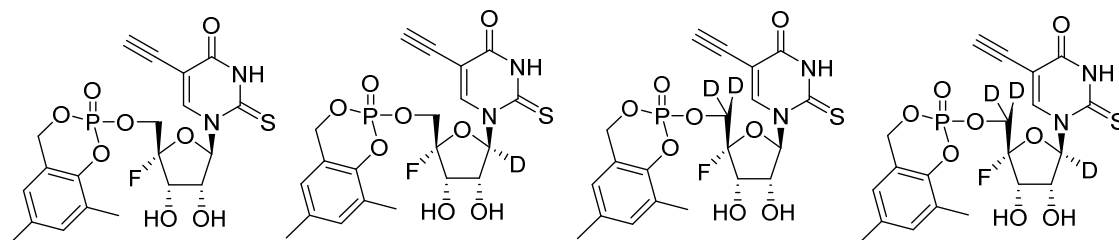
partir de:



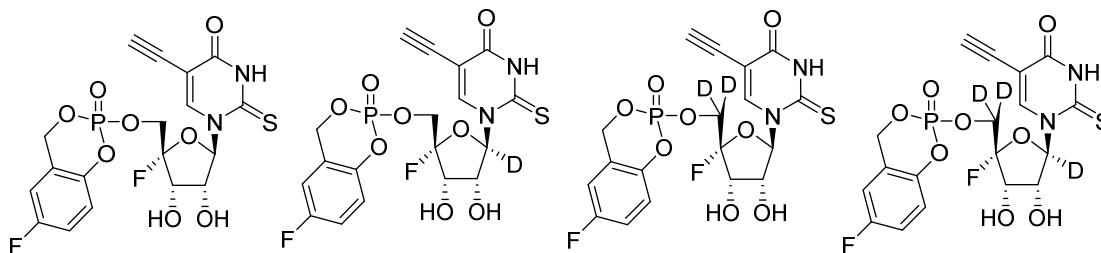
[00454] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



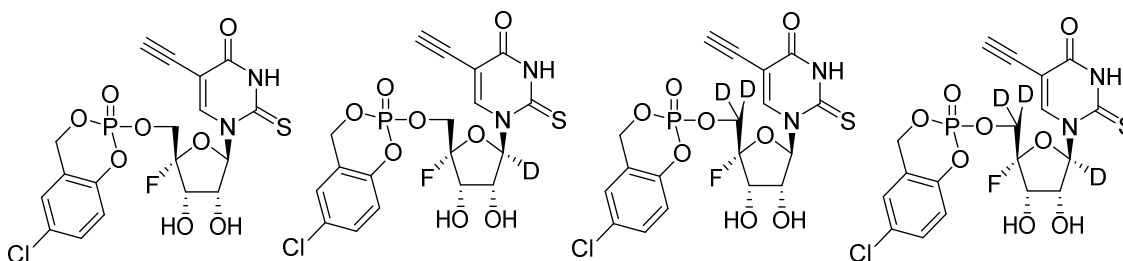
[00455] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00456] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

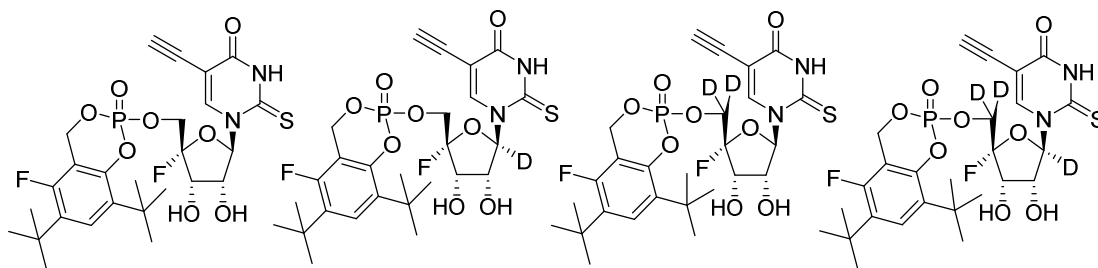


[00457] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

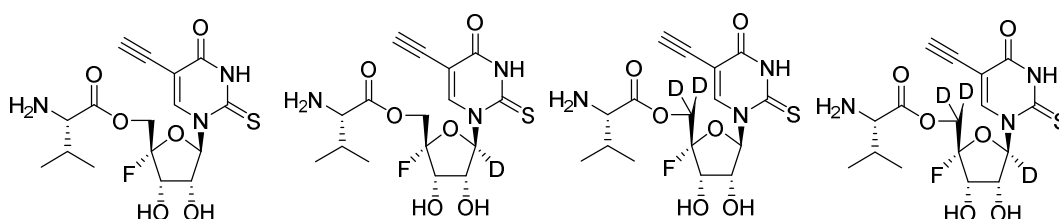




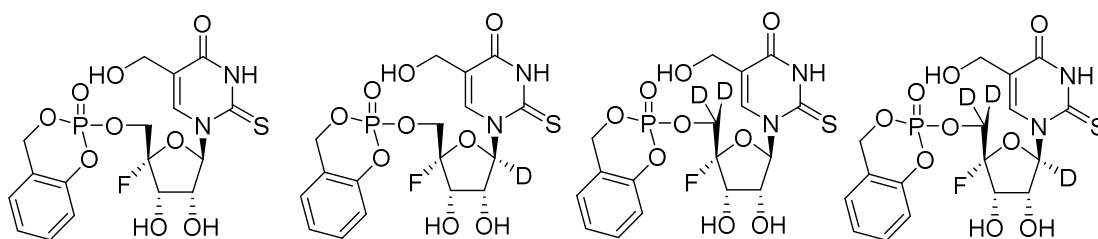
[00458] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



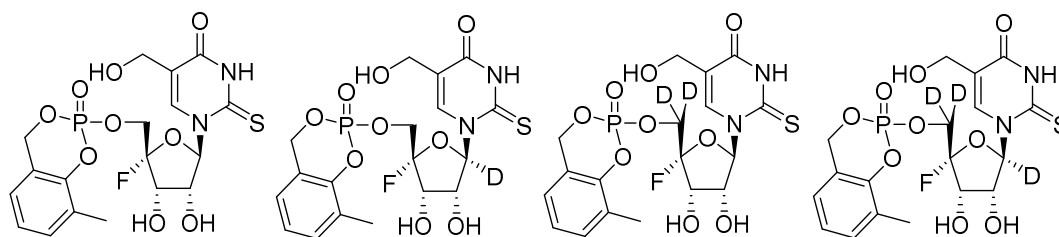
[00459] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



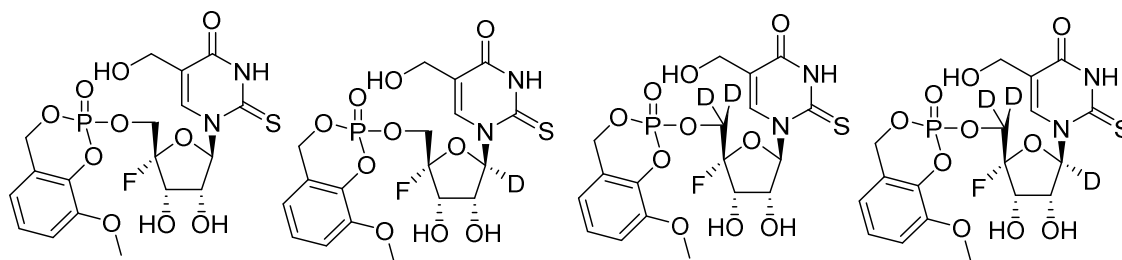
[00460] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



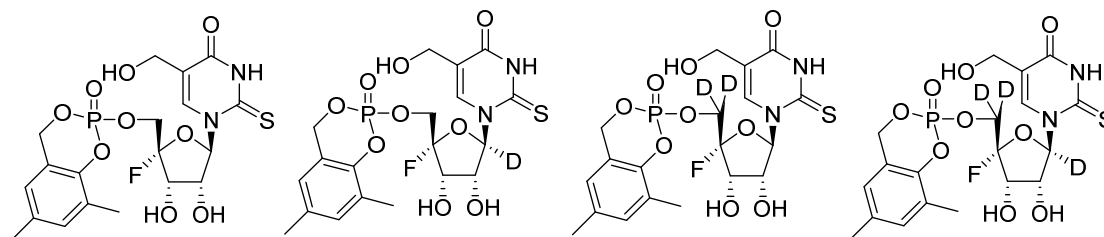
[00461] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



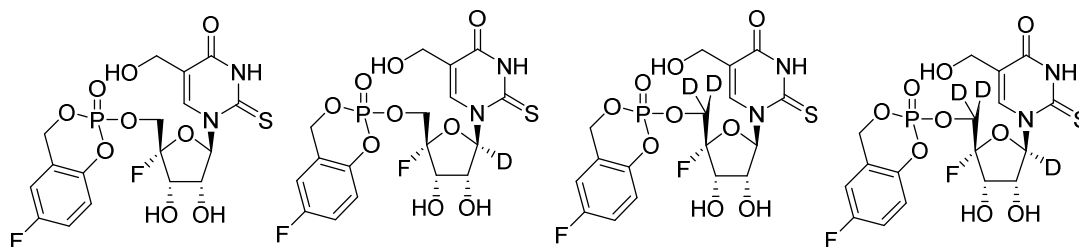
[00462] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



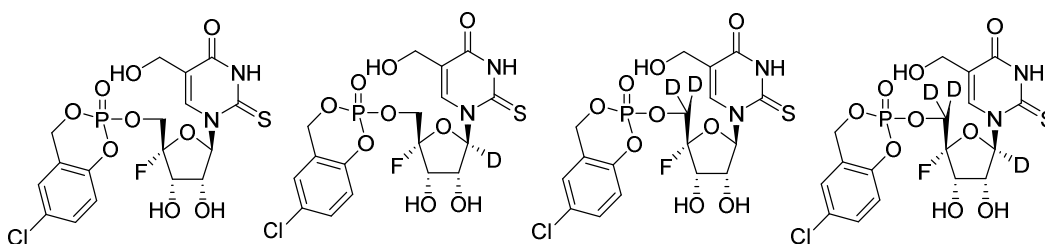
[00463] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



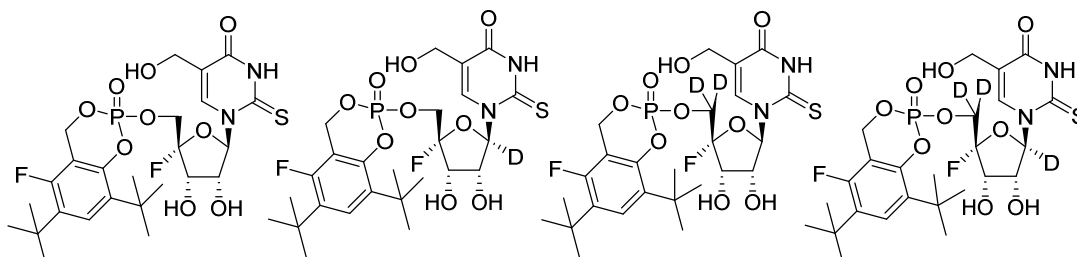
[00464] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00465] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

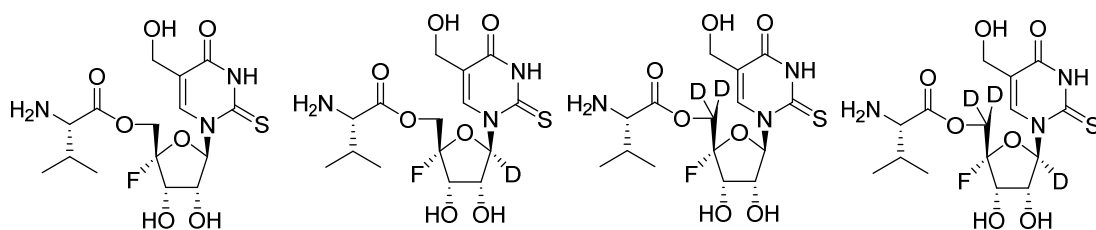


[00466] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

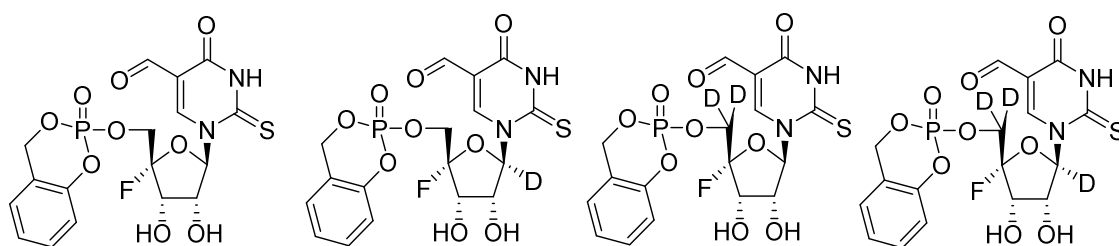


[00467] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

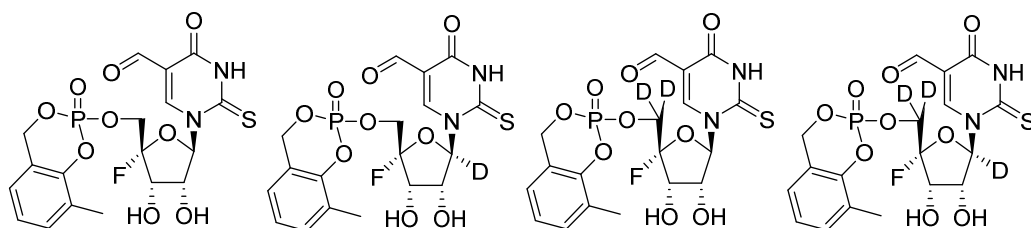
partir de:



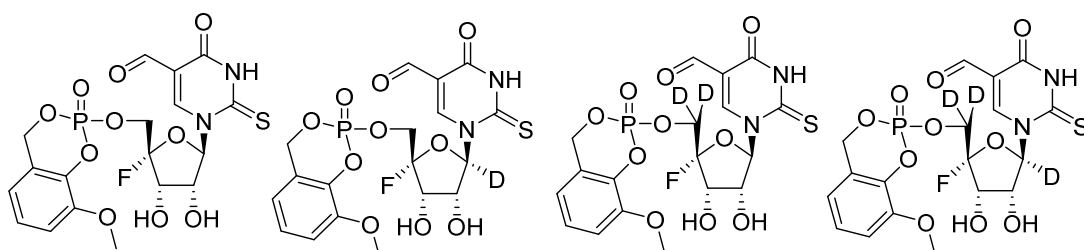
[00468] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



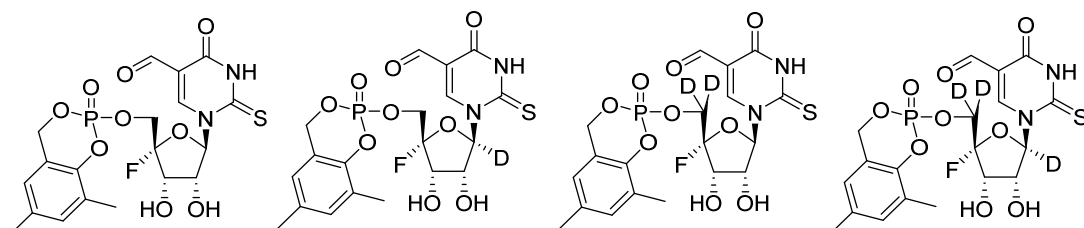
[00469] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



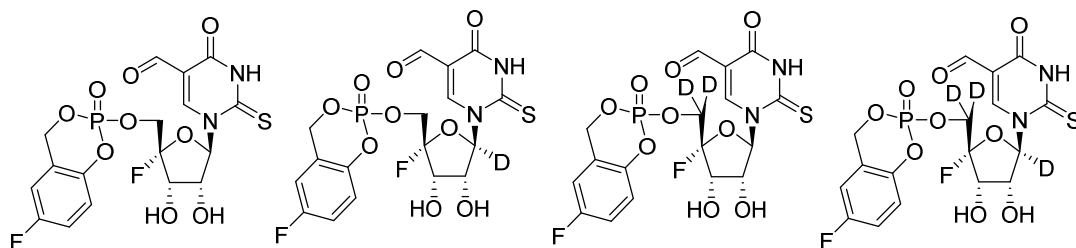
[00470] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



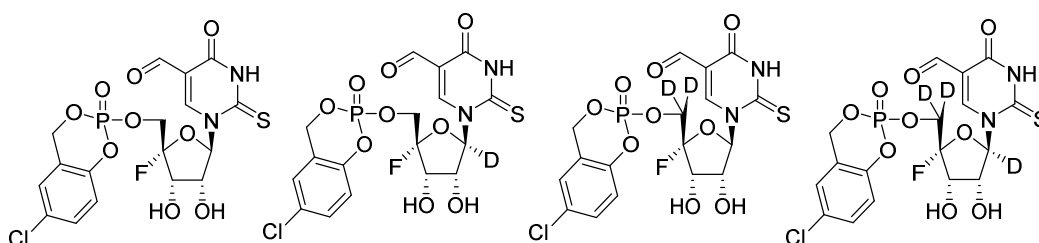
[00471] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



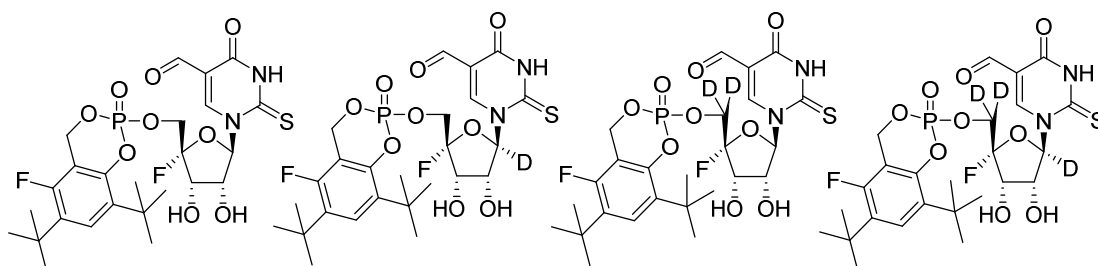
[00472] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



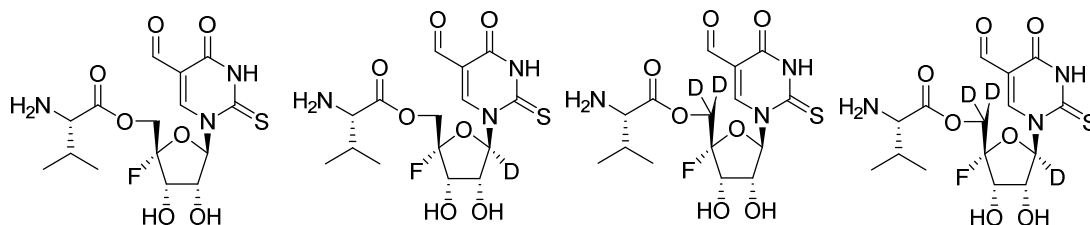
[00473] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



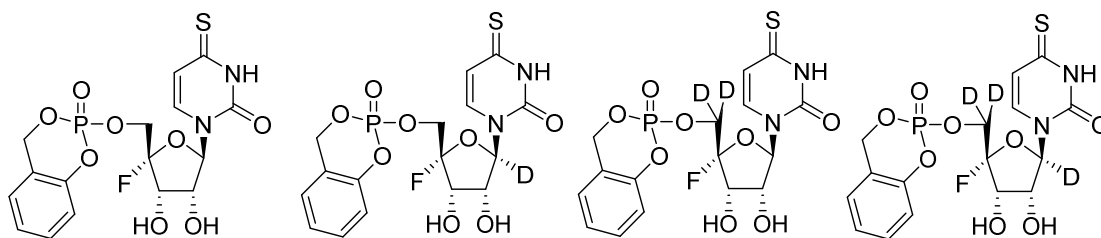
[00474] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



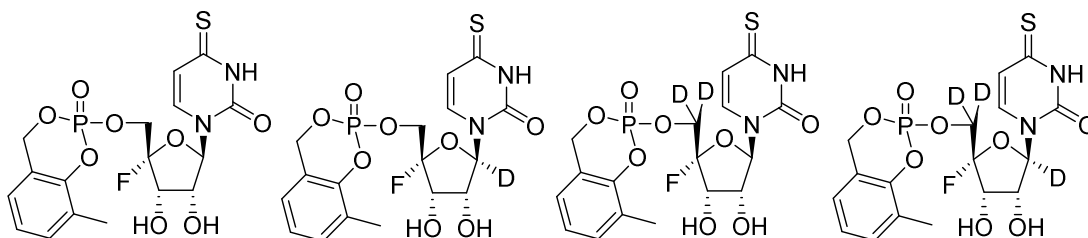
[00475] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



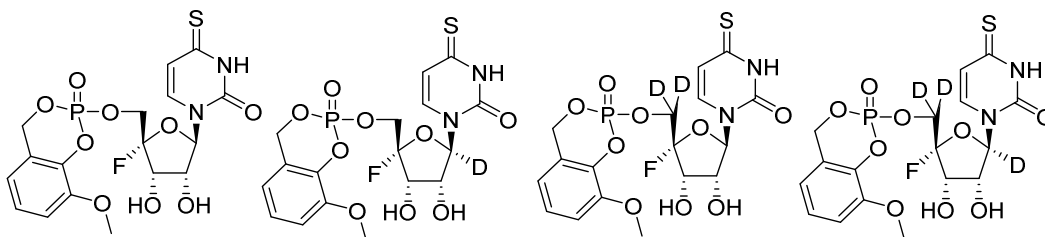
[00476] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



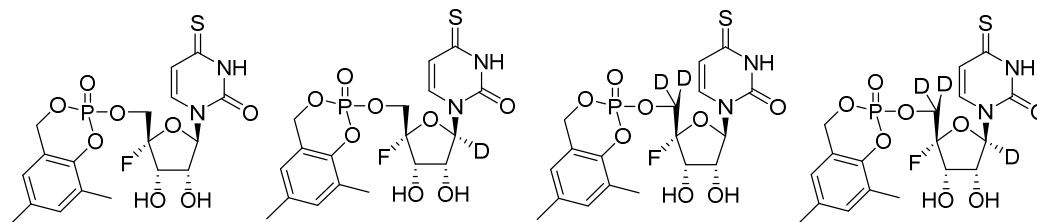
[00477] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



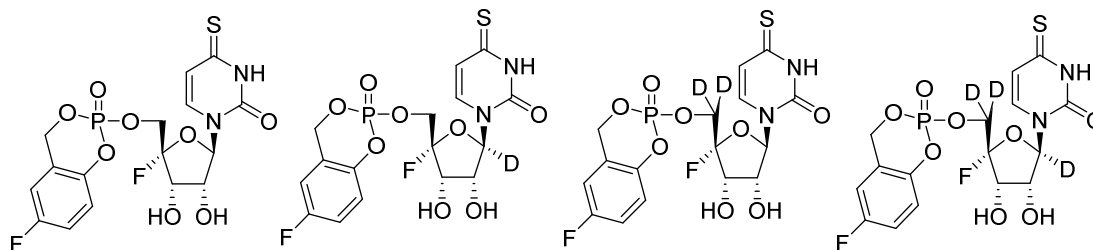
[00478] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00479] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

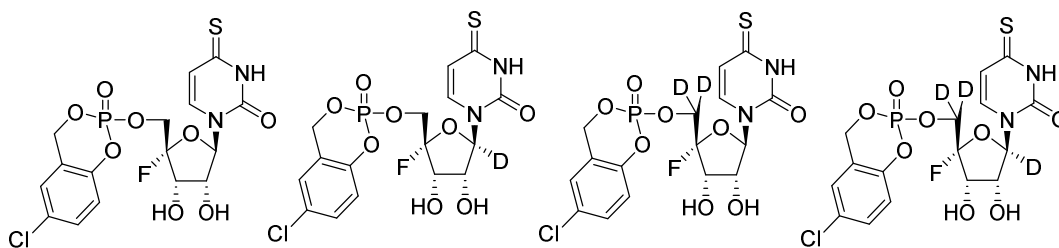


[00480] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

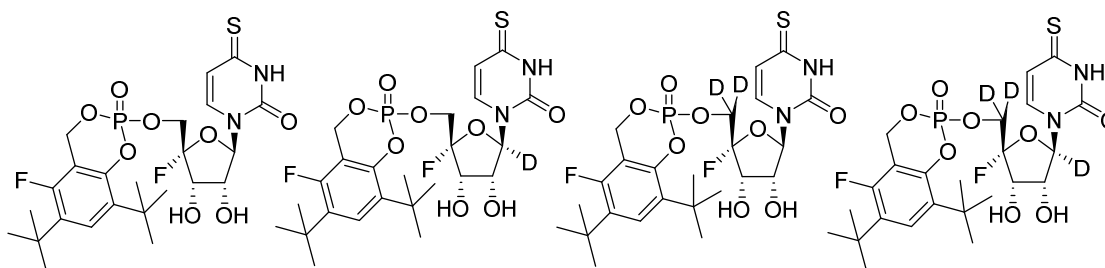


[00481] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

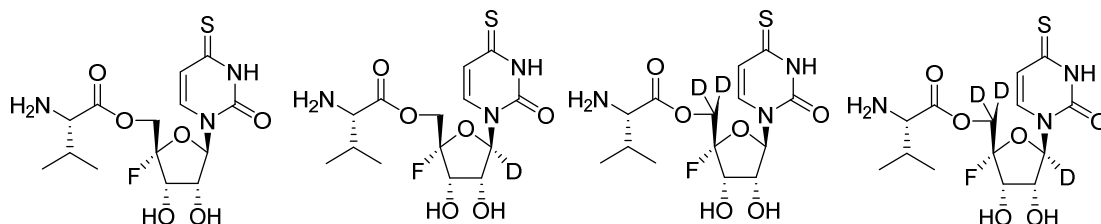
partir de:



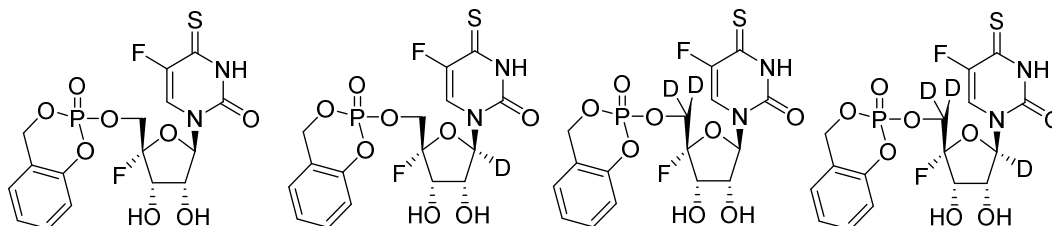
[00482] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



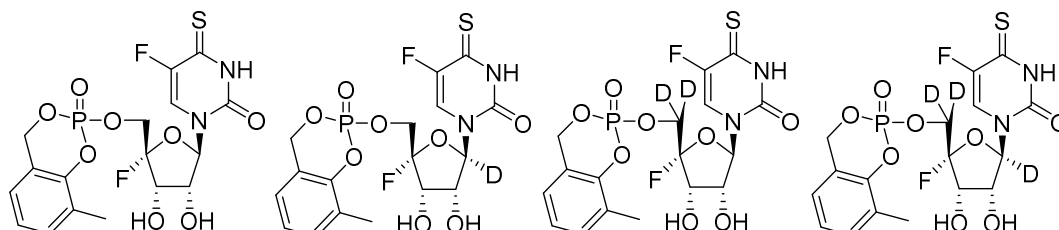
[00483] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



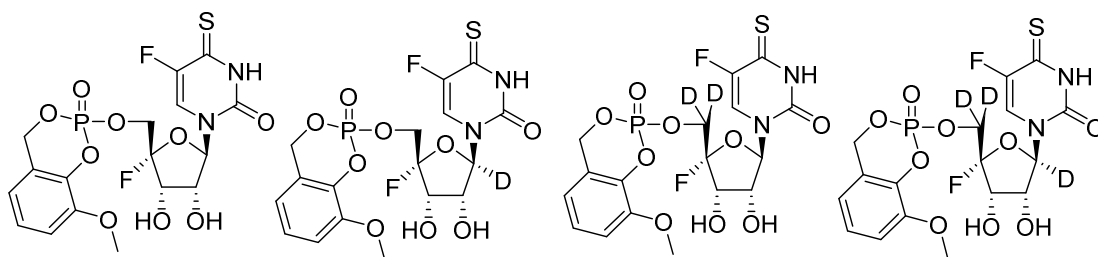
[00484] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



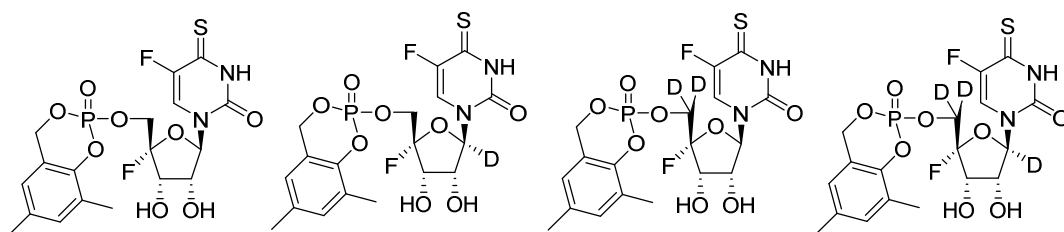
[00485] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



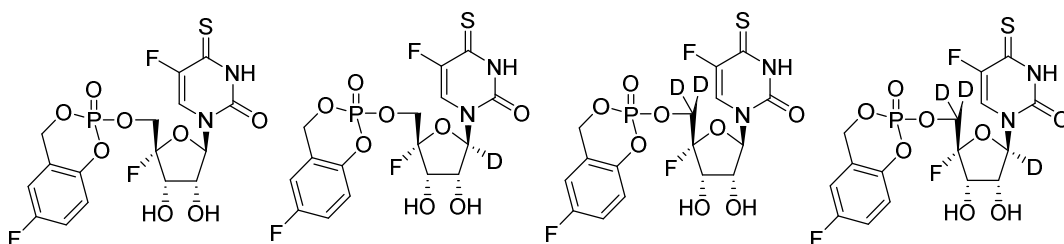
[00486] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



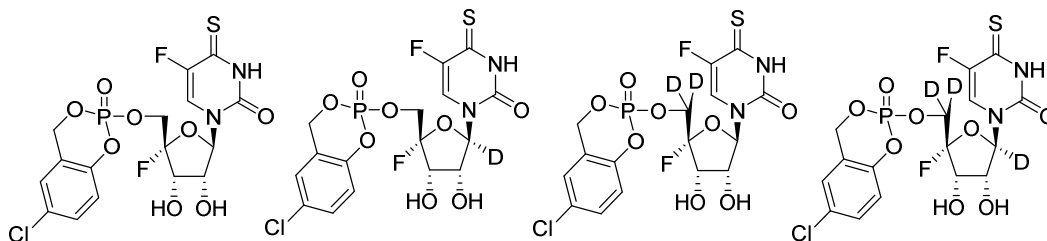
[00487] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



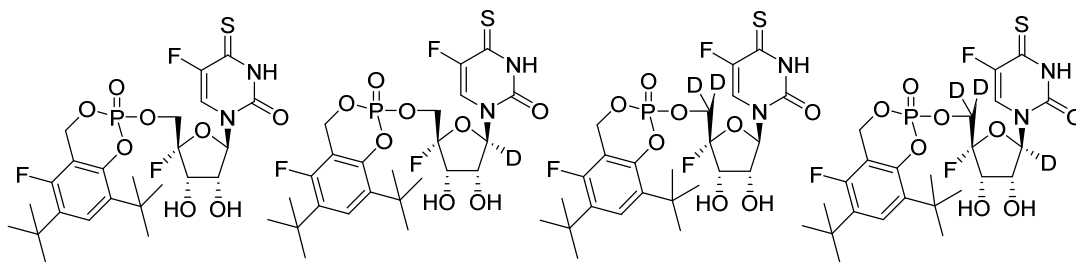
[00488] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



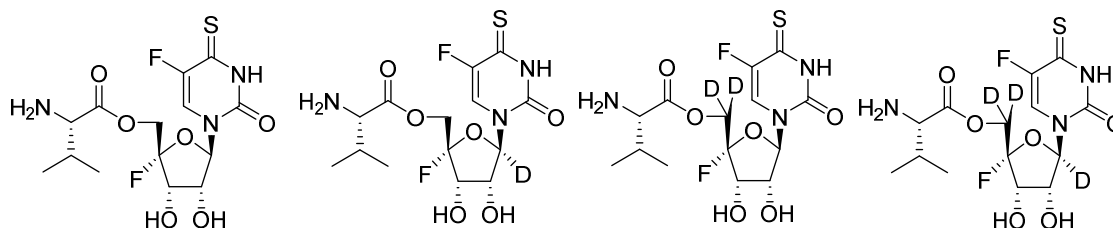
[00489] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



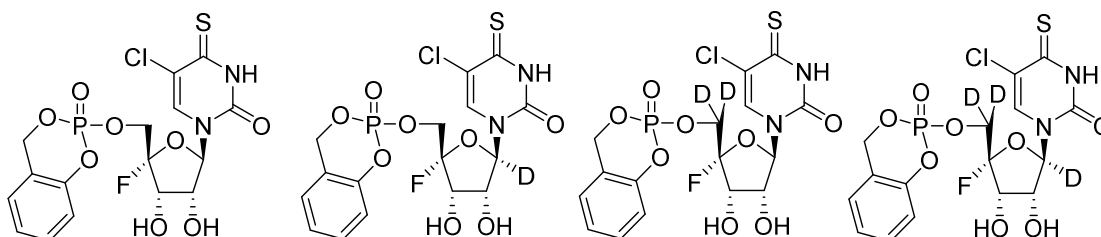
[00490] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



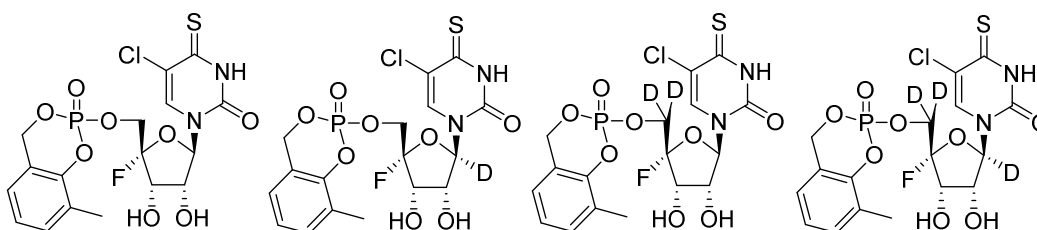
[00491] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



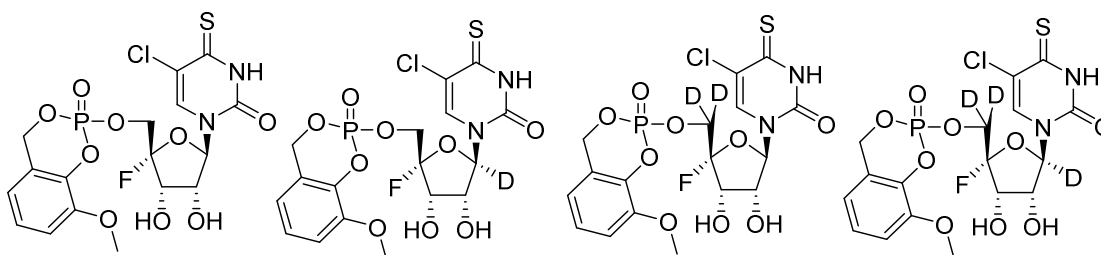
[00492] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00493] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



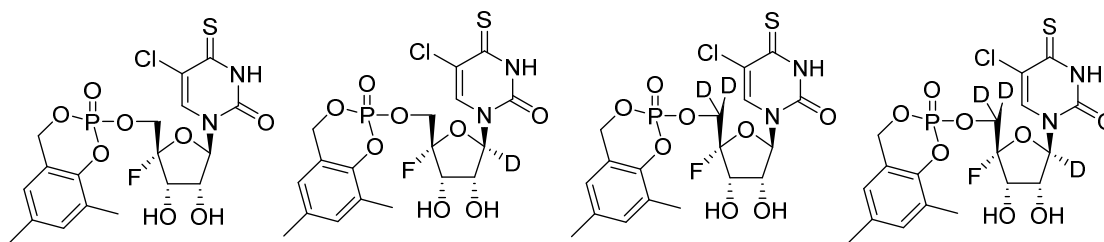
[00494] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



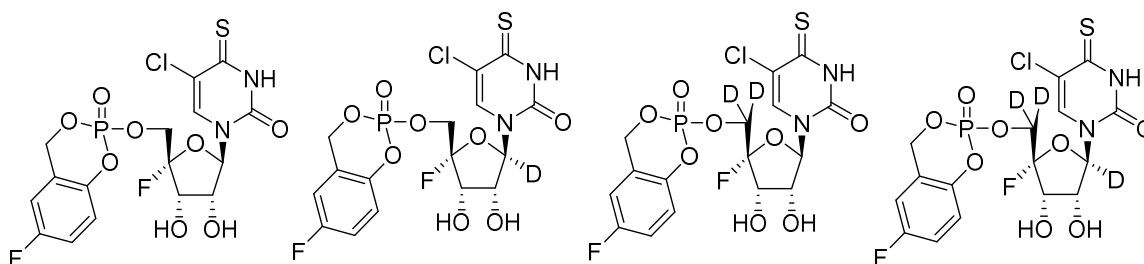
[00495] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a



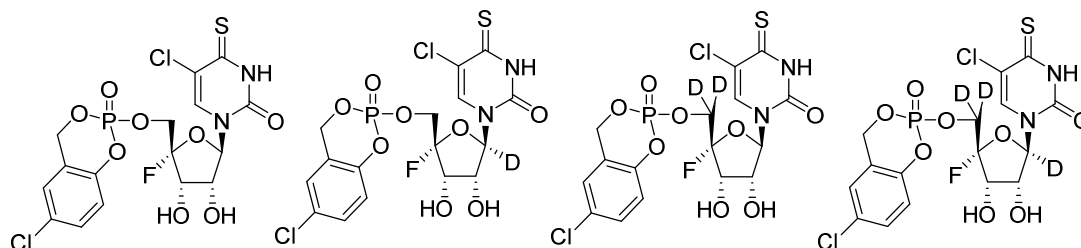
partir de:



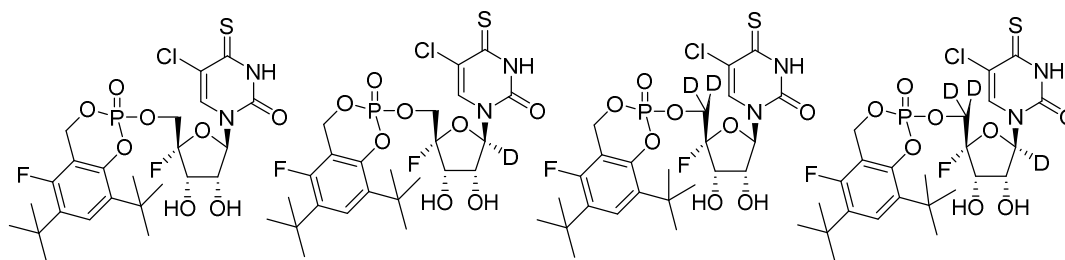
[00496] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



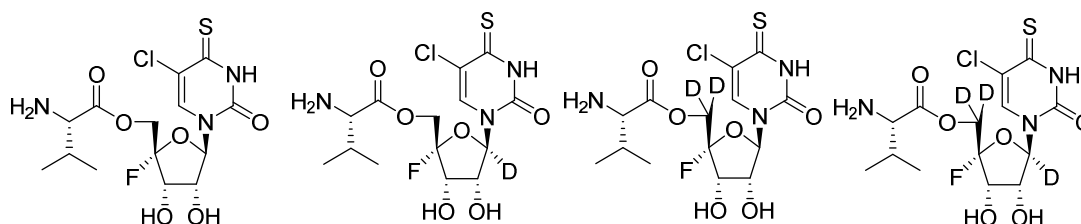
[00497] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



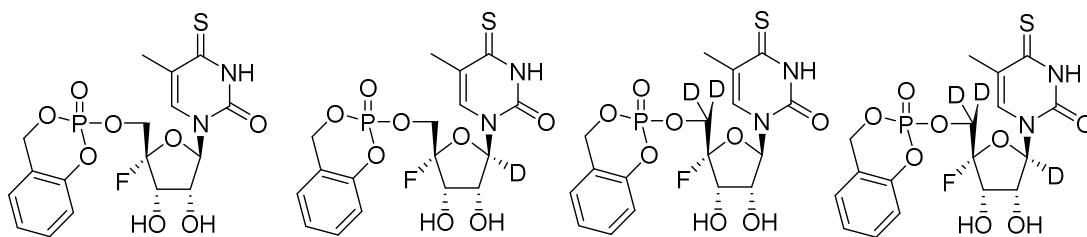
[00498] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



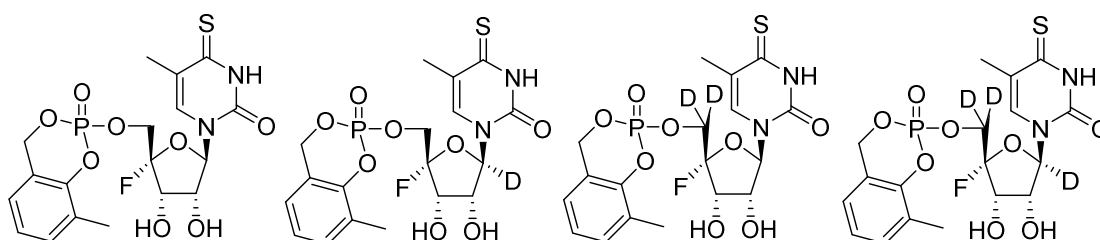
[00499] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



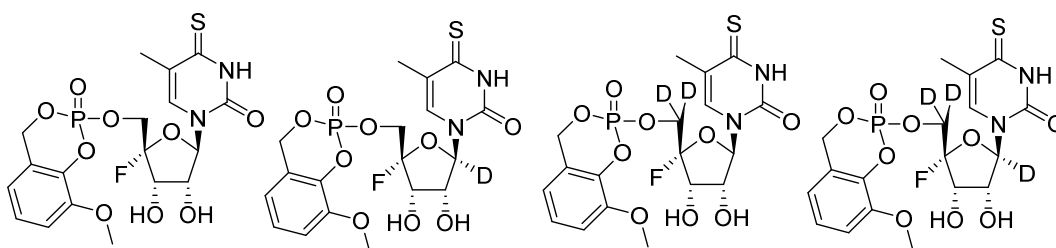
[00500] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



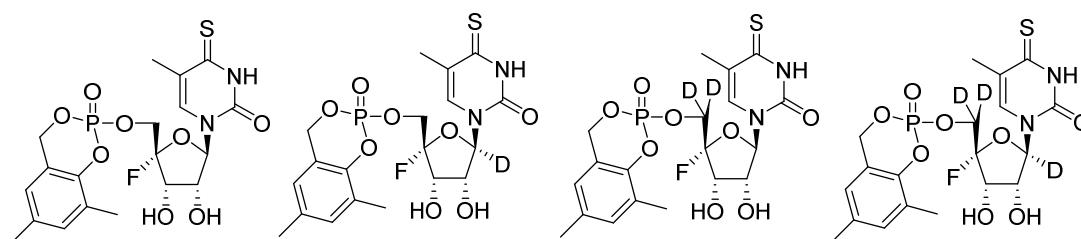
[00501] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



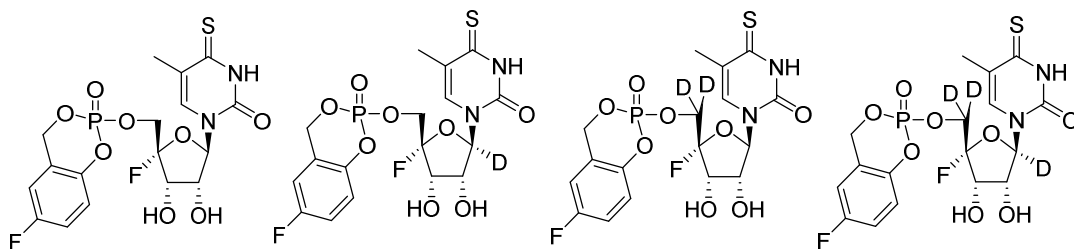
[00502] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



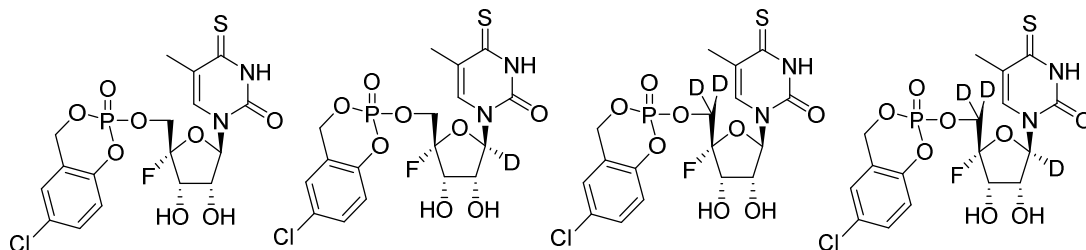
[00503] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



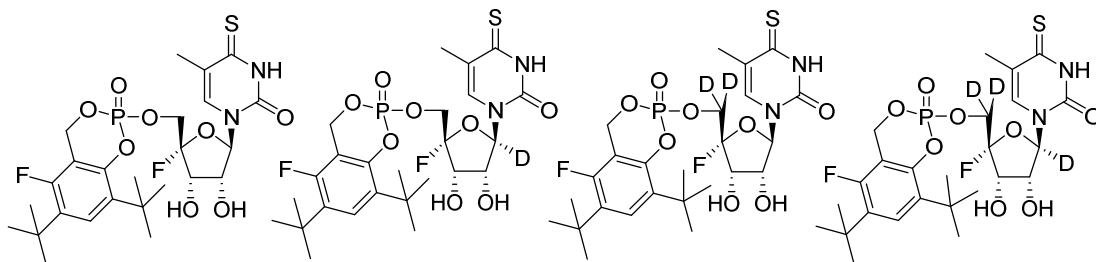
[00504] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



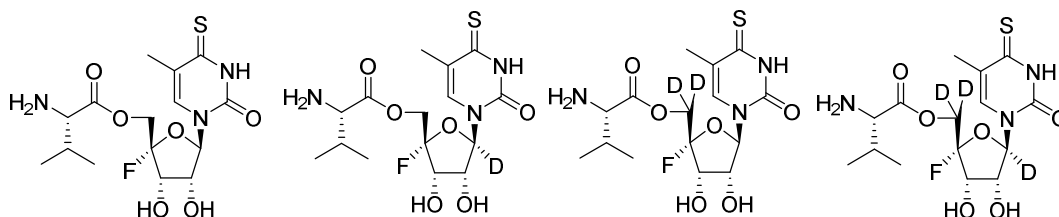
[00505] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



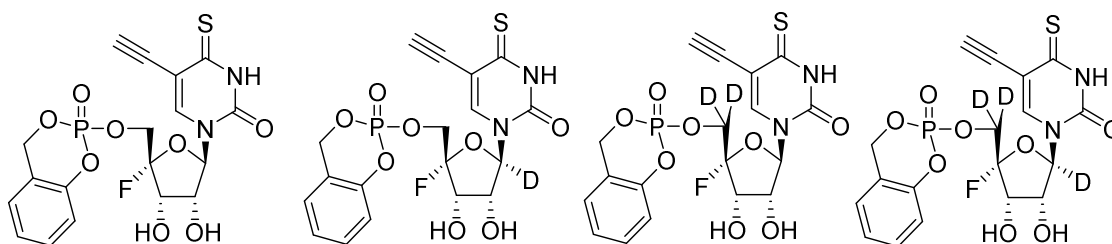
[00506] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00507] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

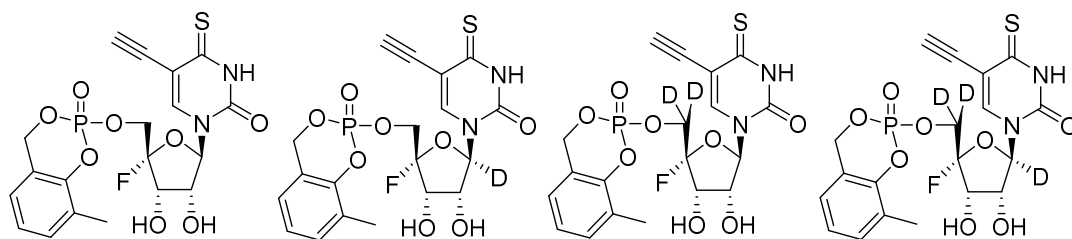


[00508] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

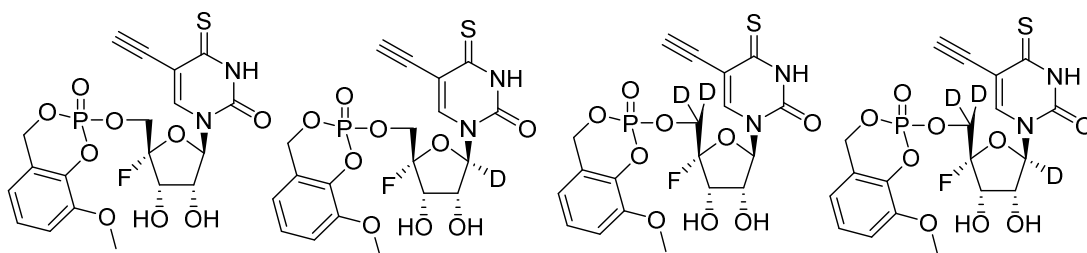


[00509] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

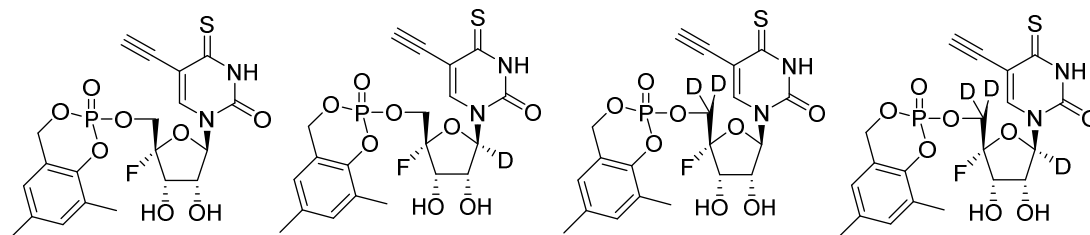
partir de:



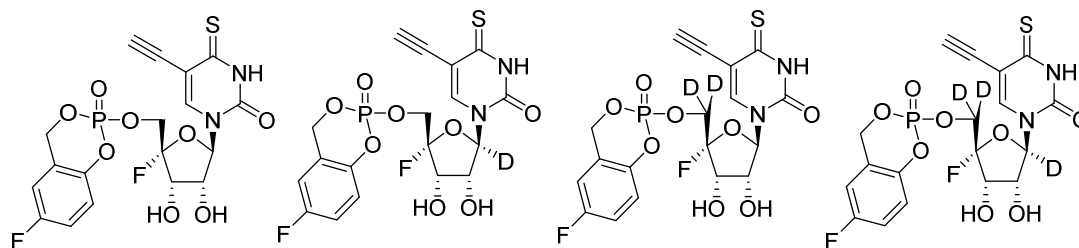
[00510] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



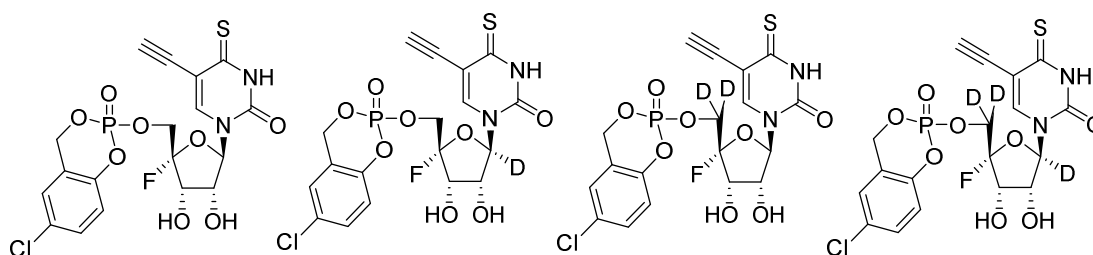
[00511] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



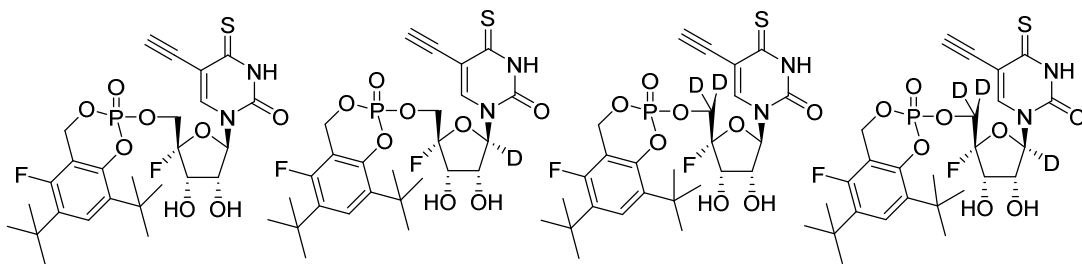
[00512] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



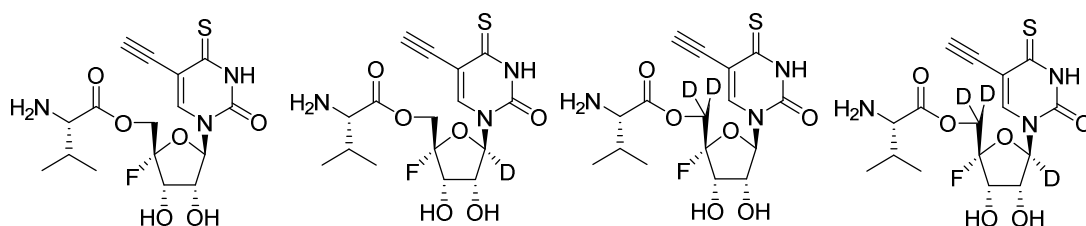
[00513] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



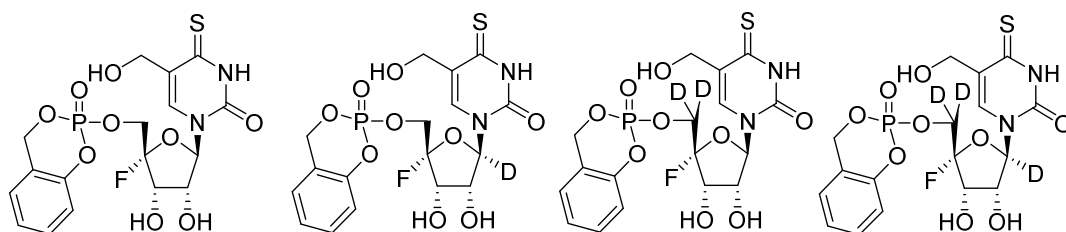
[00514] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



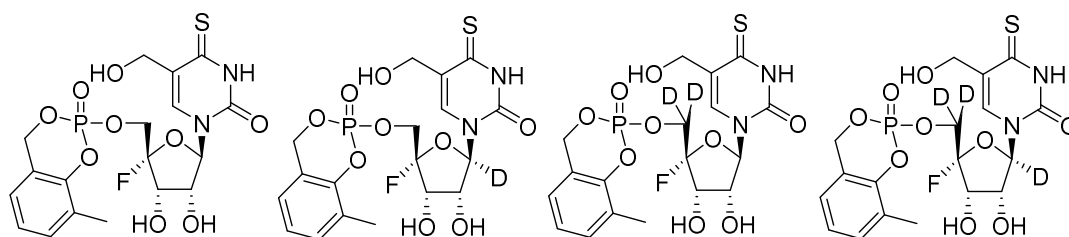
[00515] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



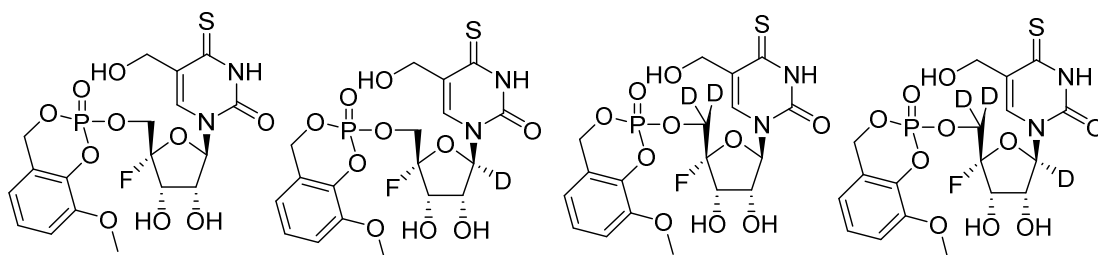
[00516] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



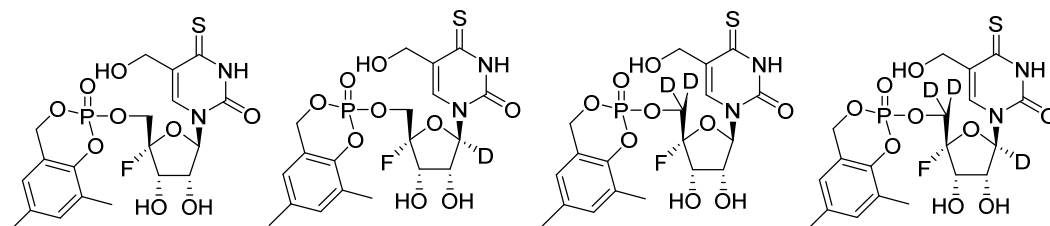
[00517] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



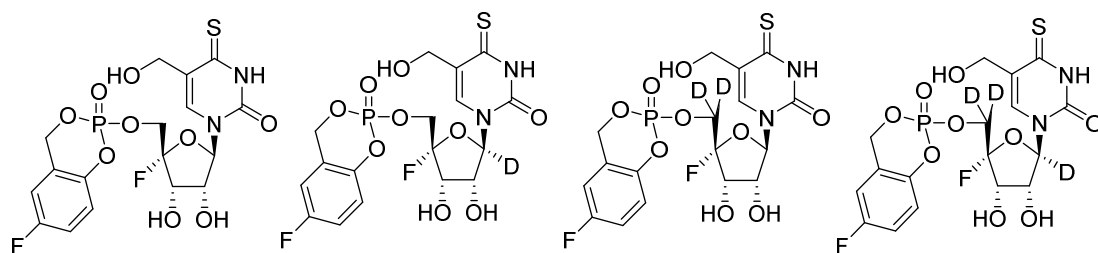
[00518] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



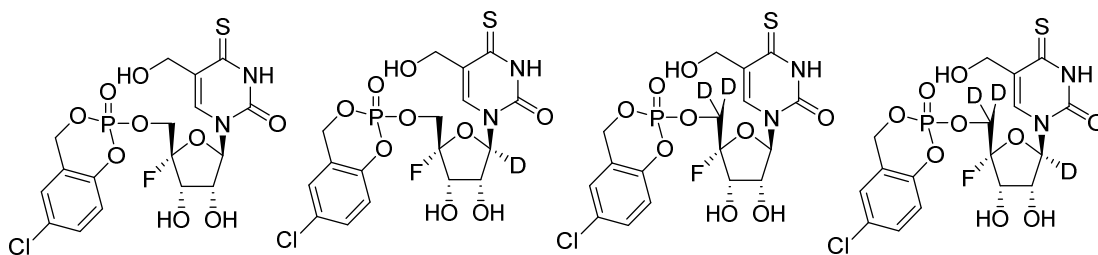
[00519] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



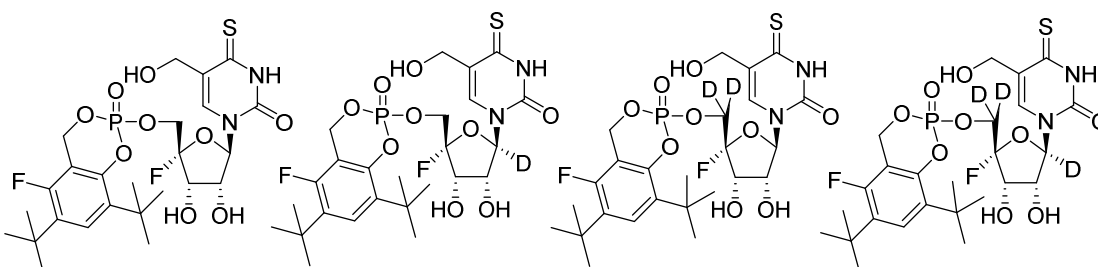
[00520] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



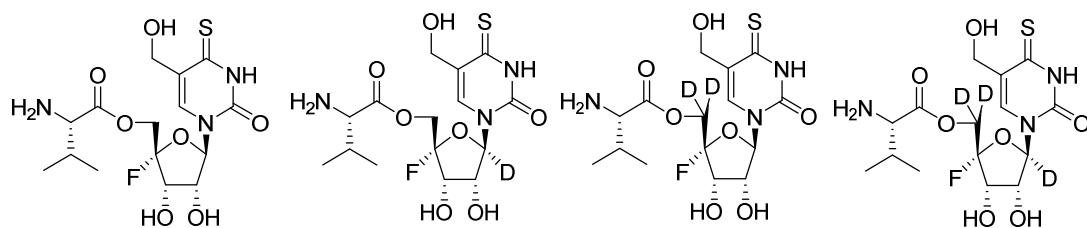
[00521] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



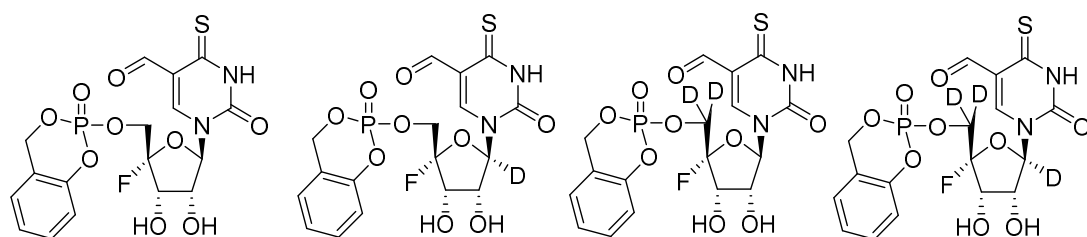
[00522] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



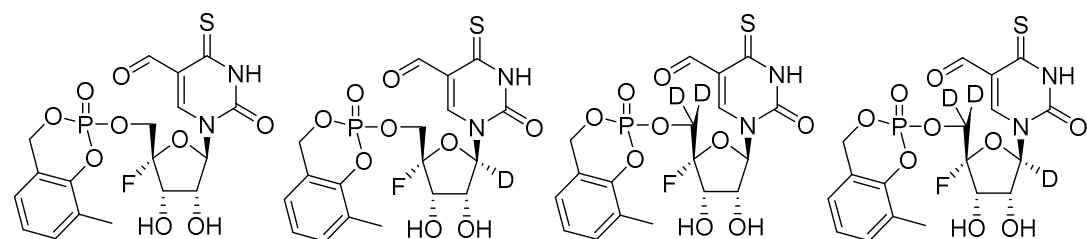
[00523] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



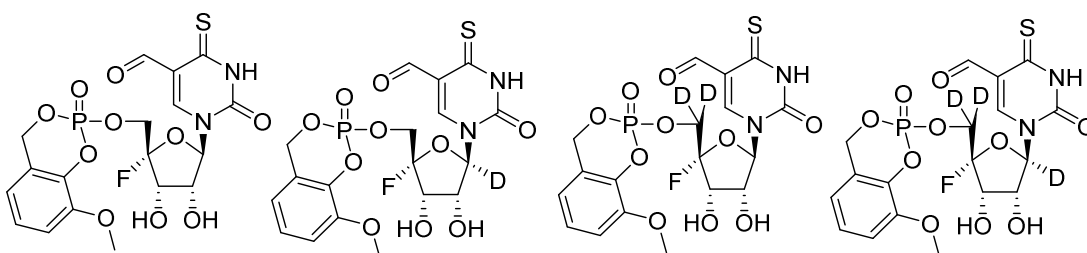
[00524] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



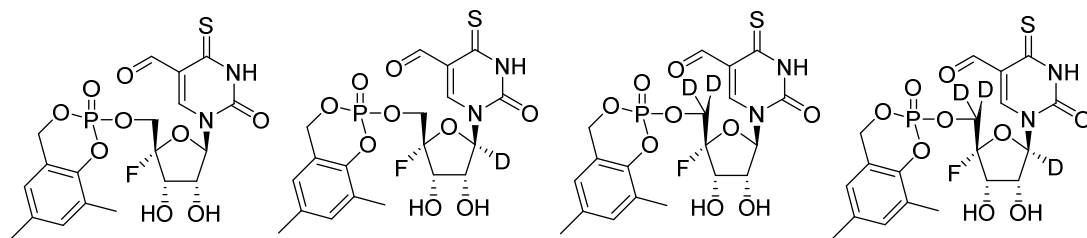
[00525] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



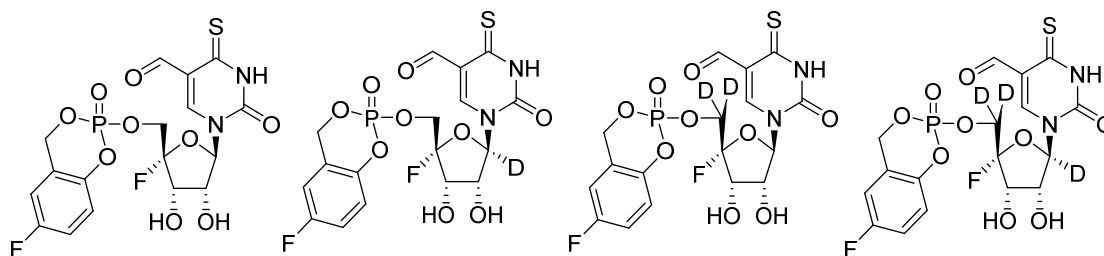
[00526] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



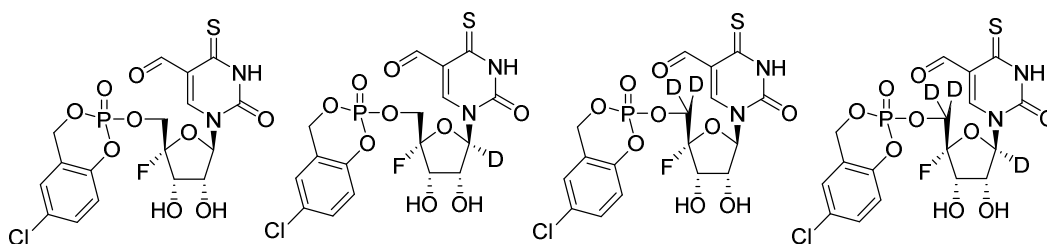
[00527] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



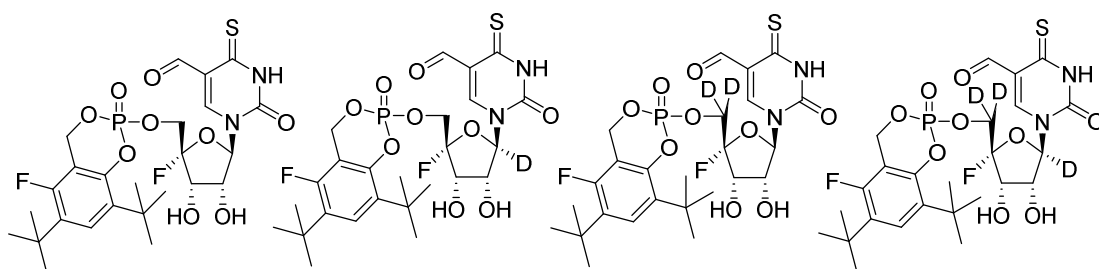
[00528] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



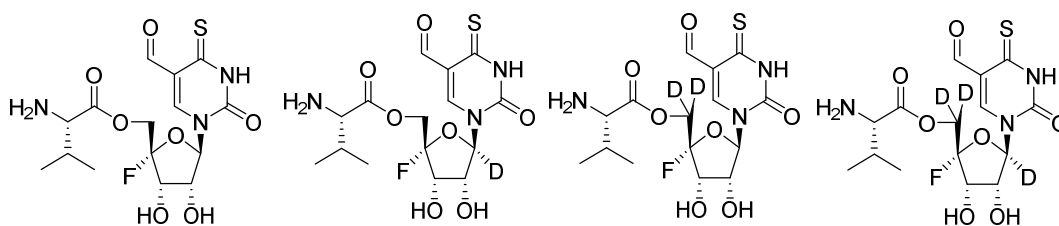
[00529] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00530] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



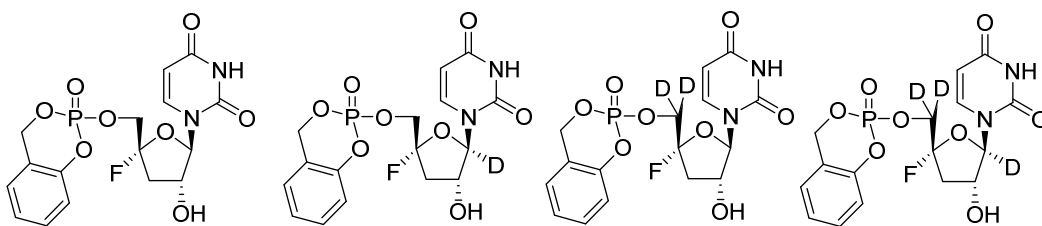
[00531] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



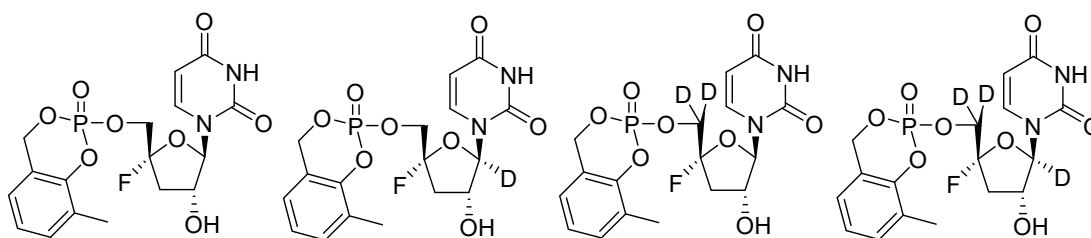
[00532] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a



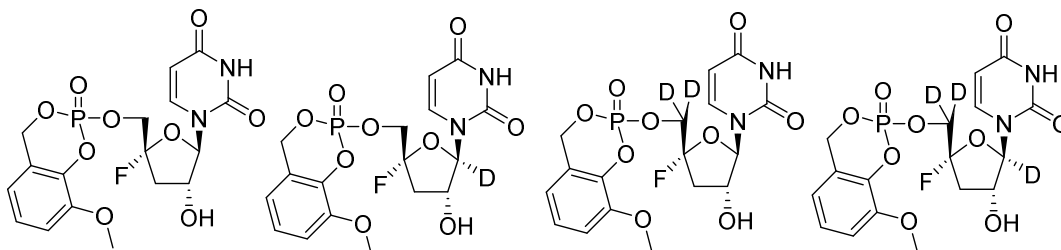
partir de:



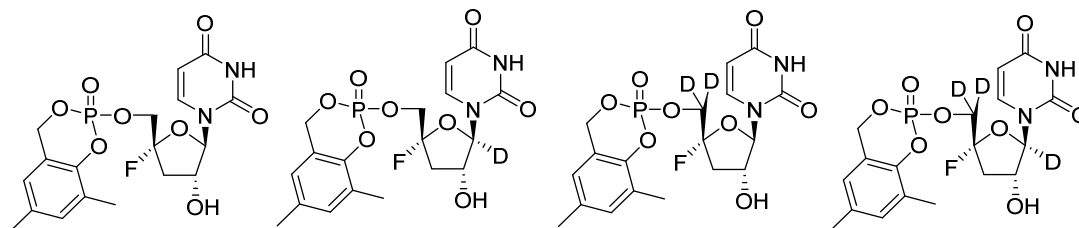
[00533] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



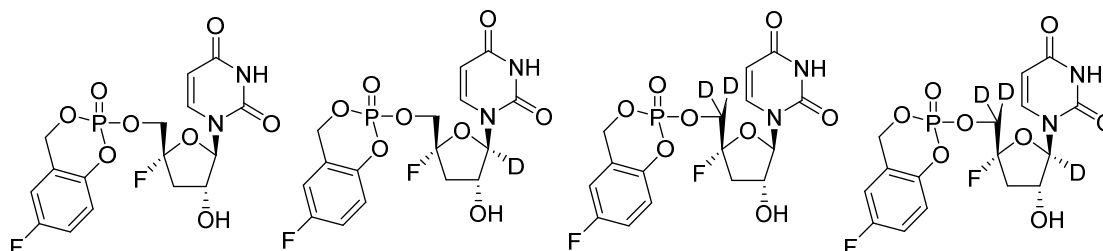
[00534] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



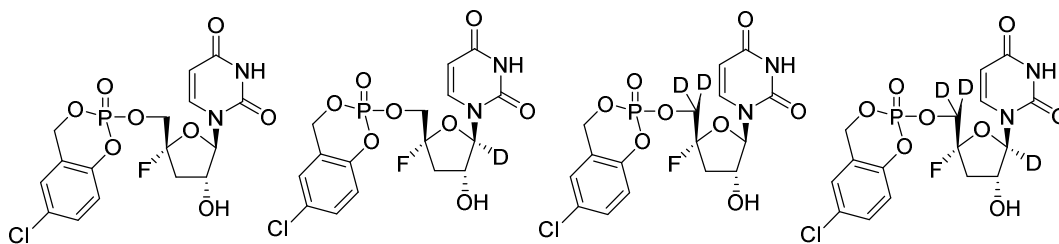
[00535] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



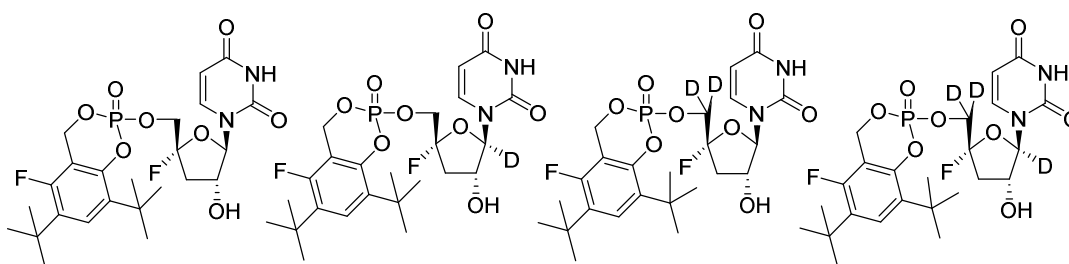
[00536] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



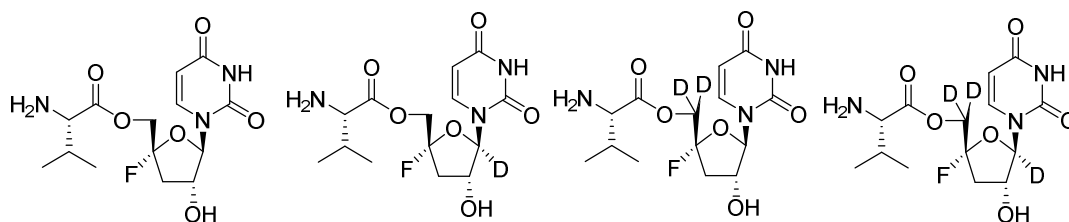
[00537] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



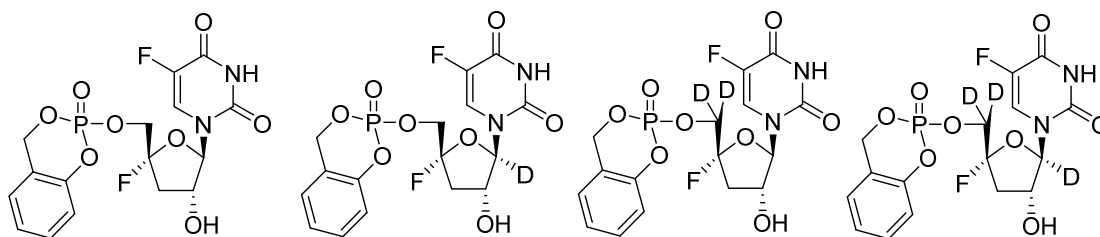
[00538] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



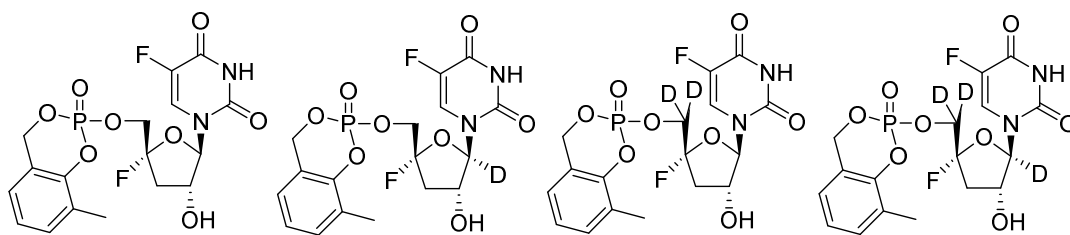
[00539] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



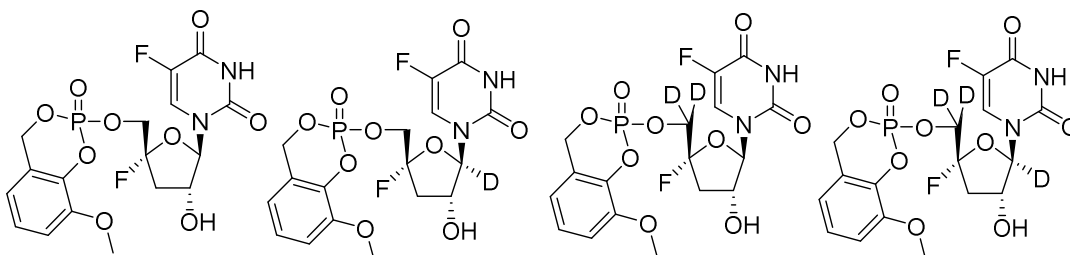
[00540] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



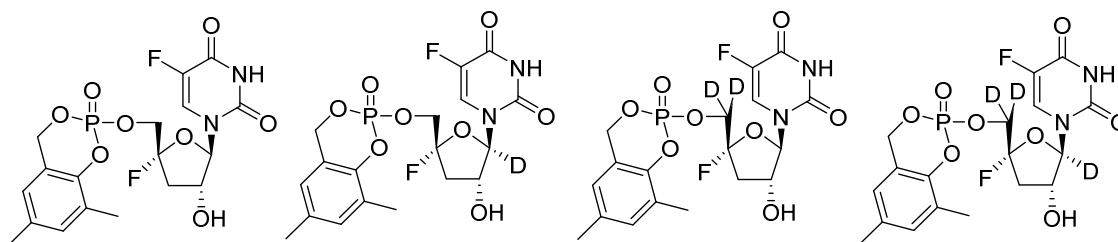
[00541] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



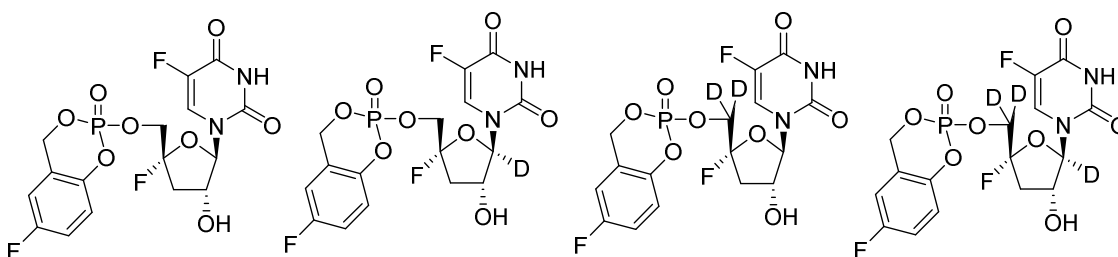
[00542] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



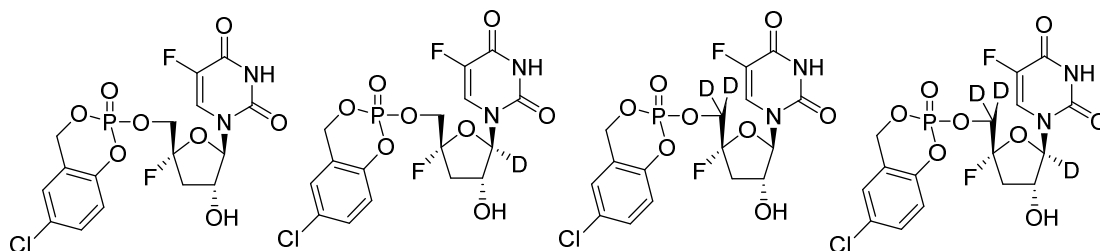
[00543] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00544] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

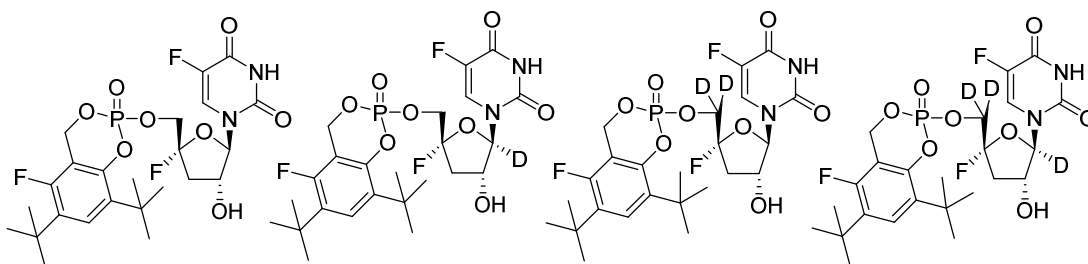


[00545] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

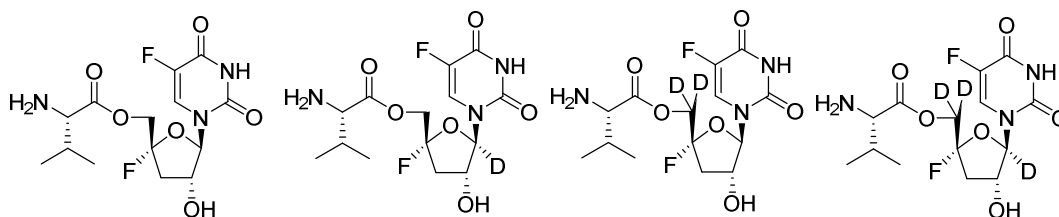


[00546] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

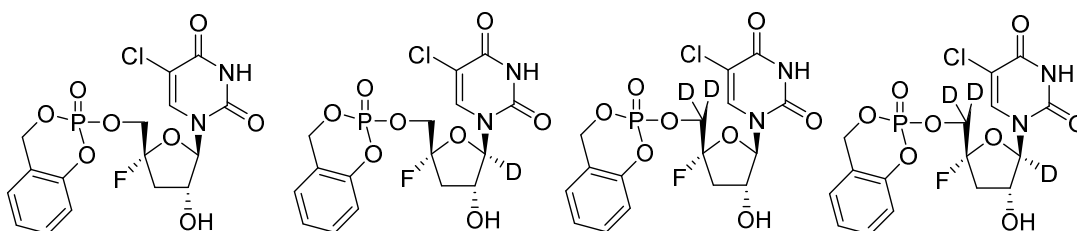
partir de:



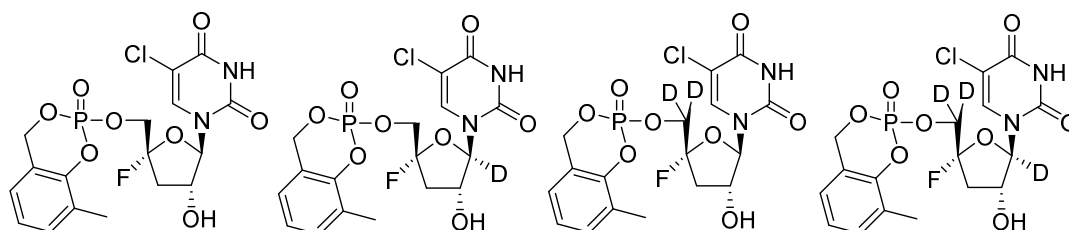
[00547] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



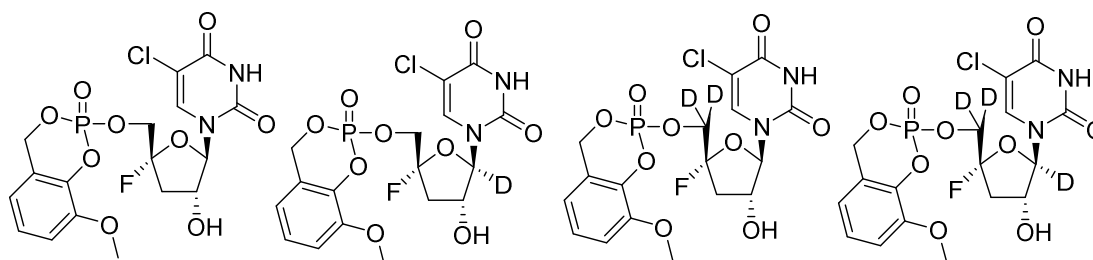
[00548] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



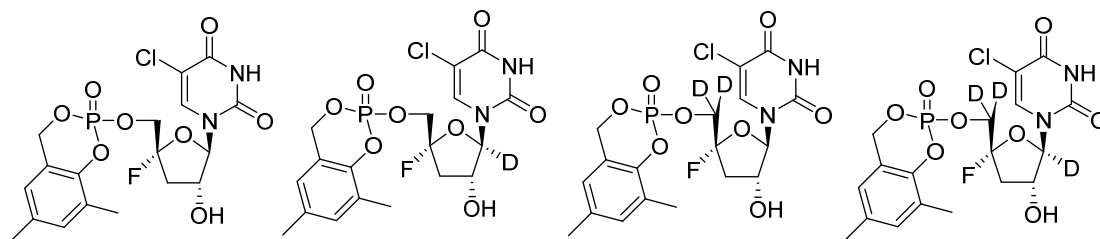
[00549] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



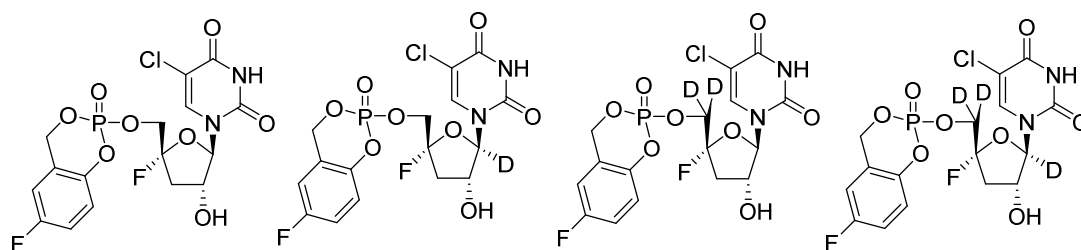
[00550] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



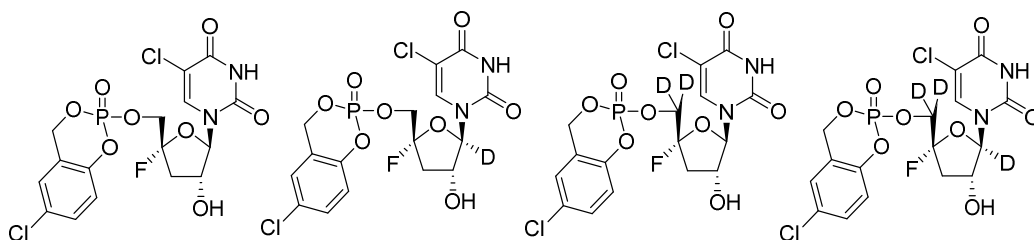
[00551] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



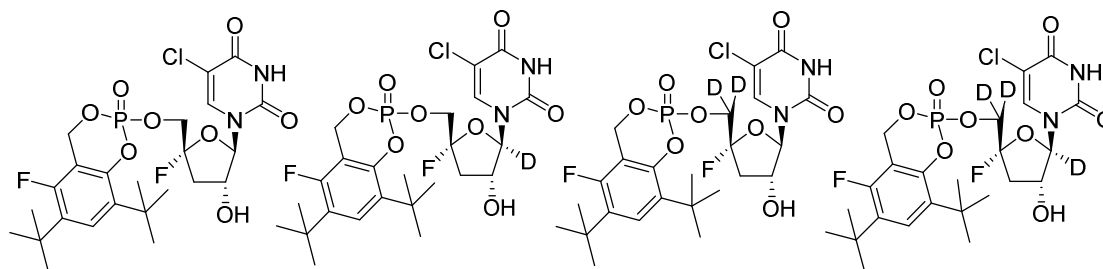
[00552] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



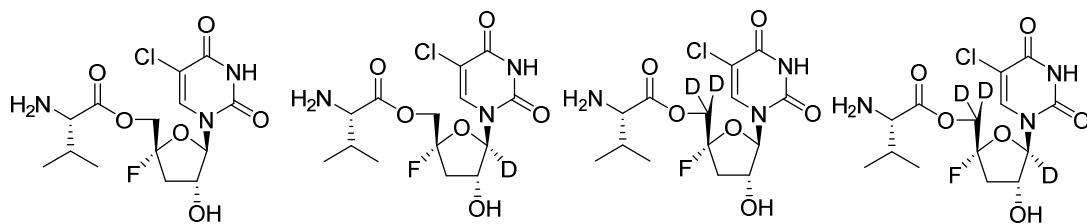
[00553] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



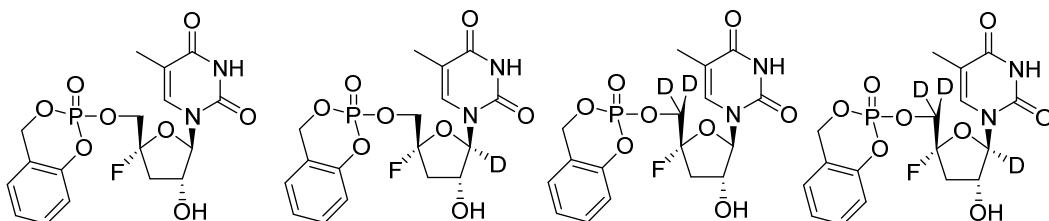
[00554] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



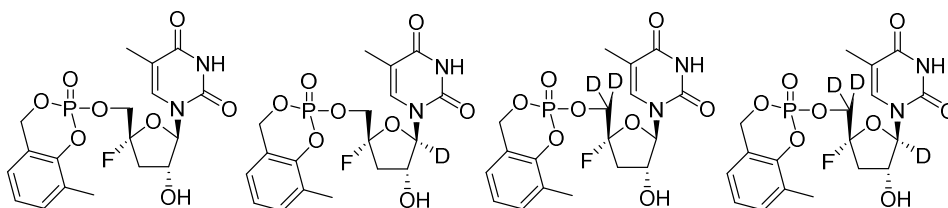
[00555] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



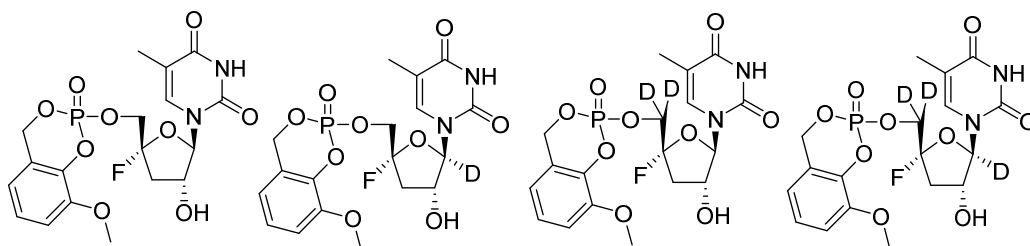
[00556] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



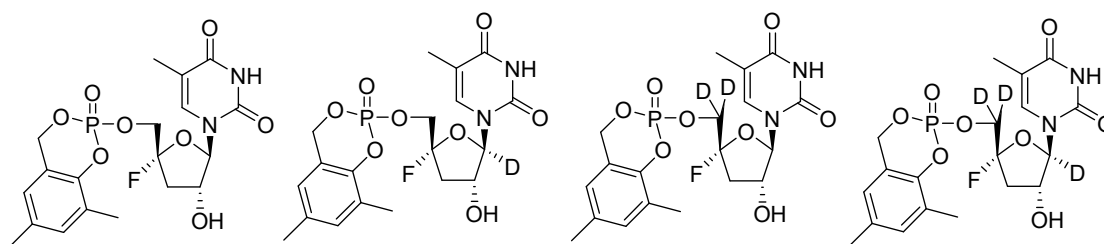
[00557] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



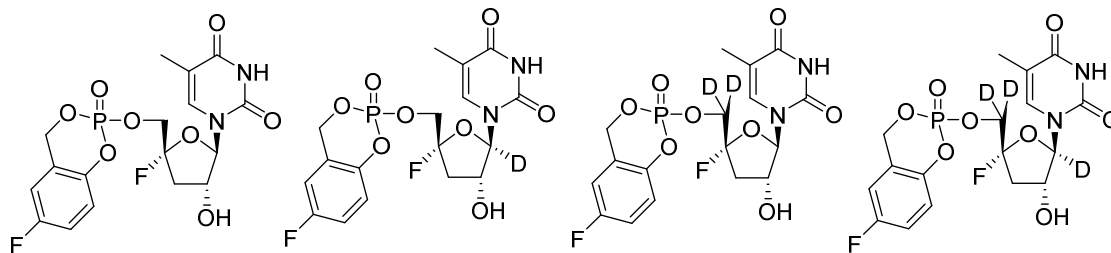
[00558] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



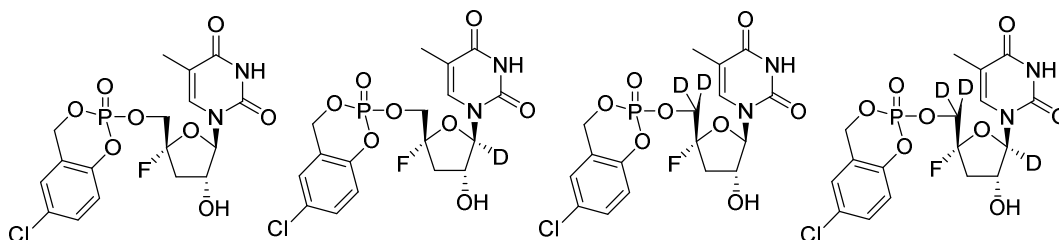
[00559] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



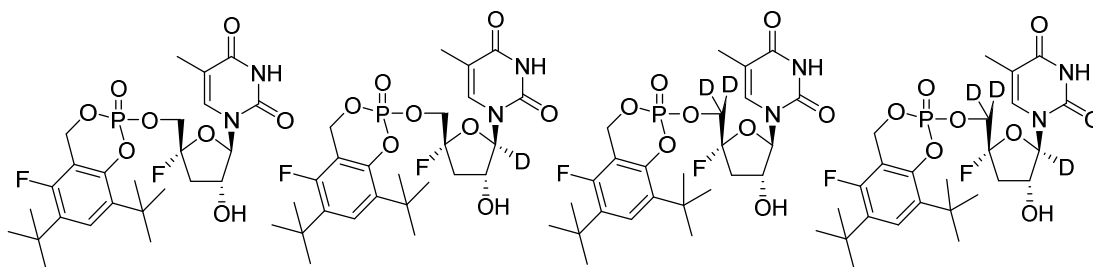
[00560] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



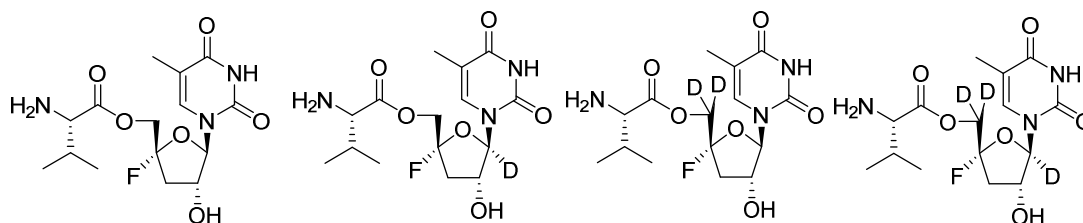
[00561] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



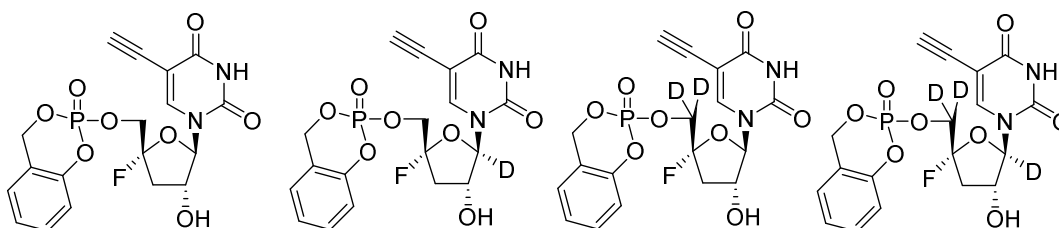
[00562] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00563] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

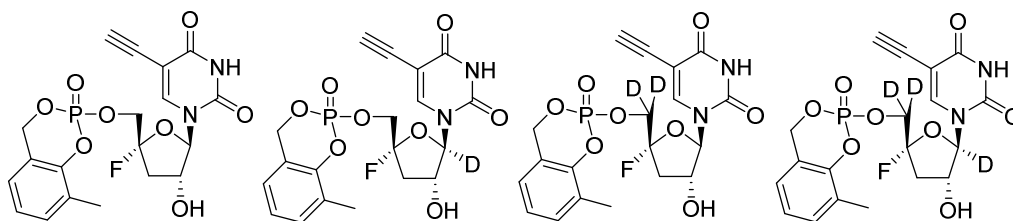


[00564] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



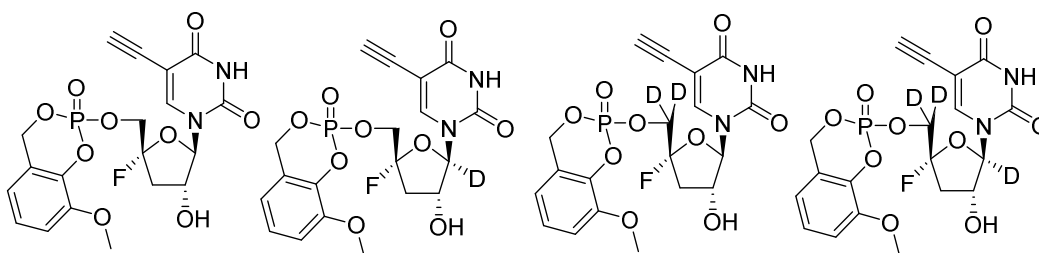
[00565] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



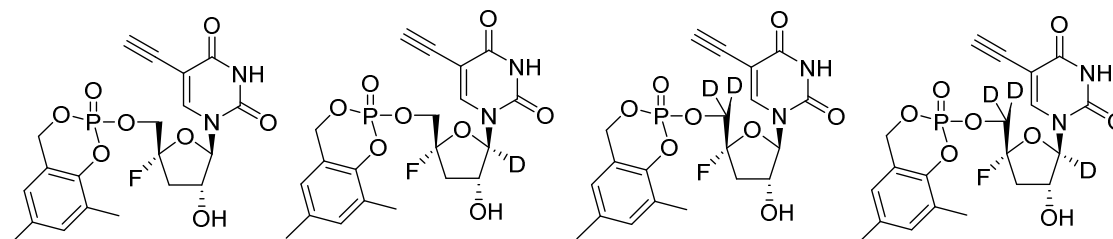
[00566] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



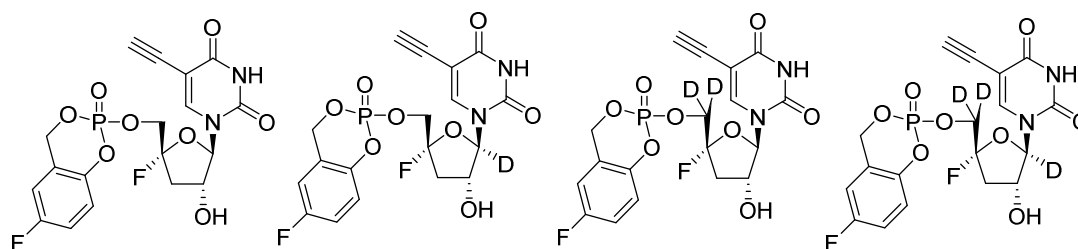
[00567] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



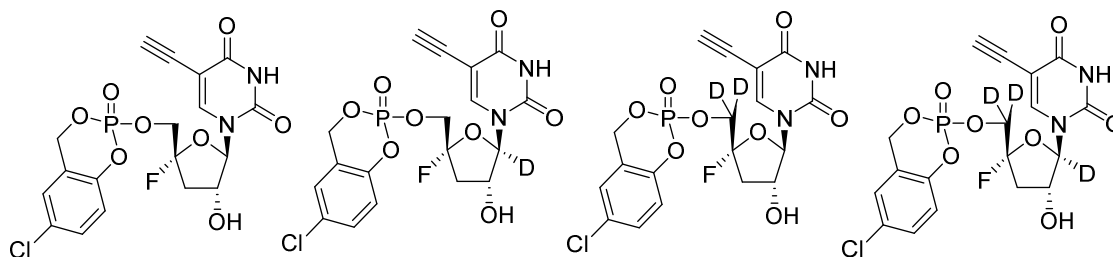
[00568] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



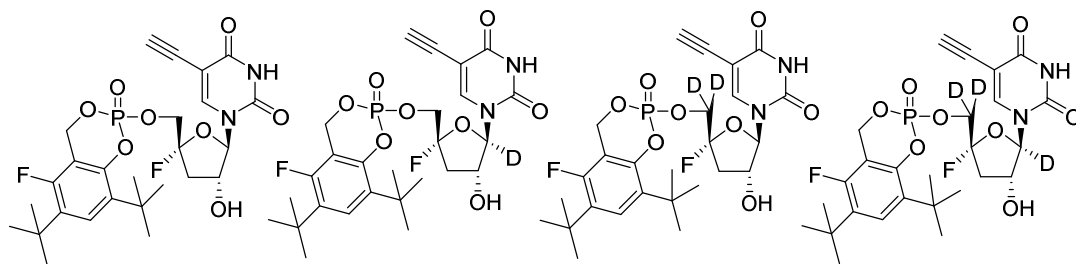
[00569] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:

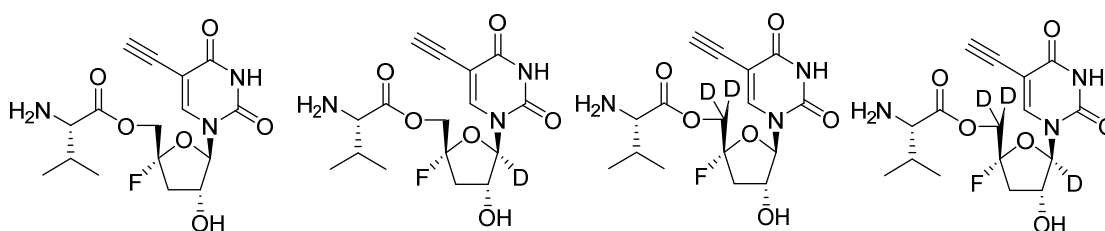




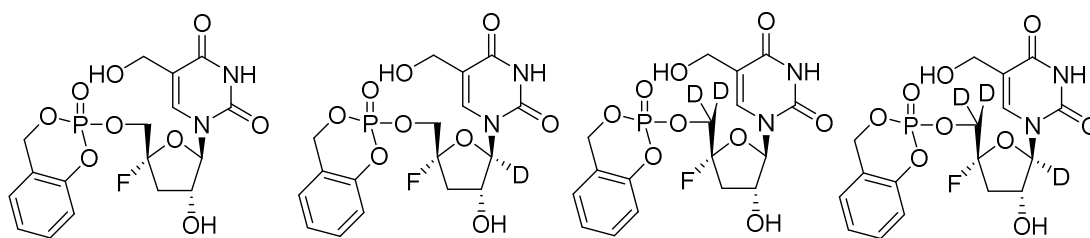
[00570] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



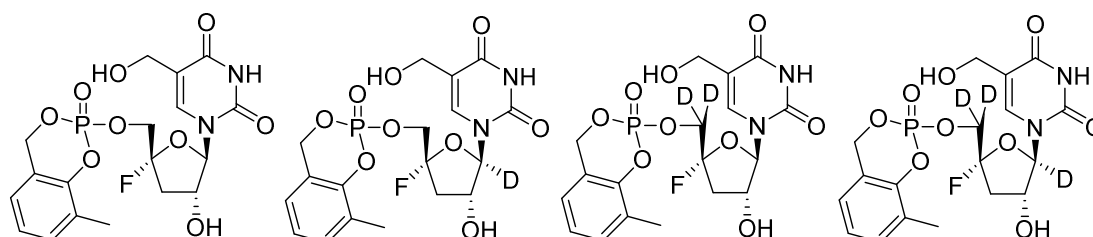
[00571] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



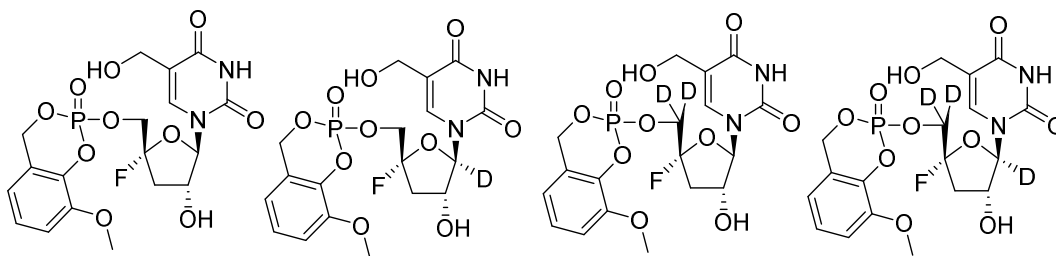
[00572] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



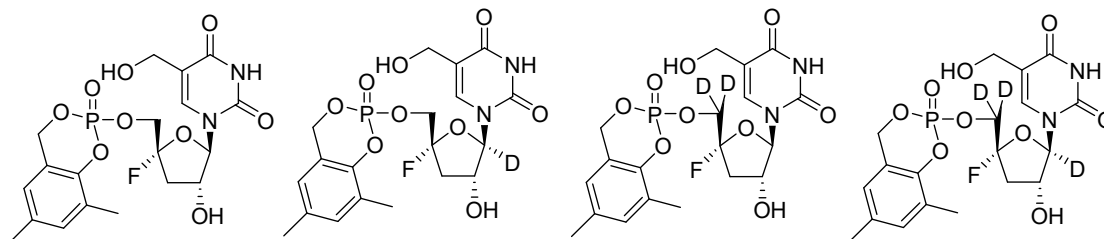
[00573] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



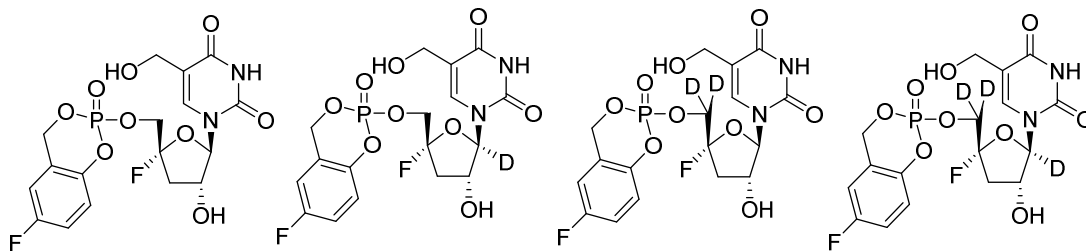
[00574] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



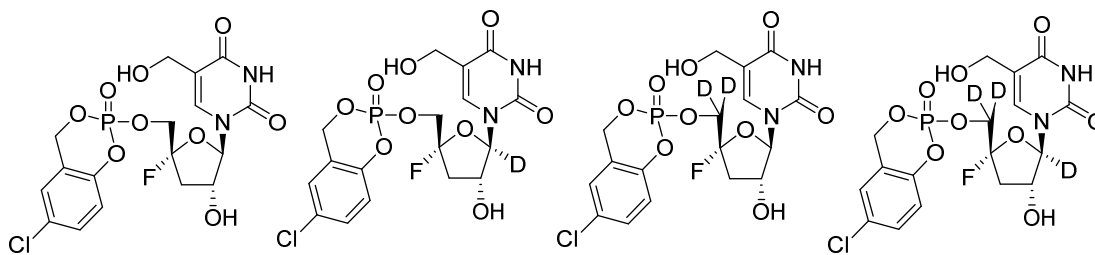
[00575] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



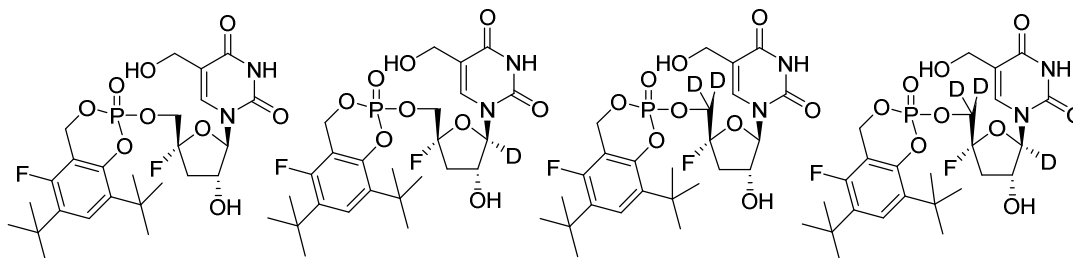
[00576] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



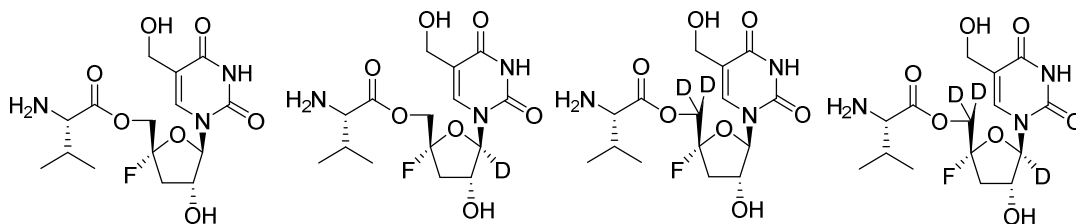
[00577] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



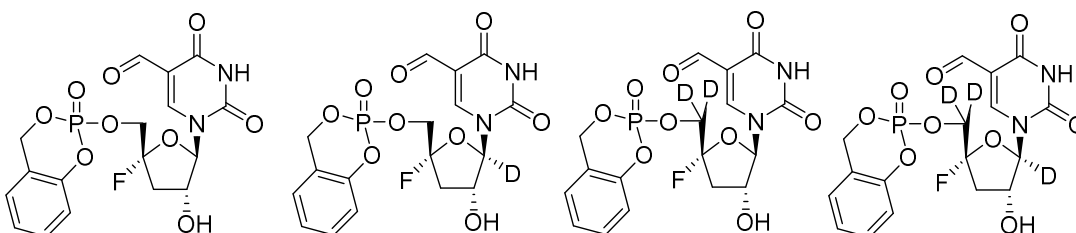
[00578] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



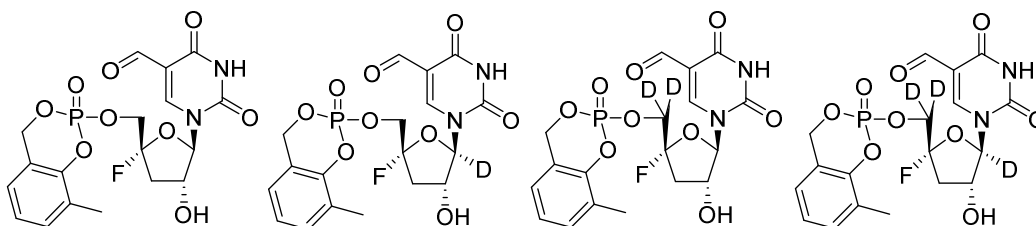
[00579] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



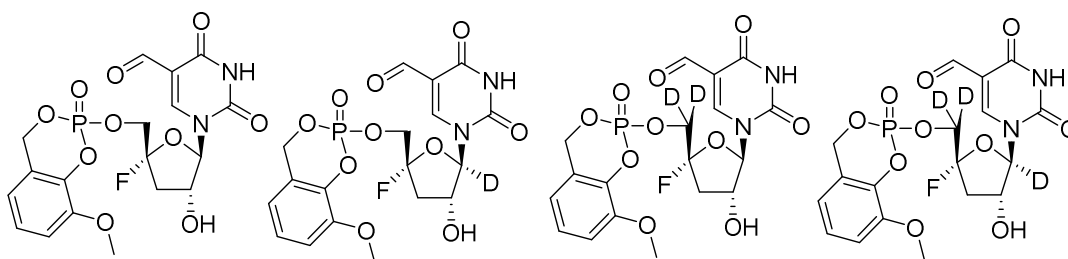
[00580] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



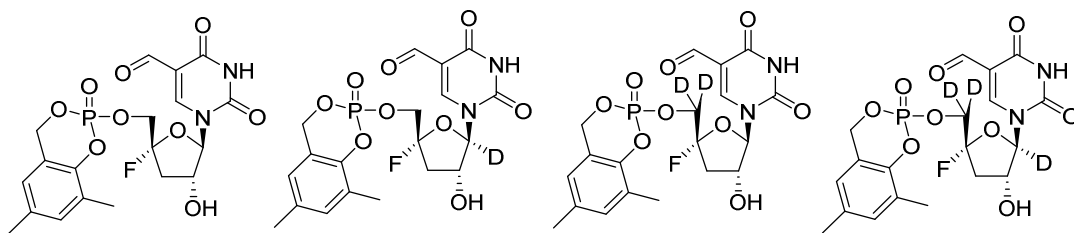
[00581] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



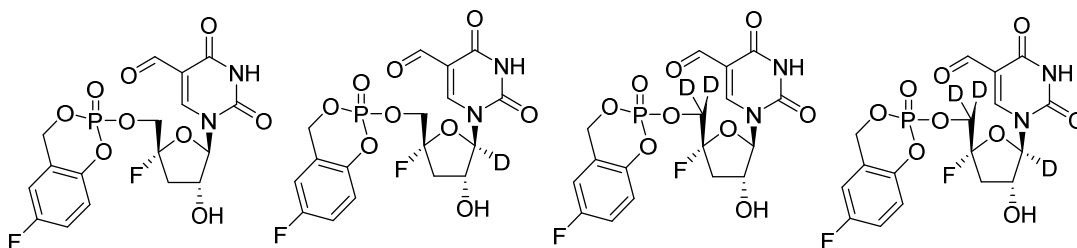
[00582] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



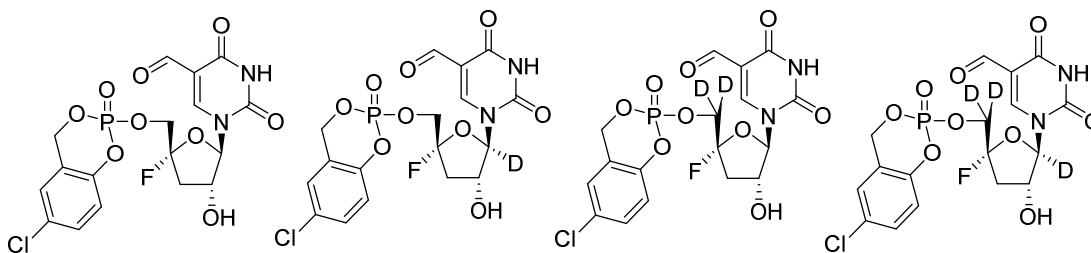
[00583] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



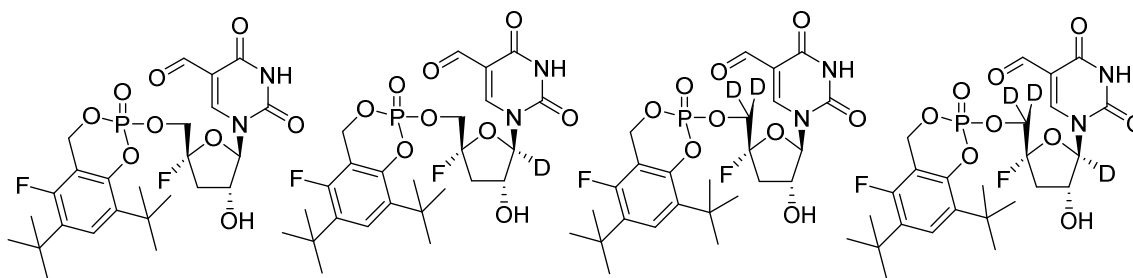
[00584] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



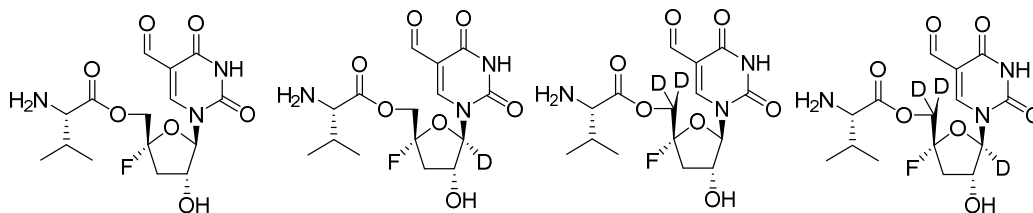
[00585] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00586] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



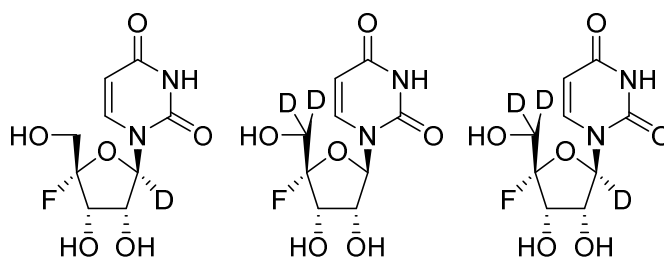
[00587] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00588]

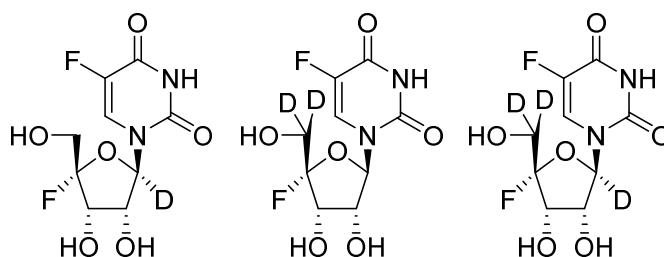
[00589] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



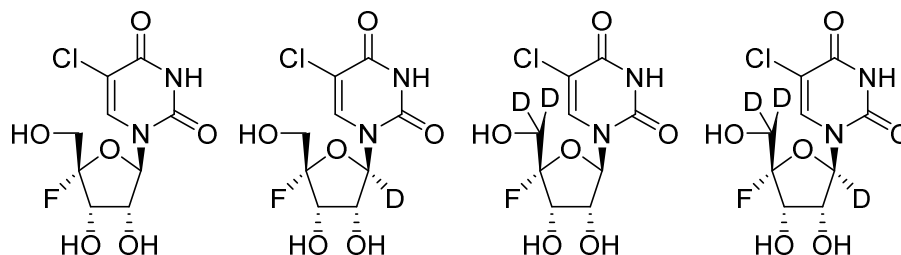
[00590] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



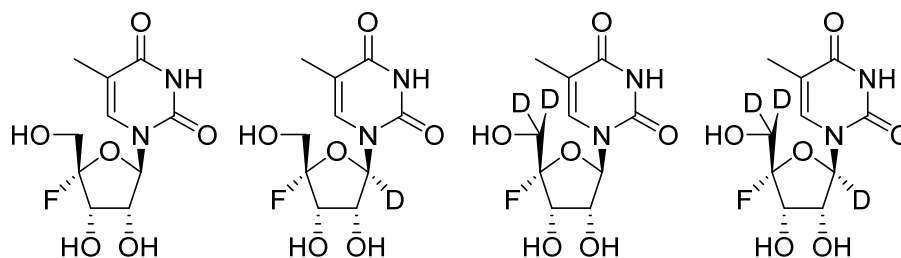
[00591] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



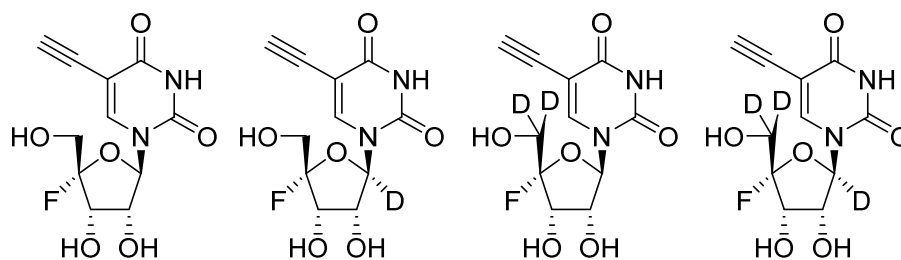
[00592] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:

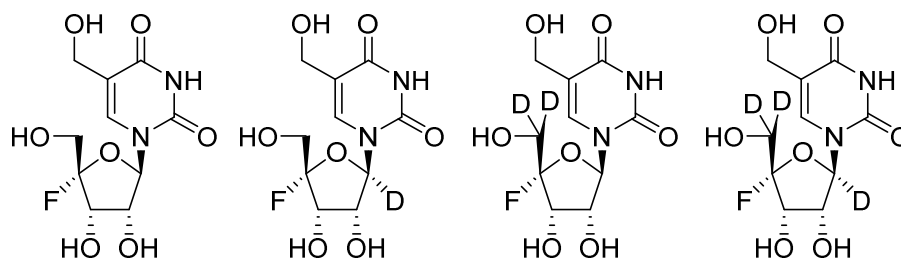


[00593] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

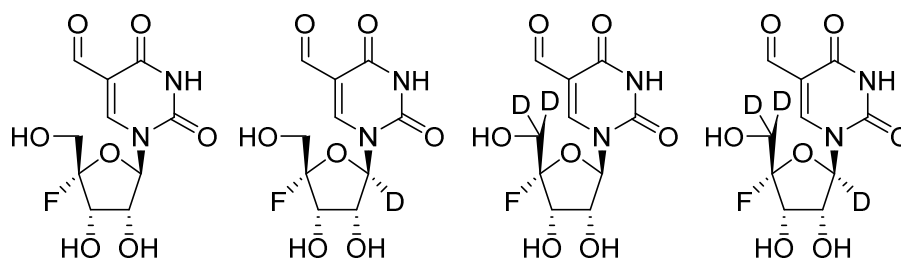
partir de:



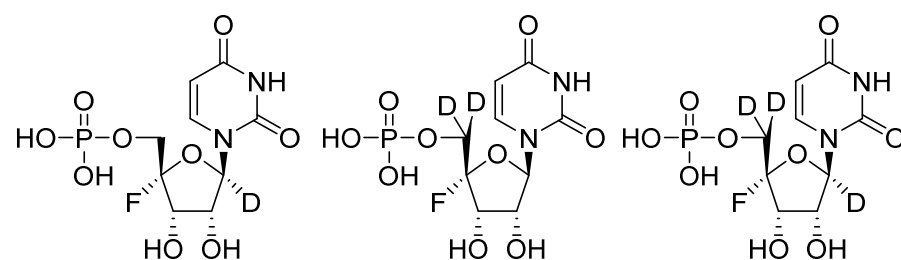
[00594] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



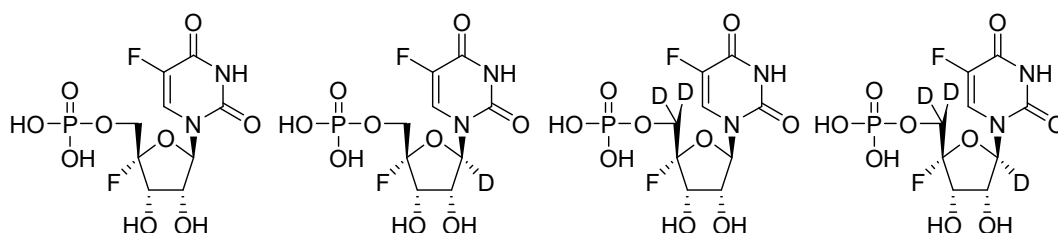
[00595] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00596] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

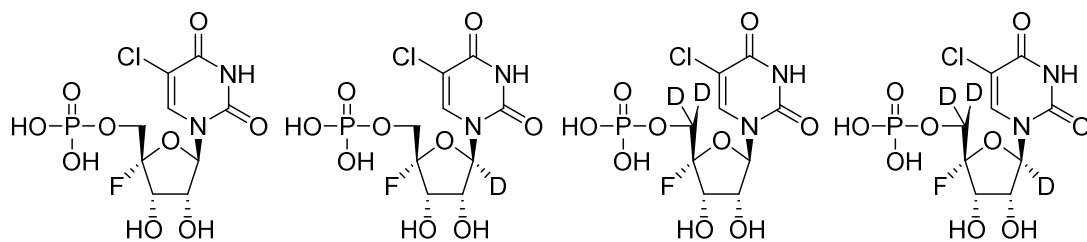


[00597] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



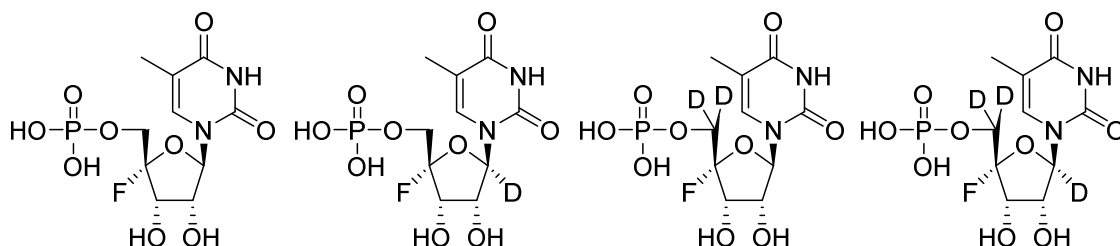
[00598] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



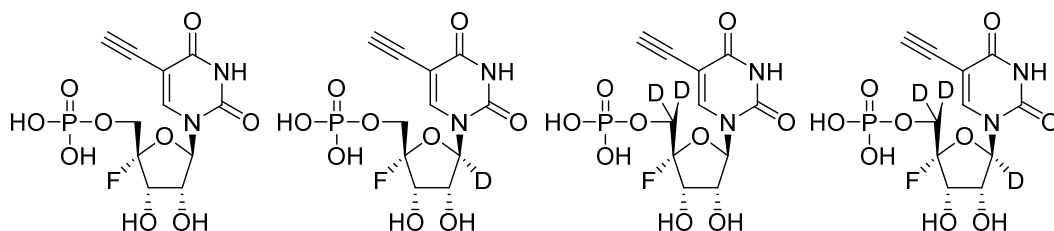
[00599] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



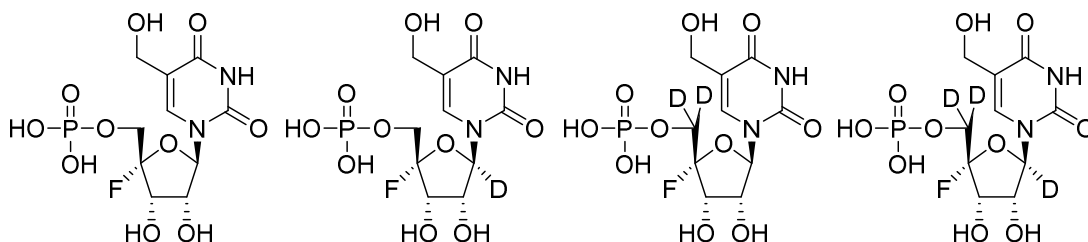
[00600] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



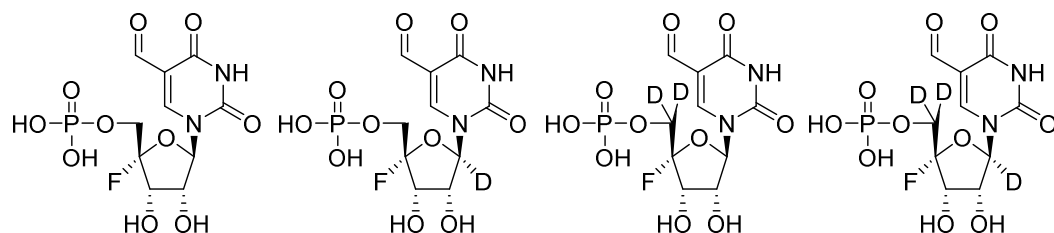
[00601] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



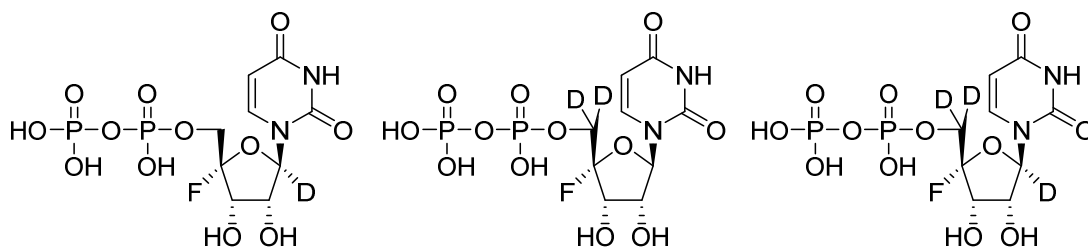
[00602] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:

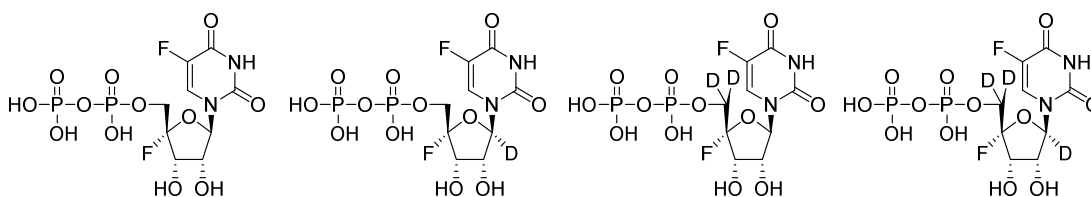


[00603] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

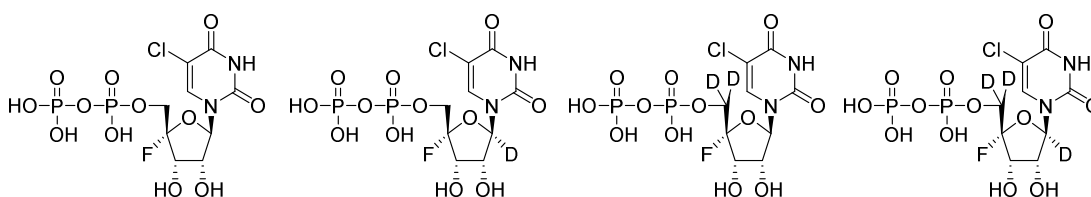
partir de:



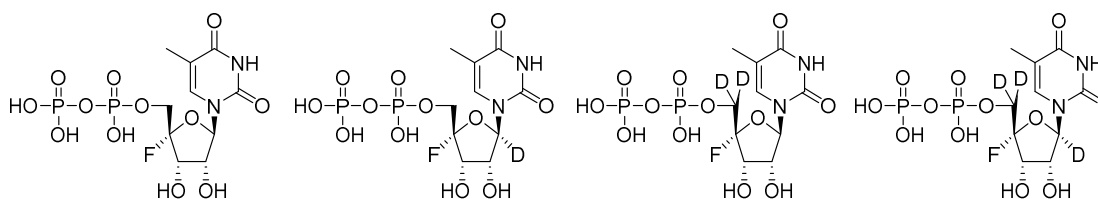
[00604] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



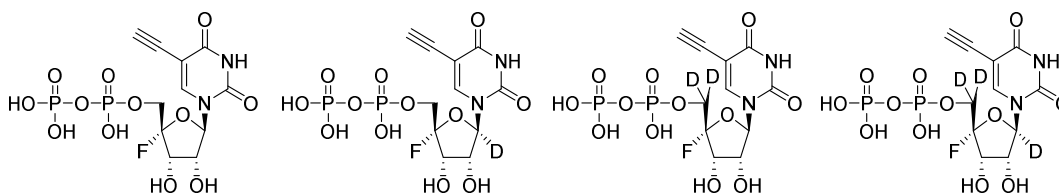
[00605] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00606] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

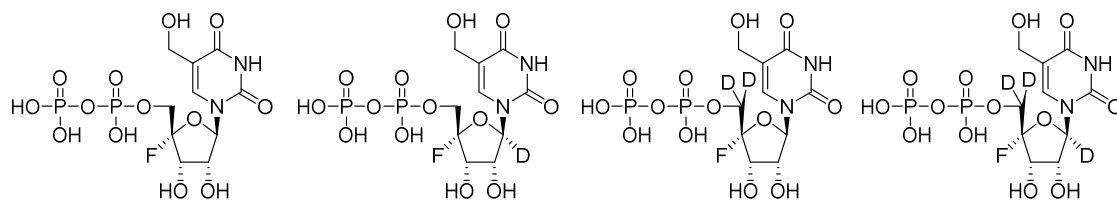


[00607] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

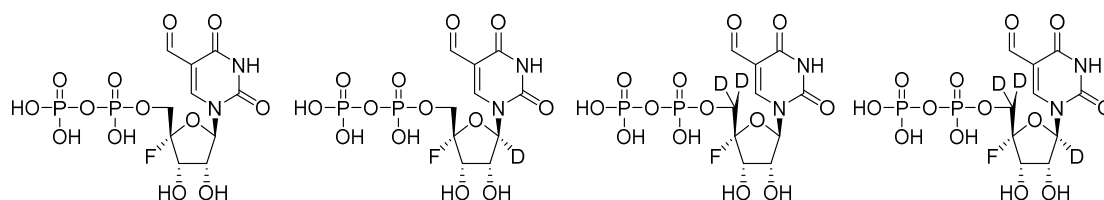


[00608] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

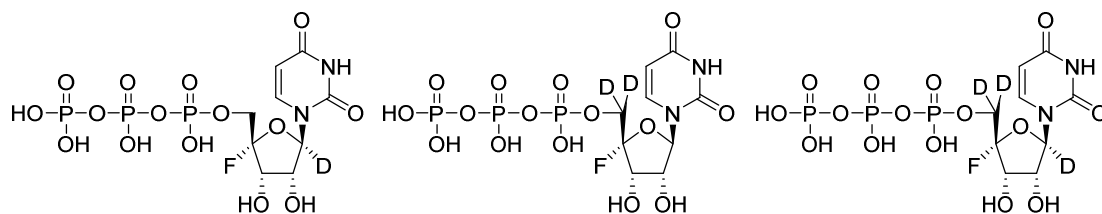




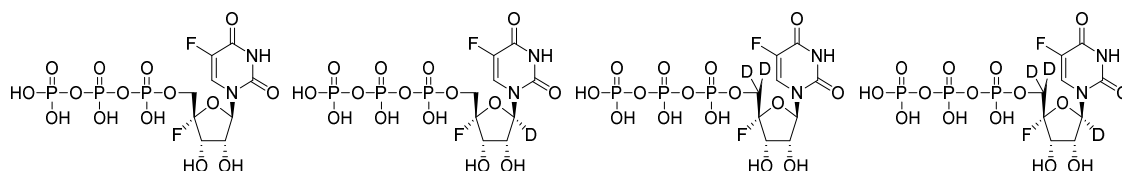
[00609] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



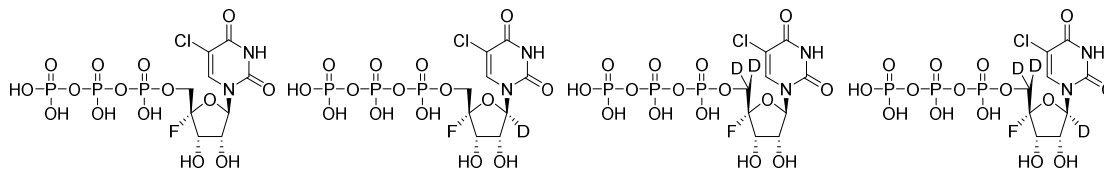
[00610] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



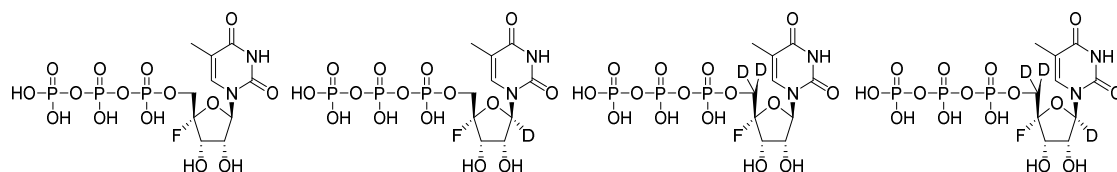
[00611] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00612] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

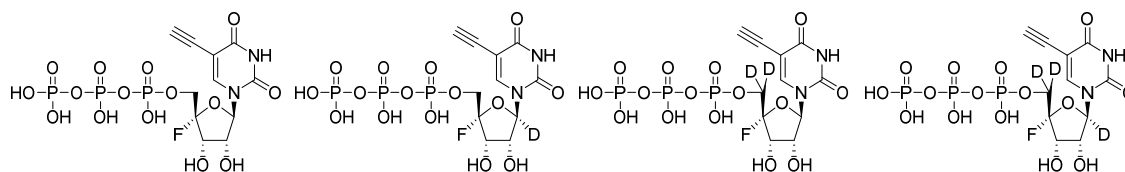


[00613] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



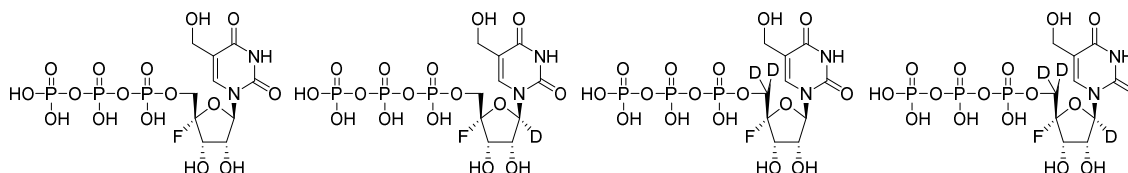
[00614] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



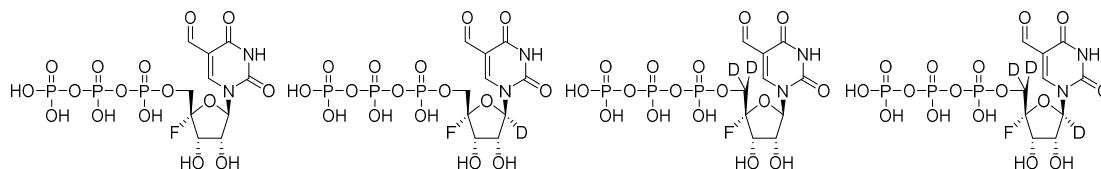
[00615] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



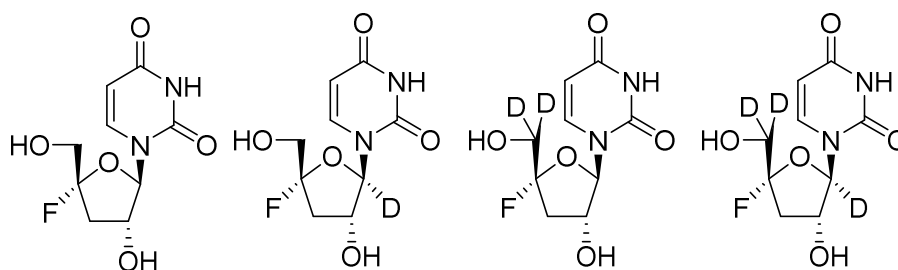
[00616] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



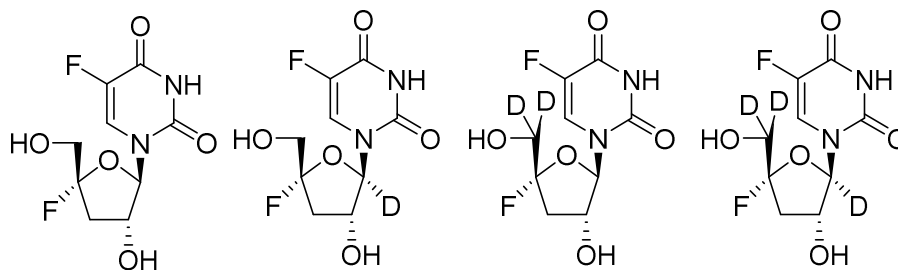
[00617] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:



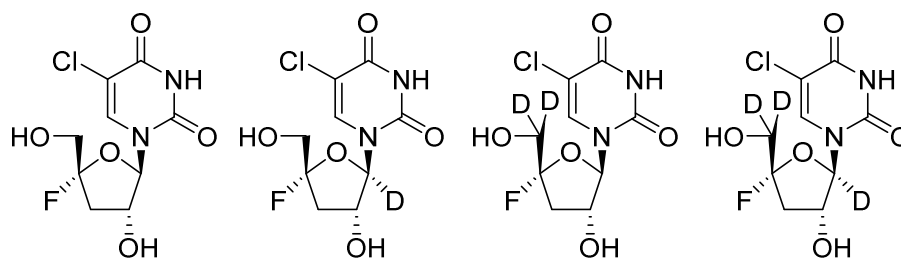
[00618] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

partir de:

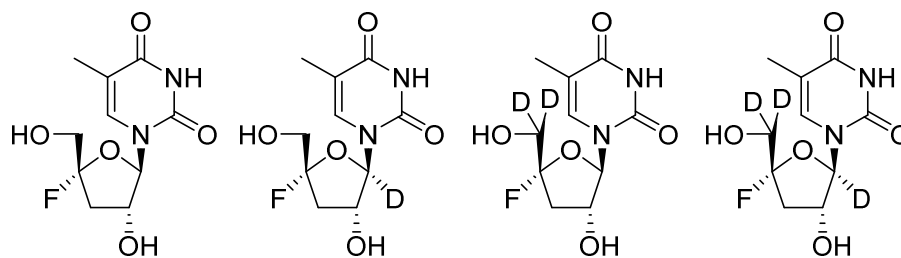


[00619] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

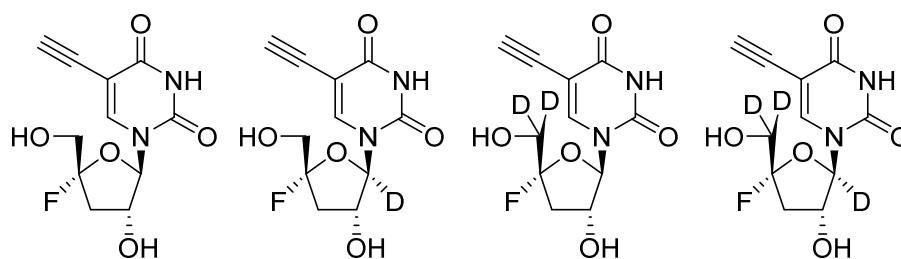
partir de:



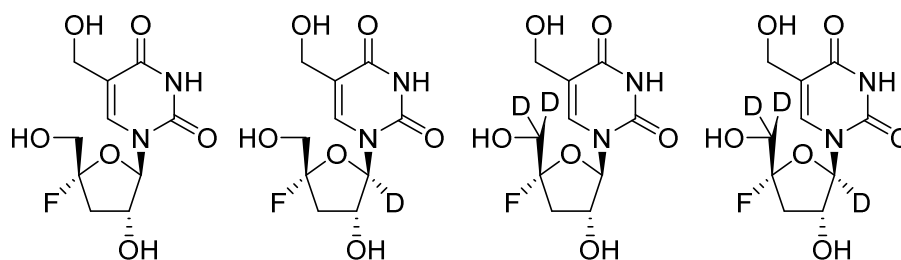
[00620] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



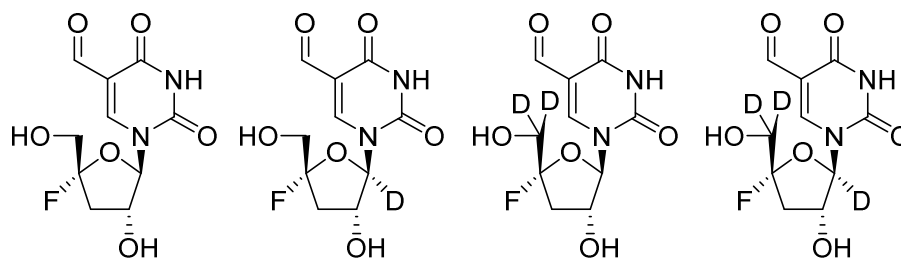
[00621] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



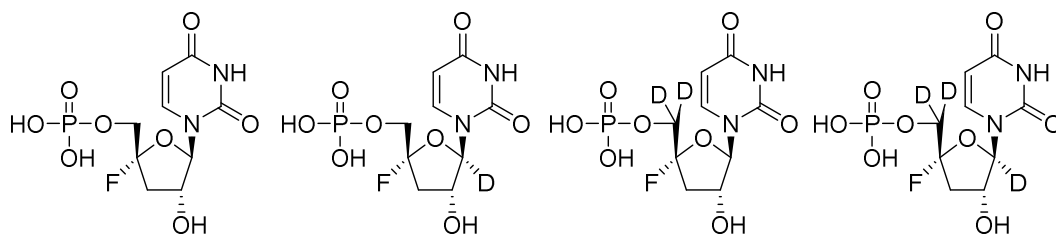
[00622] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



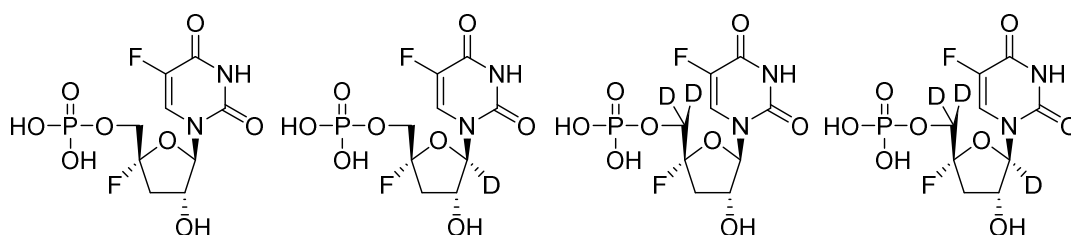
[00623] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



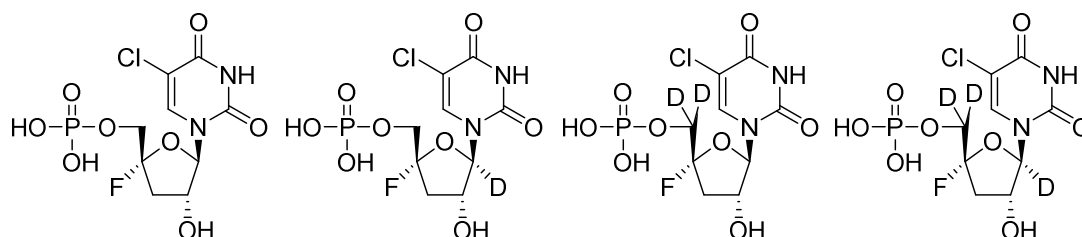
[00624] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



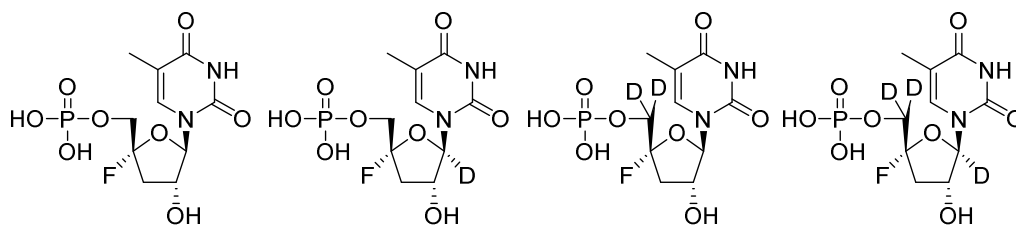
[00625] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



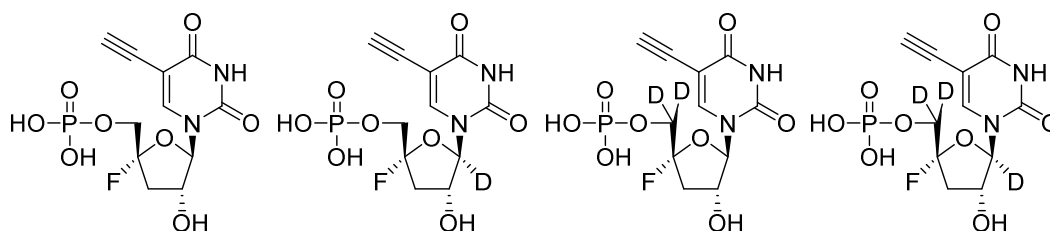
[00626] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



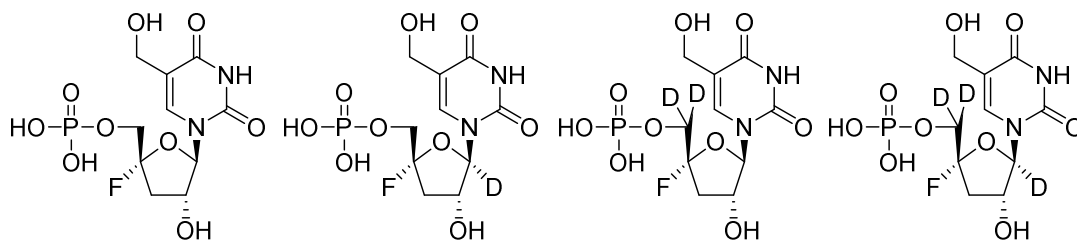
[00627] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



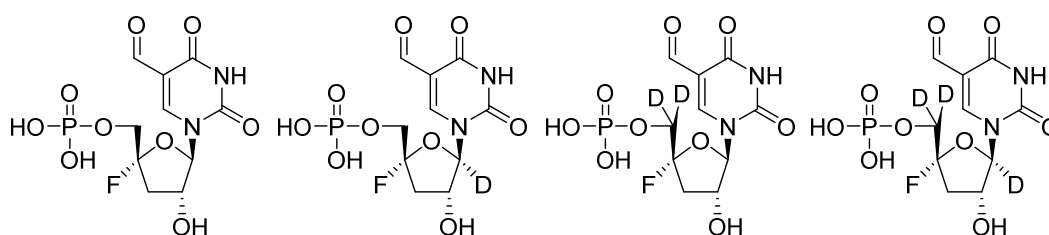
[00628] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



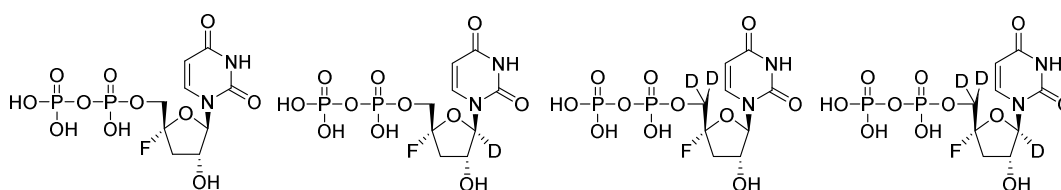
[00629] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



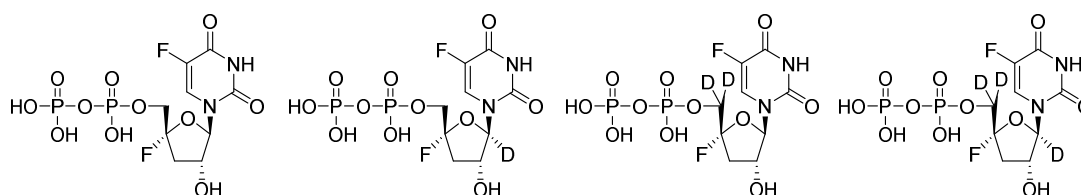
[00630] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



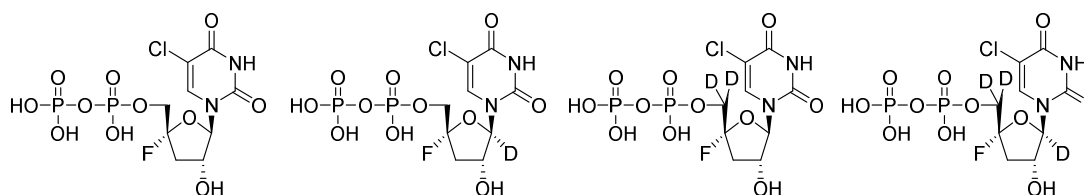
[00631] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



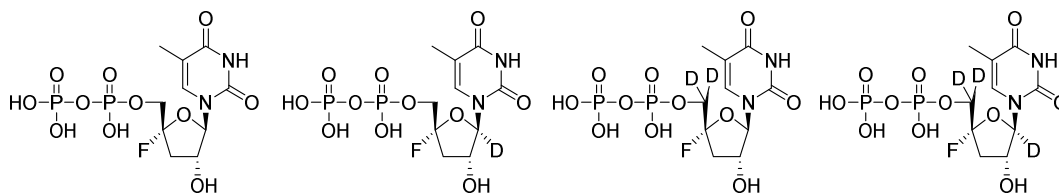
[00632] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



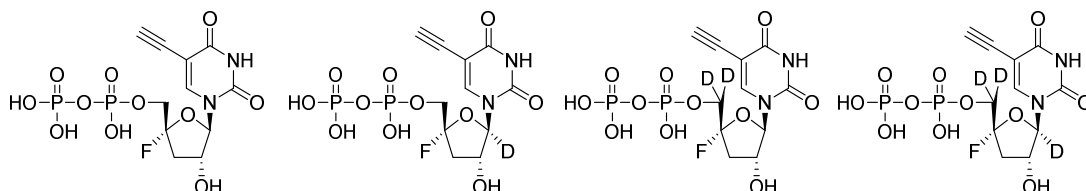
[00633] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



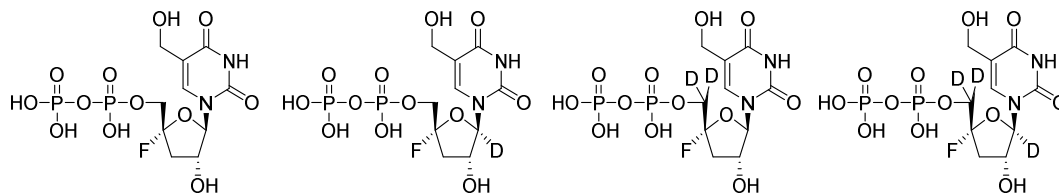
[00634] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



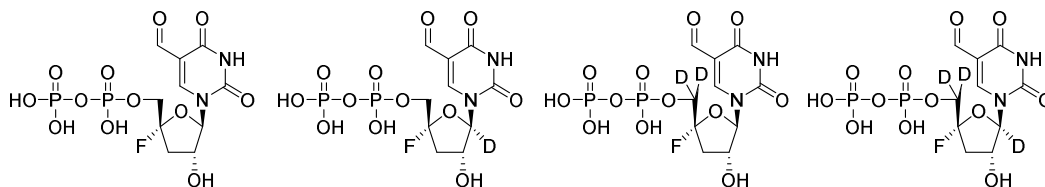
[00635] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



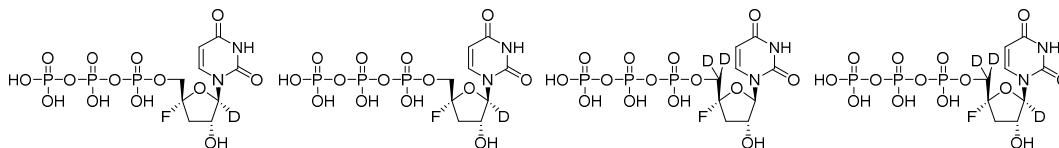
[00636] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



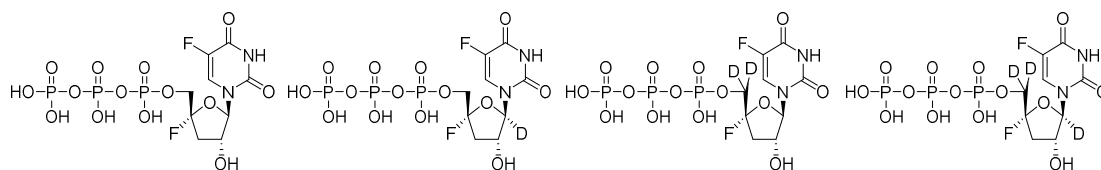
[00637] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00638] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

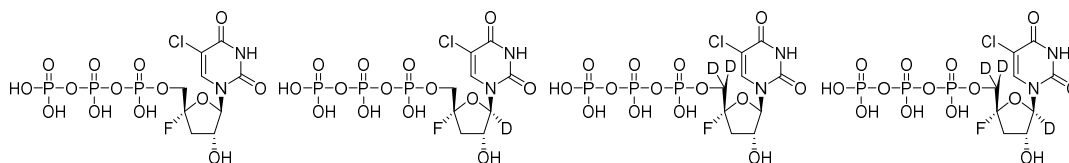


[00639] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

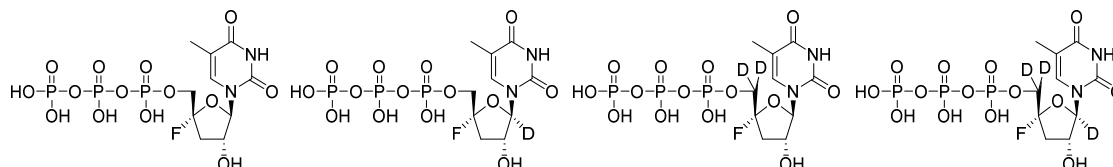


[00640] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

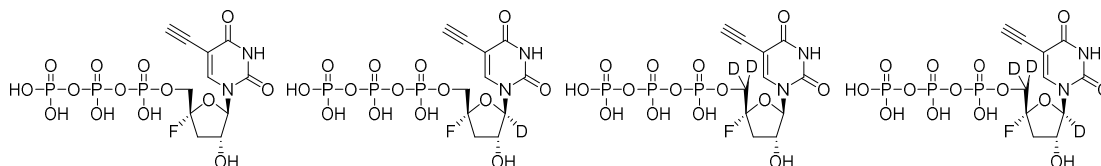
partir de:



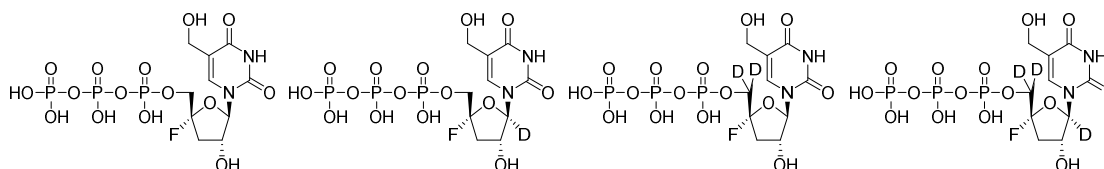
[00641] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



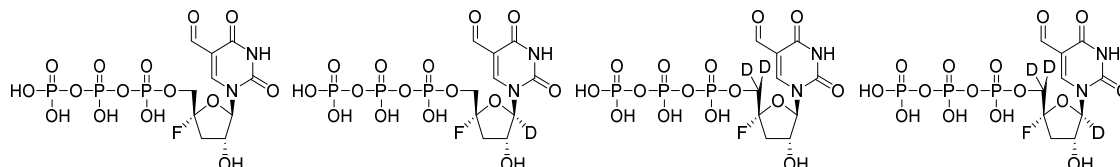
[00642] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



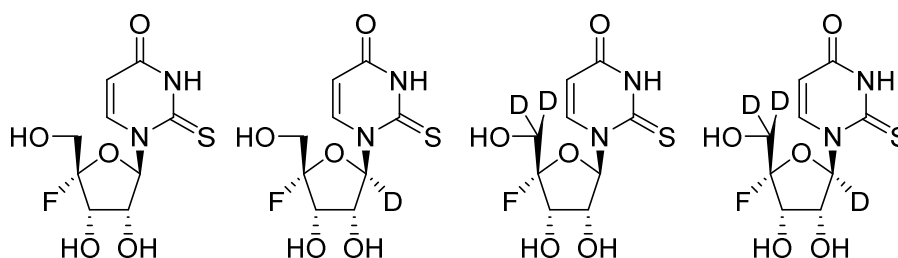
[00643] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



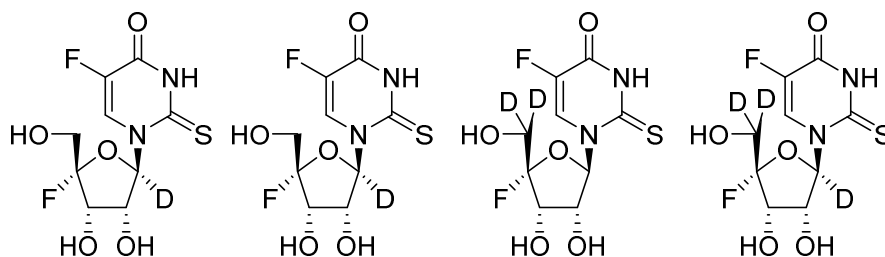
[00644] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



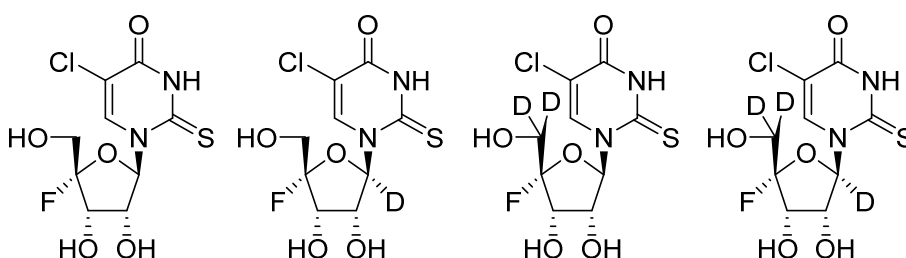
[00645] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



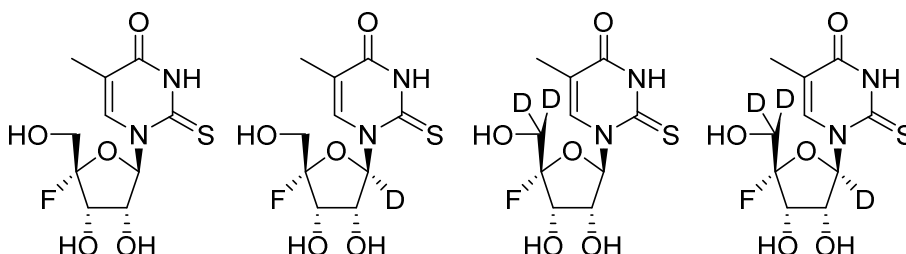
[00646] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



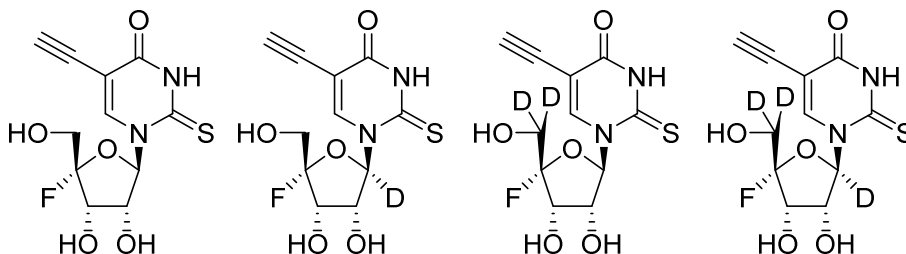
[00647] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00648] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

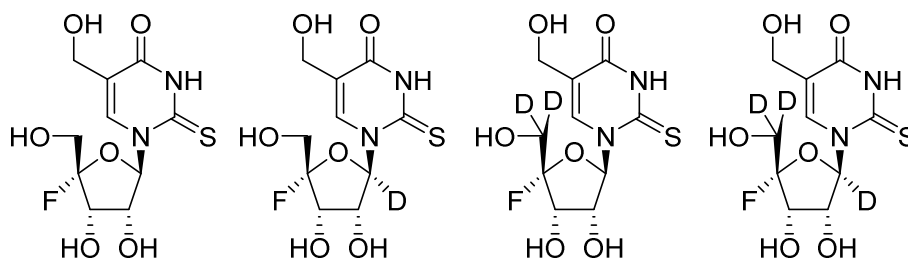


[00649] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

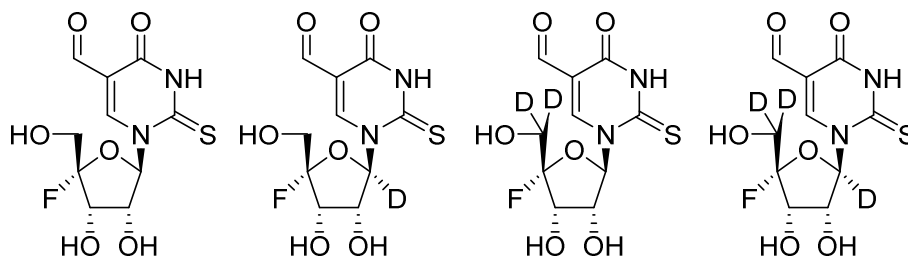


[00650] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

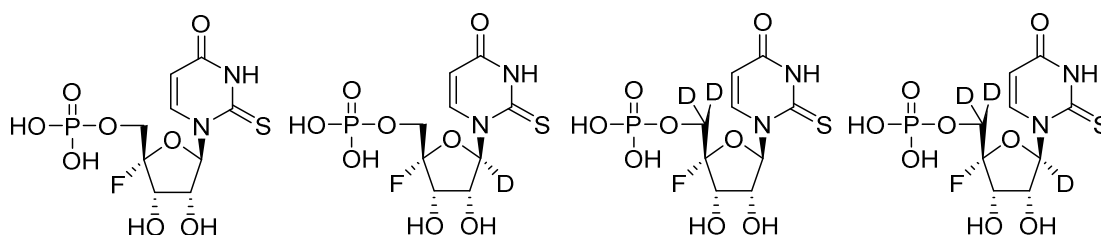




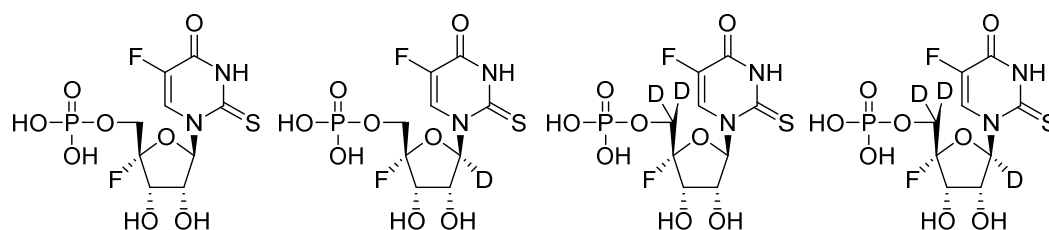
[00651] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



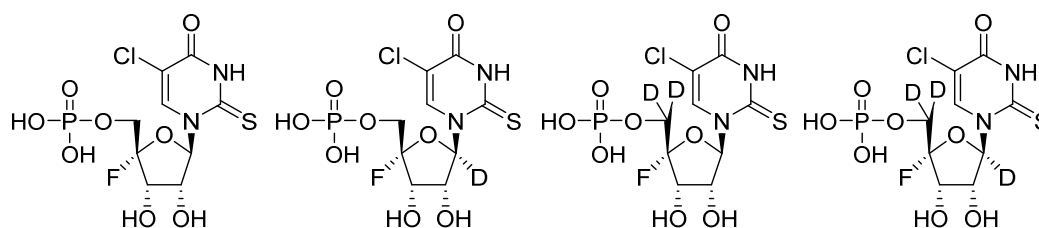
[00652] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



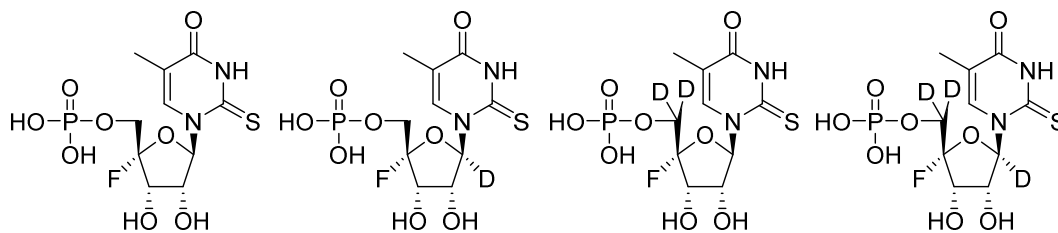
[00653] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



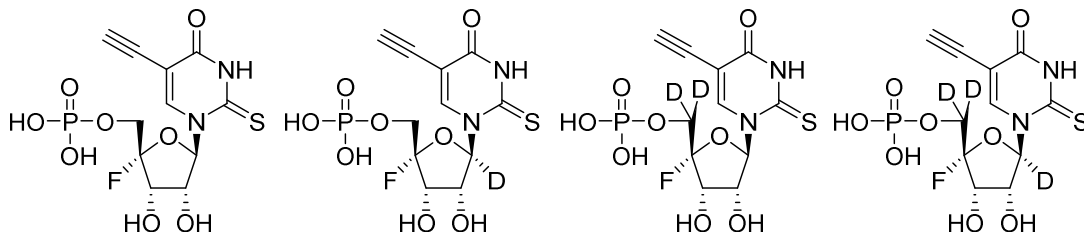
[00654] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



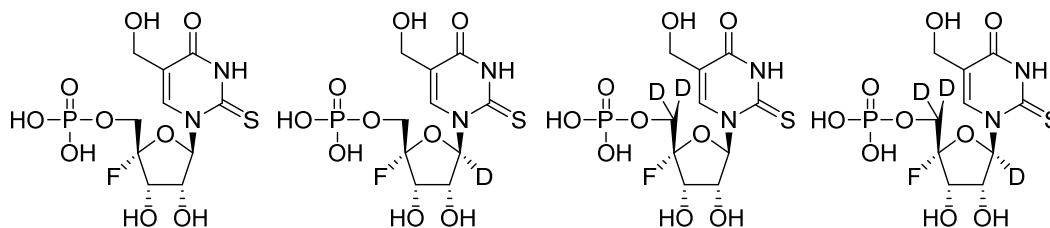
[00655] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



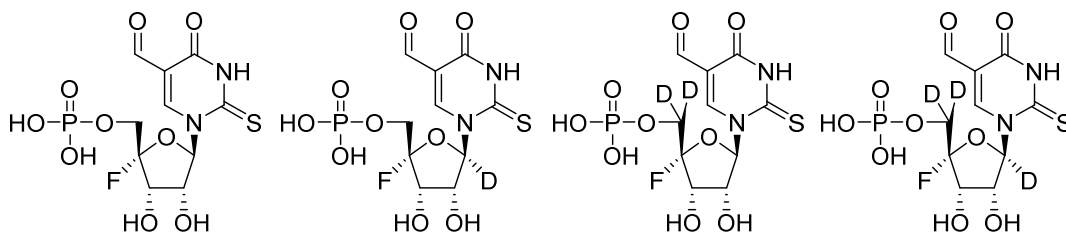
[00656] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



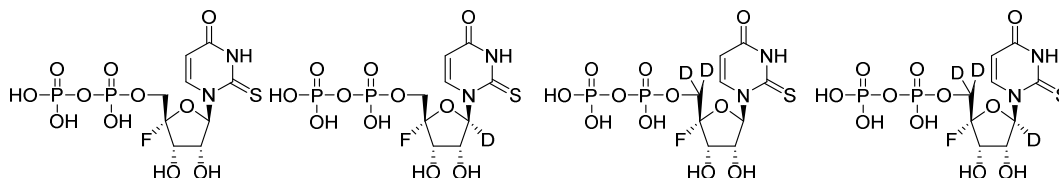
[00657] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



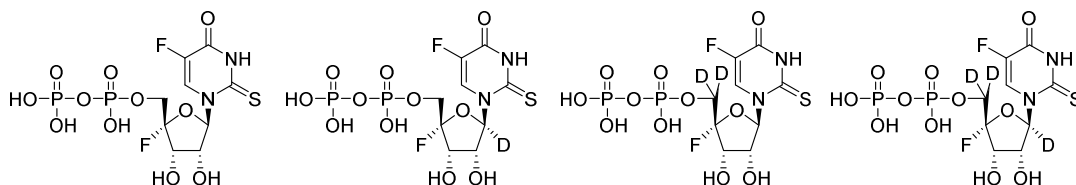
[00658] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



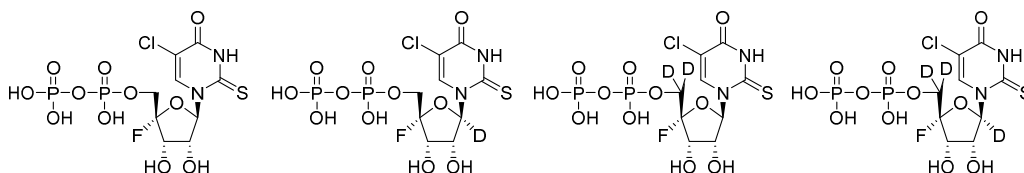
[00659] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



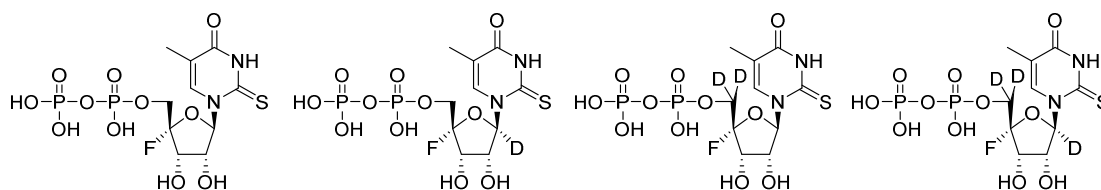
[00660] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



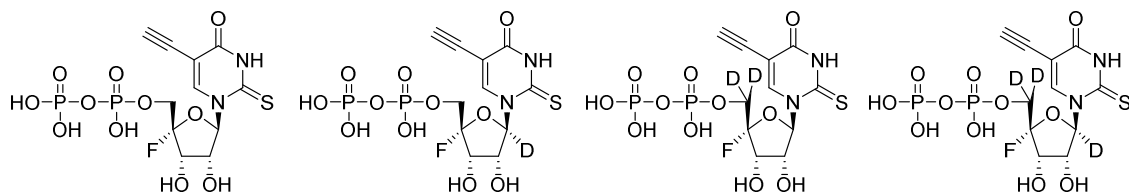
[00661] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00662] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

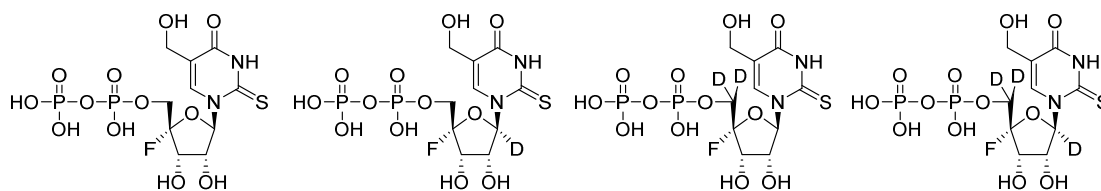


[00663] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

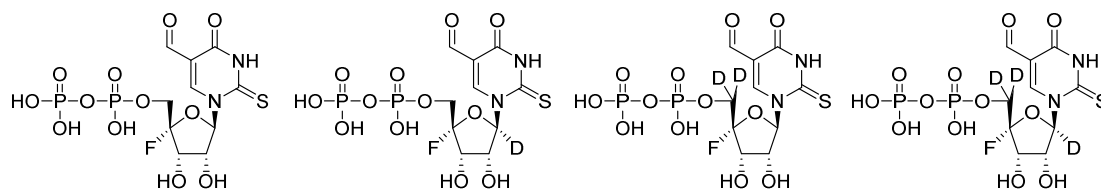


[00664]

[00665] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

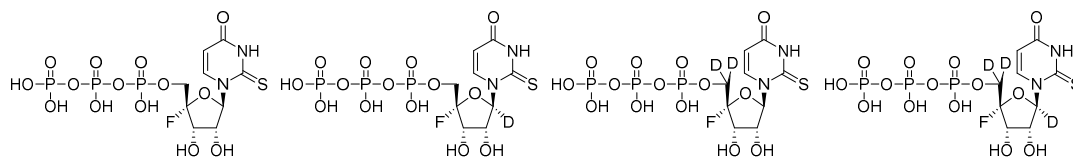


[00666] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:

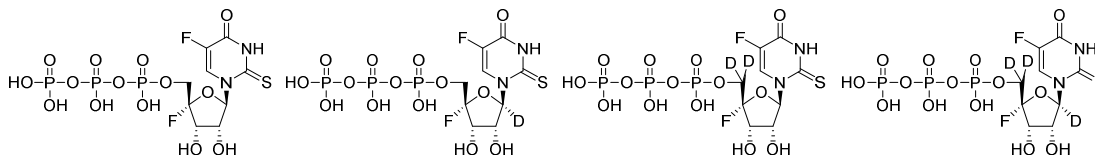


[00667] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a

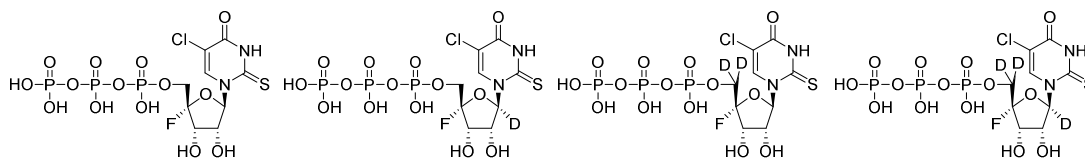
partir de:



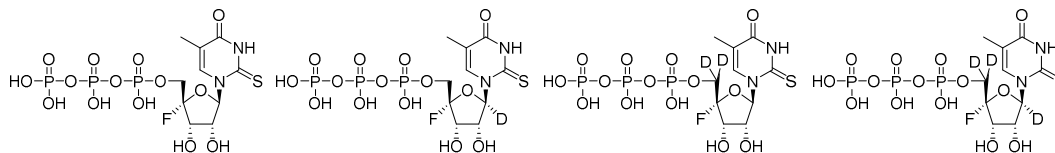
[00668] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



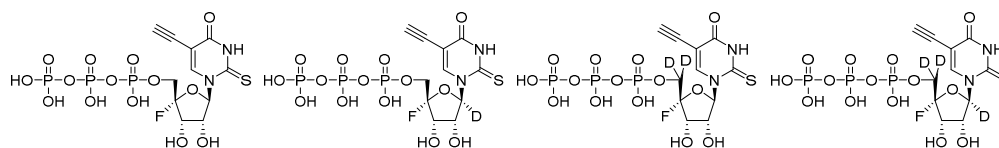
[00669] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



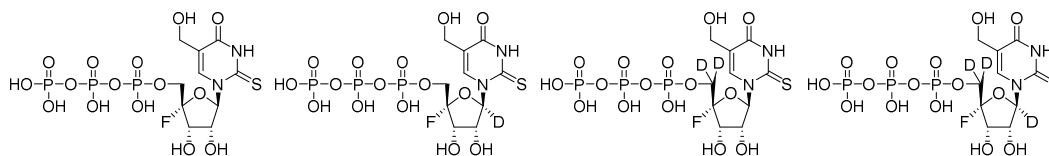
[00670] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



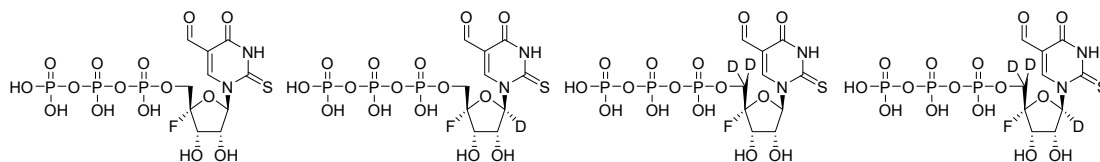
[00671] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



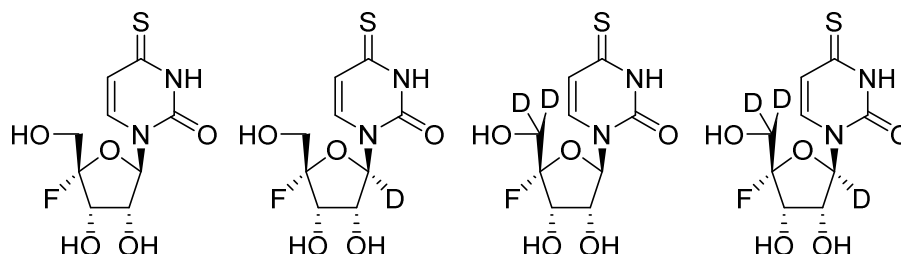
[00672] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



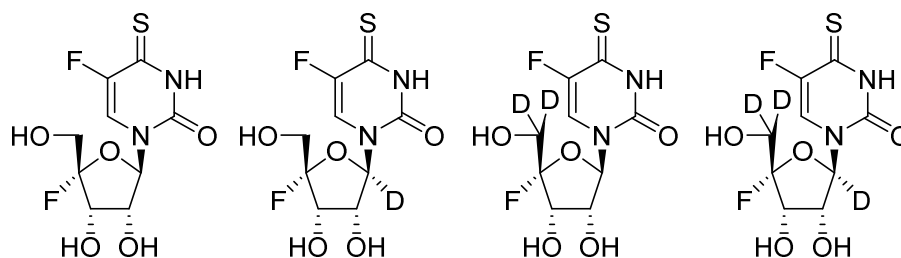
[00673] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



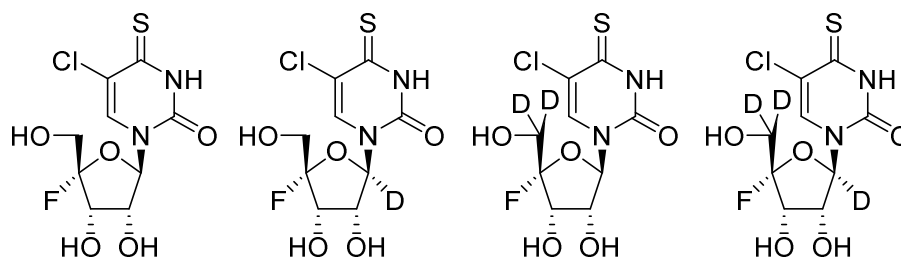
[00674] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



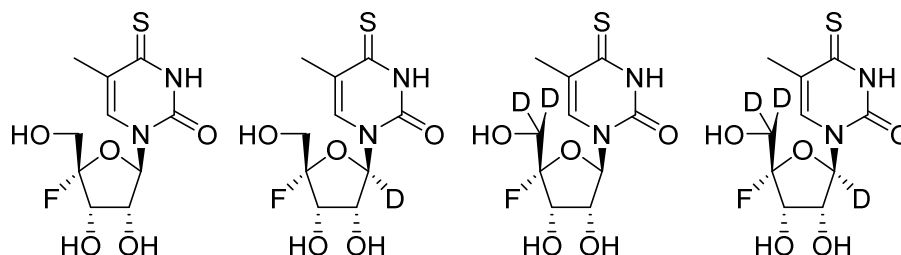
[00675] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



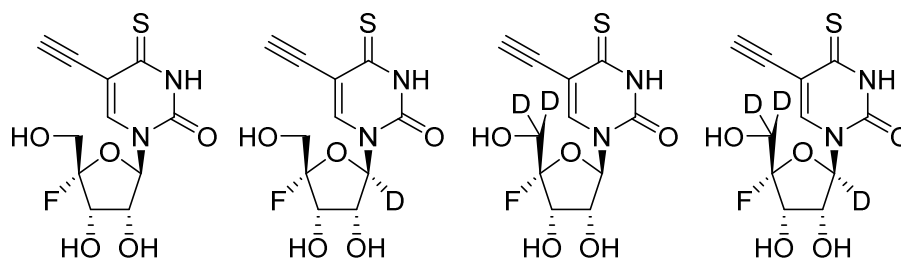
[00676] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



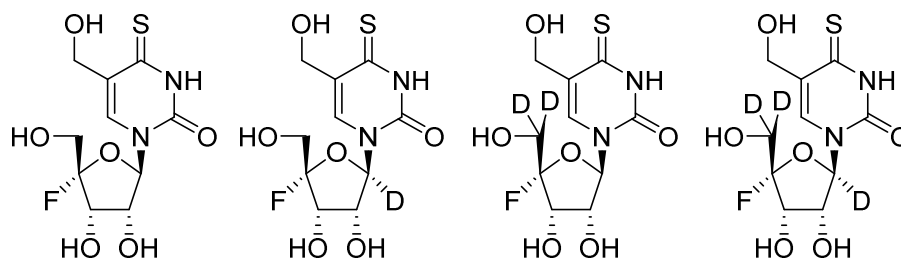
[00677] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



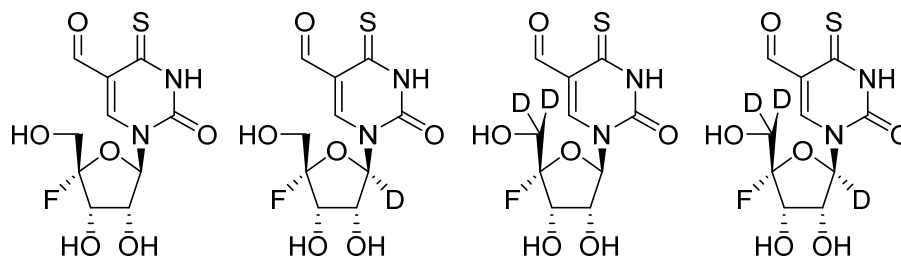
[00678] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



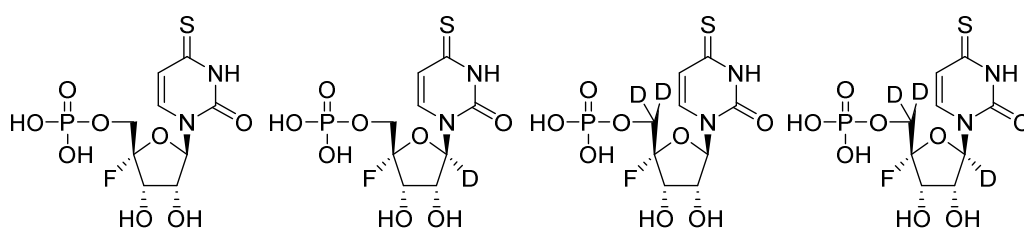
[00679] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



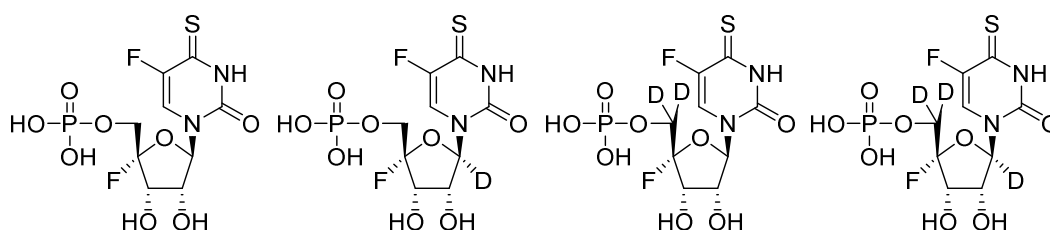
[00680] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



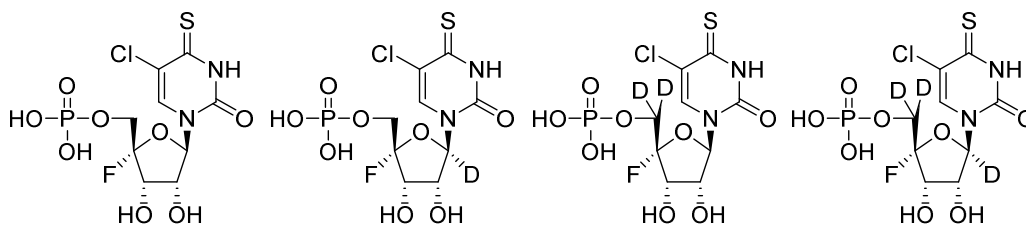
[00681] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



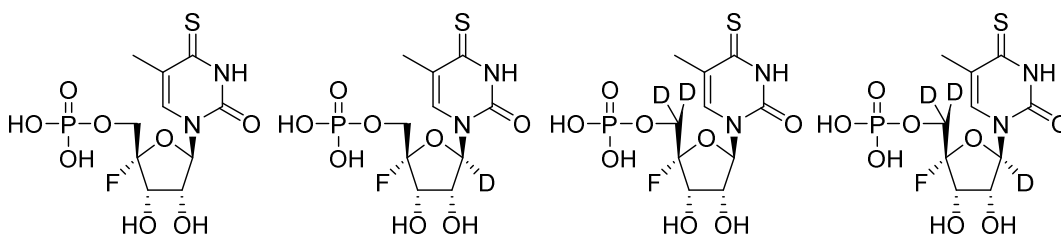
[00682] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



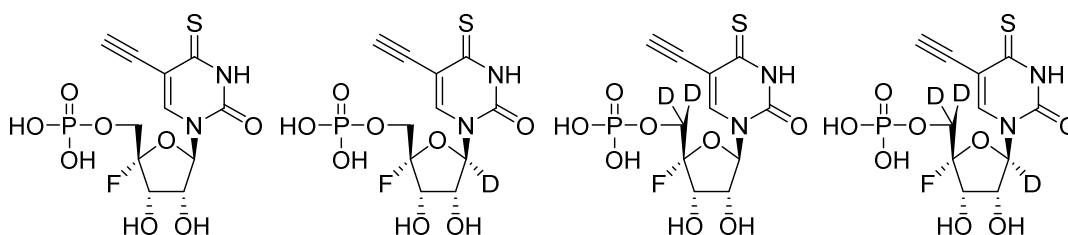
[00683] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



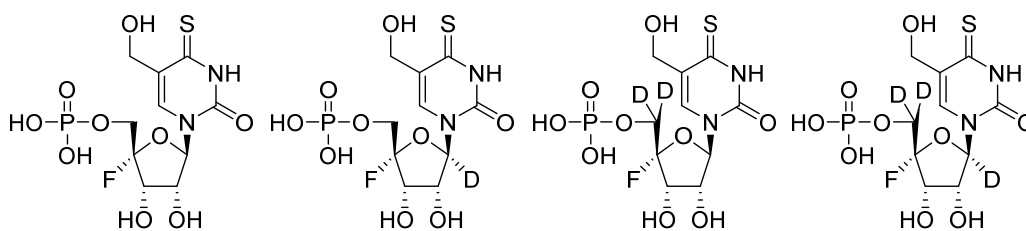
[00684] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



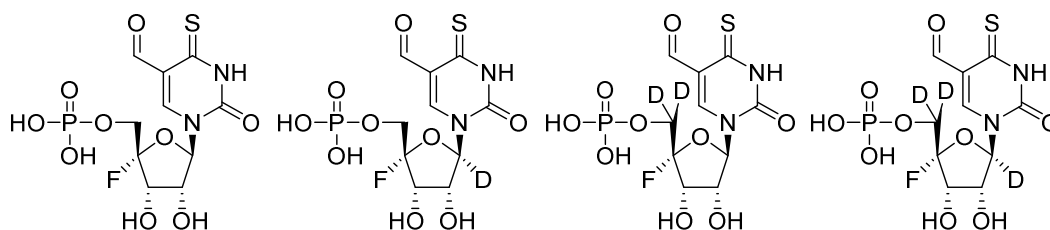
[00685] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



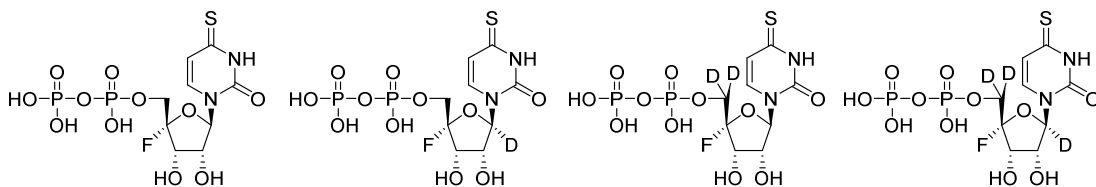
[00686] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



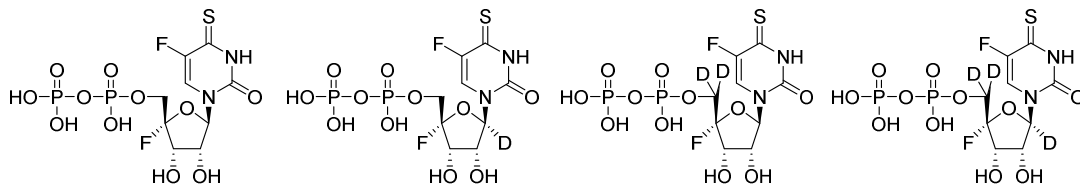
[00687] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



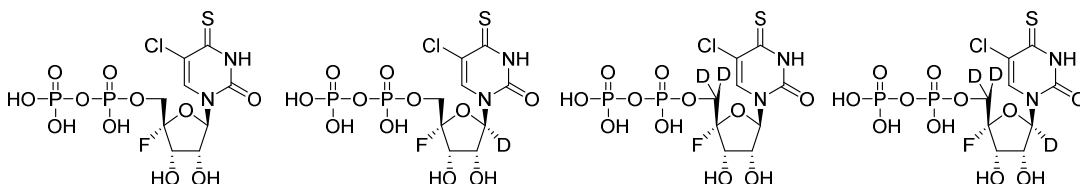
[00688] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



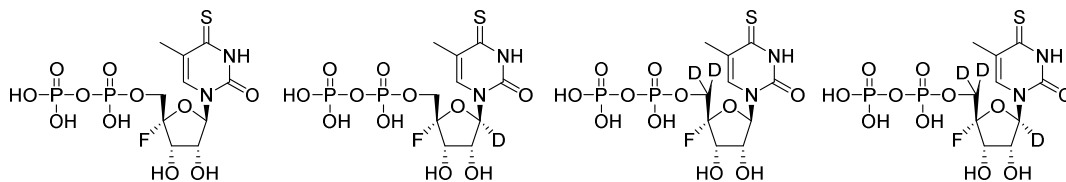
[00689] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



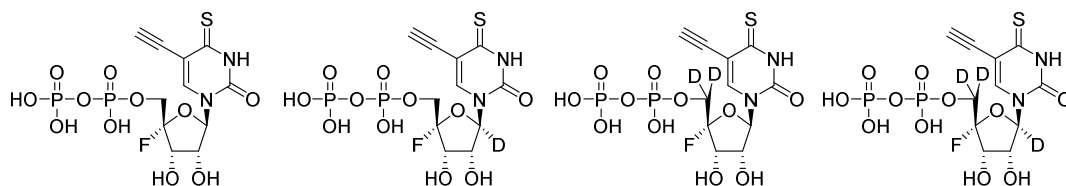
[00690] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



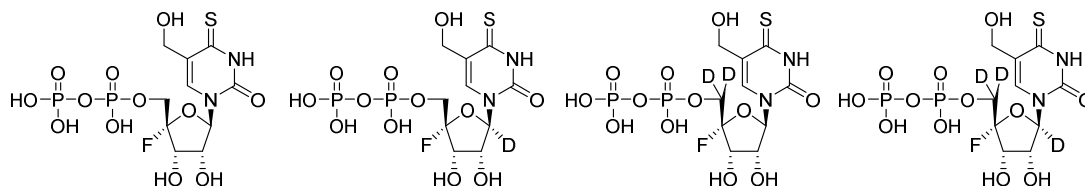
[00691] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00692] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



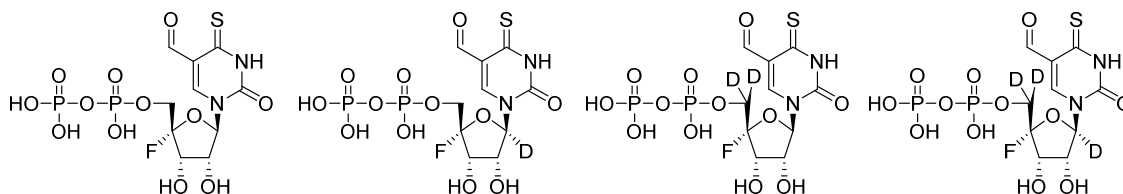
[00693] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



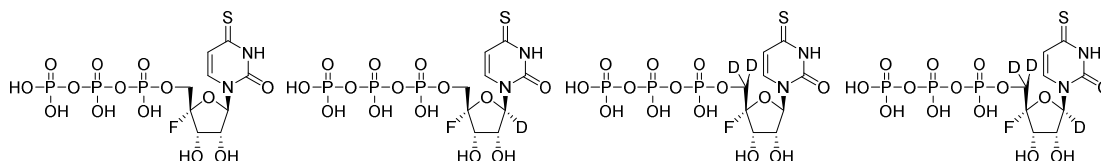
[00694] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a



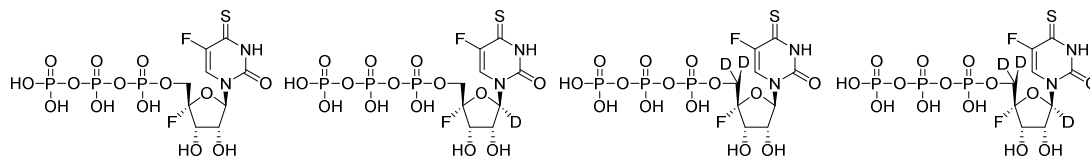
partir de:



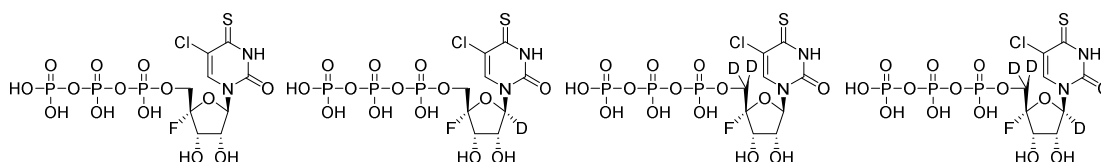
[00695] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



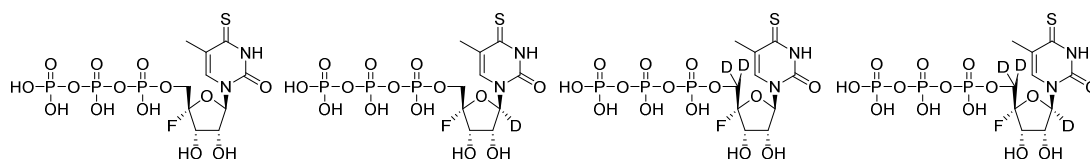
[00696] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



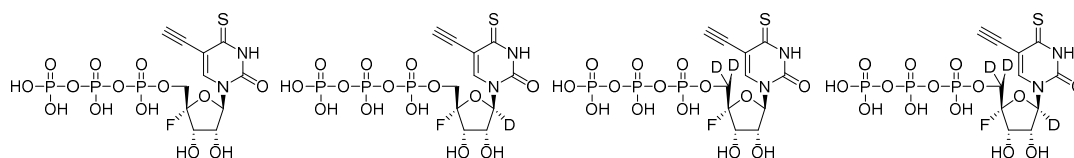
[00697] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



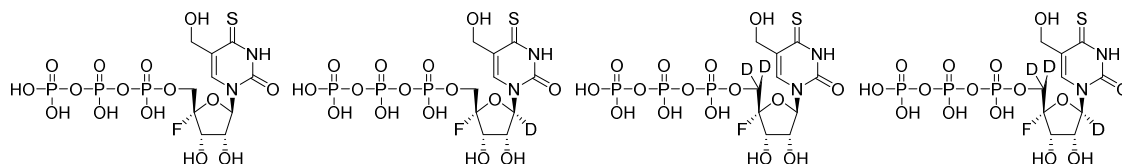
[00698] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



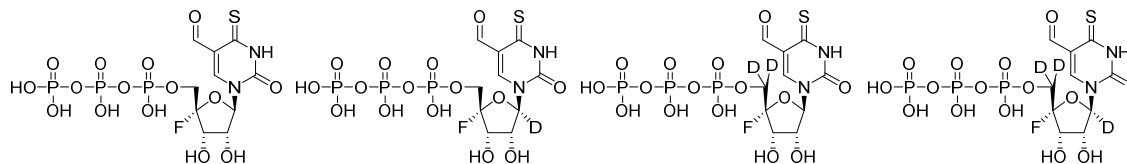
[00699] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00700] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



[00701] Em modalidades exemplificativas, o composto é selecionado a partir de:



## DOENÇAS INFECCIOSAS

[00702] Os compostos fornecidos no presente documento podem ser usados para tratar doenças infecciosas virais. Exemplos de infecções virais incluem, porém sem limitação, infecções causadas por vírus de RNA (incluindo vírus de RNA de fita negativa, vírus de RNA de fita positiva, vírus de RNA de fita dupla e retrovírus) ou vírus de DNA. Todas as cepas, tipos e subtipos de vírus de RNA e vírus de DNA são contemplados no presente documento.

[00703] Exemplos de vírus de RNA incluem, porém sem limitação, picornavírus, que incluem aftovírus (por exemplo, vírus da febre aftosa O, A, C, Ásia 1, SAT1, SAT2 e SAT3), cardiovírus (por exemplo, vírus da encefalomicardite e vírus da encefalomielite murina de Theiller), enterovírus (por exemplo, poliovírus 1, 2 e 3, enterovírus humanos A-D, enterovírus bovinos 1 e 2, coxsackievírus humano A1-A22 e A24, coxsackievírus humano B1-B5, ecovírus humanos 1-7, 9, 11-12, 24, 27, 29-33, enterovírus humanos 68-71, enterovírus suínos 8-10 e enterovírus símios 1-18), erbovírus (por exemplo, vírus da rinite equina), hepatovírus (por exemplo vírus humano da hepatite A e vírus símio da hepatite A), kobuvírus (por exemplo, kobuvírus bovino e vírus Aichi), parecovírus (por exemplo, parecovírus 1 humano e parecovírus 2 humano), rinovírus (por exemplo, rinovírus A, rinovírus B, rinovírus C, HRV<sub>16</sub>, HRV<sub>16</sub> (VR-11757), HRV<sub>14</sub> (VR-284) ou HRV<sub>1A</sub> (VR-1559), rinovírus humano 1-100 e rinovírus bovino 1-3) e teschovírus (por exemplo, teschovírus suíno).

[00704] Exemplos adicionais de vírus de RNA incluem calicivírus, que incluem norovírus (por exemplo, vírus Norwalk), sapovírus (por exemplo, vírus Sapporo), lagovírus (por exemplo, vírus da doença hemorrágica de coelho e síndrome da lebre marrom europeia) e vesivírus (por exemplo, vesicular exantema de vírus suíno e calicivírus felino). Outros vírus de RNA incluem astrovírus, que incluem mamastorvírus e avastrovírus. Os togavírus também são vírus de RNA. Os togavírus incluem alfavírus (por exemplo, vírus Chicungunha, vírus Sindbis, vírus Semliki Forest, vírus da encefalite equina ocidental, vírus Getah oriental, vírus Everglades, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Ross River, vírus Barmah Forest e vírus Aura) e vírus da rubéola.

[00705] Outros exemplos de vírus de RNA são os coronavírus, que incluem coronavírus respiratórios humanos, como SARS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63 e HCoV-OC43. Os coronavírus também incluem CoV semelhante a SARS de morcego, coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), coronavírus de peru, coronavírus de galinha, coronavírus felino e coronavírus canino. Vírus de RNA adicionais incluem arterivírus (por exemplo, arterivírus equino, vírus da síndrome respiratória e reprodutiva porcina, vírus que eleva a lactato desidrogenase de camundongos e vírus da febre hemorrágica símia). Outros vírus de RNA incluem os rbdovírus, que incluem lissavírus (por exemplo, raiva, vírus de morcego Lagos, vírus Mokola, vírus Duvenhage e lissavírus de morcego europeu), vesiculovírus (por exemplo, VSV-Indiana, VSV-New Jersey, VSV-Alagoas, Piry vírus, vírus Cocal, vírus Maraba, vírus Isfahan e vírus Chandipura) e efemerovírus (por exemplo, vírus da febre efêmera bovina, vírus Adelaide River e vírus Berrimah). Exemplos adicionais de vírus de RNA incluem os filovírus. Isso inclui os vírus Marburg e Ebola (por exemplo, EBOV-Z, EBOV-S, EBOV-IC e EBOV-R).

[00706] Os paramixovírus também são vírus de RNA. Exemplos desses

vírus são os rubulavírus (por exemplo, caxumba, vírus parainfluenza 5, vírus parainfluenza humano tipo 2, vírus Mapuera e rubulavírus suíno), avulavírus (por exemplo, vírus da doença de Newcastle), respovírus (por exemplo, vírus Sendai, parainfluenza humana vírus tipo 1 e tipo 3, vírus da parainfluenza bovina tipo 3), henipavírus (por exemplo, vírus Hendra e vírus Nipah), morbilovírus (por exemplo, sarampo, morvillivírus cetáceo, vírus da cinomose canina, vírus peste dos pequenos ruminante, Phocine distemper virus e vírus da peste bovina), pneumovírus (por exemplo, vírus sincicial respiratório humano (RSV) A2, B1 e S2, vírus sincicial respiratório bovino e vírus da pneumonia de camundongos), metapneumovírus (por exemplo, metapneumovírus humano e metapneumovírus aviário). Paramixovírus adicionais incluem vírus Fer-de-Lance, paramixovírus Tupaia, vírus Menangle, vírus Tioman, vírus Beilong, vírus J, vírus Mossman, vírus Salem e vírus Nariva.

[00707] Os vírus de RNA adicionais incluem os ortomixovírus. Esses vírus incluem vírus influenza e cepas (por exemplo, influenza A, influenza A cepa A/Victoria/3/75, influenza A cepa A/Puerto Rico/8/34, influenza A H1N1 (incluindo, porém sem limitação, cepas A/WS/33, A/NWS/33 e A/California/04/2009), influenza B, influenza B cepa Lee e vírus influenza C) H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 e H10N7), bem como influenza aviária (por exemplo, cepas H5N1, H5N1 Duck/MN/1525/81, H5N2, H7N1, H7N7 e H9N2) thogotovírus e isavírus. Orthobunyavírus (por exemplo, vírus Akabane, encefalite Califórnia, vírus Cache Valley, vírus Snowshoe hare) nairovírus (por exemplo, vírus da ovelha Nairobi, Grupo do vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo e vírus Hughes), phlebovírus (por exemplo, Candiru, Punta Toro, febre do vale Rift, Sandfly Fever, Nápoles, Toscana, Sicilian e Chagres) e hantavírus (por exemplo, Hantaan, Dobrava, Seul, Puumala, Sin Nombre, Bayou, Canal Black Creek, Andes e Thottapalayam) também são vírus de RNA. Arenavírus, como vírus da coriomeningite linfocítica, vírus Lujo, vírus da febre de Lassa, vírus da febre hemorrágica

argentina, vírus da febre hemorrágica boliviana, vírus da febre hemorrágica venezuelana, SABV e WWAV também são vírus de RNA. O vírus da doença de Borna também é um vírus de RNA. O vírus da hepatite D (Delta) e a hepatite E também são vírus de RNA.

[00708] Os vírus de RNA adicionais incluem reovírus, rotavírus, birnavírus, crisovírus, cistovírus, hipovírus, partitivírus e totovírus. Orbivírus, como vírus da doença de cavalo africano, vírus da língua azul, vírus Changuinola, vírus Chenuda, vírus Chobar GorgeCorriparta, vírus da doença hemorrágica epizoótica, vírus da encefalose equina, vírus Eubenangee, vírus Ieri, vírus Great Island, vírus Lebombo, vírus Orungo, vírus Palyam, vírus peruano da doença do cavalo, vírus do rio St. Croix, vírus Umatilla, vírus Wad Medani, vírus Wallal, vírus Warrego e vírus Wongorr também são vírus de RNA. Os retrovírus incluem alfaretrovírus (por exemplo, vírus do sarcoma de Rous e vírus da leucemia aviária), betaretrovírus (por exemplo, vírus do tumor mamário de camundongo, vírus do macaco Mason-Pfizer e retrovírus de ovelha Jaagsiekte), gammaretrovírus (por exemplo, vírus da leucemia murina e vírus da leucemia felina, deltraretrovírus (por exemplo, vírus da leucemia de células T humanas (HTLV-1, HTLV-2), vírus da leucemia bovina, STLV-1 e STLV-2), epsilonretrivírus (por exemplo, vírus do sarcoma dérmico Walleye e vírus da hiperplasia epidérmica Walleye 1), vírus reticuloendoteliose (por exemplo, vírus sincicial de galinha, lentivírus (por exemplo, vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo 1, vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo 2, vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo 3, vírus da imunodeficiência símia, vírus da anemia infecciosa equina, vírus da imunodeficiência felina, vírus da artrite encefalite caprina e vírus Visna maedi) e espumavírus (por exemplo, vírus espumoso humano e vírus formador de sincícios felinos).

[00709] Exemplos de vírus de DNA incluem poliomavírus (por exemplo, vírus símio 40, agente símio 12, vírus BK, vírus JC, vírus polioma de Merkel Cell, vírus polioma bovino e papovavírus linfotrófico), papilomavírus

(por exemplo, papilomavírus humano, papilomavírus bovino, adenovírus (por exemplo, adenovírus A-F, adenovírus canino tipo I, adeovírus canino tipo 2), circovírus (por exemplo, circovírus suíno e vírus da doença do bico e pena (BFDV)), parvovírus (por exemplo, parvovírus canino), eritrovírus (por exemplo, adenovírus associados tipos 1-8), betaparvovírus, amdovírus, densovírus, iteravírus, brevidensovírus, pefudensovírus, vírus herpes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 (por exemplo, vírus herpes simplex 1, vírus herpes simplex 2, vírus varicela-zoster, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus herpes associado ao sarcoma de Kaposi, variante A do vírus herpes humano-6, variante B do vírus herpes humano-6 e vírus do herpes cercofitecina 1 (vírus B)), poxvírus (por exemplo, varíola, varíola bovina, varíola dos macacos, vaccinia, Uasin Gishu, varíola dos camelos, pseudovaríola bovina, varíola de pombo, varíola de cavalo, varíola de aves, varíola de peru e varíola de suínos) e hepadnavírus (por exemplo, hepatite B e vírus semelhantes à hepatite B). Os vírus quiméricos compreendendo porções de mais de um genoma viral também são contemplados no presente documento.

[00710] Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos para tratar ou prevenir uma infecção viral que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica divulgada neste documento a um sujeito em necessidade da mesma. Em certas modalidades exemplificativas, é fornecido um método para tratar ou prevenir uma infecção pelo vírus Zika, sendo que o método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica divulgada neste documento a um sujeito em necessidade da mesma.

[00711] Em certas modalidades, a infecção viral é ou é causada por um alfavírus, flavivírus ou coronavírus ortomyxoviridae ou paramyxoviridae, ou RSV, influenza, vírus Powassan ou filoviridae ou ebola.

[00712] Em certas modalidades, a infecção viral é, ou é causada por, um vírus selecionado a partir de coronavírus MERS, vírus da encefalite equina

oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Ross River, vírus Barmah Forest, vírus Powassan, vírus Zika e o vírus Chicungunha. Em certas modalidades exemplificativas, a infecção viral é, ou é causada por, um vírus Zika.

[00713] Em certas modalidades, o composto é administrado por inalação através dos pulmões.

[00714] Em algumas modalidades, o sujeito corre o risco de, exibir sintomas de ou ser diagnosticado com vírus influenza A, incluindo subtipo H1N1, H3N2, H7N9 ou H5N1, vírus influenza B, vírus influenza C, rotavírus A, rotavírus B, rotavírus C, rotavírus D, rotavírus E, coronavírus humano, coronavírus SARS, coronavírus MERS, tipos de adenovírus humanos (HAdV-1 a 55), papilomavírus humano (HPV) Tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, parvovírus B19, vírus do molusco contagioso, vírus JC (JCV), vírus BK, poliomavírus da célula Merkel, vírus coxsackie A, norovírus, vírus da rubéola, vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), vírus da dengue, vírus Zika, chicungunha, vírus da encefalite equina oriental (EEEV), vírus da encefalite equina ocidental (WEEV), vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV), vírus Ross River, vírus Barmah Forest, vírus da febre amarela, vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus sincicial respiratório, vírus da peste bovina, vírus da encefalite da Califórnia, hantavírus, vírus da raiva, vírus do ebola, vírus de Marburg, vírus herpes simplex-1 (HSV-1), vírus herpes simplex-2 (HSV-2), vírus varicela zoster (VZV), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), vírus herpes linfotrópico, roseolovírus ou herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, hepatite A, hepatite B, hepatite C, hepatite D, hepatite E ou vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-1), vírus formador de foco do baço de Friend (SFFV) ou vírus relacionado ao MuLV xenotrópico (XMRV). Em algumas modalidades, o sujeito corre o risco de, exibir sintomas de, ou ser diagnosticado com uma infecção pelo vírus Zika.

[00715] Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com vírus influenza A, incluindo subtipos H1N1, H3N2, H7N9, H5N1 (caminho baixo) e H5N1 (caminho alto) vírus influenza B, vírus influenza C, rotavírus A, rotavírus B, rotavírus C, rotavírus D, rotavírus E, coronavírus SARS, MERS-CoV, tipos de adenovírus humano (HAdV-1 a 55), papilomavírus humano (HPV) Tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, parvovírus B19, vírus do molusco contagioso, vírus JC (JCV), vírus BK, poliomavírus da célula Merkel, vírus coxsackie A, norovírus, vírus da rubéola, vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), vírus da febre amarela, vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza 1 e 3, vírus da peste bovina, chicungunha, vírus da encefalite equina oriental (EEEV), vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV), vírus da encefalite equina ocidental (WEEV), vírus da encefalite da Califórnia, vírus da encefalite japonesa, vírus da febre do Vale do Rift (RVFV), hantavírus, sorotipos do vírus da dengue 1, 2, 3 e 4, vírus Zika, vírus do Nilo Ocidental, vírus Tacaribe, Junin, vírus da raiva, vírus ebola, vírus de Marburg, adenovírus, vírus herpes simplex-1 (HSV-1), vírus herpes simplex-2 (HSV-2), vírus da varicela zoster (VZV), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), vírus linfotrópico do herpes, roseolovírus ou herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, hepatite A, hepatite B, hepatite C, hepatite D, hepatite e ou vírus de imunodeficiência humana (HIV). Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com uma infecção pelo vírus Zika.

[00716] Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com gastroenterite, doença respiratória aguda, síndrome respiratória aguda grave, síndrome da fadiga pós-viral, febres hemorrágicas virais, síndrome da imunodeficiência adquirida ou hepatite.

[00717] Em algumas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento ou prevenção de uma infecção por vírus, bactérias, fungos, protozoários e parasitas. Em algumas modalidades, a divulgação se refere a métodos para



tratar uma infecção viral que compreende administrar um composto neste documento a um sujeito que é diagnosticado, suspeito de, ou exibe sintomas de uma infecção viral.

[00718] Os vírus são agentes infecciosos que normalmente podem se replicar dentro das células vivas dos organismos. As partículas de vírus (vírions) geralmente consistem em ácidos nucleicos, um revestimento de proteína e, em alguns casos, um envelope de lipídios que envolve o revestimento de proteína. As formas dos vírus variam de formas helicoidais e icosaédricas simples a estruturas mais complexas. As subunidades de proteínas codificadas por vírus se automontam para formar um capsídeo, geralmente exigindo a presença do genoma do vírus. Vírus complexos podem codificar proteínas que auxiliam na construção de seu capsídeo. As proteínas associadas ao ácido nucleico são conhecidas como nucleoproteínas, e a associação das proteínas do capsídeo viral com o ácido nucleico viral é chamada de nucleocapsídeo.

[00719] Os vírus são transmitidos por uma variedade de métodos, incluindo contato direto ou com fluidos corporais, por exemplo, sangue, lágrimas, sêmen, fluido pré-ejaculatório, saliva, leite, secreções vaginais, lesões; contato com gotículas, contato fecal-oral, ou como resultado de uma mordida ou nascimento de um animal. Um vírus tem genes de DNA ou RNA e é denominado vírus DNA ou vírus RNA, respectivamente. Um genoma viral é de fita simples ou dupla. Alguns vírus contêm um genoma parcialmente de fita dupla e parcialmente de fita simples. Para vírus com RNA ou DNA de fita simples, as fitas são chamadas de sentido positivo (denominado fita positiva) ou sentido negativo (denominado fita negativa), dependendo se é complementar ao RNA mensageiro viral (mRNA). O RNA viral de sentido positivo é idêntico ao mRNA viral e, portanto, pode ser imediatamente traduzido pela célula hospedeira. O RNA viral de sentido negativo é complementar ao mRNA e, portanto, deve ser convertido em RNA de sentido

positivo por uma RNA polimerase antes da tradução. A nomenclatura do DNA é semelhante à nomenclatura do RNA, em que a fita codificadora do mRNA viral é complementar ao mesmo (negativa), e a fita não codificadora é uma cópia do mesmo (positiva).

[00720] Mudança antigênica, ou rearranjo, pode resultar em novas cepas. Os vírus sofrem alterações genéticas por vários mecanismos. Isso inclui um processo chamado deriva genética, em que bases individuais no DNA ou RNA sofrem mutação para outras bases. A mudança antigênica ocorre quando há uma grande mudança no genoma do vírus. Isso pode ser resultado de recombinação ou rearranjo. Os vírus de RNA frequentemente existem como quasispécies ou enxames de vírus da mesma espécie, mas com sequências de nucleosídeos do genoma ligeiramente diferentes.

[00721] O material genético dentro dos vírus e o método pelo qual o material é replicado variam entre os diferentes tipos de vírus. A replicação do genoma da maioria dos vírus de DNA ocorre no núcleo da célula. Se a célula tem o receptor apropriado em sua superfície, esses vírus entram na célula por fusão com a membrana celular ou por endocitose. A maioria dos vírus de DNA é inteiramente dependente do mecanismo de síntese de DNA e RNA do hospedeiro e do mecanismo de processamento de RNA. A replicação geralmente ocorre no citoplasma. Os vírus de RNA normalmente usam suas próprias enzimas de RNA replicase para criar cópias de seus genomas.

[00722] A classificação de vírus de Baltimore é baseada no mecanismo de produção de mRNA. Os vírus devem gerar mRNAs de seus genomas para produzir proteínas e se replicar, mas diferentes mecanismos são usados para conseguir isso. Os genomas virais podem ser de fita simples (ss) ou fita dupla (ds), RNA ou DNA, e podem ou não usar transcriptase reversa (RT). Além disso, os vírus ssRNA podem ser senso (positivo) ou anti-senso (negativo). Esta classificação coloca os vírus em sete grupos: I, vírus dsDNA (por exemplo, adenovírus, herpesvírus, poxvírus); II, vírus ssDNA DNA sentido(positivo)

(por exemplo, parvovírus); III, vírus dsRNA (por exemplo, reovírus); IV, vírus de (positivo)ssRNA RNA de sentido(positivo) (por exemplo, picornavírus, togavírus); V, vírus de (negativo)ssRNA RNA sentido(negativo) (por exemplo, ortomixovírus, Rhabdovírus); VI, vírus ssRNA-RT RNA senso(positivo) com DNA intermediário no ciclo de vida (por exemplo, retrovírus); e VII, vírus dsDNA-RT (por exemplo, hepadnavírus).

[00723] O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um lentivírus (um membro da família dos retrovírus) que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os lentivírus são transmitidos como vírus de RNA envelopado de fita simples, sentido positivo. Após a entrada da célula-alvo, o genoma do RNA viral é convertido em DNA de fita dupla por uma transcriptase reversa codificada por vírus. Esse DNA viral é então integrado ao DNA celular por uma integrase codificada por vírus, junto com os cofatores celulares do hospedeiro. Existem duas espécies de HIV. O HIV-1 às vezes é denominado LAV ou HTLV-III.

[00724] O HIV infecta principalmente as células vitais do sistema imunológico humano, como as células T auxiliares (células T CD4+), macrófagos e células dendríticas. A infecção pelo HIV leva a baixos níveis de células T CD4+. Quando o número de células T CD4+ diminui abaixo de um nível crítico, a imunidade mediada por células é perdida e o corpo se torna progressivamente mais suscetível a outras infecções virais ou bacterianas. Os indivíduos com HIV geralmente desenvolvem doenças malignas associadas à falha progressiva do sistema imunológico.

[00725] O envelope viral é composto por duas camadas de fosfolipídios retirados da membrana de uma célula humana quando uma partícula de vírus recém-formada brota da célula. Embutidas no envelope viral estão proteínas da célula hospedeira e uma proteína do HIV conhecida como Env. Env contém glicoproteínasgp120 e gp41. O genoma do RNA consiste em marcos estruturais (LTR, TAR, RRE, PE, SLIP, CRS e INS) e nove genes (gag, pol e env, tat, rev,

nef, vif, vpr, vpu e, às vezes, um décimo tev, que é uma fusão de tat env e rev) que codifica 19 proteínas. Três desses genes, gag, pol e env, contêm informações necessárias para produzir as proteínas estruturais de novas partículas de vírus. O diagnóstico de HIV-1 é tipicamente feito com anticorpos em um ELISA, Western blot ou ensaios de imunoafinidade ou por teste de ácido nucleico (por exemplo, RNA viral ou amplificação de DNA).

[00726] O HIV é tipicamente tratado com uma combinação de agente antiviral, por exemplo, dois inibidores da transcrição reversa análogo de nucleosídeo e um inibidor da transcrição reversa não análogo de nucleosídeo ou inibidor de protease. A combinação de três fármacos é comumente conhecida como coquetel triplo. Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de um sujeito diagnosticado com HIV através da administração de uma composição farmacêutica divulgada no presente documento em combinação com dois inibidores da transcrição reversa análogos de nucleosídeo e um inibidor da transcrição reversa não análogo de nucleosídeo ou inibidor de protease.

[00727] Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de um sujeito através da administração de um composto divulgado no presente documento, emtricitabina, tenofovir e efavirenz. Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de um sujeito através da administração de um composto divulgado no presente documento, emtricitabina, tenofovir e raltegravir. Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de um sujeito através da administração de um composto divulgado no presente documento, emtricitabina, tenofovir, ritonavir e darunavir. Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de um sujeito através da administração de um composto divulgado no presente documento, emtricitabina, tenofovir, ritonavir e atazanavir.

[00728] A lectina de banana (BanLec ou BanLec-1) é uma das proteínas predominantes na polpa de bananas maduras e tem especificidade de ligação

para manose e oligossacarídeos contendo manose. BanLec se liga à proteína gp120 do envelope do HIV-1. Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de infecções virais, como HIV, pela administração de um composto divulgado neste documento em combinação com uma lectina de banana.

[00729] Em alguns casos, os agentes terapêuticos podem suprimir o vírus por um longo período de tempo. Os medicamentos típicos são uma combinação de interferon alfa e ribavirina. Os indivíduos podem receber injeções de interferon alfa peguilado. Os genótipos 1 e 4 respondem menos ao tratamento à base de interferon do que os outros genótipos (2, 3, 5 e 6). Em certas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de um sujeito com HCV pela administração de um composto divulgado no presente documento a um sujeito que exhibe sintomas ou foi diagnosticado com HCV. Em certas modalidades, o composto é administrado em combinação com interferon alfa e outro agente antiviral, como ribavirina, e/ou um inibidor de protease, como telaprevir ou boceprevir. Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com genótipo 2, 3, 5 ou 6. Em outras modalidades, o sujeito é diagnosticado com genótipo 1 ou 4.

[00730] Em certas modalidades, o sujeito é diagnosticado com um vírus por detecção de ácido nucleico ou detecção de antígeno viral. O citomegalovírus (CMV) pertence à subfamília Betaherpesvirinae de Herpesviridae. Em seres humanos, é comumente conhecido como HCMV ou Herpesvírus Humano 5 (HHV-5). Os herpesvírus geralmente compartilham a capacidade característica de permanecer latentes no corpo por longos períodos. A infecção por HCMV pode ser fatal para pacientes imunocomprometidos. Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos para tratar um sujeito diagnosticado com citomegalovírus ou prevenção de uma infecção por citomegalovírus pela administração de um composto divulgado no presente documento. Em certas modalidades, o sujeito é imunocomprometido. Em

modalidades típicas, o sujeito é um receptor de transplante de órgão, em hemodiálise, com diagnóstico de câncer, recebendo uma fármaco imunossupressor e/ou com diagnóstico de infecção por HIV. Em certas modalidades, o sujeito pode ser diagnosticado com hepatite por citomegalovírus, a causa da insuficiência hepática fulminante, retinite por citomegalovírus (inflamação da retina, pode ser detectada por oftalmoscopia), colite por citomegalovírus (inflamação do intestino grosso), pneumonite por citomegalovírus, esofagite por citomegalovírus, mononucleose por citomegalovírus, polirradiculopatia, mielite transversa e encefalite subaguda. Em certas modalidades, um composto divulgado no presente documento é administrado em combinação com um agente antiviral, como valganciclovir ou ganciclovir. Em certas modalidades, o sujeito passa por monitoramento sorológico regular.

[00731] As infecções por HCMV de uma mulher grávida podem causar anomalias congênitas. A infecção congênita por HCMV ocorre quando a mãe sofre uma infecção primária (ou reativação) durante a gravidez. Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos para tratar uma paciente grávida diagnosticada com citomegalovírus ou prevenção de uma infecção por citomegalovírus em uma pessoa em risco de, tentando se tornar, ou atualmente grávida pela administração do composto divulgado neste documento.

[00732] Os indivíduos infectados com CMV geralmente desenvolvem anticorpos contra o vírus. Uma série de testes de laboratório que detectam esses anticorpos para CMV foram desenvolvidos. O vírus pode ser cultivado a partir de amostras obtidas de urina, esfregaços de garganta, lavagens brônquicas e amostras de tecido para detectar infecção ativa. Pode-se monitorar a carga viral de indivíduos infectados por CMV usando PCR. O teste de antigenemia pp65 do CMV é um ensaio baseado em imunoafinidade para identificar a proteína pp65 do citomegalovírus em leucócitos do sangue periférico. Deve-se suspeitar de CMV se um paciente apresentar sintomas de mononucleose infecciosa, mas

tiver resultados de teste negativos para mononucleose e vírus de Epstein-Barr, ou se mostrar sinais de hepatite, mas tiver resultados de teste negativos para hepatite A, B e C. Uma cultura de vírus pode ser realizada a qualquer momento em que o sujeito seja sintomático. Os testes de laboratório para anticorpos para CMV podem ser realizados para determinar se um indivíduo já teve uma infecção por CMV.

[00733] O ensaio de imunoabsorção enzimática (ou ELISA) é o teste sorológico mais comumente disponível para medir anticorpos para CMV. O resultado pode ser usado para determinar se há infecção aguda, infecção anterior ou anticorpo materno adquirido passivamente em uma criança. Outros testes incluem vários ensaios de fluorescência, hemaglutinação indireta (PCR) e aglutinação em látex. Uma técnica ELISA para IgM específico para CMV está disponível.

[00734] O vírus da hepatite B é um hepadnavírus. A partícula de vírus, (vírion) consiste em um envelope lipídico externo e um núcleo de nucleocapsídeo icosaédrico composto de proteína. O genoma do HBV é feito de DNA circular, mas o DNA não é totalmente de fita dupla. Uma das extremidades da fita está ligada à DNA polimerase viral. O vírus se replica por meio de uma forma intermediária de RNA por transcrição reversa. A replicação geralmente ocorre no fígado, onde causa inflamação (hepatite). O vírus se espalha para o sangue, no qual proteínas específicas do vírus e seus anticorpos correspondentes são encontrados em pessoas infectadas. Os exames de sangue para essas proteínas e anticorpos são usados para diagnosticar a infecção.

[00735] O vírus da hepatite B ganha entrada na célula por endocitose. Como o vírus se multiplica por meio do RNA produzido por uma enzima do hospedeiro, o DNA genômico viral deve ser transferido para o núcleo da célula por acompanhantes do hospedeiro. O DNA viral de fita parcialmente dupla é então feito de fita dupla e transformado em DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) que serve como um modelo para a transcrição de mRNAs

virais. O vírus é dividido em quatro sorotipos principais (adr, adw, ayr, ayw) com base em epítomos antigênicos apresentados em suas proteínas de envelope e em oito genótipos (AH) de acordo com a variação geral da sequência de nucleotídeos do genoma.

[00736] O antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) é normalmente usado para rastrear a presença dessa infecção. É o primeiro antígeno viral detectável a aparecer durante a infecção. No entanto, no início de uma infecção, esse antígeno pode não estar presente e pode ser indetectável posteriormente na infecção, se estiver sendo eliminado pelo hospedeiro. O vírion infeccioso contém uma "partícula central" interna que envolve o genoma viral. A partícula central icosaédrica é feita de proteína central, alternativamente conhecida como antígeno central da hepatite B ou HBcAg. Os anticorpos IgM para o antígeno central da hepatite B (anti-HBc IgM) podem ser usados como um marcador sorológico. Hepatite B e o antígeno (HBeAg) podem aparecer. A presença de HBeAg no soro do hospedeiro está associada a altas taxas de replicação viral. Certas variantes do vírus da hepatite B não produzem o antígeno 'e'.

[00737] Se o hospedeiro for capaz de eliminar a infecção, normalmente o HBsAg se tornará indetectável e será seguido por anticorpos IgG para o antígeno de superfície da hepatite B e o antígeno central (anti-HBs e anti-HBc IgG). O tempo entre a remoção do HBsAg e o aparecimento de anti-HBs é denominado período de janela. Uma pessoa negativa para HBsAg, mas positiva para anti-HBs, eliminou uma infecção ou foi vacinada anteriormente. Indivíduos que permanecem positivos para HBsAg por pelo menos seis meses são considerados portadores de hepatite B. Os portadores do vírus podem ter hepatite B crônica, que seria refletida por níveis elevados de alanina aminotransferase sérica e inflamação do fígado, que pode ser identificada por biópsia. Os testes de ácido nucléico (PCR) foram desenvolvidos para detectar e medir a quantidade de DNA do HBV em amostras clínicas.

[00738] A infecção aguda pelo vírus da hepatite B está associada à



hepatite viral aguda. A hepatite viral aguda geralmente começa com sintomas de doença geral, perda de apetite, náuseas, vômitos, dores no corpo, febre baixa, urina escura e, em seguida, progride para o desenvolvimento de icterícia. A infecção crônica pelo vírus da hepatite B pode ser assintomática ou estar associada a uma inflamação crônica do fígado (hepatite crônica), possivelmente levando à cirrose. Ter infecção crônica por hepatite B aumenta a incidência de carcinoma hepatocelular (câncer de fígado).

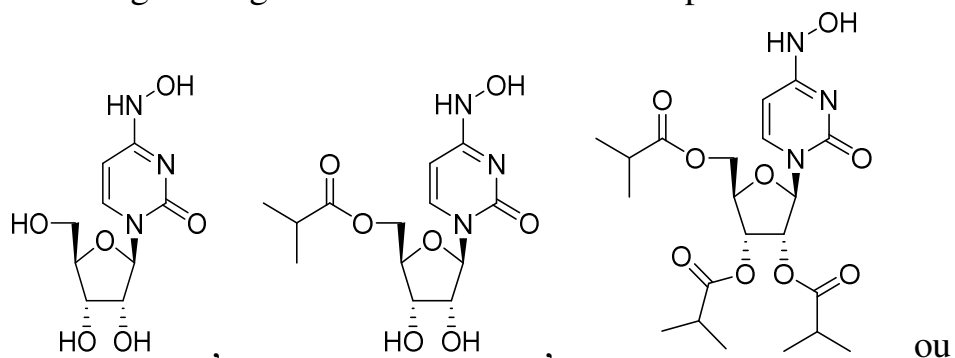
[00739] Durante a infecção pelo HBV, a resposta imunológica do hospedeiro causa dano hepatocelular e eliminação viral. A resposta imunológica adaptativa, particularmente os linfócitos T citotóxicos específicos para vírus (CTLs), contribui para a maioria das lesões hepáticas associadas à infecção por HBV. Ao exterminar as células infectadas e ao produzir citocinas antivirais capazes de eliminar o HBV dos hepatócitos viáveis, os CTLs eliminam o vírus. Embora a lesão hepática seja iniciada e mediada pelos CTLs, as células inflamatórias não específicas do antígeno podem piorar a imunopatologia induzida por CTL, e as plaquetas ativadas no local da infecção podem facilitar o acúmulo de CTLs no fígado.

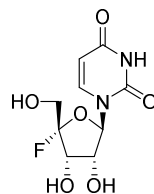
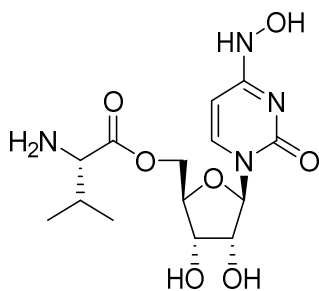
[00740] Os agentes terapêuticos podem impedir a replicação do vírus, minimizando assim os danos ao fígado. Em certas modalidades, a divulgação se refere a métodos para tratar um sujeito diagnosticado com HBV pela administração de um composto divulgado no presente documento. Em certas modalidades, o sujeito é imunocomprometido. Em certas modalidades, o composto é administrado em combinação com outro agente antiviral, como lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina e entecavir, e/ou moduladores do sistema imunológico interferon alfa-2a e interferon alfa-2a peguilado (Pegasys). Em certas modalidades, a divulgação se refere à prevenção de uma infecção por HBV em um sujeito imunocomprometido em risco de infecção pela administração de uma composição farmacêutica divulgada no presente documento e, opcionalmente, um ou mais agentes antivirais. Em certas

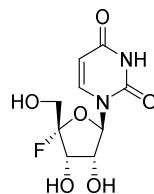
modalidades, o sujeito corre o risco de uma infecção porque o parceiro sexual do sujeito é diagnosticado com HBV.

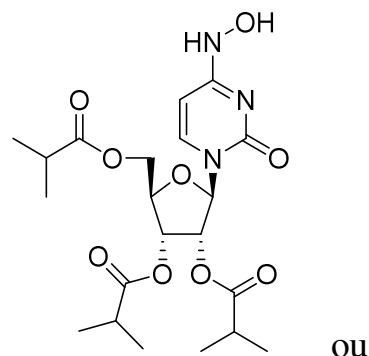
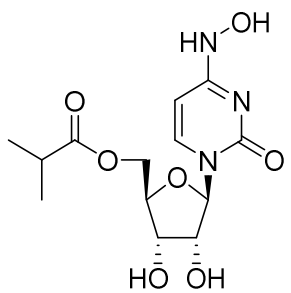
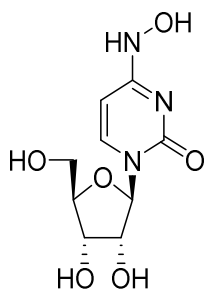
[00741] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas no presente documento são administradas em combinação com um segundo agente antiviral, como ABT-450, ABT-267, ABT-333, ABT-493, ABT-530, abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, amplígeno, arbidol, atazanavir, atripla, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, fomivirsen, fosamprevanis, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferon tipo III, interferon tipo II, interferon tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarila, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir ou zidovudina e combinações dos mesmos.

[00742] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento podem ser coformuladas e administradas em combinação com um segundo agente antiviral selecionado a partir de:

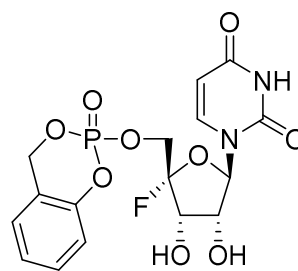
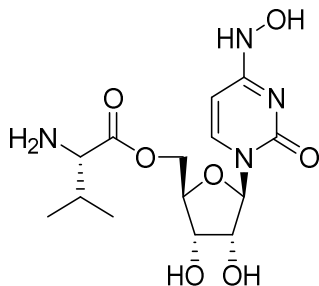


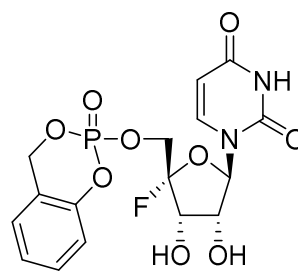


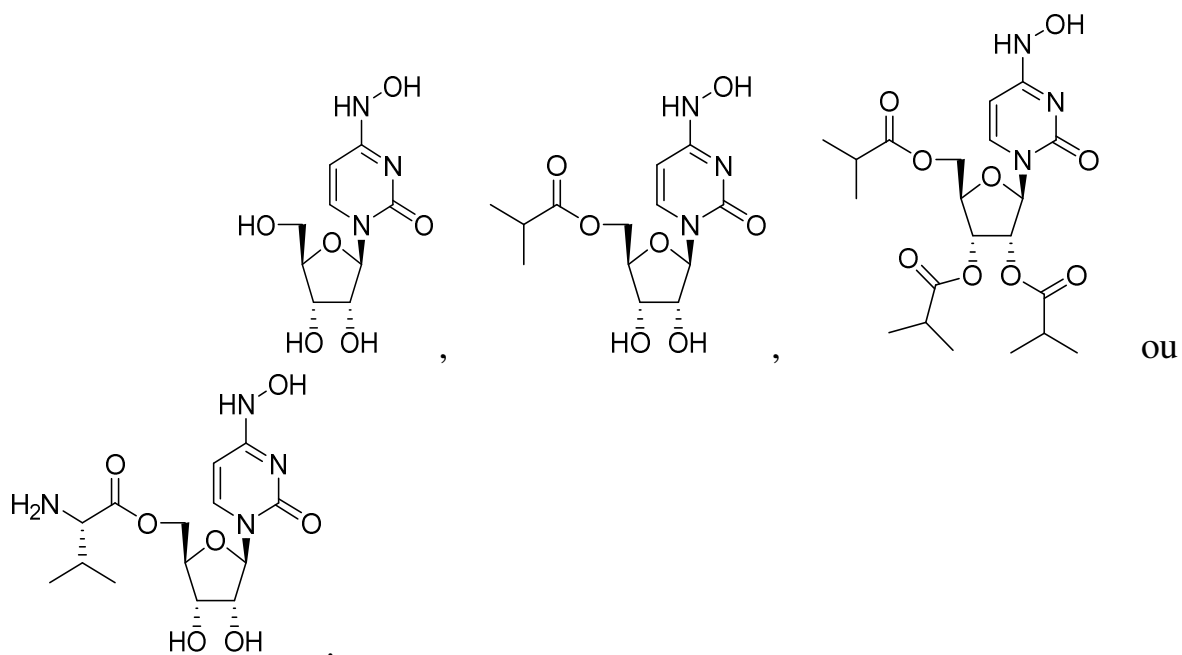
[00743] Em certas modalidades,  pode ser coformulado e administrado em combinação com um segundo agente antiviral selecionado a partir de:



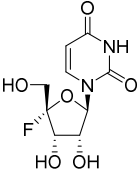
ou

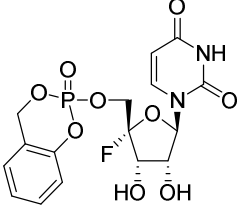


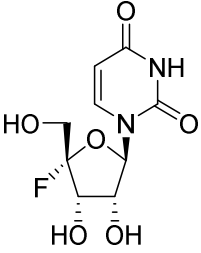
[00744] Em certas modalidades,  pode ser coformulado e administrado em combinação com um segundo agente antiviral selecionado a partir de:

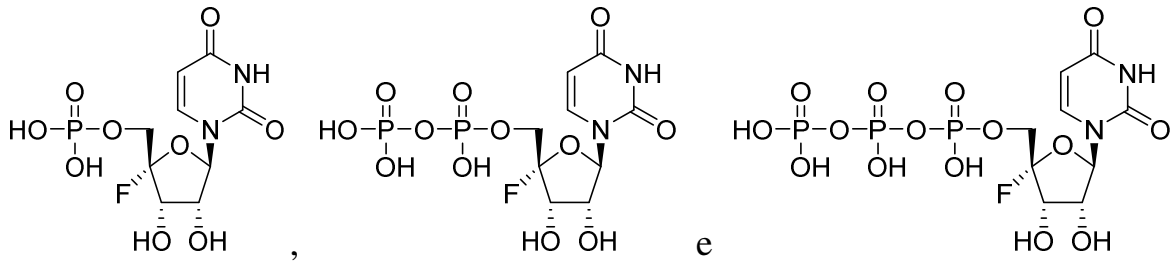


[00745] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento podem ser coformuladas e administradas em combinação com um segundo agente antiviral selecionado a partir do documento WO 2016/106050 ou do documento WO 2017/156380.

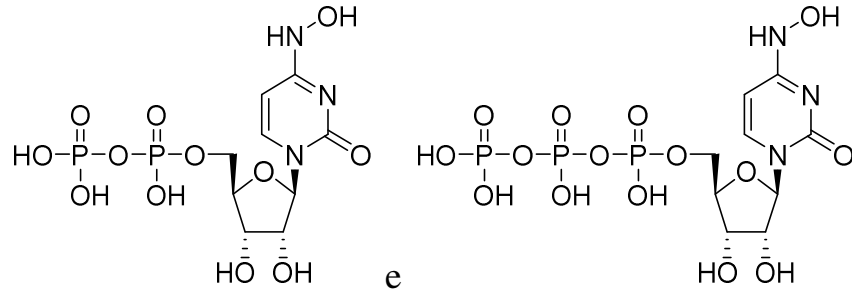
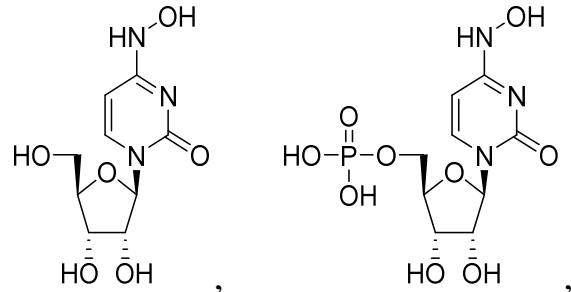
[00746] Em certas modalidades,  pode ser coformulado e administrado em combinação com um segundo agente antiviral selecionado a partir do documento WO 2016/106050 ou do documento WO 2017/156380.

[00747] Em certas modalidades,  pode ser coformulado e administrado em combinação com um segundo agente antiviral selecionado a partir do documento WO 2016/106050 ou do documento WO 2017/156380.

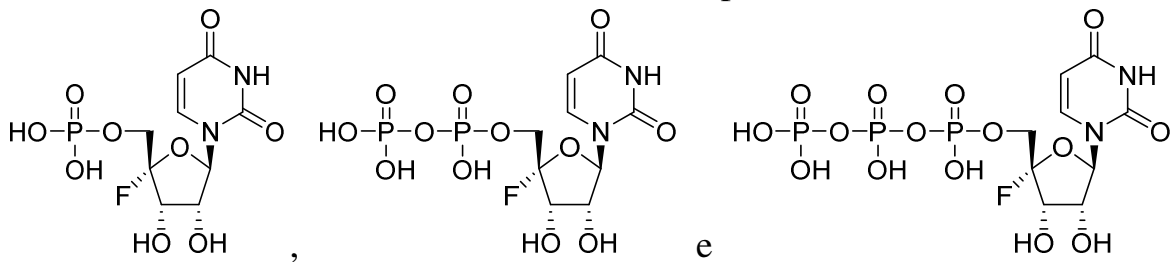
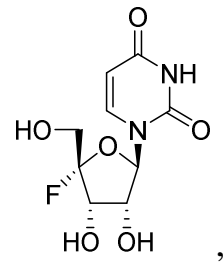
[00748] Em modalidades exemplificadas, ,



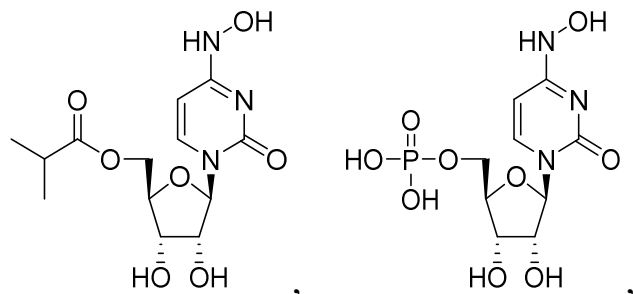
podem ser combinados com

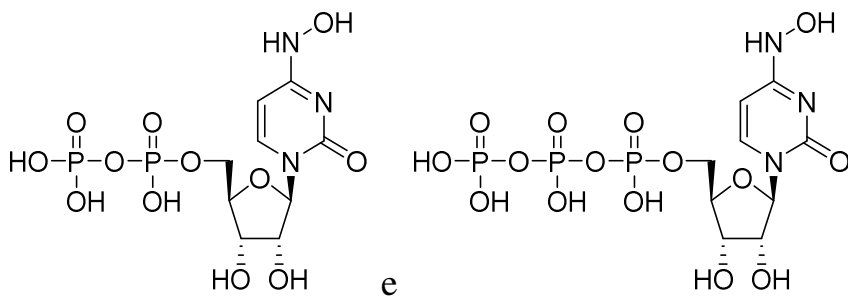


[00749] Em modalidades exemplificadas,

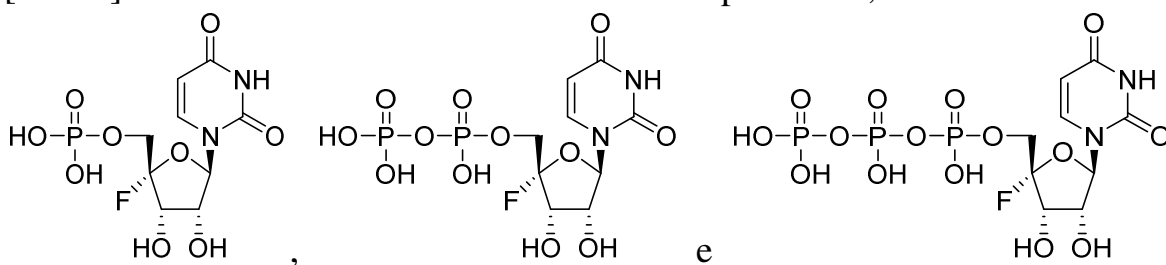


podem ser combinados com

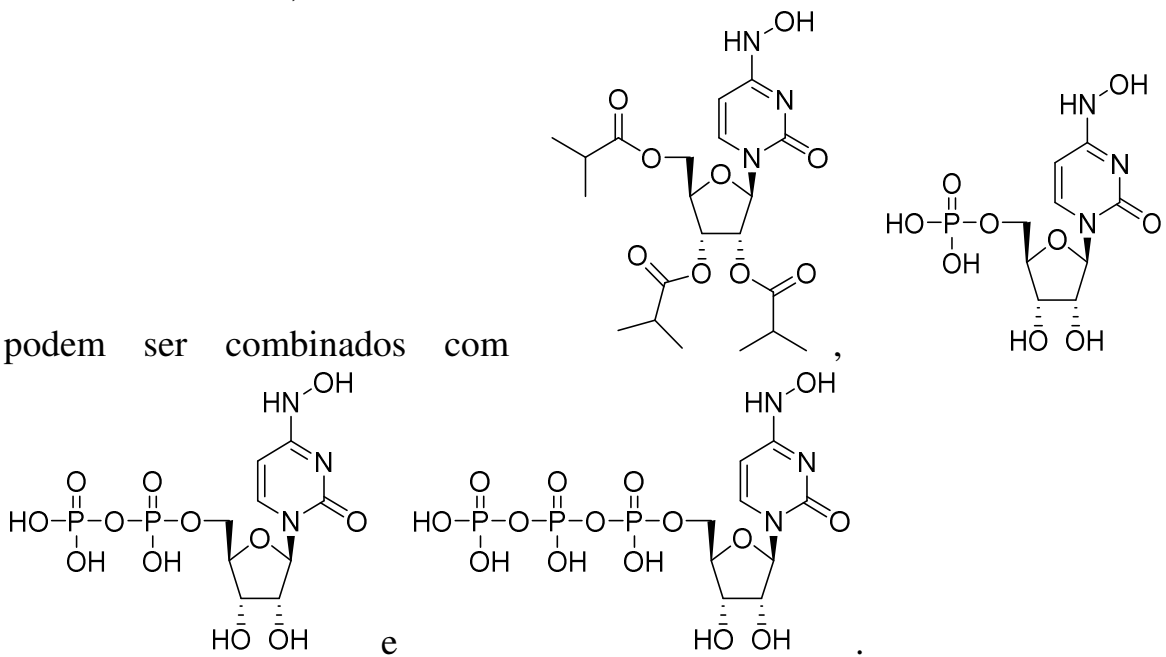




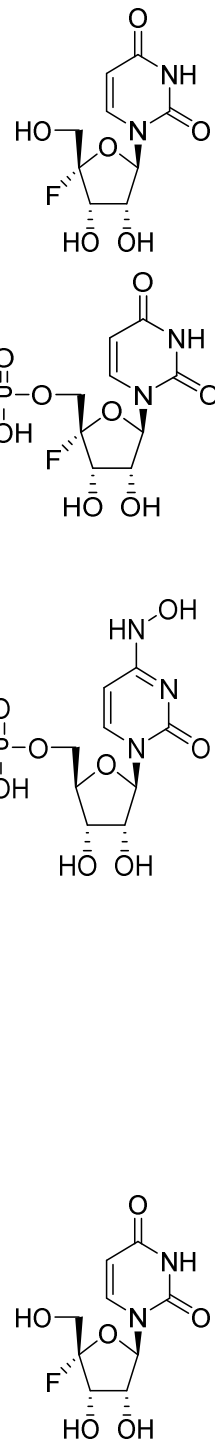
[00750] Em modalidades exemplificadas,

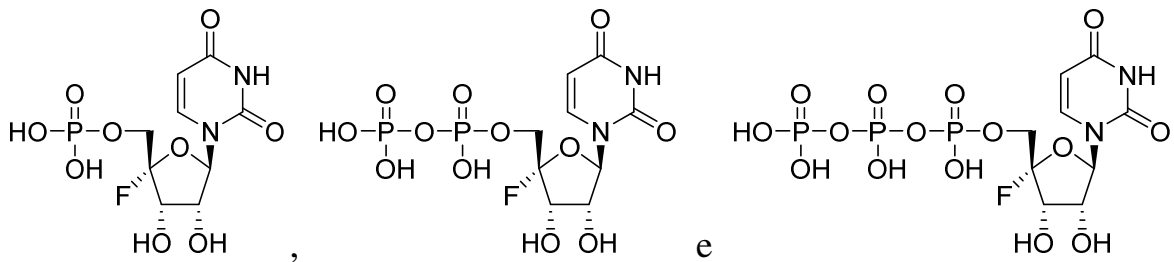


podem ser combinados com

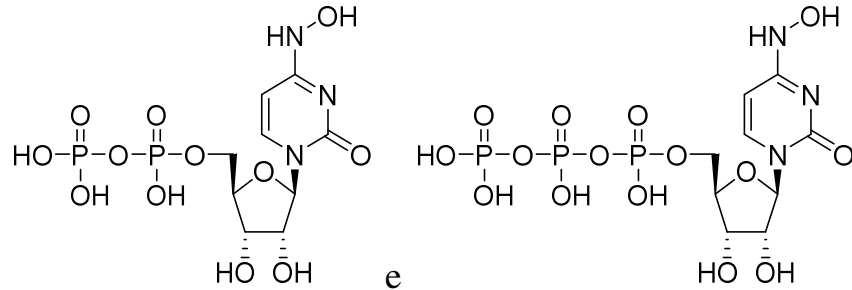
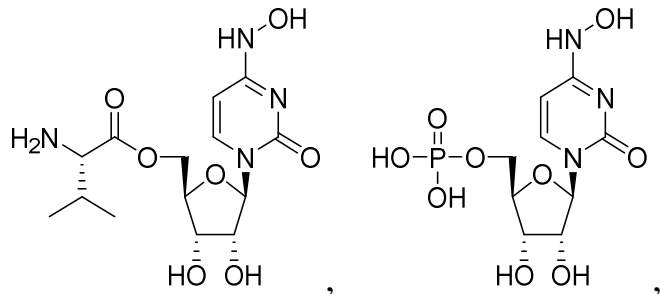


[00751] Em modalidades exemplificadas,

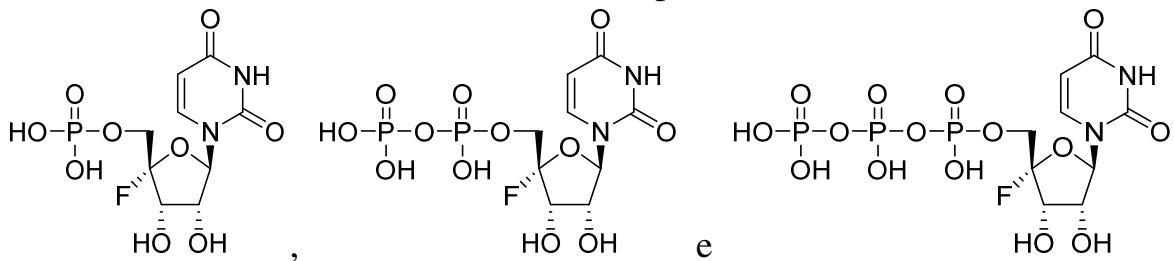
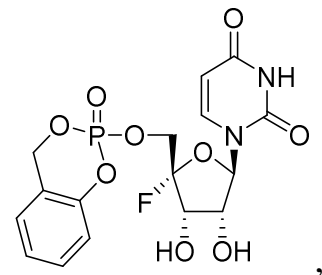




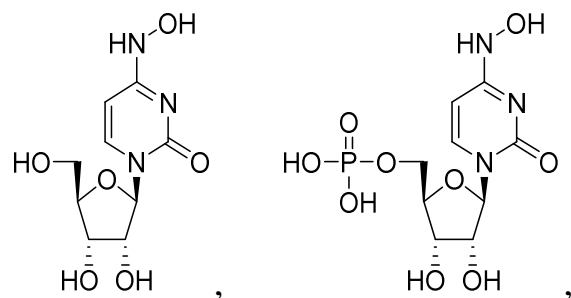
podem ser combinados com

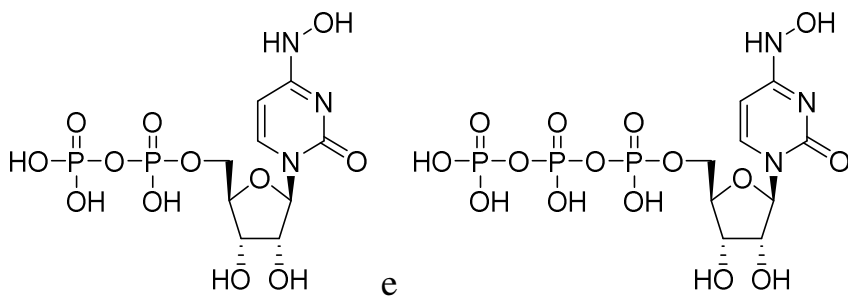


[00752] Em modalidades exemplificadas,

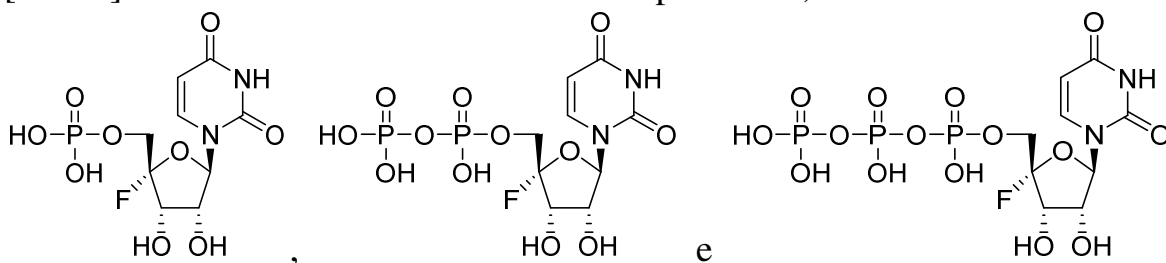


podem ser combinados com

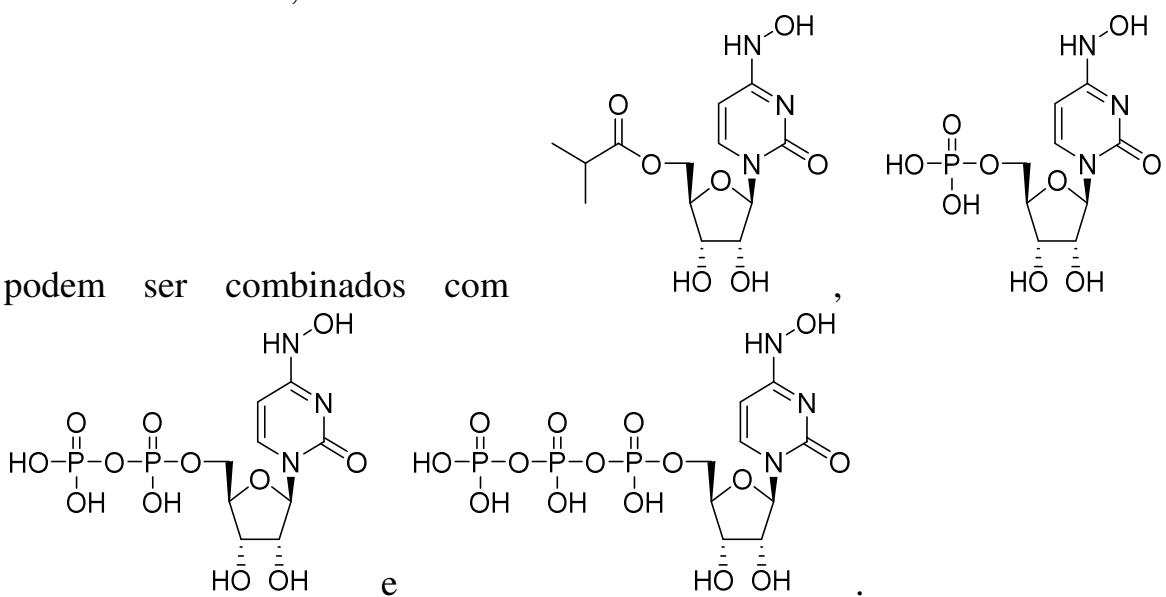




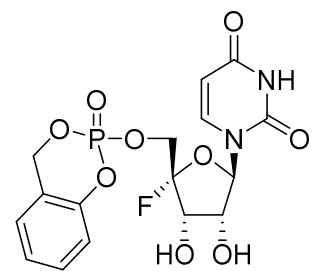
[00753] Em modalidades exemplificadas,



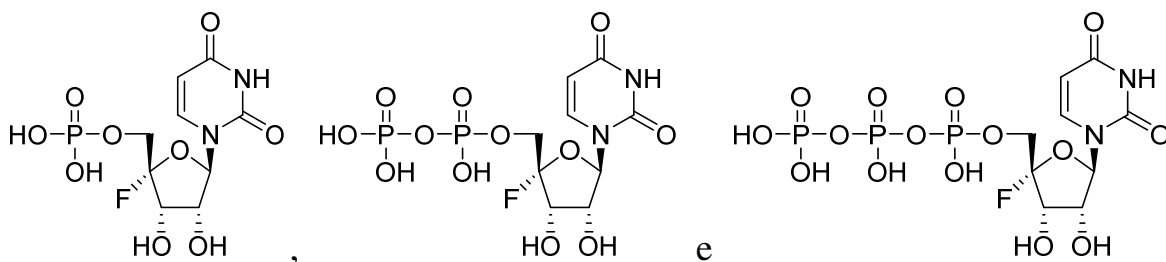
podem ser combinados com



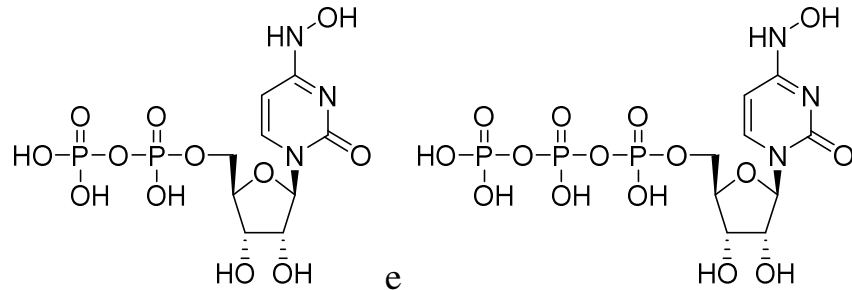
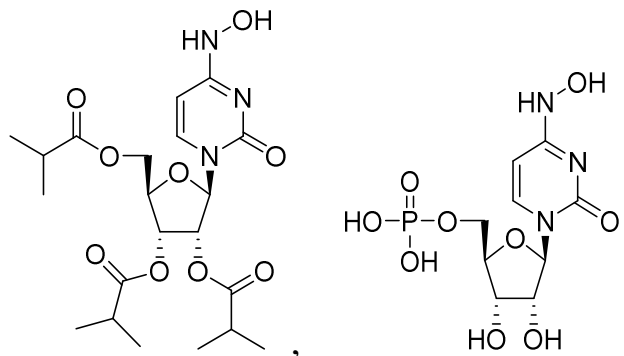
[00754] Em modalidades exemplificadas,



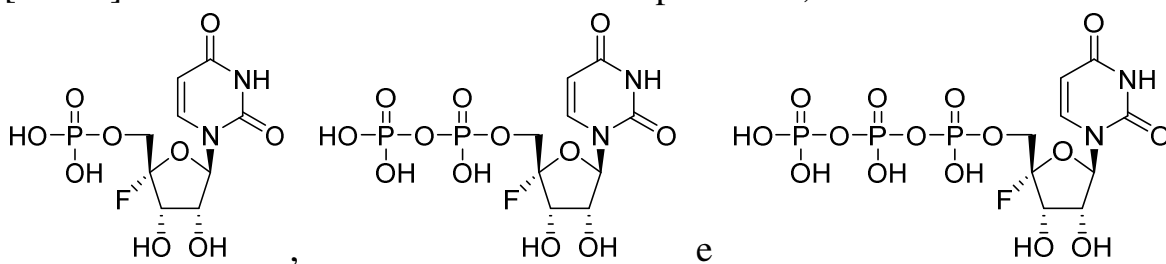
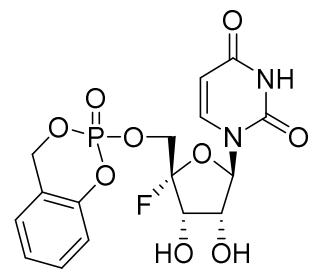




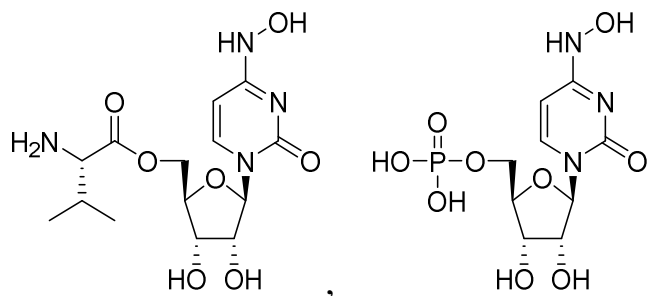
podem ser combinados com

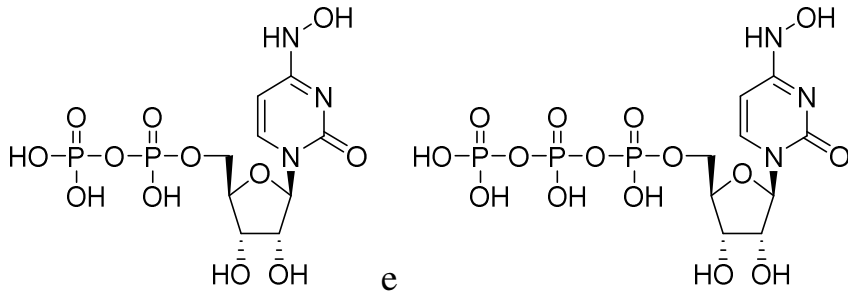


[00755] Em modalidades exemplificadas,

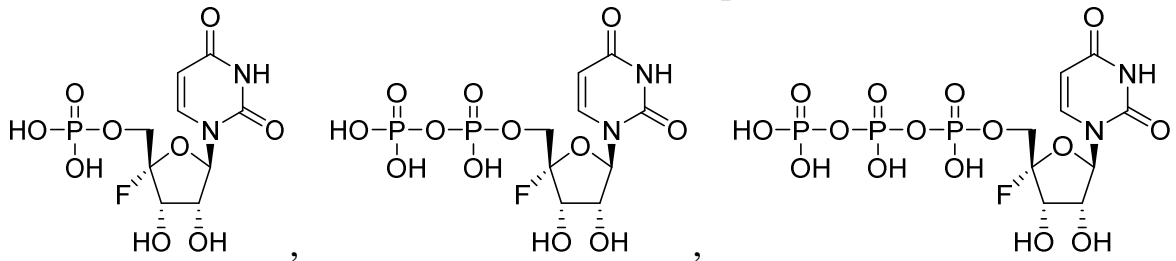


podem ser combinados com

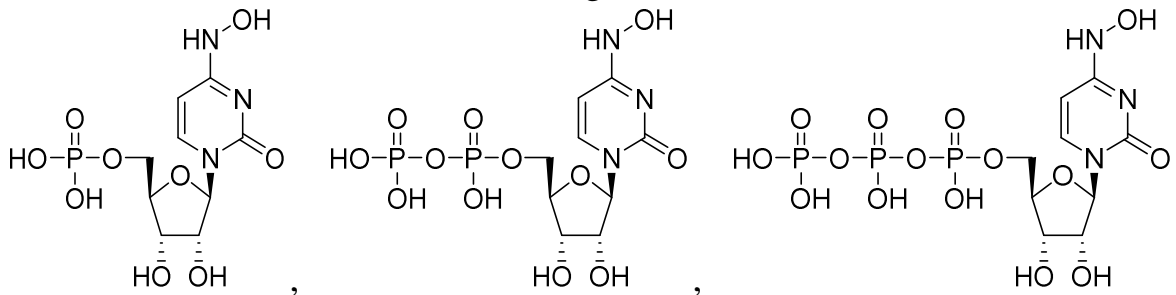




[00756] Em modalidades exemplificadas,

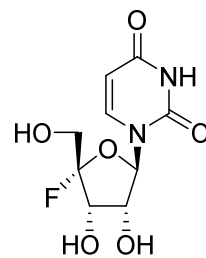


ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo com



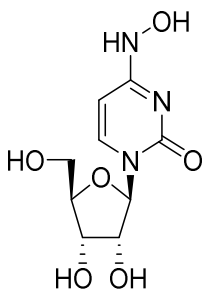
ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo podem ser encontrados em combinação em células, tecidos e/ou órgãos hospedeiros que estão e não estão infectados com um vírus.

[00757] Em modalidades exemplificadas,

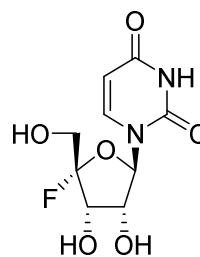


ou um sal

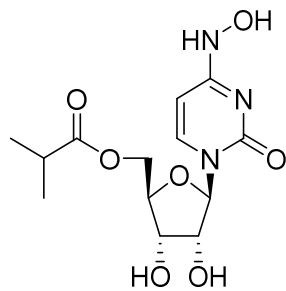
farmacêutico ou fisiológico do mesmo pode ser encontrado em combinação



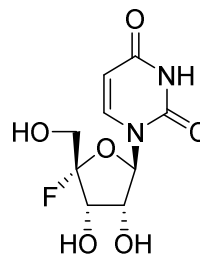
com O[C@H]1O[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo no plasma do hospedeiro ou sangue total.



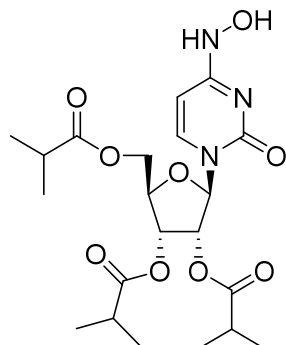
[00758] Em modalidades exemplificadas, O[C@H]1O[C@@H](F)[C@H](O)[C@H]1O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo pode ser encontrado em combinação



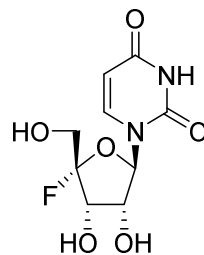
com O[C@H]1O[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo no plasma do hospedeiro ou sangue total.



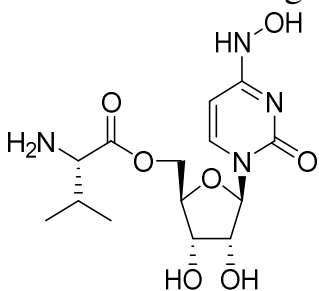
[00759] Em modalidades exemplificadas, O[C@H]1O[C@@H](F)[C@H](O)[C@H]1O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo pode ser encontrado em combinação



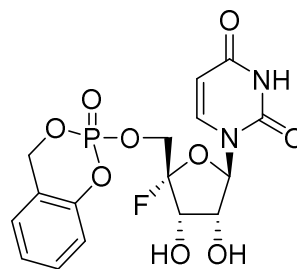
com O[C@H]1O[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo no plasma do hospedeiro ou sangue total.



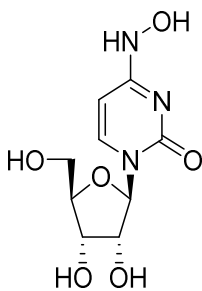
[00760] Em modalidades exemplificadas, ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo pode ser encontrado em combinação



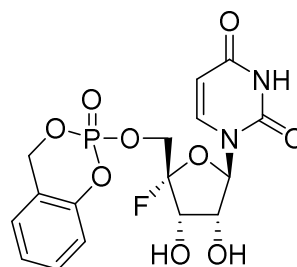
com ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo no plasma do hospedeiro ou sangue total.



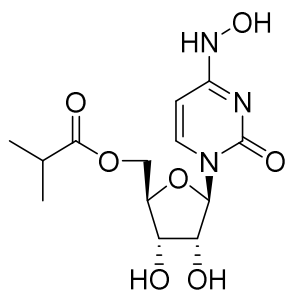
[00761] Em modalidades exemplificadas, ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo pode ser encontrado em combinação



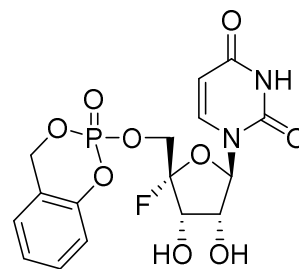
com ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo no plasma do hospedeiro ou sangue total.



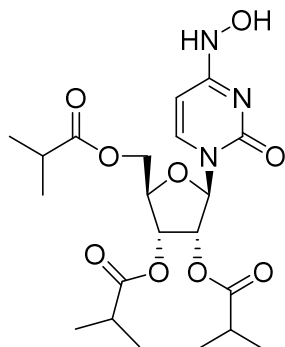
[00762] Em modalidades exemplificadas, ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo pode ser encontrado em combinação



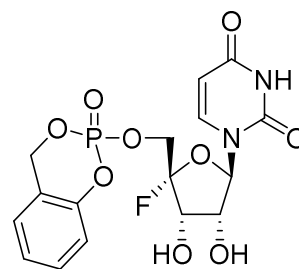
com CC(C)C(=O)O[C@H]1O[C@@H](N2C=CC(=O)N2C(=O)O)[C@H](O)[C@H]1O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo no plasma do hospedeiro ou sangue total.



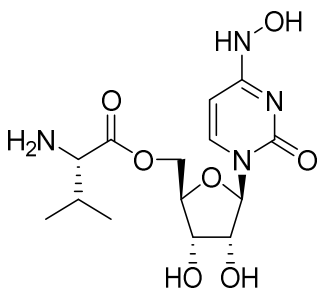
[00763] Em modalidades exemplificadas, CC1=CC=C(C=C1)OP(=O)(O)O[C@H]2O[C@@H](N3C=CC(=O)N3C(=O)O)[C@H](F)[C@H]2O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo pode ser encontrado em combinação



com CC(C)C(=O)O[C@H]1O[C@@H](N2C=CC(=O)N2C(=O)O)[C@H](O)[C@H]1OC(=O)C(C)C ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo no plasma do hospedeiro ou sangue total.



[00764] Em modalidades exemplificadas, CC1=CC=C(C=C1)OP(=O)(O)O[C@H]2O[C@@H](N3C=CC(=O)N3C(=O)O)[C@H](F)[C@H]2O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo pode ser encontrado em combinação



com CC(C)C(=O)N[C@H]1O[C@@H](N2C=CC(=O)N2C(=O)O)[C@H](O)[C@H]1O ou um sal farmacêutico ou fisiológico do mesmo no plasma do hospedeiro ou sangue total.

[00765] Em ainda outro aspecto, os pelo menos dois agentes antivirais

de ação direta compreendem uma combinação de fármacos selecionada a partir do grupo que consiste em: um composto desta invenção, com um ou mais dentre ABT-450 e/ou ABT-267, e/ou ABT- 333, e/ou ABT-493, e/ou ABT-530; um composto inovador desta invenção com um composto divulgado em qualquer um dos documentos US 2010/0144608; US 61/339.964; US 2011/0312973; WO 2009/039127; US 2010/0317568; 2012/151158; US 2012/0172290; WO 2012/092411; WO 2012/087833; WO 2012/083170; WO 2009/039135; US 2012/0115918; WO 2012/051361; WO 2012/009699; WO 2011/156337; US 2011/0207699; WO 2010/075376; US 7.9105.95; WO 2010/120935; WO 2010/111437; WO 2010/111436; US 2010/0168384 ou US 2004/0167123; um composto desta invenção com um ou mais dentre Simeprevir e/ou GSK805; um composto desta invenção com um ou mais dentre Asunaprevir, e/ou Daclastavir, e/ou BMS-325; um composto desta invenção com um ou mais dentre GS-9451 e/ou Ledipasvir e/ou Sofosbuvir e/ou GS-9669; um composto desta invenção com um ou mais dentre ACH-2684, e/ou ACH-3102, e/ou ACH-3422; um composto desta invenção com um ou mais dentre Boceprevir e/ou MK-8742; um composto desta invenção com um ou mais dentre Faldaprevir e/ou Deleobuvir; um composto desta invenção com PPI-668; um composto desta invenção com um ou mais dentre telaprevir e/ou VX-135; um composto desta invenção com um ou mais dentre Samatasvir e/ou IDX-437; um composto desta invenção com PSI-7977 e/ou PSI-938, um composto desta invenção com BMS-790052 e/ou BMS-650032; um composto desta invenção com GS-5885 e/ou GS-9451; um composto desta invenção com GS-5885, GS-9190 e/ou GS-9451; um composto desta invenção em combinação com BI-201335 e/ou BI-27127; um composto desta invenção em combinação com telaprevir e/ou VX-222; um composto desta invenção em combinação com PSI-7977 e/ou TMC-435; e um composto desta invenção em combinação com danoprevir e/ou R7128.

[00766] Em um aspecto da divulgação, uma "infecção" ou "infecção

bacteriana" se refere a uma infecção causada por acinetobacter spp, bacteroides spp, burkholderia spp, campylobacter spp, chlamydia spp, chlamydophila spp, clostridium spp, enterobacter spp, enterococcus spp, escherichia spp, fusobacterium spp, gardnerella spp, haemophilus spp, helicobacter spp, klebsiella spp, legionella spp, moraxella spp, morganella spp, mycoplasma spp, neisseria spp, peptococcus spp peptostreptococcus spp, proteus spp, pseudomonas spp, salmonella spp, serratia spp., staphylococcus spp, streptococcus spp, stenotrophomonas spp ou ureaplasma spp.

[00767] Em um aspecto da divulgação, uma "infecção" ou "infecção bacteriana" se refere a uma infecção causada por acinetobacter baumannii, acinetobacter haemolyticus, acinetobacter junii, acinetobacter johnsonii, acinetobacter Iwoffii, bacteroides bivius, bacteroides fragilis, burkholderia cepacia, campylobacter jejuni, chlamydia pneumoniae, chlamydia urealyticus, chlamydophila pneumoniae, clostridium difficile, enterobacter aerogenes, enterobacter cloacae, enterococcus faecalis, enterococcus faecium, escherichia coli, gardnerella vaginalis, haemophilus par influenzae, haemophilus influenzae, helicobacter pylori, klebsiella pneumoniae, legionella pneumophila, staphylococcus aureus resistente à meticilina, staphylococcus aureus suscetível à meticilina, moraxella catarrhalis, morganella morganii, mycoplasma pneumoniae, neisseria gonorrhoeae, streptococcus pneumoniae resistente à penicilina, streptococcus pneumoniae suscetível à penicilina, peptostreptococcus magnus, peptostreptococcus micros, peptostreptococcus anaerobius, peptostreptococcus asaccharolyticus, peptostreptococcus prevotii, peptostreptococcus tetradius, peptostreptococcus vaginalis, proteus mirabilis, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus resistente à quinolona, staphylococcus epidermidis resistente à quinolona, salmonella typhi, salmonella paratyphi, salmonella enteritidis, salmonella typhimurium, serratia marcescens, staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis, staphylococcus saprophyticus, streptococcus agalactiae, streptococcus pneumoniae,

streptococcus pyogenes, stenotrophomonas maltophilia, ureaplasma urealyticum, enterococcus faecium resistente à vancomicina, enterococcus faecalis resistente à vancomicina, staphylococcus aureus resistente à vancomicina, staphylococcus epidermis resistente à vancomicina, mycobacterium tuberculosis, clostridium perfringens, klebsiella oxytoca, neisseria meningitidis, proteus vulgaris ou staphylococcus negativo para coagulase (incluindo staphylococcus lugdunensis, staphylococcus capitis, staphylococcus hominis ou staphylococcus saprophytic).

[00768] Em um aspecto da divulgação, "infecção" ou "infecção bacteriana" se refere a aeróbios, anaeróbios obrigatórios, anaeróbios facultativos, bactérias gram-positivas, bactérias gram-negativas, bactérias gram-variáveis ou patógenos respiratórios atípicos.

[00769] Em algumas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de uma infecção bacteriana, como uma infecção ginecológica, uma infecção do trato respiratório (RTI), uma doença sexualmente transmissível ou uma infecção do trato urinário.

[00770] Em algumas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de uma infecção bacteriana, como uma infecção causada por bactérias resistentes a fármacos.

[00771] Em algumas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de uma infecção bacteriana, como pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia adquirida em hospital, infecções de pele e estrutura da pele, cervicite gonocócica, uretrite gonocócica, neutropenia febril, osteomielite, endocardite, infecções do trato urinário e infecções causadas por bactérias resistentes a medicamentos, como streptococcus pneumoniae resistente à penicilina, staphylococcus aureus resistente à meticilina, staphylococcus epidermidis resistente à meticilina e enterococos resistentes à vancomicina, sífilis, pneumonia associada à ventilação, infecções intra-abdominais, gonorrhoeae, meningite ou tuberculose.



[00772] Em algumas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de infecções fúngicas, como infecções causadas por tinea versicolor, microsporum, trichophyton, epidermophyton, candidíase, criptococose ou aspergilose.

[00773] Em algumas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento de uma infecção causada por protozoários incluindo, porém sem limitação, malária, amebíase, giardíase, toxoplasmose, criptosporidiose, tricomoníase, leishmaniose, doença do sono ou disenteria.

[00774] Certos compostos divulgados neste documento são úteis para prevenir ou tratar uma infecção de um parasita da malária em um sujeito e/ou para prevenir, tratar e/ou aliviar complicações e/ou sintomas associados aos mesmos e podem então ser usados na preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de tal doença. A malária pode ser causada por *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*.

[00775] Em uma modalidade, o composto é administrado após o sujeito ter sido exposto ao parasita da malária. Em outra modalidade, um composto divulgado neste documento é administrado antes de o sujeito viajar para um país onde a malária é endêmica.

[00776] Os compostos ou as composições farmacêuticas acima mencionadas também podem ser usados em combinação com uma ou mais outras substâncias terapêuticamente úteis selecionadas do grupo que compreende antimaláricos como quinolinas (por exemplo, quinina, cloroquina, amodiaquina, mefloquina, primaquina, tafenoquina); antimaláricos peróxidos (por exemplo, artemisinina, arteméter, artesunato); antimaláricos de pirimetamina-sulfadoxina (por exemplo, Fansidar); hidroxinaftoquinonas (por exemplo, atovaquona); antimaláricos do tipo acrolina (por exemplo, pironaridina); e agentes antiprotozoários, tais como etilstibamina, hidroxistilbamidina, pentamidina, estilbamidina, quinapiramina, puromicina, propamidina, nifurtimox, melarsoprol, nimorazol, nifuroxima, aminitrozol e

semelhantes.

[00777] Em uma modalidade, os compostos divulgados neste documento podem ser usados em combinação com um fármaco adicional selecionado do grupo que consiste em cloroquina, artemesina, qinghaosu, 8-aminoquinolina, amodiaquina, arteéter, arteméter, artemisinina, artesunato, ácido artesúnicico, ácido artelínico, atovoquona, azitromicina, biguanida, fosfato de cloroquina, cloroproguanila, cicloguanila, dapsona, halofantrina desbutila, desipramina, doxiciclina, inibidores da redutase de dihidrofolato, dipiridamol, halofantrina, haloperidol, sulfato de hidroxicloroquina, imipramina, mefloquina, penfluridol, inibidores de fosfolipídeos, primaquina, proguanil, pirimetamina, pironaridina, quinina, quinidina, quinacrineartemisinina, sulfonamidas, sulfonas, sulfadoxina, sulfaleno, tafenoquina, tetraciclina, tetrandina, triazina, sais ou misturas dos mesmos.

### CÂNCER

[00778] Em uma modalidade típica, a divulgação se refere a um método para tratar câncer que compreende administrar a um paciente um composto divulgado no presente documento. Em algumas modalidades, a divulgação se refere a um composto divulgado neste documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de câncer.

[00779] Em algumas modalidades, a divulgação se refere a um composto divulgado neste documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, conforme definido neste documento para uso no tratamento de câncer de mama, colorretal, pulmão (incluindo câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer bronquioalveolar) e próstata.

[00780] Em algumas modalidades, a divulgação se refere a um composto divulgado neste documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, conforme definido neste documento para uso no tratamento de câncer do ducto biliar, ósseo, bexiga, cabeça e pescoço, renal, fígado, tecido

gastrointestinal, esôfago, ovário, endométrio, pâncreas, pele, testículos, tireoide, útero, colo do útero e vulva, e de leucemias (incluindo LLA e LMC), mieloma múltiplo e linfomas.

[00781] Em algumas modalidades, a divulgação se refere a um composto divulgado neste documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, conforme definido neste documento para uso no tratamento de câncer de pulmão, câncer de próstata, melanoma, câncer de ovário, câncer de mama, câncer endometrial, câncer renal, câncer gástrico, sarcomas, cânceres de cabeça e pescoço, tumores do sistema nervoso central e metástases dos mesmos, e também para o tratamento de glioblastomas.

[00782] Em algumas modalidades, os compostos divulgados no presente documento podem ser usados na clínica como um único agente por si só ou em combinação com outros agentes clinicamente relevantes. Esse composto também pode prevenir os potenciais mecanismos de resistência ao câncer que podem surgir devido a mutações em um conjunto de genes.

[00783] O tratamento anticâncer definido no presente documento pode ser aplicado como uma terapia única ou pode envolver, além do composto da divulgação, cirurgia convencional ou radioterapia ou quimioterapia. Essa quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumorais:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos e combinações dos mesmos, conforme usado em oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de nitrogênio, melfalano, clorambucila, bussulfano e nitrosoureas); antimetabolitos (por exemplo, antifolatos, tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil e gemcitabina, tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosídeo e hidroxiureia); antibióticos antitumorais (por exemplo antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina);

agentes antimetabólicos (por exemplo alcaloides de vinca como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina e taxoides como taxol e taxotere); e inibidores da topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas como etoposídeo e teniposídeo, amsacrina, topotecano e camptotecina); e inibidores de proteossoma (por exemplo bortezomib [Velcade®]); e o agente anegrilide [Agrylin®]; e o agente alfa-interferon;

(ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), reguladores negativos do receptor de estrogênio (por exemplo fulvestrant), antiandrogênios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato ciproterona), antagonistas de LHR ou agonistas de LHRH (por exemplo goserelina, leuprorrelina e busserelina), progestogênios (por exemplo acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores de 5 $\alpha$ -redutase, como finasterida;

(iii) agentes que inibem a invasão de células cancerosas (por exemplo, inibidores de metaloproteinase como marimastat e inibidores da função do receptor do ativador do plasminogênio da uroquinase);

(iv) inibidores da função do fator de crescimento, por exemplo, tais inibidores incluem anticorpos do fator de crescimento, anticorpos do receptor do fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastuzumabe [Herceptin™] e o anticorpo anti-erbB1 cetuximabe), inibidores da farnesil transferase, inibidores da tirosina quinase e inibidores de serina/treonina quinase, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores da família de tirosina quinase EGFR, tais como: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib), e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), por exemplo, inibidores da família de fator de crescimento derivado de plaquetas

e, por exemplo, inibidores da família de fator de crescimento de hepatócitos, por exemplo, inibidores ou fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e, por exemplo, inibidores de proteína quinase quinase ativada por mitogênio (MEK1/2) e, por exemplo, inibidores de proteína quinase B (PKB/Akt), por exemplo, inibidores da família de tirosina quinase Src e/ou família de tirosina quinase Abelson (AbI), tal como dasatinib (BMS-354825) e mesilato de imatinib (Gleevec™); e quaisquer agentes que modificam a sinalização STAT;

(v) agentes antiangiogênicos, tais como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular, (por exemplo, o anticorpo fator de crescimento de células endoteliais antivasculares bevacizumab [Avastin™]) e compostos que funcionam por outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores de função integrina  $\alpha v\beta 3$  e angiostatina);

(vi) agentes de danificação vascular, tais como Combretastatina A4;

(vii) terapias anti-senso, por exemplo aquelas que são direcionadas aos alvos listados acima, tais como um anti-senso anti-ras;

(viii) abordagens de terapia gênica, incluindo, por exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes, como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia de pró-fármaco enzimática direcionada por gene), abordagens como aquelas que usam enzima citosina desaminase, timidina quinase ou nitroredutase bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia, como terapia genética de resistência a múltiplos fármacos; e

(ix) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade de células tumorais do paciente, tais como transfecção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, abordagens para diminuir energia de células T, abordagens usando células imunológicas transfectadas, como células dendríticas transfectadas com

citocinas, abordagens usando linhagens de células tumorais transfectadas com citocinas e abordagens usando anticorpos anti-idiotípicos e abordagens usando os fármacos imunomoduladores talidomida e lenalidomida [Revlimid®].

[00784] Tal tratamento conjunto pode ser alcançado por meio da dosagem simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. Tais produtos de combinação empregam os compostos desta divulgação, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, dentro da faixa de dosagem descrita anteriormente e o outro agente farmacologicamente ativo dentro de sua faixa de dosagem aprovada.

### FORMULAÇÕES

[00785] As composições farmacêuticas divulgadas no presente documento podem estar na forma de sais farmacologicamente aceitáveis, como geralmente descrito abaixo. Alguns exemplos preferenciais, porém sem limitação, de ácidos orgânicos e/ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis adequados são ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético e ácido cítrico, bem como outros ácidos farmacologicamente aceitáveis conhecidos por si só (para os quais é feita referência às referências mencionadas abaixo).

[00786] Quando os compostos da divulgação contêm um grupo ácido, bem como um grupo básico, os compostos da divulgação também podem formar sais internos e tais compostos estão dentro do escopo da divulgação. Quando um composto da divulgação contém um heteroátomo doador de hidrogênio (por exemplo, NH), a divulgação também cobre sais e/ou isômeros formados pela transferência do átomo de hidrogênio para um grupo básico ou átomo dentro da molécula.

[00787] Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos incluem a adição de ácido e os seus sais básicos. Os sais de adição de ácido adequados são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem os sais acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato,

bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/di-hidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartarato, tosilato, trifluoroacetato e xinofato. Os sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e zinco. Também podem ser formados hemissais de ácidos e bases, por exemplo, sais de hemissulfato e hemicálcio. Para uma revisão sobre os sais adequados, consulte Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002), incorporado ao presente documento a título de referência.

[00788] Os compostos descritos no presente documento podem ser administrados na forma de pró-fármacos. Um pró-fármaco pode incluir um carreador ligado covalentemente que libera o fármaco original ativo quando administrado a um sujeito mamífero. Os pró-fármacos podem ser preparados através da modificação de grupos funcionais presentes nos compostos de tal forma que as modificações sejam clivadas, quer na manipulação de rotina ou *in vivo*, nos compostos originais. Os pró-fármacos incluem, por exemplo, compostos em que um grupo hidroxila está ligado a qualquer grupo que, quando administrado a um sujeito mamífero, cliva para formar um grupo hidroxila livre. Exemplos de pró-fármacos incluem, porém sem limitação, derivados de acetato, formato e benzoato de grupos funcionais de álcool nos compostos. Os métodos de estruturação de um composto como um pró-fármaco são conhecidos, por exemplo, em Testa e Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug

Metabolism, Wiley (2006). Os pró-fármacos típicos formam o metabólito ativo por transformação do pró-fármaco por enzimas hidrolíticas, a hidrólise de amida, lactamas, peptídeos, ésteres de ácido carboxílico, epóxidos ou a clivagem de ésteres de ácidos inorgânicos. Foi demonstrado que os pró-fármacos de éster são facilmente degradados no corpo para liberar o álcool correspondente. Consultar, por exemplo, Imai, Drug Metab Pharmacokinet. (2006) 21 (3): 173 a 185, intitulado “Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design”.

[00789] As composições farmacêuticas para uso na presente divulgação compreendem tipicamente uma quantidade eficaz de um composto e um carreador farmacêuticamente aceitável. As preparações podem ser preparadas de uma maneira conhecida por si só, que geralmente envolve a mistura de pelo menos um composto de acordo com a divulgação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis e, se desejado, em combinação com outros compostos farmacêuticos ativos, quando necessário sob condições assépticas. É feita referência às Pat. nº US 6.372.778, Patente nº US 6.369.086, Pat. nº US 6.369.087 e Pat. nº US 6.372.733 e as referências adicionais mencionadas acima, bem como aos manuais padrão, tais como a última edição de Remington's Pharmaceutical Sciences.

[00790] Geralmente, para uso farmacêutico, os compostos podem ser formulados como uma preparação farmacêutica compreendendo pelo menos um composto e pelo menos um carreador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais outros compostos farmacêuticamente ativos.

[00791] As preparações farmacêuticas da divulgação estão preferencialmente em uma forma de dosagem unitária e podem ser adequadamente embaladas, por exemplo, em uma caixa, vesícula, frasco, garrafa, sachê, ampola ou em qualquer outro suporte ou recipiente de dose única ou multidose adequado (que pode estar devidamente rotulado);



opcionalmente com um ou mais folhetos contendo informações do produto e/ou instruções de uso. Geralmente, tais dosagens unitárias irão conter entre 1 e 1.000 mg, e geralmente entre 5 e 500 mg, do pelo menos um composto da divulgação, por exemplo, cerca de 10, 25, 50, 100, 200, 300 ou 400 mg por dosagem unitária.

[00792] Os compostos podem ser administrados por uma variedade de vias incluindo as vias oral, ocular, retal, transdérmica, subcutânea, sublingual, intravenosa, intramuscular ou intranasal, dependendo principalmente da preparação específica utilizada. O composto será geralmente administrado em uma "quantidade eficaz", o que significa qualquer quantidade de um composto que, após administração adequada, é suficiente para atingir o efeito terapêutico ou profilático desejado no sujeito ao qual é administrado. Normalmente, dependendo da condição a ser prevenida ou tratada e a via de administração, tal quantidade eficaz será geralmente entre 0,01 a 1.000 mg por quilograma de peso corporal do paciente por dia, a cada dois dias, duas vezes por semana ou semanalmente, mais frequentemente entre 0,1 e 500 mg, tal como entre 1 e 250 mg, por exemplo cerca de 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 ou 250 mg, por quilograma de peso corporal do paciente por dia, a cada dois dias, duas vezes semanalmente ou semanalmente, que pode ser administrado como uma dose única diária, em dias alternados, duas vezes por semana ou semanalmente, ou dividido em uma ou mais doses diárias, em dias alternados, duas vezes por semana ou semanais. A quantidade (ou quantidades) a ser administrada, a via de administração e o regime de tratamento adicional podem ser determinados pelo médico assistente, dependendo de fatores como a idade, sexo e condição geral do paciente e a natureza e gravidade da doença/sintomas a serem tratados. É feita referência às Pat. n° US 6.372.778, Patente US n° US 6.369.086, Pat. n° US 6.369.087 e Pat. n° US 6.372.733 e as referências adicionais mencionadas acima, bem como aos manuais padrão, tais como a última edição de Remington's Pharmaceutical Sciences.

[00793] Para uma forma de administração oral, o composto pode ser misturado com aditivos adequados, tais como excipientes, estabilizantes ou diluentes inertes, e trazido por meio dos métodos habituais para as formas de administração adequadas, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Exemplos de veículos inertes adequados são goma-arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glicose ou amido, em particular, amido de milho. Nesse caso, a preparação pode ser realizada em granulado seco ou húmido. Excipientes ou solventes oleosos adequados são óleos vegetais ou animais, como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau. Os solventes adequados para soluções aquosas ou alcoólicas são água, etanol, soluções de açúcar ou misturas das mesmas. Polietilenoglicóis e polipropilenoglicóis também são úteis como auxiliares adicionais para outras formas de administração. Como comprimidos de liberação imediata, essas composições podem conter celulose microcristalina, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio e lactose e/ou outros excipientes, ligantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes conhecidos na técnica.

[00794] Quando administradas por aerossol nasal ou inalação, as composições podem ser preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes conhecidos na técnica. As formulações farmacêuticas adequadas para administração na forma de aerossóis ou aspersores são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões dos compostos da divulgação ou sais fisiologicamente toleráveis dos mesmos em um solvente farmacêuticamente aceitável, tal como etanol ou água, ou uma mistura de tais solventes. Se necessário, a formulação pode conter adicionalmente outros auxiliares farmacêuticos, como tensoativos,

emulsionantes e estabilizantes, bem como um propulsor.

[00795] Para administração subcutânea ou intravenosa, os compostos, se desejado com as substâncias usuais portanto tais como solubilizantes, emulsionantes ou outros auxiliares, são colocados em solução, suspensão ou emulsão. Os compostos também podem ser liofilizados e os liofilizados obtidos utilizados, por exemplo, para a produção de preparações para injeção ou infusão. Os solventes adequados são, por exemplo, água, solução salina fisiológica ou álcoois, por exemplo, etanol, propanol, glicerol, soluções de açúcar, tais como soluções de glicose ou manitol, ou misturas dos vários solventes mencionados. As soluções ou suspensões injetáveis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida, usando diluentes ou solventes adequados não tóxicos, parentericamente aceitáveis, tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer ou solução isotônica de cloreto de sódio, ou agentes dispersantes, ou umectantes e de suspensão adequados, tais como óleos fixos estéreis, brandos, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos, e ácidos graxos, incluindo ácido oleico.

[00796] Quando administrados por via retal na forma de supositórios, as formulações podem ser preparadas misturando os compostos de fórmula I com um excipiente não irritante adequado, como manteiga de cacau, ésteres de glicerídeo sintético ou polietilenoglicóis, que são sólidos em temperaturas comuns, mas se liquefazem e/ou se dissolvem na cavidade retal para liberar o fármaco.

[00797] Em certas modalidades, é contemplado que essas composições possam ser formulações de liberação prolongada. As formulações de liberação prolongada típicas utilizam um revestimento entérico. Normalmente, uma barreira é aplicada à medicação oral que controla o local no sistema digestivo onde ela é absorvida. Os revestimentos entéricos evitam a liberação do medicamento antes que ele atinja o intestino delgado. Os revestimentos entéricos podem conter polímeros de polissacarídeos, tais como maltodextrina,

xantano, escleroglucano dextrano, amido, alginatos, pululano, ácido hialorônico, quitina, quitosano e semelhantes; outros polímeros naturais, tais como proteínas (albumina, gelatina, etc.), poli-L-lisina; poli(ácido acrílico) de sódio; poli(hidroxiálquilmecrilatos) (por exemplo poli(hidroxiethylmetacrilato)); carboxipolimetileno (por exemplo Carbopol<sup>TM</sup>); carbômero; polivinilpirrolidona; gomas, tais como goma de guar, goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma de alfarroba, goma de tamarindo, goma de gelano, goma tragacanto, ágar, pectina, glúten e semelhantes; álcool polivinílico); álcool etileno vinílico; polietilenoglicol (PEG); e éteres de celulose, tais como hidroximetilcelulose (HMC), hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), metilcelulose (MC), etilcelulose (EC), carboxietilcelulose (CEC), etil-hidroxietilcelulose (EHEC), carboximetil-hidroxietilcelulose (CMHEC), hidroxipropilmetil-celulose (HPMC), hidroxipropiletilcelulose (HPEC) e carboximetilcelulose de sódio (Na-CMC); bem como copolímeros e/ou misturas (simples) de qualquer um dos polímeros anteriores. Alguns dos polímeros acima mencionados podem ainda ser reticulados por meio de técnicas padrão.

[00798] A escolha do polímero será determinada pela natureza do ingrediente ativo/fármaco que é empregado na composição da divulgação, bem como a taxa de liberação desejada. Em particular, será apreciado pelo especialista, por exemplo no caso de HPMC, que um peso molecular mais alto irá, em geral, fornecer uma taxa mais lenta de liberação do fármaco da composição. Além disso, no caso de HPMC, diferentes graus de substituição de grupos metoxila e grupos hidroxipropoxila darão origem a alterações na taxa de liberação do fármaco da composição. A este respeito, e como afirmado acima, pode ser desejável fornecer composições da divulgação na forma de revestimentos em que o carreador de polímero é fornecido por meio de uma mistura de dois ou mais polímeros de, por exemplo, diferentes pesos moleculares afim de produzir um determinado perfil de liberação necessário ou

desejado.

[00799] Microesferas de polilactídeo, poliglicolídeo e seus copolímeros poli(lactídeo-co-glicolídeo) podem ser usados para formar sistemas de liberação de proteína de liberação sustentada. As proteínas podem ser aprisionadas no depósito de microesferas de poli(lactídeo-co-glicolídeo) por uma série de métodos, incluindo a formação de uma emulsão de água em óleo com proteína à base de água e polímero à base de solvente orgânico (método de emulsão), formação de uma suspensão sólida em óleo com proteína sólida dispersa em uma solução de polímero à base de solvente (método de suspensão) ou por dissolução da proteína em uma solução de polímero à base de solvente (método de dissolução). Pode-se anexar poli(etilenoglicol) às proteínas (PEGuilação) para aumentar a meia-vida *in vivo* das proteínas terapêuticas circulantes e diminuir a chance de uma resposta imunológica.

[00800] As suspensões lipossomais (incluindo lipossomas direcionados a antígenos virais) também podem ser preparadas por métodos convencionais para produzir veículos farmacologicamente aceitáveis. Isto pode ser apropriado para a entrega de nucleosídeos livres, nucleosídeos de acila ou formas de pró-fármaco de éster de fosfato dos compostos de nucleosídeo de acordo com a presente invenção.

[00801] Deve-se observar que os nucleosídeos da presente invenção têm vários centros quirais e podem existir e ser isolados em formas opticamente ativas e racêmicas. Alguns compostos podem exibir polimorfismo. Deve ser entendido que a presente invenção abrange qualquer forma racêmica, opticamente ativa, diastereomérica, polimórfica ou estereoisomérica, ou misturas das mesmas, de um composto da invenção, que tem as propriedades úteis descritas no presente documento. É bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas (por exemplo, por resolução da forma racêmica por técnicas de recristalização, por síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos, por síntese quiral ou por separação cromatográfica

usando uma fase estacionária quiral).

[00802] Os carbonos do nucleosídeo são quirais, seus substituintes não hidrogênio (a base e os grupos CHOR, respectivamente) podem ser cis (no mesmo lado) ou trans (em lados opostos) em relação ao sistema de anéis de açúcar. Os quatro isômeros ópticos, portanto, são representados pelas seguintes configurações (ao orientar a porção química de açúcar em um plano horizontal de modo que o átomo de oxigênio esteja na parte traseira): cis (com ambos os grupos "em cima", que corresponde à configuração de  $\beta$  de ocorrência natural -D nucleosídeos), cis (com ambos os grupos "em baixo", que é uma configuração  $\beta$ -L de ocorrência não natural), trans (com o substituinte C2 "em cima" e o substituinte C4' "em baixo") e trans (com o substituinte C2 "em baixo" e o substituinte C4' "em cima"). Os "D-nucleosídeos" são nucleosídeos cis em uma configuração natural e os "L-nucleosídeos" são nucleosídeos cis na configuração não natural.

[00803] Da mesma forma, a maioria dos aminoácidos são quirais (designados como L ou D, em que o enantiômero L é a configuração de ocorrência natural) e podem existir como enantiômeros separados.

[00804] Exemplos de métodos para obter materiais opticamente ativos são conhecidos na técnica e incluem pelo menos o seguinte. i) separação física de cristais - uma técnica por meio da qual os cristais macroscópicos dos enantiômeros individuais são separados manualmente. Essa técnica pode ser usada se houver cristais dos enantiômeros separados, ou seja, o material é um conglomerado e os cristais são visualmente distintos; ii) cristalização simultânea - técnica por meio da qual os enantiômeros individuais são cristalizados separadamente de uma solução do racemato, possível apenas se este for um conglomerado no estado sólido; iii) resoluções enzimáticas - uma técnica por meio da qual a separação parcial ou completa de um racemato em virtude de taxas diferentes de reação para os enantiômeros com uma enzima; iv) síntese assimétrica enzimática - uma técnica sintética em que pelo menos

uma etapa da síntese usa uma reação enzimática para obter um precursor sintético enantiomericamente puro ou enriquecido do enantiômero desejado; v) síntese assimétrica química - uma técnica sintética pelo meio da qual o enantiômero desejado é sintetizado a partir de um precursor aquiral sob condições que produzem assimetria (isto é, quiralidade) no produto, que pode ser obtida usando catalisadores quirais ou auxiliares quirais; vi) separações de diastereômeros - uma técnica por meio da qual um composto racêmico reage com um reagente enantiomericamente puro (o auxiliar quiral) que converte os enantiômeros individuais em diastereômeros. Os diastereômeros resultantes são então separados por cromatografia ou cristalização em virtude das suas diferenças estruturais agora mais distintas e o auxiliar quiral mais tarde removido para obter o enantiômero desejado; vii) transformações assimétricas de primeira e segunda ordem - uma técnica por meio da qual diastereômeros do racemato se equilibram para render uma preponderância em solução do diastereômero do enantiômero desejado ou em que a cristalização preferencial do diastereômero do enantiômero desejado perturba o equilíbrio de modo que eventualmente em princípio todo o material seja convertido no diastereômero cristalino a partir do enantiômero desejado. O enantiômero desejado é então libertado do diastereômero; viii) resoluções cinéticas - esta técnica se refere à obtenção de resolução parcial ou completa de um racemato (ou de uma resolução adicional de um composto parcialmente resolvido) em virtude de taxas de reação desiguais dos enantiômeros com um reagente ou catalisador quiral, não racêmico sob condições cinéticas; ix) síntese enantioespecífica de precursores não racêmicos - uma técnica sintética pela qual o enantiômero desejado é obtido a partir de materiais de partida não quirais e em que a integridade estereoquímica não está ou está apenas minimamente comprometida ao longo do curso da síntese; x) cromatografia líquida quiral - técnica por meio da qual os enantiômeros de um racemato são separados em uma fase móvel líquida em virtude de suas diferentes interações com uma fase

estacionária. A fase estacionária pode ser feita de material quirál ou a fase móvel pode conter um material quirál adicional para provocar as diferentes interações; xi) cromatografia gasosa quirál - uma técnica por meio da qual o racemato é volatilizado e os enantiômeros são separados em virtude de suas interações diferentes na fase móvel gasosa com uma coluna contendo uma fase adsorvente quirál fixa não racêmica; xii) extração com solventes quiráls - uma técnica por meio da qual os enantiômeros são separados em virtude da dissolução preferencial de um enantiômero em um solvente quirál particular; xiii) transporte através de membranas quiráls - uma técnica por meio da qual um racemato é colocado em contato com uma barreira de membrana fina. A barreira normalmente separa dois fluidos miscíveis, um contendo o racemato, e uma força motriz, como concentração ou diferencial de pressão, causa transporte preferencial através da barreira de membrana. A separação ocorre como resultado da natureza quirál não racêmica da membrana que permite a passagem de apenas um enantiômero do racemato. Cromatografia quirál, incluindo cromatografia de leito móvel simulado, é usada em uma modalidade. Uma grande variedade de fases estacionárias quiráls estão disponíveis comercialmente.

[00805] Alguns dos compostos descritos no presente documento contêm ligações duplas olefínicas e, a menos que especificado de outra forma, pretendem incluir ambos os isômeros geométricos E e Z.

[00806] Além disso, alguns dos nucleosídeos descritos no presente documento podem existir como tautômeros, tais como tautômeros ceto-enol. Os tautômeros individuais, bem como misturas dos mesmos, pretendem estar incluídos nos compostos da presente invenção.

#### TERAPIAS DE COMBINAÇÃO

[00807] O composto descrito no presente documento pode ser administrado em conjunto com outros compostos ativos. Estes compostos incluem, porém sem limitação, analgésicos, fármacos anti-inflamatórios,



antipiréticos, antidepressivos, antiepiléticos, anti-histamínicos, fármacos anti-enxaqueca, antimuscarínicos, ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antipsicóticos, broncodilatadores, fármacos antiasma, fármacos cardiovasculares, corticosteroides, dopaminérgicos, eletrólitos, fármacos gastrointestinais, relaxantes musculares, agentes nutricionais, vitaminas, parassimpaticomiméticos, estimulantes, anorexígenos, antinarcolépticos e agentes antivirais. Em uma modalidade particular, o agente antiviral é um composto antiviral não direcionado ao SNC. "Administração adjuvante", conforme usado no presente documento, significa que o composto pode ser administrado na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas com um ou mais outros agentes ativos. O agente (ou agentes) ativo adicional podem ser formulados para liberação imediata, liberação controlada ou suas combinações.

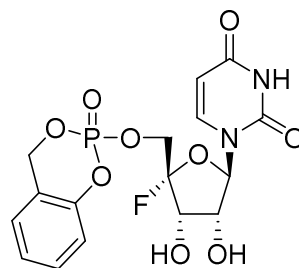
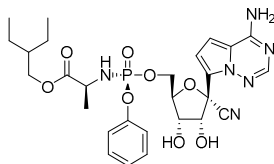
[00808] Exemplos específicos de compostos que podem ser administrados de modo adjuvativo com os compostos incluem, porém sem limitação, aceclofenaco, acetaminofeno, adomexetina, almotriptano, alprazolam, amantadina, amcinonida, aminociclopropano, amitriptilina, amolodipina, amoxapina, anfetamina, aripiprazol, aspirina, atomoxetina, azasetron, azatadina, beclometasona, benactizina, benoxaprofeno, bermoprofeno, betametasona, bicifadina, bromocriptina, budesonida, buprenorfina, bupropiona, buspirona, butorfanol, butriptilina, cafeína, carbamazepina, carbidopa, carisoprodo, celecoxib, clordiazepóxido, clorpramazina, slicilato de colina, citalopram, clomipramina, clonazepam, clonidina, clonitazena, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, clozapina, codeína, corticosterona, cortisona, ciclobenzaprina, ciproheptadina, demexiptilina, desipramina, desomorfina, dexametasona, dexanabinol, sulfato de dextroamfetamina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diazepam, dibenzepina, diclofenaco sódico, diflunisal, di-hidrocodeína, di-hidroergotamina, di-hidromorfina, dimetacrina, divalproxex, dizatriptano,

dolasetrona, donepezila, dotiequina, doxepina, duloxetina, ergotamina, escitalopram, estazolam, etosuximida, etodolac, femoxetina, fenamatos, fenoprofeno, fentanila, fludiazepam, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, flurbiprofeno, flutazolam, fluvoxamina, frovatriptano, gabapentina, galantamina, gepirona, ginko bilboa, granisetrona, haloperidol, huperzina A, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxizina, ibuprofeno, imipramina, indiplona, indometacina, indoprofeno, iprindol, ipsapirona, cetaserina, cetoprofeno, cetorolaco, lesopitrona, levodopa, lipase, lofepramina, lorazepam, loxapina, maprotilina, mazindol, ácido mefenâmico, melatonina, melitraceno, memantina, meperidina, meprobamato, mesalamina, metapramina, metaxalona, metadona, metaadona, metamfetamina, metocarbamol, metildopa, metilfenidato, metilsalicilato, metisergid(a), metoclopramida, mianserina, mifepristona, milnaciprana, minaprina, mirtazapina, moclobemida, modafinila (um antinarcótico), molindona, morfina, cloridrato de morfina, nabumetona, nadolol, naproxeno, naratriptano, nefazodona, neurontina, nomifensina, nortriptilina, olanzapina, olsalazina, ondansetrona, opipramol, ordenadrina, oxaflozano, oxaprazina, oxazepam, oxitriptano, oxicodona, oximorfona, pancrelipase, parecoxib, paroxetina, pemolina, pentazocina, pepsina, perfenazina, fenacetina, fendimetrazina, fenmetrazina, fenilbutazona, fenitoína, fosfatidilserina, pimizida, pirlindol, piroxicam, pizotifeno, pizotilina, pramipexol, prednisolona, prednisona, pregabalina, propranolol, propizepina, propoxifeno, protriptilina, quazepam, quinupramina, reboxitina, reserpina, risperidona, ritanserina, rivastigmina, rizatriptano, rofecoxib, ropinirol, rotigotina, salsalato, sertralina, sibutramina, sildenafil, sulfasalazina, sulindaco, sumatriptano, tacrina, temazepam, tetrabenzina, tiazidas, tioridazina, tiotixeno, tiaprida, tiasipirona, tizanidina, tofenacina, tolmetina, toloxatona, topiramato, tramadol, trazodona, triazolam, trifluoperazina, trimetobenzamida, trimipramina, tropisetrona, valdecoxib, ácido valproico, venlafaxina, viloxazina, vitamina E, zimeldina, ziprasidona,

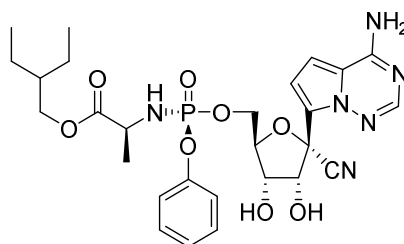
zolmitriptano, zolpidem, zopiclona e isômeros, sais e combinações dos mesmos.

[00809] Em certas modalidades, os exemplos de compostos e composições farmacêuticas podem ser administrados em combinação com outro agente (ou agentes) antiviral, como abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, amplitgen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, BCX4430, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, GS-5734, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferon tipo III, interferon tipo II, interferon tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconaril, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxila, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir ou zidovudina e combinações dos mesmos.

[00810] Em modalidades exemplificadas, os compostos e composições farmacêuticas exemplificativas podem ser administrados em combinação com

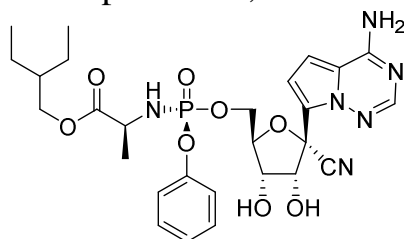


[00811] Em modalidades exemplificadas,  pode ser



administrado em combinação com

[00812] Em modalidades exemplificadas,  pode ser



administrado em combinação com

## EXEMPLOS

### EXEMPLO 1.

#### PREPARAÇÃO DO CONJUGADO

[00813] Os pró-fármacos mono e difosfato foram preparados por vários grupos. Consultar Jessen et al., Bioreversible Protection of Nucleoside Diphosphates, *Angewandte Chemie-International*, Edição em inglês 2008, 47 (45), 8.719 a 8.722, incorporado ao presente documento a título de referência. A fim de evitar a ruptura da ligação do anidrido P-O-P, utiliza-se um grupo pendente que se fragmenta rapidamente (por exemplo, bis-(4-áciloxibenzil)-nucleosídeo difosfatos (BAB-NDP) que é desacilado por uma esterase endógena) para gerar uma carga negativa no segundo fosfato. Consultar também Routledge et al., Synthesis, Bioactivation and Anti-HIV Activity of 4-Acyloxybenzyl-bis(nucleosid-5'-yl) Phosphates, *Nucleosides & Nucleotides* 1995, 14 (7), 1.545 a 1.558 e Meier et al., Comparative study of bis(benzyl)phosphate triesters of 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine (d4T) and cycloSal-d4TMP -hydrolysis, mechanistic insights and anti-HIV activity, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 2002, 13, 101 a 114, ambos incorporados ao presente documento a título de referência. Uma vez que isso

ocorre, a ligação anidrido P-O-P é menos suscetível à clivagem e o grupo de proteção restante pode então fazer seu desfecho final para produzir o difosfato de nucleosídeo.

[00814] Outros métodos para preparar pró-fármacos difosfato e monotiodifosfato são mostrados na Figura 5. As condições de acoplamento padrão são usadas para preparar pró-fármacos de monofosfato de nucleosídeo esfingolipídeo. Os pró-fármacos difosfato correspondentes podem ser preparados de acordo com os protocolos apresentados na Figura 5 e conforme fornecido em Smith et al., Substituted Nucleotide Analogs. Pedido de Patente US 2012/0071434; Skowronska et al., Reaction of Oxophosphorane-Sulfonyl and Oxophosphorane-Selenenyl Chlorides with Dialkyl Trimethylsilyl Phosphites - Novel Synthesis of Compounds Containing a Sulfur or Selenium Bridge Between 2 Phosphoryl Centers, Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1 1988, 8, 2.197 a 2.201;

[00815] Dembinski et al., An Expedient Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Mono-tiopyrophosphates, Tetrahedron Letters 1994, 35 (34), 6.331 a 6.334; Skowronska et al., Novel Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Monotiophosphates, Tetrahedron Letters 1987, 28 (36), 4.209 a 4.210; e Chojnowski et al., Methods of Synthesis of O, O-Bis Trimethylsilyl Phosphorotiolates. Synthesis-Stuttgart 1977, 10, 683 a 686, todos incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

## EXEMPLO 2.

### PROCEDIMENTO GERAL PARA ACOPLAMENTO DE BASE

[00816] A nucleobase persililada foi preparada em um frasco de fundo redondo carregado com nucleobase seca (15,5 mmol), clorotrimetilsilano (12,21 mmol) e bis(trimetilsilil)amina (222 mmol) sob nitrogênio. A mistura foi submetida a refluxo com agitação durante a noite (16 h) até que todos os sólidos se dissolvessem. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e os voláteis foram removidos por evaporação rotativa seguida por alto vácuo para

gerar nucleobase persililada. Esse composto foi usado imediatamente na etapa seguinte.

[00817] A nucleobase persililada recentemente preparada (15,50 mmol) foi dissolvida em 1,2-dicloroetano (50 ml) ou clorobenzeno (50 ml) sob nitrogênio com agitação à temperatura ambiente. Uma solução de 1,2,3,5-tetraacetato de  $\alpha$ -D-ribofuranose (7,75 mmol) em 1,2-dicloroetano (50 ml) ou clorobenzeno (50 ml) foi adicionada de uma só vez à mistura agitada.

[00818] A essa mistura foi adicionado  $\text{SnCl}_4$  (11,63 mmol) em gotas por meio de seringa, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente 6 h até que todo o material de partida fosse consumido. A mistura foi arrefecida bruscamente a 0 °C e uma solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  (125 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada 30 min. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 200 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 x 100 ml), secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas por evaporação rotativa para gerar 5,5 g de produto bruto. O material bruto foi retomado em diclorometano, imobilizado em Celite e sujeito a cromatografia flash para fornecer o produto protegido com acetato desejado. O ribonucleosídeo foi desprotegido usando as condições gerais de desproteção.

### EXEMPLO 3.

#### ACOPLAMENTO GERAL DE ANÁLOGO DE CITOSINA

[00819] Em um balão carregado com análogo de citosina protegido por  $\text{N}^4$ -benzoíla (0,793 mmol) foi adicionado bis(trimetilsilil)amina (8,45 mmol) e sulfato de amônio (0,02 mmol) sob  $\text{N}_2$ . Isto foi aquecido a refluxo durante 2 h, após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente foi removido a vácuo e posteriormente seco sob alto vácuo durante 1 h. O resíduo foi dissolvido em clorobenzeno seco (10 ml) e 1,2,3,5-tetraacetato de  $\alpha$ -D- ou  $\alpha$ -L-ribofuranose foi adicionado (0,53 mmol). Em seguida,  $\text{SnCl}_4$  (0,27 ml, 2,3 mmol) foi adicionado gota a gota. Após agitação à temperatura ambiente por 1 h, isto foi aquecido a 60 °C durante a noite. Após resfriamento a 0 °C, bicarbonato de

sódio sólido (0,85 g) foi adicionado, seguido por EtOAc (5 ml). Isto foi deixado agitar durante 15 minutos e depois adicionou-se água (0,5 ml) lentamente. O material insolúvel foi removido por filtração e lavado com mais EtOAc (2,5 ml). O filtrado foi lavado uma vez com água, uma vez com salmoura, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrado a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de  $\text{SiO}_2$ .

#### EXEMPLO 4.

#### CONDIÇÕES GERAIS DE DESAMINAÇÃO

[00820] Uma solução de ribonucleosídeo de citidina protegida por benzoíla (1,02 mmol) em AcOH aquoso a 80% (30 ml) foi aquecida sob refluxo durante 16 h. O solvente foi então removido a vácuo e seco sob alto vácuo. O sólido branco foi triturado com éter, filtrado e lavado com mais éter para obter o produto desejado.

#### EXEMPLO 5.

#### ACOPLAMENTO GERAL DE ANÁLOGO DE URACILA

[00821] A uracila persililada foi preparada em um frasco de fundo redondo carregado com uracila (15,5 mmol), clorotrimetilsilano (12,21 mmol) e bis(trimetilsilil)amina (222 mmol) sob nitrogênio. A mistura foi submetida a refluxo com agitação durante a noite (16 h) até todos os sólidos se dissolverem até se formar uma solução incolor límpida. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e os voláteis foram removidos por evaporação rotativa seguida por alto vácuo para gerar uracila persililada. Esse composto foi usado imediatamente na etapa seguinte.

[00822] A uracila persililada recentemente preparada (15,50 mmol) foi dissolvida em 1,2-dicloroetano (50 ml) sob nitrogênio com agitação à temperatura ambiente. Uma solução de 1,2,3,5-tetraacetato de  $\square$ -D- ou  $\square$ -L-ribofuranose (7,75 mmol) em 1,2-dicloroetano (50 ml) foi adicionada de uma só vez à mistura agitada.

[00823] A essa mistura foi adicionado  $\text{SnCl}_4$  (11,63 mmol) em gotas por

meio de seringa, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente 6 h até que todo o material de partida fosse consumido. A mistura foi arrefecida bruscamente a 0 °C e uma solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> (125 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada 30 min. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 200 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 x 100 ml), secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas por evaporação rotativa para gerar 5,5 g de produto bruto. O material bruto foi retomado em diclorometano, imobilizado em Celite e submetido a cromatografia flash na Combiflash (coluna de 120 g, EtOAc a 5 a 50% em gradiente de hexanos) para fornecer o produto.

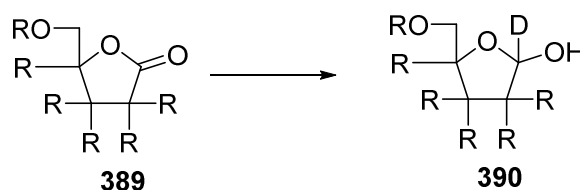
#### EXEMPLO 6.

#### CONDIÇÕES GERAIS DE DESPROTEÇÃO DE ACETATO OU BENZOÍLA

[00824] O análogo de ribonucleosídeo protegido por benzoíla (0,25 mmol) foi agitado com amônia a 7 N em MeOH à temperatura ambiente por 15,5 h. O solvente foi então removido e o material em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de SiO<sub>2</sub> para obter o ribonucleosídeo desejado.

#### EXEMPLO 7.

#### SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS 1'-DEUTERADOS

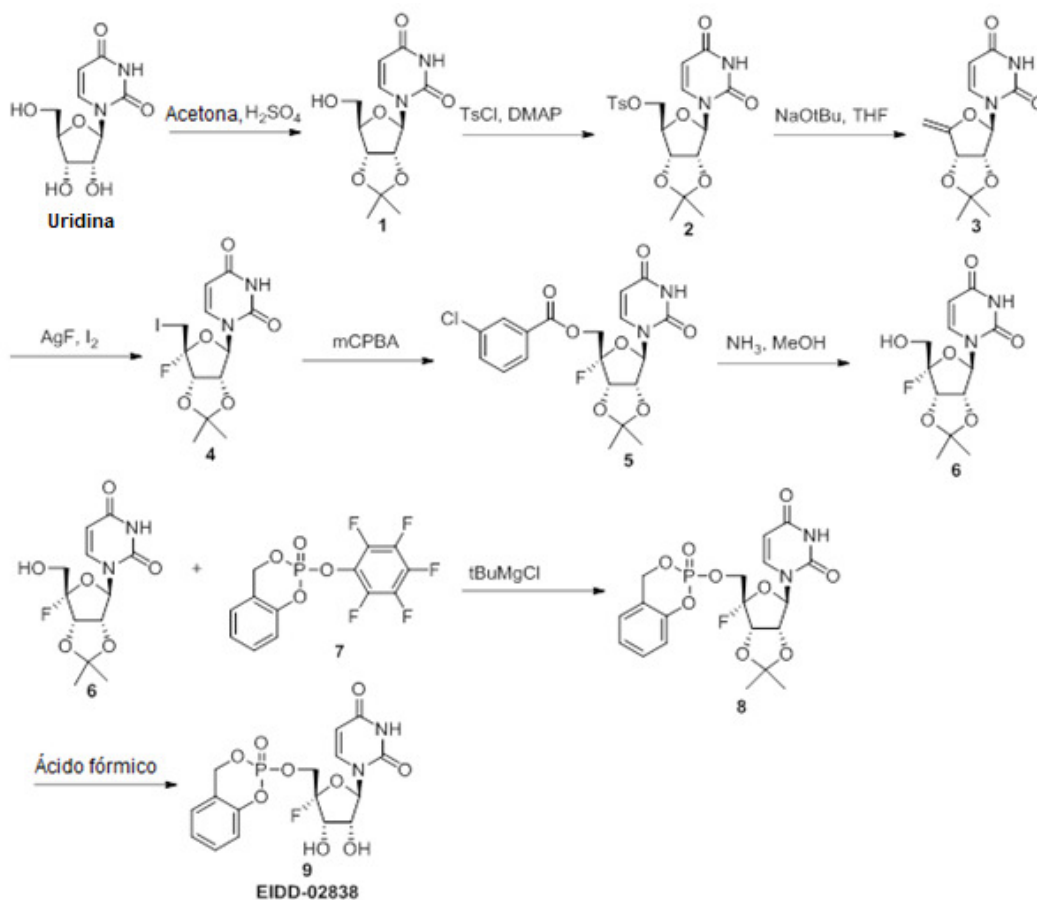


[00825] A lactona (0,0325 mol) foi adicionada a um frasco seco sob uma atmosfera de argônio e foi então dissolvida em THF seco (250 ml). A solução foi então resfriada a -78 °C e uma solução de DIBAL-D em tolueno (0,065 mol) foi adicionada gota a gota. A reação foi deixada a agitar a -78°C durante 3 a 4 horas. A reação foi então bruscamente arrefecida com a adição lenta de água (3 ml). A reação foi então deixada agitar enquanto aquecia até à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com dois volumes de éter dietílico e foi



então vertida em um volume igual de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com hexanos/acetato de etila. O lactol resultante foi então convertido em um acetato ou benzolato e submetido a condições de acoplamento de base para introduzir a nucleobase desejada.

### EXEMPLO 8.



[00826] Um rbf de 1 l foi carregado com uridina (36,6 g, 150 mmol) e acetona (Volume: 700 ml) com agitação sob nitrogênio à temperatura ambiente. A pasta fluida foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (0,800 ml, 15,00 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após agitação durante 16 h, trietilamina (41,8 ml, 300 mmol) foi adicionada de uma só vez, a mistura foi agitada durante 30 min e, em seguida, concentrada por evaporação rotativa para gerar um sólido branco pegajoso. O sólido foi dissolvido em *i*PrOH em ebulição (aproximadamente 1,4 l) e deixado resfriar

durante a noite à temperatura ambiente. Após o resfriamento durante a noite, pequenos cristais se formaram. O frasco foi colocado no congelador por 3 horas e mais cristais se formaram. A mistura foi filtrada a vácuo e os sólidos foram lavados com iPrOH resfriado em gelo (2 x 200 ml) e éter resfriado em gelo (2 x 200 ml). O sólido foi recuperado para gerar o composto **1** (21,75 g, 77 mmol, 51,0% de rendimento) como um sólido branco em pó.

[00827] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **1** (21,75 g, 77 mmol) e DCM (219 ml) e a mistura foi agitada sob nitrogênio. Foi adicionado 4-DMAP sólido (23,37 g, 191 mmol) de uma vez, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até que todos os sólidos se dissolvessem. A mistura foi arrefecida a 0 °C, e foi adicionado cloreto de tosila (17,50 g, 92 mmol) em porções como um sólido ao longo de 5 min. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h até que todo o material de partida foi consumido. A mistura foi transferida para um funil de separação e a camada orgânica foi lavada com HCl a 1 N (2 x 200 ml), solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 200 ml) e salmoura (1 x 200 ml), depois seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa para gerar o composto **2** (34,52 g, 74,8 mmol, 98% de rendimento) como um branco sólido.

[00828] A uma solução agitada do composto **2** (3,95 g, 9,01 mmol) em THF (30 ml) a 0 °C sob nitrogênio, adicionou-se terc-butóxido de potássio sólido (3,03 g, 27,0 mmol) de uma só vez, e a mistura de reação transformou-se em uma pasta amarela. A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 h. Sílica gel (6 g) e Celite (14 g) foram adicionados junto com mais THF, e a mistura foi concentrada por evaporação rotativa. A cromatografia flash na Isco (coluna de 80 g, MeOH a 1 a 5% em DCM) gerou o composto **3** (2,17 g, 8,15 mmol, 90% de rendimento) como um sólido branco em pó.

[00829] Um frasco de fundo redondo foi carregado com uma barra de agitação, composto **3** (2,17 g, 8,15 mmol), fluoreto de prata (I) (5,17 g, 40,8 mmol) e DCM (Volume: 152 ml, Razão: 14) a 0 °C. A essa mistura

vigorosamente agitada, foi adicionada uma solução de iodo (4,14 g, 16,30 mmol) em THF (Volume: 10,87 ml, razão: 1,000) gota a gota por meio de seringa durante 40 min. Após a adição estar completa, a mistura foi agitada mais 15 min a 0 °C, em seguida, uma mistura a 1:1 de solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>: solução saturada aquosa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> foi adicionado (75 ml) e toda a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite, lavando com DCM (2 x 50 ml). Os filtrados foram transferidos para um funil de separação e a camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa para gerar 4 g. A cromatografia flash na Isco (coluna de 120 g, EtOAc a 5 a 25% em DCM) gerou o composto **4** (2,06 g, 5,00 mmol, 61,3% de rendimento) como um sólido em flocos amarelo pálido.

[00830] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **4** (10,76 g, 26,1 mmol), sulfato de tetrabutylamônio (8,86 g, 26,1 mmol), hidrogenofosfato de potássio dibásico tri-hidratado (8,94 g, 39,2 mmol), DCM (Volume: 1.088 ml, Razão: 5) e água (Volume: 218 ml, Razão: 1,000) e a mistura bifásica foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente. A essa mistura, foi adicionado mCPBA sólido, 77% em p/p (29,3 g, 131 mmol) de uma só vez e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após agitação de 20 h à temperatura ambiente, todo o SM foi consumido por análise de TLC. A mistura foi bruscamente arrefecida pela adição lenta de solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (375 ml) seguido por solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (375 ml). A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi extraída com DCM (1 x 450 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas por evaporação rotativa para gerar 22 g em bruto. O produto em bruto foi retomado em DCM e a cromatografia flash na Isco (coluna de 330 g, EtOAc a 5 a 25% em DCM) gerou 10 g de produto semipuro. O composto foi retomado em DCM e a cromatografia flash em Isco (coluna de 330 g, EtOAc a 5 a 70% em hexanos) gerou o composto **5** (6,91 g, 15,68 mmol, 60,0% de rendimento) como um sólido esbranquiçado em

flocos.

[00831] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **5** (3,53 g, 8,0 mmol) e amônia em MeOH (34,3 ml, 240 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 5 h, altura em que todo o material de partida foi consumido. A mistura foi concentrada por evaporação rotativa para gerar aproximadamente 4 g em bruto como um óleo amarelo. O produto bruto foi retomado em DCM e a cromatografia flash no Isco (coluna de 120 g, MeOH a 1 a 5% em DCM) gerou o composto **6** (2,20 g, 7,28 mmol, 91% de rendimento) como um sólido branco em pó.

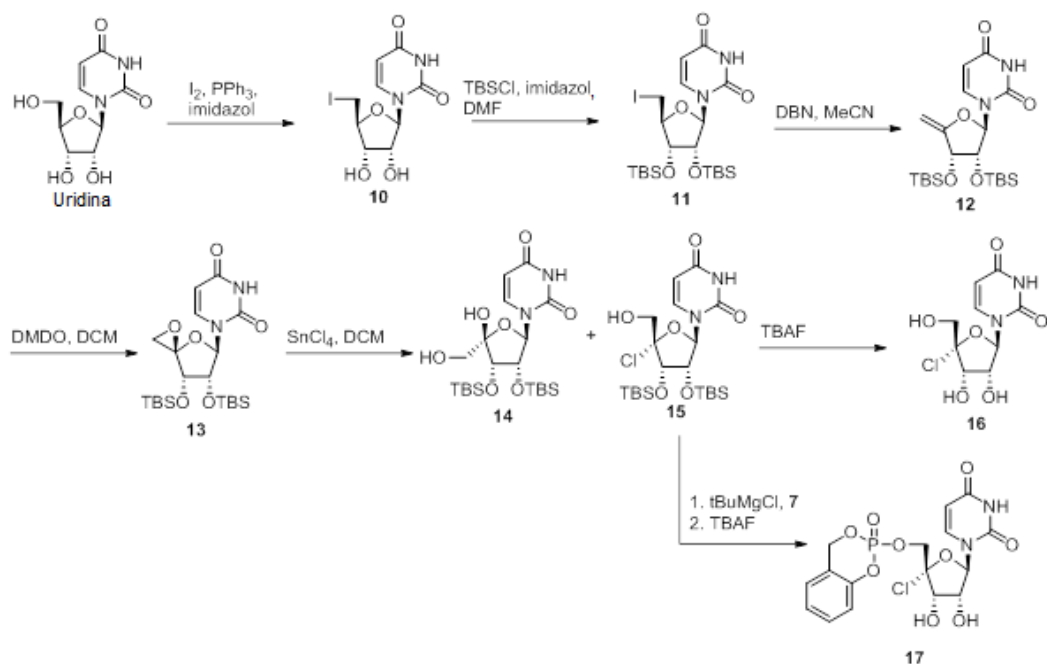
[00832] Um RBF de 3 tubuladuras de 1 l equipado com sonda de temperatura, agitador suspenso e funil de adição (entrada de argônio) foi carregado com oxicloreto de fósforo (15,50 ml, 166 mmol) em THF (300 ml), evacuado e purgado com argônio 3x, depois resfriado a < -70 °C usando gelo seco/acetona. Uma solução de 2-(hidroximetil)fenol (18,77 g, 151 mmol) e trietilamina (44,3 ml, 317 mmol) em 200 ml de THF foi adicionada lentamente através do funil de adição durante 30 minutos. A mistura castanha clara resultante foi lentamente aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Foi resfriada a 0 °C usando um banho de gelo e adicionado trietilamina (25,3 ml, 181 mmol), em seguida, lentamente adicionado uma solução de THF (100ml) de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (25,05 g, 136 mmol) à mistura rapidamente agitada. Foi aquecida até a temperatura ambiente e monitorada por TLC (EtOAc a 25%/hexanos). SM consumido em <2 horas, apenas produto (Rf = 0,5) presente. O óleo foi purificado por SGC (coluna de vidro, EtOAc a 10 a 25%/hexanos), as frações contendo o produto foram reunidas e concentradas sob pressão reduzida para render o composto **7** (41,2 g, 117 mmol, 77% de rendimento) como um sólido branco.

[00833] A uma solução agitada do composto **6** (1,95 g, 6,45 mmol) em THF (Volume: 96 ml, Razão: 5) a 0 °C sob nitrogênio, foi adicionada uma solução de cloreto de terc-butilmagnésio, a 1,0 M em THF (14,19 ml, 14,19

mmol) gota a gota por meio de seringa. Formou-se um precipitado branco; a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 30 min, em seguida resfriada novamente a 0 °C. Uma solução do composto 7 (5,68 g, 16,13 mmol) em THF (Volume: 19,20 ml, razão: 1,000) foi adicionada gota a gota por meio de seringa, e a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Após 18 h de agitação, um pouco de SM permaneceu e um produto ligeiramente menos polar se formou. A mistura foi bruscamente arrefecida por adição de um sólido de NH<sub>4</sub>Cl (2 g) e a mistura foi imobilizada em Celite. A cromatografia flash na Isco (coluna de 220 g, MeOH a 1 a 5% em DCM) gerou 1,94 g de um sólido branco que consistia no produto desejado e pentafluorofenol. O sólido foi absorvido em DCM e lavado com NaHCO<sub>3</sub> aq. (3 x 100 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa para gerar o composto **8** (1,70 g, 3,61 mmol, 56,0% de rendimento) como um sólido em pó branco.

[00834] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **8** (0,250 g, 0,532 mmol) e ácido fórmico, 80% aq. (Volume: 10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Após agitação durante 20 h, todos os voláteis foram removidos por evaporação rotativa. O resíduo foi retomado em MeOH e imobilizado em Celite. A cromatografia flash na Isco (coluna de 24 g, MeOH a 1 a 15% em DCM) gerou um sólido em pó branco, 175 mg, 90 a 95% puro por RMN. O pó branco foi retomado em uma mistura a 5:1 de água:MeCN e a cromatografia flash de fase reversa no Isco (coluna C18 de 100 g, água a 100% para MeCN a 100%) gerou uma boa separação das impurezas. As frações contendo o produto desejado foram concentradas, retiradas em água:MeCN a 5:1, congeladas em um banho de gelo seco e liofilizadas para fornecer o composto **9**, **EIDD-02838**.

[00835] EXEMPLO 9.



[00836] **Uridina** (1 mmol) foi suspensa em dioxano (4 ml), seguido pela adição de piridina (2 mmol),  $\text{PPh}_3$  (1,5 mmol) e iodo (1,5 mmol) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com metanol e solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  e em seguida, foi evaporada até à secura para proporcionar o composto bruto **10**, que foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

[00837] O composto bruto **10** foi dissolvido em DMF seco sob uma atmosfera de argônio, seguido pela adição de imidazol (5 equivalentes) e TBSCl (4 equivalentes) a 0 °C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi dividida entre AcOEt/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluindo com hexanos e acetato de etila para fornecer o composto **11**.

[00838] O Composto **11** foi dissolvido em MeCN seco e tratado com DBN (2,25 equivalentes) a 0 °C sob uma atmosfera de argônio. A reação foi deixada agitar durante a noite. A mistura de reação foi neutralizada com AcOH e depois evaporada até à secura. O resíduo foi dividido entre DCM e  $\text{NaHCO}_3$

aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluindo com hexanos e acetato de etila para fornecer o composto **12**.

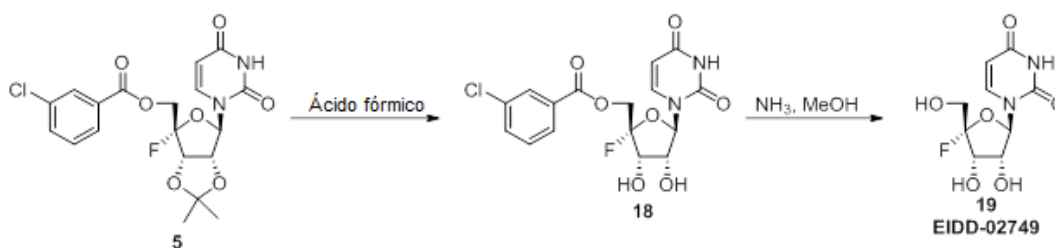
[00839] A uma solução do composto **12** em DCM seco (20 ml/mmol **12**), foi adicionado DMDO (0,1 M em acetona, 1,2 equivalentes) a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  sob uma atmosfera de argônio. A reação foi deixada agitar durante 1 hora e foi então evaporada até à secura para proporcionar o composto **13**, que foi utilizado imediatamente na etapa seguinte.

[00840] A uma solução do composto **13** em DCM seco (20 ml/mmol **13**), foi adicionado  $\text{SnCl}_4$  (3 equivalentes) a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi deixada agitar durante 1 hora e foi em seguida bruscamente arrefecida com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite, e o filtrado foi dividido entre DCM e  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluindo com hexanos e acetato de etila para fornecer os compostos **14** e **15** em uma razão de 2:1.

[00841] O composto **15** foi tratado com TBAF (2,5 equivalentes) em THF. Depois que o material de partida foi consumido, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por fase reversa para obter o composto **16**.

[00842] O composto **15** foi tratado nas mesmas condições que o composto 6 seguido por tratamento com TBAF para obter o composto **17**.

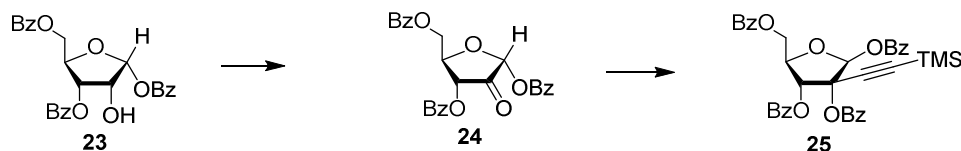
#### EXEMPLO 10.



[00843] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **5** (0,250 g, 0,567 mmol) e ácido fórmico, 80% aq. (Volume: 10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Após agitação durante 20 h, todos os voláteis foram removidos por evaporação rotativa. O resíduo foi retomado em MeOH e imobilizado em Celite. A cromatografia flash na Isco (coluna de 24 g, MeOH a 1 a 15% em DCM) gerou um sólido branco em pó com 90 a 95% de pureza por NMR. O pó branco foi retomado em uma mistura a 5:1 de água:MeCN e a cromatografia flash de fase reversa no Isco (coluna C18 de 100 g, água a 100% para MeCN a 100%) gerou uma boa separação das impurezas. As frações contendo o produto desejado foram concentradas, retiradas em água:MeCN a 5:1, congeladas em um banho de gelo seco e liofilizadas para fornecer o composto **18**.

[00844] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **18** (3,53 g, 8,8 mmol) e amônia em MeOH (34,3 ml, 240 mmol) a 0 °C. A mistura foi deixada agitar durante 5 horas, altura em que todo o material de partida foi consumido. A mistura foi concentrada por evaporação rotativa para gerar aproximadamente 4 g em bruto como um óleo amarelo. O produto em bruto foi retomado em DCM e a cromatografia flash no Isco (coluna de 120 g, MeOH a 1 a 5% em DCM) gerou o composto **19**, **EIDD-02749**, (2,20 g, 7,28 mmol, 91% de rendimento) como um pó branco sólido.

#### EXEMPLO 11.



[00845] A uma solução agitada de DMP (27,5 g, 64,9 mmol) em DCM (162 ml, 0,2 M) foi resfriada a 0 °C e **23** (15 g, 32,4 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a 0 °C e deixada aquecer até à temperatura ambiente. Após agitação durante 18 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida até uma pasta que foi então transformada em pasta em 100 ml de éter etílico seguido por filtração através de uma almofada de 50 g de sílica/sulfato



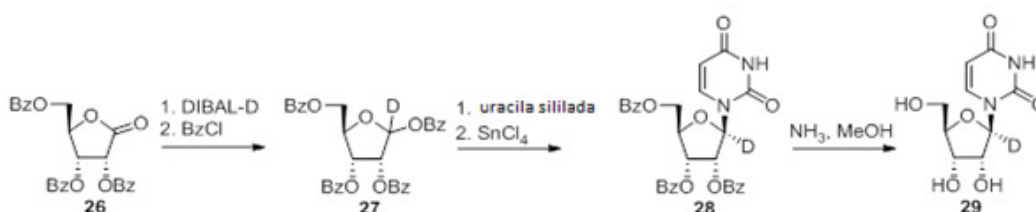
magnético 1:1 em massa e lavada com um total de 400 ml de éter etílico. A camada de éter foi lavada com 2,5 g de tiosulfato de sódio em 15 ml de água, em seguida 2 x 30 ml de bicarbonato de sódio resfriado e, finalmente, com 30 ml de salmoura. O filtrado foi então seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer uma espuma que foi usada sem purificação adicional. Antes do uso na etapa seguinte, uma solução de cetona (32,6 mmol) em DCM (200 ml) foi preparada e agitada durante a noite sobre 5 g de sulfato de magnésio à temperatura ambiente. Após 18 horas de agitação, a solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

[00846] A uma solução de TMS Etileno (11,4 ml, 80 mmol) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  em THF seco (100 ml) sob argônio foi adicionado butil lítio (30,5 ml, hexanos a 2,5 M, 76 mmol). Após 30 minutos de agitação, o alcino litiado foi canulado em uma suspensão a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  de  $\text{CeCl}_3$  anidro (33,5 g, 90 mmol, seco durante a noite  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  sob alto vácuo) em THF seco (130 ml) com enxáguas de 2 x 15 ml de THF. Após 90 minutos de agitação, uma solução de **24** (32,4 mmol) em THF seco (50 ml) foi adicionada por meio de uma cânula (2 x 10 ml de enxáguas de THF). Após 3 horas de agitação, a solução resultante foi bruscamente arrefecida com cloreto de amônio aquoso saturado (100 ml). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de celite. A almofada de celite foi lavada com éter etílico (3 x 100ml) e com cloreto de amônio aquoso saturado (100 ml). O filtrado foi separado e os orgânicos foram lavados com cloreto de amônio aquoso saturado (100 ml) e salmoura (100 ml). O filtrado foi seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo que foi purificado por acetato de etila a 10 a 50% em hexanos em cromatografia em gel de sílica para fornecer o produto como uma mistura de anômeros.

[00847] A uma solução agitada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  do produto acima (32,4 mmol) em DCM seco (163 ml, 0,2 M) sob argônio foi adicionado sequencialmente trietilamina (18 ml, 130 mmol), DMAP (3,98 g, 32,4 mmol) e cloreto de

benzoíla (9,46 ml, 82 mmol). Após agitação durante 16 horas, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e depois empastada em 200 ml de éter etílico e filtrada. Os orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer uma pasta que foi purificada por cromatografia em gel de sílica eluindo com acetato de etila a 10 a 25% em hexanos para fornecer **25** como uma mistura de anômeros. O composto **25** pode então ser submetido a condições gerais de acoplamento de base seguidas pelas condições de desproteção apropriadas.

### EXEMPLO 12.



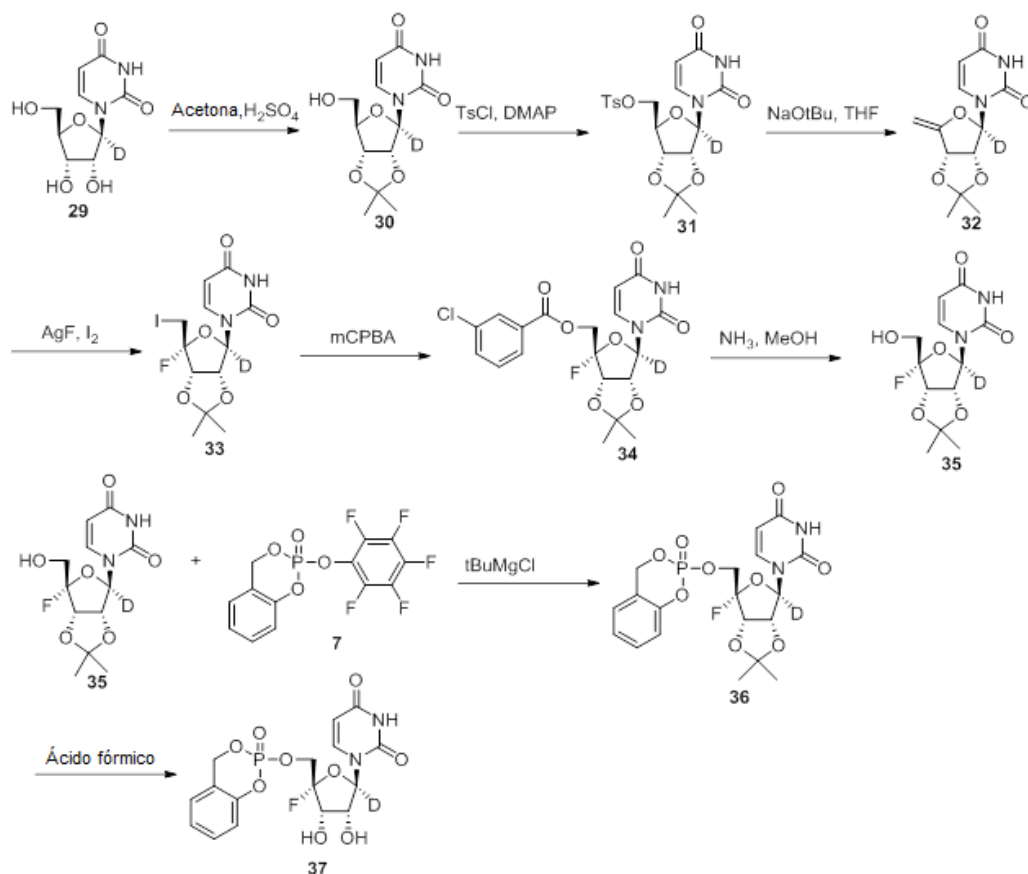
[00848] A lactona (0,0325 mol) foi adicionada a um frasco seco sob uma atmosfera de argônio e foi então dissolvida em THF seco (250 ml). A solução foi então resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e uma solução de DIBAL-D em tolueno (0,065 mol) foi adicionada gota a gota. A reação foi deixada a agitar a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 3 a 4 horas. A reação foi então bruscamente arrefecida com a adição lenta de água (3 ml). A reação foi então deixada agitar enquanto aquecia até à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com dois volumes de éter dietílico e foi então vertida em um volume igual de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com hexanos/acetato de etila. O lactol resultante, como uma solução em DCM seco, foi então tratado com cloreto de benzoíla, trimetilamina e DMAP. A reação foi deixada agitar a  $0^{\circ}\text{C}$  até todo o material de estratificação ter sido consumido. Em seguida, a mistura de reação foi lavada com água e depois com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado em sílica eluindo com hexanos/acetato de etila.

[00849] A uma suspensão agitada de uracila (3,92 g, 2 eq) em HMDS

(18 ml) foi adicionado sulfato de amônio (230 mgs, 0,1 eq). A suspensão foi então submetida a refluxo 18 h para obter uma solução límpida. A solução foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida a uma pasta. O açúcar **27** foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (120 ml) e concentrado sob pressão reduzida a cerca de 80 ml. A solução de açúcar foi então canulada para o frasco contendo base sililada com enxágues de 2 x 20 ml de DCE. A reação foi arrefecida a 0 °C e então tetracloreto de estanho foi adicionado gota a gota ao longo de 5 minutos. Após 30 minutos de agitação, a reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante mais 18 horas durante a noite. A reação foi carregada com 10 g de bicarbonato de sódio e 10 g de celite. Adicionou-se gota a gota 10 ml de bicarbonato de sódio aquoso saturado (ocorreu evolução de gás). Após a extinção, a reação foi deixada a agitar 30 minutos e, em seguida, foi filtrada através de uma almofada de celite. A almofada foi lavada com DCM (2 x 150 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com 100 ml de bicarbonato de sódio aquoso saturado. Os orgânicos foram coletados, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer uma pasta marrom que foi purificada por cromatografia em gel de sílica eluindo com acetato de etila a 25 a 100% em hexanos.

[00850] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **28** e amônia em MeOH a 0 °C. A mistura foi deixada agitar durante 5 horas, altura em que todo o material de partida foi consumido. A mistura foi concentrada por evaporação rotativa para gerar aproximadamente 4 g em bruto como um óleo amarelo. O produto em bruto foi retomado em DCM e a cromatografia flash na Isco (coluna de 120 g, MeOH a 1 a 5% em DCM) gerou o composto **29**.

EXEMPLO 13.



[00851] Um rbf de 1 l foi carregado com o composto **29** (36,6 g, 150 mmol) e acetona (Volume: 700 ml) com agitação sob nitrogênio à temperatura ambiente. A pasta fluida foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (0,800 ml, 15,00 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após agitação durante 16 h, trietilamina (41,8 ml, 300 mmol) foi adicionada de uma só vez, a mistura foi agitada durante 30 min e, em seguida, concentrada por evaporação rotativa para gerar um sólido branco pegajoso. O sólido foi dissolvido em iPrOH em ebulição (aproximadamente 1,4 l) e deixado resfriar durante a noite à temperatura ambiente. Após o resfriamento durante a noite, pequenos cristais se formaram. O frasco foi colocado no congelador por 3 horas e mais cristais se formaram. A mistura foi filtrada a vácuo e os sólidos foram lavados com iPrOH resfriado em gelo (2 x 200 ml) e éter resfriado em gelo (2 x 200 ml). O sólido foi recuperado para gerar o composto **30** (21,75 g, 77 mmol, 51,0% de rendimento) como um sólido em pó branco.

[00852] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **30** (21,75 g, 77 mmol) e DCM (219 ml) e a mistura foi agitada sob nitrogênio. Foi

adicionado 4-DMAP sólido (23,37 g, 191 mmol) de uma vez, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até que todos os sólidos se dissolvessem. A mistura foi arrefecida a 0 °C, e foi adicionado cloreto de tosila (17,50 g, 92 mmol) em porções como um sólido ao longo de 5 min. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h até que todo o material de partida foi consumido. A mistura foi transferida para um funil de separação e a camada orgânica foi lavada com HCl a 1 N (2 x 200 ml), solução aquosa saturada de solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 200 ml) e salmoura (1 x 200 ml), em seguida, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa para gerar o composto **31** (34,52 g, 74,8 mmol, 98% de rendimento) como um branco sólido.

[00853] A uma solução agitada do composto **31** (3,95 g, 9,01 mmol) em THF (30 ml) a 0 °C sob nitrogênio. adicionou-se terc-butóxido de potássio sólido (3,03 g, 27,0 mmol) de uma só vez, e a mistura de reação transformou-se em uma pasta amarela. A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 h. Sílica gel (6 g) e Celite (14 g) foram adicionados junto com mais THF, e a mistura foi concentrada por evaporação rotativa. A cromatografia flash na Isco (coluna de 80 g, MeOH a 1 a 5% em DCM) gerou o composto **32** (2,17 g, 8,15 mmol, 90% de rendimento) como um sólido branco em pó.

[00854] Um frasco de fundo redondo foi carregado com uma barra de agitação, composto **32** (2,17 g, 8,15 mmol), fluoreto de prata (I) (5,17 g, 40,8 mmol) e DCM (Volume: 152 ml, Razão: 14) a 0 °C. A essa mistura vigorosamente agitada foi adicionada uma solução de iodo (4,14 g, 16,30 mmol) em THF (Volume: 10,87 ml, razão: 1,000) gota a gota por meio de seringa durante 40 min. Após a adição estar completa, a mistura foi agitada mais 15 min a 0 °C, em seguida, uma mistura a 1:1 de solução saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub>: solução saturada aquosa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> foi adicionado (75 ml) e toda a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite, lavando com DCM (2 x 50 ml). Os filtrados foram transferidos para um funil de separação e a camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa

para gerar 4 g. A cromatografia flash na Isco (coluna de 120 g, EtOAc a 5 a 25% em DCM) gerou o composto **33** (2,06 g, 5,00 mmol, 61,3% de rendimento) como um sólido em flocos amarelo pálido.

[00855] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **33** (10,76 g, 26,1 mmol), sulfato de tetrabutylamônio (8,86 g, 26,1 mmol), hidrogenofosfato de potássio dibásico tri-hidratado (8,94 g, 39,2 mmol), DCM (Volume: 1.088 ml, Razão: 5) e água (Volume: 218 ml, Razão: 1,000) e a mistura bifásica foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente. A essa mistura, foi adicionado mCPBA sólido, 77% em p/p (29,3 g, 131 mmol) de uma só vez e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após agitação de 20 h à temperatura ambiente, todo o SM foi consumido por análise de TLC. A mistura foi bruscamente arrefecida pela adição lenta de solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (375 ml) seguido por solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (375 ml). A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi extraída com DCM (1 x 450 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas por evaporação rotativa para gerar 22 g em bruto. O produto em bruto foi retomado em DCM e a cromatografia flash na Isco (coluna de 330 g, EtOAc a 5 a 25% em DCM) gerou 10 g de produto semipuro. O composto foi retomado em DCM e cromatografia flash em Isco (coluna de 330 g, EtOAc a 5 a 70% em hexanos) gerou o composto **34** (6,91 g, 15,68 mmol, 60,0% de rendimento) como um sólido esbranquiçado em flocos.

[00856] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o composto **34** (3,53 g, 8,0 mmol) e amônia em MeOH (34,3 ml, 240 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 5 h, altura em que todo o material de partida foi consumido. A mistura foi concentrada por evaporação rotativa para gerar aproximadamente 4 g em bruto como um óleo amarelo. O produto bruto foi retomado em DCM e a cromatografia flash no Isco (coluna de 120 g, MeOH a 1 a 5% em DCM) gerou o composto **35** (2,20 g, 7,28 mmol, 91% de rendimento) como um sólido

branco em pó.

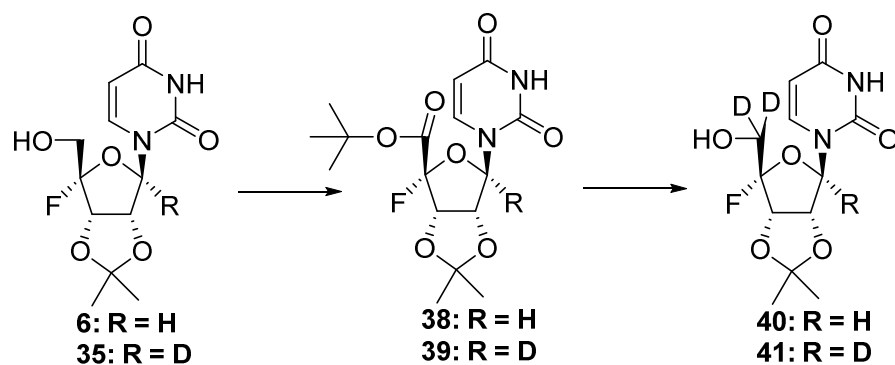
[00857] Um RBF de 3 tubuladuras de 1 l equipado com sonda de temperatura, agitador suspenso e funil de adição (entrada de argônio) foi carregado com oxicloreto de fósforo (15,50 ml, 166 mmol) em THF (300 ml), evacuado e purgado com argônio 3x, depois resfriado a  $< -70$  °C usando gelo seco/acetona. Uma solução de 2-(hidroximetil)fenol (18,77 g, 151 mmol) e trietilamina (44,3 ml, 317 mmol) em 200 ml de THF foi adicionada lentamente através do funil de adição durante 30 minutos. A mistura castanha clara resultante foi lentamente aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Foi resfriada a 0 °C usando um banho de gelo e adicionado trietilamina (25,3 ml, 181 mmol), em seguida, lentamente adicionado uma solução de THF (100ml) de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (25,05 g, 136 mmol) à mistura rapidamente agitada. Foi aquecida até a temperatura ambiente e monitorada por TLC (EtOAc a 25%/hexanos). SM consumido em  $< 2$  horas, apenas produto ( $R_f = 0,5$ ) presente. O óleo foi purificado por SGC (coluna de vidro, EtOAc a 10 a 25%/hexanos), as frações contendo o produto foram reunidas e concentradas sob pressão reduzida para render o composto **7** (41,2 g, 117 mmol, 77% de rendimento) como um sólido branco.

[00858] A uma solução agitada do composto **35** (1,95 g, 6,45 mmol) em THF (Volume: 96 ml, Razão: 5) a 0 °C sob nitrogênio, foi adicionada uma solução de cloreto de terc-butilmagnésio, 1,0 M em THF (14,19 ml, 14,19 mmol) gota a gota por meio de seringa. Formou-se um precipitado branco; a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 30 min, em seguida resfriada novamente a 0 °C. Uma solução do composto **7** (5,68 g, 16,13 mmol) em THF (Volume: 19,20 ml, razão: 1,000) foi adicionada gota a gota por meio de seringa, e a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Após 18 h de agitação, um pouco de SM permaneceu e um produto ligeiramente menos polar se formou. A mistura foi bruscamente arrefecida por adição de um sólido de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 g) e a mistura foi imobilizada

em Celite. A cromatografia flash na Isco (coluna de 220 g, MeOH a 1 a 5% em DCM) gerou 1,94 g de um sólido branco que consistia no produto desejado e pentafluorofenol. O sólido foi absorvido em DCM e lavado com NaHCO<sub>3</sub> aq. (3 x 100 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada por evaporação rotativa para gerar o composto **36** (1,70 g, 3,61 mmol, rendimento de 56,0%) como um sólido em pó branco.

[00859] Um balão de fundo redondo foi carregado com o composto **36** (0,250 g, 0,532 mmol) e ácido fórmico, 80% aq. (Volume: 10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Após agitação durante 20 h, todos os voláteis foram removidos por evaporação rotativa. O resíduo foi retomado em MeOH e imobilizado em Celite. A cromatografia flash na Isco (coluna de 24 g, MeOH a 1 a 15% em DCM) gerou um sólido em pó branco, 175 mg, 90 a 95% puro por RMN. O pó branco foi retomado em uma mistura a 5:1 de água:MeCN e a cromatografia flash de fase reversa no Isco (coluna C18 de 100 g, água a 100% para MeCN a 100%) gerou uma boa separação das impurezas. As frações contendo o produto desejado foram concentradas, retiradas em água:MeCN a 5:1, congeladas em um banho de gelo seco e liofilizadas para fornecer o composto **37**.

#### EXEMPLO 14.



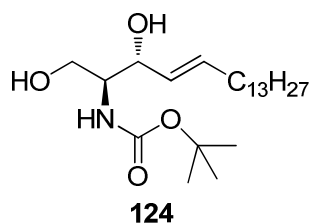
[00860] O nucleosídeo **6** ou **35** foi suspenso em cloreto de metileno (40 ml, parcialmente solúvel). Após agitação à temperatura ambiente por 30 min, a mistura foi tratada sequencialmente com PDC, anidrido acético e, em seguida, terc-butanol. A mistura foi deixada agitar à temperatura ambiente. TLC



(metanol a 5% em DCM) e LCMS indicaram apenas uma pequena quantidade de material de partida remanescente em 4 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de sílica gel que foi carregada em um funil de fritas de 150 ml. A sílica foi eluída com acetato de etila. O filtrado recolhido foi concentrado sob pressão reduzida. O óleo escuro bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (25 mm x 175 mm) com gradiente de hexanos:acetato de etila para acetato de etila a 2:1. As frações puras foram recolhidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar uma goma branca. O material foi colocado sob alto vácuo por 2 dias para fornecer o composto **38** ou **39**. O material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00861] O nucleosídeo **38** ou **39** protegido na terminação 5' foi dissolvido em etanol com teor de álcool a 100% e foi então tratado com borodeuterido de sódio sólido. A mistura se tornou homogênea e foi então aquecida a 80 °C. Após 12h, formou-se um precipitado branco/amarelo claro. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente. TLC (metanol a 5% em cloreto de metileno) indica conversão completa do material de partida. A mistura foi resfriada a 0 °C com um banho de gelo e então lentamente bruscamente arrefecida com ácido acético (aproximadamente 1 ml). A solução límpida foi aquecida à temperatura ambiente e, em seguida, dividida entre acetato de etila (30 ml) e salmoura (3 ml). A fase orgânica foi concentrada e, em seguida, purificada por cromatografia sobre gel de sílica (19 mm x 180 mm) usando uma fase móvel de metanol a 5% em cloreto de metileno para fornecer o composto **40** ou **41**. Os compostos **40** e **41** podem então ser desprotegidos para se obter o ribonucleosídeo desprotegido usando ácido fórmico a 80% conforme descrito anteriormente. Além disso, os compostos **40** e **41** podem ser conjugados ao reagente pró-fármaco **7** seguido por desproteção conforme descrito anteriormente.

#### EXEMPLO 15.

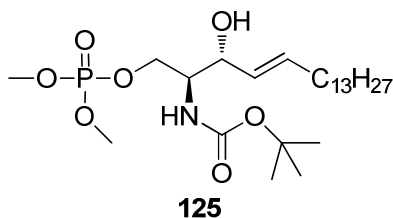


[00862] Preparado de acordo com *Journal of Lipid Research*, de Boumendjel, Ahcene e Miller, Stephen, **1994**, 35, 2.305.

[00863] Uma mistura de esfingosina (450 mg, 1,50 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butila (0,656 g, 3,01 mmol) em cloreto de metileno (100 ml) a 4 °C foi tratada gota a gota com di-isopropiletilamina (0,53 ml, 3,01 mmol). Após aquecimento gradual à temperatura ambiente, a mistura foi agitada por mais 12 h e depois diluída com cloreto de metileno (100 ml) seguido por uma lavagem com água (30 ml) e salmoura (30 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada até à secura. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash sobre gel de sílica (19 mm x 175 mm) usando acetato de etila a 50% em hexanos para gerar *N-tert*-butiloxicarbonil-esfingosina (540 mg, 90%) como um sólido branco.

[00864] RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  5,77 (dt,  $J = 15,4, 8,4$  Hz, 1H), 5,52 (dd,  $J = 15,4, 8,4$  Hz, 1H), 3,93 (dd,  $J = 11,4, 3,7$  Hz, 1H), 3,70 (dd,  $J = 11,4, 3,7$  Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,05 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,25 (s, 22 H), 0,87 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

#### EXEMPLO 16.



[00865] *N-tert*-Butiloxicarbonil-esfingosina **124** (540 mg, 1,35 mmol) foi tornada anidra por coevaporação com piridina anidra (2 x 12 ml). O resíduo foi então dissolvido em piridina anidra e tratado com tetrabrometo de carbono (622 mg, 1,88 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C e tratada gota a gota com uma solução de trimetilfosfito (0,25 ml, 2,10 mmol) em piridina anidra (3 ml)

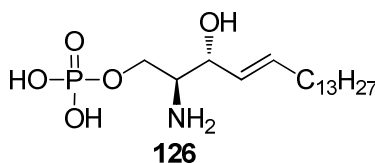
ao longo de um período de 30 min. Após mais 12 h à temperatura ambiente, tanto LCMS quanto tlc (metanol a 5% em cloreto de metileno) indicou conversão completa. A mistura foi bruscamente arrefecida com água (2 ml) e depois concentrada até à secura. O óleo escuro resultante foi dissolvido em acetato de etila (150 ml) e lavado com solução de HCL a 3% (2 x 20 ml) seguido por solução saturada de bicarbonato de sódio (30 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash sobre gel de sílica (19 mm x 175 mm) usando metanol a 2% em cloreto de metileno para gerar *N-terc*-butiloxicarbonil-esfingosina-1-*O*-dimetilfosfato **125** (350 mg, 51%) como uma goma.

[00866] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  5,82 (dt,  $J = 15,4, 7,1$  Hz, 1H), 5,48 (dd,  $J = 15,4, 7,1$  Hz, 1H), 4,99 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 4,32 (ddd,  $J = 10,7, 8,0, 4,6$  Hz, 1H), 4,11 (ddt,  $J = 10,7, 7,4, 3,1$  Hz, 2H), 3,77 (dd,  $J = 11,1, 2,1$  Hz, 6H), 2,01 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 (m, 2H), 1,23 (m, 20H), 0,86 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

[00867] RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  2,00.

[00868] MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]; calculado: 330,2, encontrado: 330,2.

#### EXEMPLO 17.



[00869] Uma solução de *N-terc*-butiloxicarbonil-esfingosina-1-*O*-dimetilfosfato **125** (350 mg, 0,689 mmol) em cloreto de metileno anidro (8 ml) foi tratada gota a gota com brometo de trimetilsilila (0,45 ml, 3,45 mmol) a 0 °C. Depois de aquecer até à temperatura ambiente, a mistura foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 6 horas e depois concentrada até à secura. O resíduo resultante foi coevaporado com cloreto de metileno para remover o

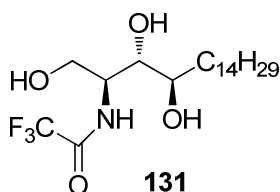
excesso de brometo de trimetilsilila e depois tratado com THF aquoso a 66% (6 ml). O precipitado resultante foi recolhido por filtração para gerar esfingosina-1-fosfato **126** (218 mg, 83%) como um sólido branco.

[00870] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ +  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ )  $\delta$  5,84 (dt,  $J = 15,5, 6,7$  Hz, 1H), 5,46 (dd,  $J = 15,5, 6,7$  Hz, 1H), 4,33 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,13 (ddd,  $J = 11,8, 7,7, 3,6$  Hz, 1H), 4,03 (dt,  $J = 11,8, 8,4$  Hz, 1H), 3,47 (ddd,  $J = 8,3, 4,8, 3,2$  Hz, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,24 (m, 20H), 0,83 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

[00871] RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, clorofórmio- $d$ )  $\delta$  0,69.

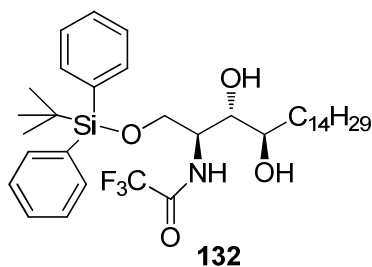
[00872] MS  $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{P}[\text{MH}^+]$ ; calculado: 378,2, encontrado: 378,2.

#### EXEMPLO 18.



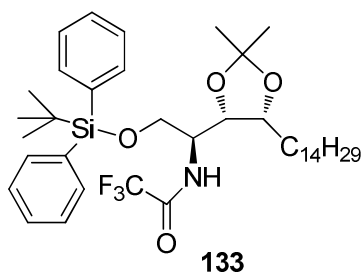
[00873] A uma pasta de fitoesfingosina (4 g, 12,6 mmol) e carbonato de potássio anidro em pó (5,22 g, 37,8 mmol) em cloreto de metileno (85 ml) foi adicionado anidrido trifluoroacético (1,96 ml, 13,9 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h e depois diluída com cloreto de metileno (500 ml). A mistura foi lavada com água (100 ml). Metanol (60 ml) foi adicionado para quebrar a emulsão. A fase orgânica foi então seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar **131** (4,9 g, 94%) como um sólido branco

[00874] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 4,90 - 4,68 (m, 1H), 4,56 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,97 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,65 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 3,46 (t,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 3,32 - 3,16 (m, 1H), 1,42 (tt,  $J = 15,7, 7,5$  Hz, 2H), 1,20 (s, 24H), 0,83 t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

**EXEMPLO 19.**

[00875] *N*-Trifluoroacetil-fitoesfingosina (**131**, 1,88 g, 4,5 mmol) em piridina anidra (23 ml) foi tratada com DMAP (56 mg, 0,45 mmol) e, em seguida, gota a gota com cloreto de terc-butildifenilsilila (1,38 g, 5,0 mmol). Após 18 h, foi concentrada até à secura. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila (200 ml) e lavado com cloreto de amônio saturado (2 x 50 ml) e depois salmoura (50 ml). As fases aquosas foram extraídas de novo com acetato de etila (50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas para gerar 1-*O*-terc-Butildifenilsilil-2-*N*-trifluoroacetil-fitoesfingosina **132** (3g, 100%) em bruto como uma goma. O material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00876] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 6H), 7,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,23 (dd,  $J = 8,5, 4,1$  Hz, 1H), 4,04 (dt,  $J = 11,0, 2,5$  Hz, 1H), 3,82 (ddd,  $J = 11,0, 4,3, 1,8$  Hz, 1H), 3,64 (dq,  $J = 10,6, 6,0, 4,3$  Hz, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,39 - 1,15 (m, 24H), 1,05 (m, 9H), 0,94 - 0,80 (t,  $J = 6,9$  Hz 3H).

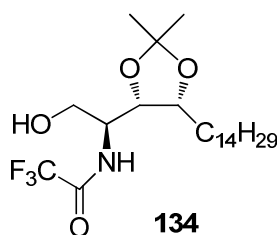
**EXEMPLO 20.**

[00877] Uma solução de 1-*O*-terc-Butildifenilsilil-2-*N*-trifluoroacetil-fitoesfingosina **132** (3g, 4,5 mmol) em 1/1 (v/v) 2,2-dimetoxipropano/THF foi tratada com quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (87 mg, 0,45

mmol) e deixada agitar por 16 h à temperatura ambiente. A mistura foi bruscamente arrefecida com bicarbonato de sódio saturado (30 ml) e, em seguida, o excesso de THF/2,2-dimetoxipropano foi removido sob vácuo. A mistura foi extraída com acetato de etila (200 ml). Após lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (25 mm x 175 mm) sobre gel de sílica com uma fase móvel de hexanos/acetato de etila para gerar **133** (2,45 g, 78%).

[00878] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,39 (m, 6H), 6,54 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 4,23 (dd,  $J = 8,2, 5,6$  Hz, 1H), 4,12 (ddd,  $J = 13,3, 6,9, 3,8$  Hz, 2H), 3,96 (dd,  $J = 10,5, 3,9$  Hz, 1H), 3,69 (dd,  $J = 10,5, 2,9$  Hz, 1H), 1,52-1,36 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (m, 24H), 1,03 (s, 9H), 0,86 (t,  $J = 53,7, 6,9$  Hz, 3H).

#### EXEMPLO 21.

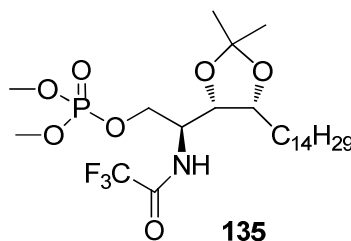


[00879] Uma solução de 1-*O*-*terc*-Butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropilideno-2-*N*-trifluoroacetil-fitoesfingosina **133** (2,45 g, 3,54 mmol) em THF (18 ml) foi tratada com fluoreto de tetrabutylamônio (4,25 ml de uma solução a 1,0 M em THF, 4,25 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante 12h. A mistura foi diluída com acetato de etila (100 ml) e cloreto de amônio saturado (2 x 50 ml) e depois salmoura (50 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um sólido branco que foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna (25 mm x 175 mm) sobre gel de sílica com uma fase móvel hexanos:acetato de etila a 9:1 para fornecer **134** (1,5 g, 93%) como um sólido branco.

[00880] RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  6,92 (d,  $J = 8,7$  Hz,

1H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 4,11 (dq,  $J = 11,7, 3,7$  Hz, 1H), 4,00 (dd,  $J = 11,5, 2,6$  Hz, 1H), 3,70 (dd,  $J = 11,5, 3,6$  Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (m, 26H), 0,88 (t,  $J = 6,9$  Hz 3H).

EXEMPLO 22.

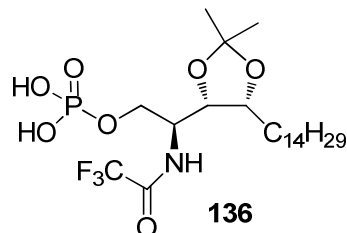


[00881] Uma solução de 3,4-*O*-isopropilideno-2-*N*-trifluoroacetil-fitoesfingosina **134** (630 mg, 1,39 mmol) foi tornada anidra por coevaporação com piridina anidra (2 x 12 ml). O resíduo foi então dissolvido em piridina anidra (12 ml) e tratado com tetrabrometo de carbono (533 mg, 1,67 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C e tratada gota a gota com uma solução de trimetilfosfito (0,23 ml, 1,95 mmol) em piridina anidra (3 ml) ao longo de um período de 30 min. Após mais 12 h à temperatura ambiente, tanto LCMS quanto tlc (metanol a 5% em cloreto de metileno) indicou conversão completa. A mistura foi bruscamente arrefecida com água (2 ml) e depois concentrada até à secura. O óleo escuro resultante foi dissolvido em acetato de etila (100 ml) e lavado com solução de HCL a 3% (2 x 20 ml) seguido por solução saturada de bicarbonato de sódio (30 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash sobre gel de sílica (19 mm x 175 mm) usando metanol a 2% em cloreto de metileno para gerar **135** (650 mg, 83%).

[00882] RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,42 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,36 (td,  $J = 10,9, 5,0$  Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,19 (m,  $J = 6,5, 2,0$  Hz, 3H), 3,77 (dd,  $J = 11,2, 7,5$  Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (m, 26H), 0,87 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

[00883] RMN de  $^{31}\text{P}$  (121 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  1,69.

[00884] MS  $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{NO}_7\text{P}$  [ $\text{MH}^+$ ]; calculado: 560,3, encontrado: 560,2.

EXEMPLO 23.3,4-O-ISOPROPILIDENO-2-N-TRIFLUOROACETIL FITOESFINGOSINA  
-1-FOSFATO (136)

[00885] Uma solução de 3,4-*O*-isopropilideno-2-*N*-trifluoroacetil-fitoesfingosina-1-*O*-dimetilfosfato **135** (650 mg, 1,16 mmol) em cloreto de metileno anidro (12 ml) foi tratada gota a gota com brometo de trimetilsilila (0,81 ml, 6,23 mmol) a 0 °C. Após 12h à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada até a secura e o resíduo resultante coevaporado com cloreto de metileno (3 x 50 ml) para remover o excesso de brometo de trimetilsilila. O resíduo foi então dissolvido em solução fria (4 °C) de NH<sub>4</sub>OH a 1% enquanto o pH era mantido entre 7 a 8. Após 10 min à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada até a secura e o sólido resultante triturado com metanol/acetonitrila. O sólido foi recolhido por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob alto vácuo para gerar **136** (500 mg, 75%) como um sólido branco.

[00886] RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 4,31 (dd, *J* = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 4,09 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (m, 26H), 0,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

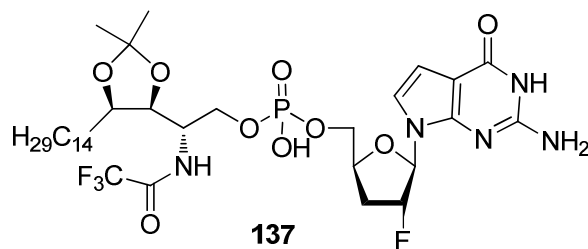
[00887] RMN de <sup>31</sup>P (121 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 1,28.

[00888] RMN de <sup>19</sup>F (282 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ -77,13.

[00889] HRMS C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>P [M-H<sup>+</sup>]; calculado: 532,26565, encontrado: 532.26630.

EXEMPLO 24.





[00890] Uma mistura de *N*-trifluoroacetil-fitoesfingosina-1-fosfato **136** (200 mg, 0,373 mmol) e 2',3'-didesoxi-2'-fluoro-7-desazaguanina (100 mg, 0,373 mmol) foi tornado anidro por coevaporação com piridina anidra (3 x 10 ml). O resíduo resultante foi então dissolvido em piridina anidra (4 ml) e tratada com di-isopropilcarbodi-imida (127 mg, 1,01 mmol) e HOBt (60 mg, 0,447 mmol). Após 24 h a 75 °C, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada à secura. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (19 mm x 170 mm) sobre gel de sílica usando um gradiente de solvente de 5 a 7,5% de metanol em clorofórmio com NH<sub>4</sub>OH A 1% (v/v) para gerar **137** (80 mg, 27 %) como um sólido branco.

[00891] RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 6,88 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 19,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 52,4, 4,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,34 - 3,97 (m, 6H), 2,63 - 2,17 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (m, 26H), 0,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).

[00892] RMN de <sup>31</sup>P (121 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 12,50.

[00893] RMN de <sup>19</sup>F (282 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ -77,10, -179,69 - -180,25 (m).

[00894] MS C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>2F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>P [MH<sup>+</sup>]; calculado: 781,3, encontrado: 782,2.

## EXEMPLO 25

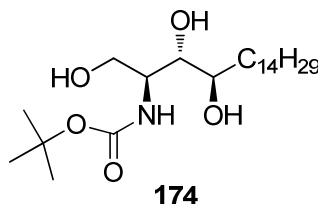
### PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA SÍNTESE DE PRÓ-FÁRMACOS

[00895] Uma solução de 2-((cloro(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de isopropila (0,397 g, 1,300 mmol) em THF anidro (5 ml) foi adicionada a uma solução agitada de -78 °C de 2'-desoxi-2'-fluoronucleosídeo (0,812 mmol) e 1-

metil-1H-imidazol (0,367 ml, 4,63 mmol) em piridina (10,00 ml). Após 15 min, a reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante mais 3 horas. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em 120 ml de DCM e lavado com 20 ml de solução de HCl a 1 N seguido por 10 ml de água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. Os resíduos foram separados em coluna de sílica (neutralizada por TEA) usando MeOH a 5% em DCM como uma fase móvel para render os respectivos produtos como diastereômeros.

### EXEMPLO 26

#### *N*-TERC-BUTILOXICARBONIL-FITOESFINGOSINA (174)

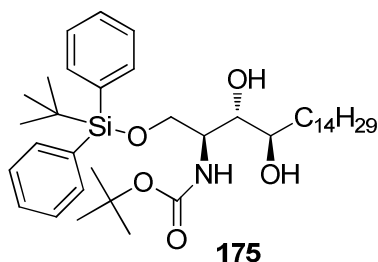


[00896] Uma suspensão de fitoesfingosina (10,6 g, 33,5 mmol) e trietilamina (5,6 ml, 40,2 mmol) em THF (250 ml) foi tratada gota a gota com dicarbonato de di-*tert*-butila (8,6 ml, 36,9 mmol). Após 12h à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada até a secura e o sólido branco resultante foi recristalizado de acetato de etila (80 ml) e, em seguida, seco sob alto vácuo a 35 °C durante 12h para gerar **174** (10,5 g, 75%).

[00897] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  5,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,89 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (dd,  $J = 11,1, 5,2$  Hz, 1H), 3,65 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,61 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (s, 27H), 0,86 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

### EXEMPLO 27

#### *2-O*-TERC-BUTILDIFENILSILIL-1-*N*-TERC-BUTILOXICARBONIL-FITOESFINGOSINA (175)

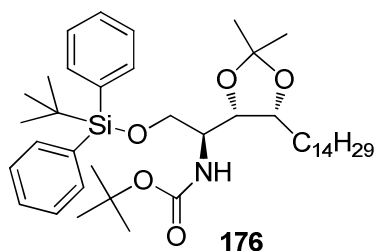


[00898] Uma solução de *N-tert*-butiloxicarbonil-fitoesfingosina **174** (9,5 g, 22,65 mmol) e trietilamina (3,8 ml, 27,2 mmol) em cloreto de metileno anidro/DMF (120 ml/10 ml) foi tratada gota a gota com *tert*-butilclorodifenilsilano (7 ml, 27,25 mmol). Após 18h à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com cloreto de metileno (200 ml) e lavada com HCl a 0,2 N (100 ml) e depois salmoura (100 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e depois concentrada para gerar **175** (14,9 g) como um óleo que foi usado na próxima reação sem purificação adicional.

[00899] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  5,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,89 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,74 (dd,  $J = 11,1, 5,2$  Hz, 1H), 3,65 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,61 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (s, 27H), 0,86 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

### EXEMPLO 28

#### 2-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-1-N-TERC-BUTILOXICARBONIL-3,4-O-ISOPROPILIDENO-FITUESFINGOSINA (176)



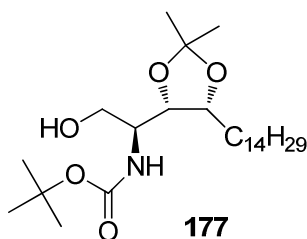
[00900] Uma solução de 2-*O-tert*-butildifenilsilil-1-*N-tert*-butiloxicarbonil-fitoesfingosina (**175**, 14,9 g, 22,65 mmol) em 1/1 (v/v) THF/2,2-dimetoxipropano foi tratada com catalítico ácido *para*-toluenossulfônico (860 mg, 4,53 mmol). Após 24 h, a mistura foi bruscamente arrefecida com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 ml). A mistura foi concentrada e depois dissolvida em acetato de etila (200 ml) e lavada com

salmoura (2 x 50 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar **176** (15,7 g) como uma goma que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00901] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,66 (m, 4H), 7,51 - 7,27 (m, 6H), 4,78 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J = 9,3, 5,5$  Hz, 1H), 3,89 (dd,  $J = 9,9, 3,3$  Hz, 1H), 3,80 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 3,72 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (s, 27H), 1,05 (s, 9H), 0,87 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

### EXEMPLO 29

#### 1-N-TERC-BUTILOXICARBONIL-3,4-O-ISOPROPILIDENO-FITOESFINGOSINA (177).



[00902] Uma solução de 2-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1-*N*-*tert*-butiloxicarbonil-3,4-*O*-isopropilideno-fitoesfingosina **176** (15,7 g, 22,6 mmol) em THF a 0 °C foi tratada gota a gota com uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em THF, 24,9 ml, 24,9 mmol) ao longo de um período de 20 min. Após 16h à temperatura ambiente, tlc (hexanos:acetato de etila a 3:1) indicou conversão completa. A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila (300 ml) e lavado com água (3 x 100 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (35 mm x 180 mm) usando um gradiente de solvente de acetato de etila a 25 a 50% em hexanos para gerar **177** (7,3 g, 71% ao longo de 3 etapas) como um sólido branco.

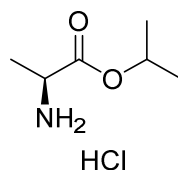
[00903] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  4,93 (d,  $J = 9,1$ , 1H), 4,16 (q,  $J = 7,1, 6,4$  Hz, 1H), 4,07 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,83 (dd,  $J = 11,1, 2,4$

Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (dd,  $J = 11,2, 3,6$  Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 27H), 0,86 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

### EXEMPLO 30

## PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DE PRÓ-FÁRMACOS DE 5'-FOSFORAMIDATO

### SÍNTESE DE CLOROFOSFORAMIDATO:

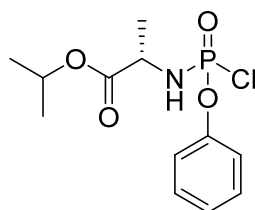


**251**

[00904] Cloreto de tionila (80 g, 49,2 ml, 673 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de um período de 30 min a uma suspensão de L-alanina (50g, 561 mmol) em isopropanol (500 ml). A mistura foi aquecida a um refluxo suave durante 5h e depois concentrada por evaporador rotativo (banho regulado para 60 °C). A goma espessa resultante solidificou após trituração com éter (150 ml). O pó branco foi triturado uma segunda vez com éter (150 ml), coletado por filtração enquanto sob uma corrente de argônio e, em seguida, seco sob alto vácuo durante 18 h para gerar cloridrato de 2-aminopropanoato de (S)-isopropila (88 g, 94%).

[00905] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,62 (s, 3H), 5,10 - 4,80 (m, 1H), 3,95 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 1,38 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,22 (d,  $J = 4,6$  Hz, 3H), 1,20 (d,  $J = 4,6$  Hz, 3H).

### EXEMPLO 31



**252**

[00906] Uma solução de diclorofosfato de fenila (30,9 g, 146 mmol) em diclorometano (450 ml) foi resfriada a 0 °C, em seguida tratada com cloridrato

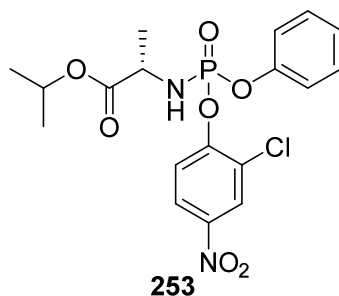
de 2-aminopropanoato de (S)-isopropila (24,5 g, 146 mmol). A mistura foi ainda resfriada a -78 °C e, em seguida, tratada gota a gota com trietilamina (29,6 g, 40,8 ml, 293 mmol) ao longo de um período de 30 min. A mistura continuou a agitar a -78 °C por mais 2 h e depois foi deixada aquecer gradualmente até a temperatura ambiente. Após 18h, a mistura foi concentrada até à secura e a goma resultante dissolvida em éter anidro (150 ml). A pasta fluida foi filtrada sob uma corrente de argônio e o sólido recolhido foi lavado com pequenas porções de éter anidro (3 x 30 ml). Os filtrados combinados foram concentrados até a secura por evaporador rotativo para gerar uma mistura diastereomérica a 1:1 de fosfocloridato (41,5 g, 93%) como um óleo amarelo pálido.

[00907] RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,43 - 7,14 (m, 5H), 5,06 (m, 1H), 4,55 (dd,  $J = 14,9, 7,0$  Hz, 1H), 4,21 - 4,01 (m, 1H), 1,48 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,27 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,26 (d,  $J = 5,8$  Hz, 3H).

[00908] RMN de  $^{31}\text{P}$  (121 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,18 e 7,87.

### EXEMPLO 32

#### SÍNTESE DE FOSFORAMIDATO DE 2-CLORO-4-NITROFENILA:



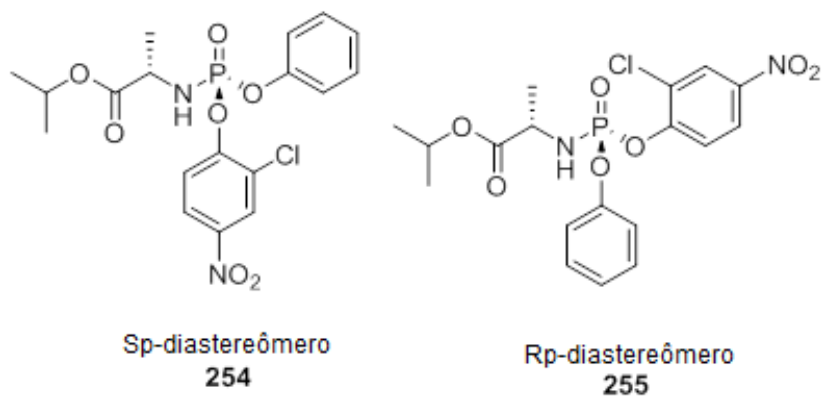
[00909] Uma solução de diclorofosfato de fenila (60 g, 42,5 ml, 284 mmol) em diclorometano (300 ml) foi resfriada a 0 °C e então tratada com cloridrato de 2-aminopropanoato de (S)-isopropila (47,7 g, 284 mmol). A mistura foi ainda resfriada a -78 °C e tratada gota a gota com uma solução de trietilamina (57,6 g, 79 ml, 569 mmol) em cloreto de metileno (300 ml) ao longo de um período de 1 h. A mistura de reação foi aquecida a 0 °C por 30 min e, em seguida, tratada com uma mistura pré-formada de 2-cloro-4-

nitrofenol (46,9 g, 270 mmol) e trietilamina (28,8 g, 39,6 ml, 284 mmol) em diclorometano (120 ml) ao longo de um período de 20 min. Após 2 h a 0 °C, a mistura foi filtrada através de um funil com frita e o filtrado coletado foi concentrado até a secura. A goma bruta foi dissolvida em MTBE (500 ml) e lavada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 0,2 M (2 x 100 ml) seguido por salmoura a 10% (3 x 75 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada até à secura por evaporador rotativo para gerar uma mistura diastereomérica (100 g, 93%) como um óleo amarelo pálido.

[00910] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,33 (dd, *J* = 2,7, 1,1 Hz, 1H, diastereômero 1), 8,31 (dd, *J* = 2,7, 1,1 Hz, 1H, diastereômero 2), 8,12 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, *J* = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 6H), 5,01 (pd, *J* = 6,3, 5,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 1H), 3,96 (td, *J* = 10,7, 9,1, 3,6 Hz, 1H), 1,43 (dd, *J* = 7,0, 0,6 Hz, 3H), 1,40 (dd, *J* = 7,2, 0,6 Hz, 3H, diastereômero 2), 1,25-1,20 (m, 9H).

### EXEMPLO 33

#### SEPARAÇÃO DE DIASTEREÔMEROS DO COMPOSTO 253:



[00911] A mistura diastereomérica **253** (28 g, 63,2 mmol) foi dissolvida em acetato de etila:hexanos a 2:3 (100 ml) e resfriada a -20 °C. Após 16 h, o sólido branco resultante foi recolhido por filtração e seco sob alto vácuo para gerar uma mistura S<sub>p</sub>:R<sub>p</sub>- diastereomérica a 16:1 (5,5 g, 19,6%). O licor de origem foi concentrado e o resíduo resultante dissolvido em acetato de etila:hexanos a 2:3 (50 ml). Após 16 h a -10 °C, o sólido branco resultante foi coletado e seco sob alto vácuo para gerar uma mistura S<sub>p</sub>:R<sub>p</sub>- diastereomérica a

1:6 (4 g, 14%). A mistura S<sub>p</sub>:R<sub>p</sub>-diastereomérica a 16:1 (5,5 g, 12,4 mmol) foi suspensa em hexanos quentes (50 ml) e tratada lentamente com acetato de etila (aproximadamente 10 ml) até a dissolução completa. Depois de resfriar a 0 °C, o sólido branco resultante foi coletado por filtração, lavado com hexanos e seco sob alto vácuo para gerar o S<sub>p</sub>-diastereômero de **254** (4,2 g, 76%) como um único isômero.

[00912] RMN de <sup>1</sup>H (S<sub>p</sub>-diastereômero, 400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,33 (dd, *J* = 2,7, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,11 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 1H), 3,97 (dd, *J* = 12,7, 9,4 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H).

[00913] A mistura S<sub>p</sub>:R<sub>p</sub>-diastereomérica a 1:6 (4 g, 12,4 mmol) foi suspensa em hexanos quentes (50 ml) e tratada lentamente com acetato de etila (aproximadamente 5 ml) até a dissolução completa. Depois de resfriar a 0 °C, o sólido branco resultante foi coletado por filtração, lavado com hexanos e seco sob alto vácuo para gerar o R<sub>p</sub>-diastereômero de **255** (3,2 g, 80%) como um único isômero. A estereoquímica absoluta foi confirmada por análise de raios-X.

[00914] RMN de <sup>1</sup>H (R<sub>p</sub>-diastereômero, 400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,31 (dd, *J* = 2,7, 1,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,14 (m, 3H), 5,01 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,15 (tq, *J* = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H).

#### EXEMPLO 34

#### PROCEDIMENTO GERAL PARA FORMAÇÃO DE PRÓ-FÁRMACO DE FOSFORAMIDATO:

[00915] O nucleosídeo desejado (1 equivalente) a ser convertido em seu pró-fármaco de 5'-fosforamidato foi seco em um forno a vácuo a 50 °C durante a noite. O nucleosídeo seco é colocado em um frasco seco sob uma atmosfera



inerte e suspenso em THF seco ou DCM seco para obter uma solução a 0,05 M. O frasco foi então resfriado a 0 °C, e o reagente clorofosforamido (5 equivalentes) foi adicionado ao nucleosídeo suspenso. Em seguida, 1-metilimidazol (8 equivalentes) foi adicionado à mistura de reação gota a gota. A reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 12 a 72 horas. Após a reação estar completa conforme avaliado por TLC, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila. A mistura de reação diluída foi então lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram, em seguida, lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto concentrado foi então purificado em sílica eluindo com um gradiente de DCM a 5% de MeOH em DCM.

#### EXEMPLO 35

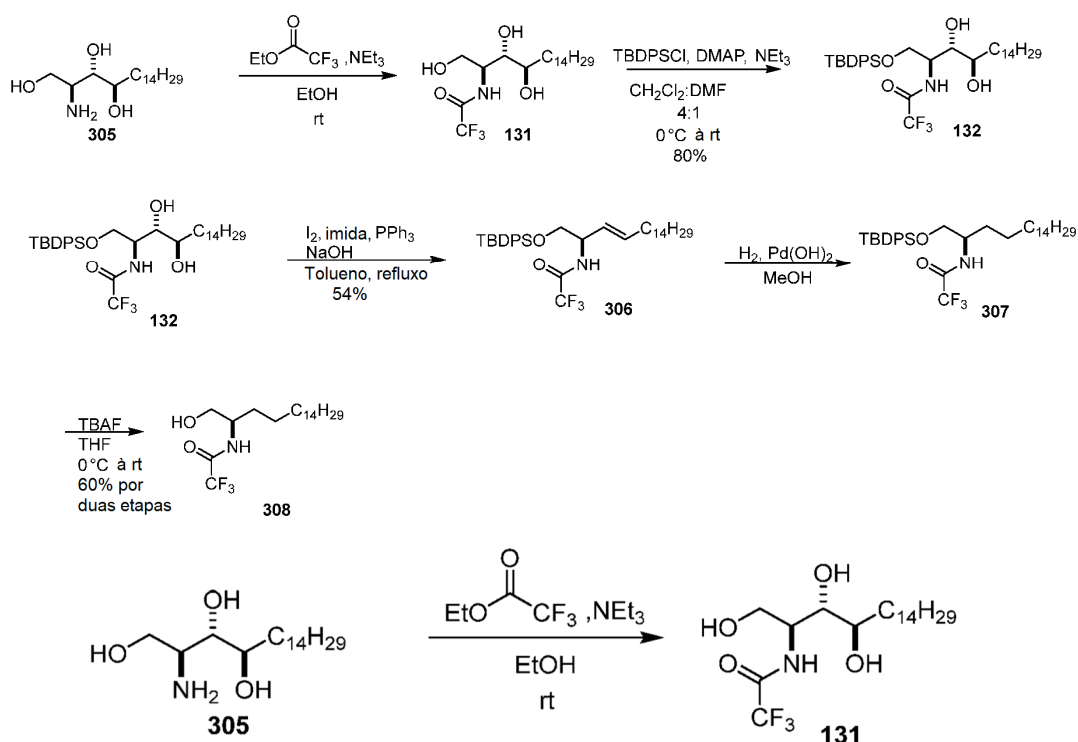
#### PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DE 5'-TRIFOSFATOS:

[00916] O análogo de nucleosídeo foi seco sob alto vácuo a 50 °C por 18 h e, em seguida, dissolvido em trimetilfosfato anidro (0,3 M). Após a adição de proton-sponge® (1,5 equiv. molar), a mistura foi resfriada a 0 °C e tratada gota a gota com cloreto de fosforila (1,3 equiv. molar) por meio de microsseringa por um período de 15 min. A mistura continuou a ser agitada a 0 °C por 4 a 6 h enquanto era monitorada por tlc (isopropanol: NH<sub>4</sub>OH conc.:água a 7:2:1). Uma vez que a conversão para o monofosfato foi superior a 85%, a mistura de reação foi tratada com uma mistura de bis(tri-n-butilamônio pirofosfato) (3 equiv. molar) e tributilamina (6 equiv. molar) em DMF anidro (1 ml). Após 20 min a 0 °C com monitoramento por tlc (NH<sub>4</sub>OH:isopropanol:água a 11:7:2), a mistura foi tratada com 20 ml de uma solução a 100 mM de bicarbonato de trietilamônio (TEAB), agitada por 1 h à temperatura ambiente e depois extraída com éter (3 x 15 ml). A fase aquosa foi então purificada por cromatografia de troca aniônica sobre resina DEAE Sephadex® A-25 (11 x 200 mm) usando um gradiente de tampão de TEAB a

50 mM (400 ml) a 600 mM (400 ml). As fracções de 10 ml foram analisadas por TLC (NH<sub>4</sub>OH:isopropanol:água a 11:7:2). As fracções contendo trifosfato (eluído a TEAB a 500 mM) foram combinadas e concentradas por evaporador rotativo (banho < 25 °C). O sólido resultante foi reconstituído em água DI (10 ml) e concentrado por liofilização.

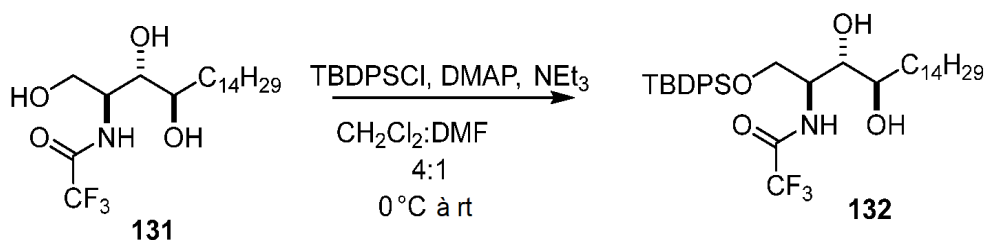
### EXEMPLO 36.

## SÍNTESE DE (R)-2,2,2-TRIFLUORO-N-(1-HIDROXIOCTADECAN-2-IL)ACETAMIDA



[00917] Fitoesfingosina (15,75 mmol) foi dissolvida em EtOH (0,5 M) e trifluoroacetato de etila (15,75 mmol) foi adicionado gota a gota. NEt<sub>3</sub> (24,41 mmol) foi adicionado a seguir à mistura de reação agitada durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi retomado em EtOAc e salmoura, lavado, seco e concentrado. O material bruto que era um pó branco era bom o suficiente para ser usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Literatura de caracterização correspondente: *Synthesis*, **2011**, 867.

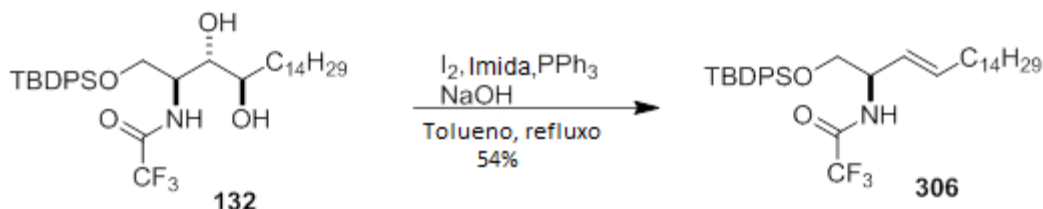
### EXEMPLO 37



[00918] O álcool primário (15,75 mmol), DMAP (1,575 mmol) e  $\text{NEt}_3$  (39,4 mmol) foram dissolvidos em mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e DMF (0,18 M) e resfriados a  $0^\circ\text{C}$ . TBDPSCI (19,69 mmol) foi adicionado gota a gota, em seguida, a solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite.

[00919] Solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada para extinguir. A mistura de reação foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (x 2) para remover DMF. Foi então seco e concentrado. Uma coluna foi corrida para purificar a mistura. EtOAc/Hex a 10 a 20%. Literatura de caracterização correspondente: *Synthesis*, **2011**, 867.

### EXEMPLO 38

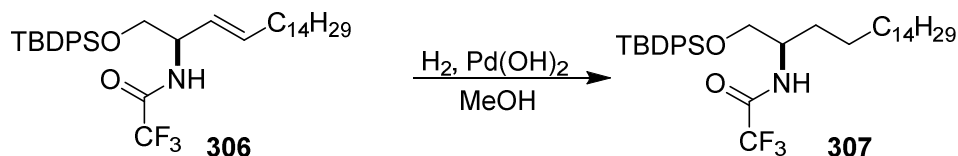


[00920] O diol (12,58 mmol), trifetilfosfina (50,3 mmol) e imidazol (50,03 mmol) foram dissolvidos em tolueno e reaquecidos ao refluxo. O iodo (37,7 mmol) foi então adicionado lentamente e a mistura de reação continuou a ser agitada em refluxo. Após três horas, foi resfriado à temperatura ambiente e 1 equivalente de iodo (12,58 mmol) foi adicionado seguido por 8 equivalentes de NaOH a 1,5 M (100,64 mmol). A mistura de reação foi agitada até que todos os sólidos se dissolvessem. A camada aquosa foi removida em uma ampola de decantação e a camada orgânica foi lavada com solução  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , em seguida, solução de  $\text{NaHCO}_3$  e depois com salmoura. Foi seca e concentrada. Uma coluna foi corrida para purificar a mistura de EtOAc a 0 a 20%/Hex e uma mistura de cis e trans foi obtida, mas continuou para a etapa seguinte.

[00921]  $\delta$  RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,64 (ddt,  $J = 7,8, 3,8, 1,7$  Hz, 4H), 7,51 - 7,35 (m, 6H), 6,68 (dd,  $J = 16,0, 8,2$  Hz, 1H), 5,6 - 5,40 (m, 2H), 4,57 - 4,46 (m, 1H), 3,84 - 3,62 (m, 2H), 2,04 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 1,28 - 1,21 (m, 24H), 1,15 - 0,98 (m, 9H), 0,90 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

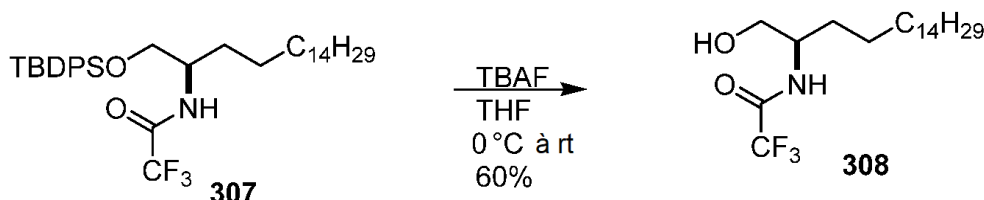
[00922] HRMS: 617,38759.

### EXEMPLO 39



[00923] O alceno (2,91 mmol) foi dissolvido em MeOH (0,1 M) e  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0,146 mmol) foi adicionado. Um hidrogenador Parr foi usado a 0,28 MPa (40 psi). O catalisador de paládio foi cuidadosamente filtrado através de celite e enxaguado com EtOAc. O material bruto foi utilizado na etapa seguinte e proporcionou rendimento quantitativo.

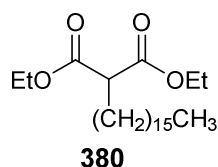
### EXEMPLO 40



[00924] O éter silílico foi dissolvido em THF e resfriado a 0 °C, em seguida, TBAF foi adicionado gota a gota. Após agitação durante 1 hora, foi aquecido até à temperatura ambiente. Após duas horas, uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada e foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura e seca e concentrada. Uma coluna foi executada com EtOAc a 10 a 50%/Hex.

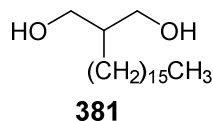
[00925] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,60 (tt,  $J = 7,0, 1,5$  Hz, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 4H), 3,73 3,61 (m, 1H), 1,24 (d,  $J = 3,5$  Hz, 18H), 1,05 (s, 6H), 0,86 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). HRMS: 381,28546.

### EXEMPLO 41



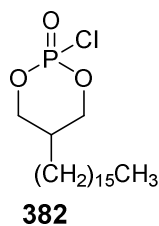
[00926] A 33,4 g de solução de etóxido de sódio (21% em peso) em etanol, adicionou-se gota a gota malonato de dietila (15 g) e, em seguida, 1-bromohexadecano (31,5 g). Após refluxo durante 8 horas, o etanol foi evaporado a vácuo. A suspensão restante foi misturada com água gelada (200 ml) e extraída com éter dietílico (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o filtrado foi evaporado a vácuo para produzir um resíduo de óleo viscoso. Este resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica: 500 g) usando hexano/éter dietílico (12:1) como fase móvel para produzir o composto principal.

#### EXEMPLO 42



[00927] Em um balão de fundo redondo de 250 ml estava hidreto de alumínio e lítio (2,503 g, 66,0 mmol) em éter dietílico (90 ml) para gerar uma suspensão. A essa suspensão foi adicionada 2-hexadecilmalonato de dietila (18,12 g, 47,1 mmol) gota a gota e a reação foi submetida a refluxo durante 6 h. A reação foi acompanhada por TLC usando PMA e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agentes de secagem. O excesso de hidreto de alumínio e lítio foi destruído por 200 ml de água gelada. 150 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 10% foram adicionados para dissolver o hidrato de alumínio. A mistura de reação foi extraída com éter dietílico (100 ml x 3). A camada orgânica incluindo o produto não dissolvido foi filtrada. Os sólidos recolhidos foram lavados com acetato de etila. O filtrado foi seco sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna de sílica (100 g) eluindo com Hexano:EtOAc (3:1) a (1:1).

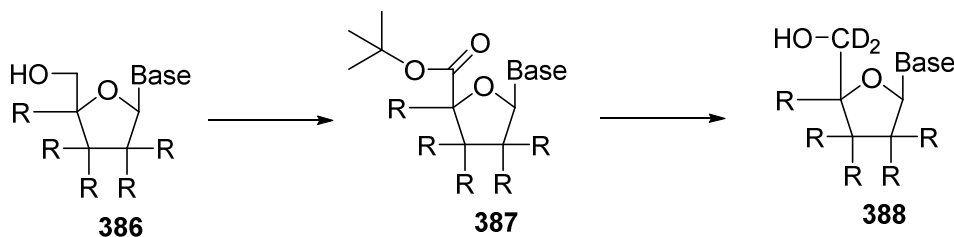
#### EXEMPLO 43



[00928] A uma solução de 2-hexadecilpropano-1,3-diol (7,04 g, 23,43 mmol) em 100 ml de DCM foi adicionado gota a gota tricloreto de fósforo (3,59 g, 23,43 mmol) dissolvido em 20 ml de DCM seguido por trietilamina (6,53 ml, 46,9 mmol). A reação foi submetida a refluxo durante uma hora. A análise por TLC mostrou que o material de partida foi consumido e dois novos pontos formados. A mistura foi concentrada até à secura, dissolvida em éter dietílico seco e filtrada. O filtrado foi concentrado para render o produto bruto (8,85 g) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

#### EXEMPLO 44

#### SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS 5'-DEUTERADOS

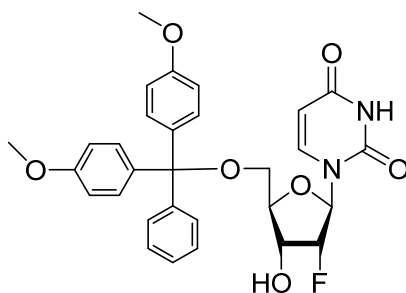


[00929] O nucleosídeo foi suspenso em cloreto de metileno (40 ml, parcialmente solúvel). Após agitação à temperatura ambiente por 30 min, a mistura foi tratada sequencialmente com PDC, anidrido acético e, em seguida, terc-butanol. A mistura continuou a agitar à temperatura ambiente. TLC (metanol a 5% em DCM) e LCMS indicaram apenas uma pequena quantidade de material de partida remanescente em 4 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de sílica gel que foi carregada em um funil de fritada de 150 ml. A sílica foi eluída com acetato de etila. O filtrado recolhido foi concentrado sob pressão reduzida. O óleo escuro bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (25 mm x 175 mm) com gradiente de hexanos:acetato de etila para acetato de etila a 2:1. As frações puras foram recolhidas e concentradas para gerar uma goma branca. O material foi colocado sob alto vácuo por 2 dias e foi

usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

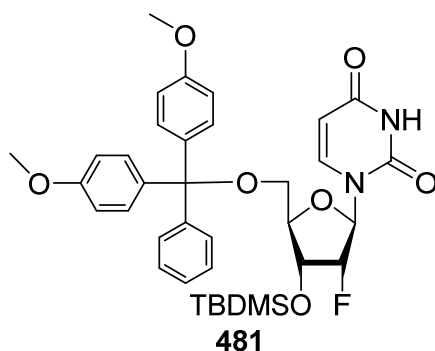
[00930] O nucleosídeo protegido no terminal 5' foi dissolvido em etanol 200 e foi então tratado com borodeuterídeo de sódio sólido. A mistura se tornou homogênea e foi então aquecida a 80 °C. Após 12h, formou-se um precipitado branco/amarelo claro. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente. TLC (metanol a 5% em cloreto de metileno) indica conversão completa do material de partida. A mistura foi resfriada a 0 °C com um banho de gelo e então lentamente bruscamente arrefecida com ácido acético (aproximadamente 1 ml). A solução límpida foi aquecida à temperatura ambiente e, em seguida, dividida entre acetato de etila (30 ml) e salmoura (3 ml). A fase orgânica foi concentrada e depois purificada por cromatografia em sílica gel (19 mm x 180 mm) usando uma fase móvel de metanol a 5% em cloreto de metileno.

#### EXEMPLO 45

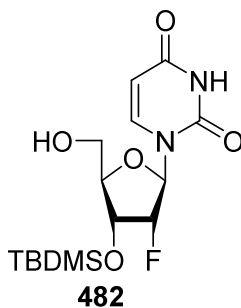


**480**

[00931] Uma solução de 2'-desoxi-2'-fluorouridina (6 g, 24,37 mmol) e 4,4'-(cloro(fenil)metileno)-bis(metoxibenzeno) (9,91 g, 29,2 mmol) em piridina (48,7 ml) foi agitado à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi tratada com MeOH (20 ml), concentrada até a secura e foi dividida entre água (50 ml) e EtOAc (250 ml). A fase aquosa foi extraída de volta com EtOAc (50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 ml) e secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi concentrada para gerar 2'-desoxi-2'-fluoro-5'-(4',4'-dimetoxitritil)uridina (14 g, quant.), que foi usada sem purificação adicional.

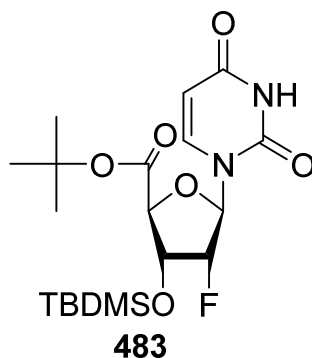


[00932] A uma solução de 2'-desoxi-2'-fluoro-5'-(4',4'-dimetoxitritil)uridina (13,37 g, 24,37 mmol) em cloreto de metileno (30 ml) foi adicionado 1*H*-imidazol (2,48 g, 36,6 mmol) e *tert*-butilclorodimetilsilano (5,51 g, 36,6 mmol). A reação foi agitada durante 16 horas e depois foi diluída com EtOAc (250 ml). A mistura foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 ml) e salmoura (50 ml), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para gerar 2'-Desoxi-2'-fluoro-3'-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5'-(4',4'-dimetoxitritil)uridina (16 g, 99%). Esse produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

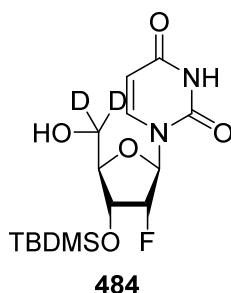


[00933] A uma solução de 2'-desoxi-2'-fluoro-3'-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5'-(4',4'-dimetoxitritil)uridina (13,37 g, 20,17 mmol) em DCM (10 ml) foram adicionados ácido acético (20,19 ml, 353 mmol) e água (5 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas, diluída com EtOAc (250 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (2 x 100 ml) e salmoura (100 ml), seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (MeOH a 1% em DCM, MeOH a 2% em DCM) para proporcionar 2'-desoxi-2'-fluoro-3'-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)uridina (6,73 g, rendimento de 93%) como um sólido amarelo.



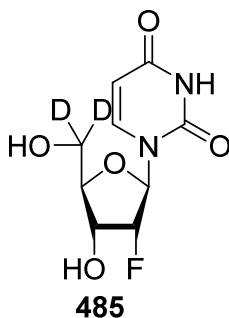


[00934] A uma suspensão de PDC (14,05 g, 37,3 mmol) em DCM anidro (37,3 ml)/DMF (9,34 ml) foram adicionados sequencialmente 2-metilpropan-2-ol (35,7 ml, 373 mmol), 2'-desoxi-2'-fluoro-3'-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)uridina (6,73 g, 18,67 mmol) e anidrido acético (17,62 ml, 187 mmol). Após 18 horas, a mistura foi bruscamente arrefecida com EtOH absoluto (5 ml), diluída com EtOAc (15 ml), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada através de Celite e concentrada. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica usando MeOH a 1% em DCM para gerar 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-fluorotetra-hidrofuran-2-carboxilato de (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-*tert*-butila (6,72 g, 83%)

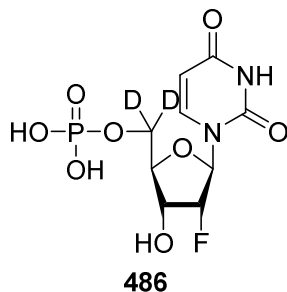


[00935] A uma solução de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-fluorotetra-hidrofuran-2-carboxilato de (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-*tert*-butila (3,29 g, 7,64 mmol) foi adicionado borodeuterido de sódio (1,422 g, 30,6 mmol) em uma porção. A reação foi agitada a 80 °C durante 20 horas em um tubo vedado. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e então bruscamente arrefecida com ácido acético (6,99 ml, 122 mmol). A mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e

extraída com EtOAc. Depois de se concentrar, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica ( $R_f = 0,5$  de EtOAc hexano a 1:1) para gerar  $[5'\text{-}^2\text{H}_2]\text{-2'-desoxi-2'-fluoro-3'-O-(tert-butildimetilsilil)uridina}$  (1 g, 36%).

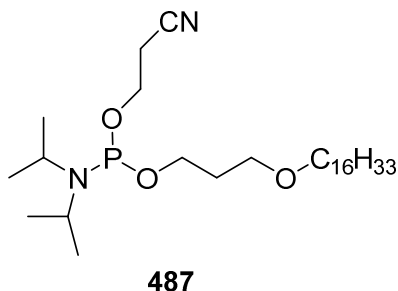


[00936] A uma solução de  $[5'\text{-}^2\text{H}_2]\text{-2'-desoxi-2'-fluoro-3'-O-(tert-butildimetilsilil)uridina}$  (200 mg, 0,552 mmol) em MeOH (6 ml) foi adicionado Dowex 50WX8 (Forma H<sup>+</sup>) (6 g) em uma porção. A mistura foi agitada durante 72 h, filtrada e concentrada para gerar  $[5'\text{-}^2\text{H}_2]\text{-2'-desoxi-2'-fluorouridina}$  (150 mg, quant.).



[00937] A uma solução de tricloreto de fosforila (1,69 ml, 18,13 mmol) em fosfato de trimetila (2 ml) a 5 °C, sob N<sub>2</sub>, foi adicionado  $[5'\text{-}^2\text{H}_2]\text{-2'-desoxi-2'-fluorouridina}$  (100 mg, 0,403 mmol) em pequenas porções. A solução foi agitada vigorosamente durante 2h a 5 °C e então foi bruscamente arrefecida por adição gota a gota de água DI (8 ml). A mistura de reação foi extraída com clorofórmio (2 x 10 ml), e a fase aquosa foi tratada com concentrada com NH<sub>4</sub>OH a pH 6,5, enquanto se mantinha a solução abaixo de 30 °C. A camada aquosa foi extraída mais uma vez com clorofórmio (10 ml) e depois concentrada até à secura. O resíduo foi suspenso em MeOH (15 ml), filtrado e concentrado. O sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna

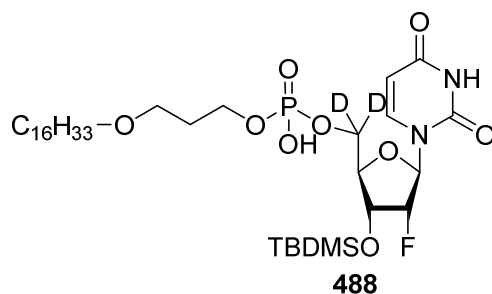
sobre gel de sílica (iPrOH/ NH<sub>4</sub>OH conc., H<sub>2</sub>O, a 7:2:1, R<sub>f</sub> = 0,2). O produto foi purificado adicionalmente por cromatografia em coluna sobre DEAE usando metanol seguido por um gradiente de fase móvel de 0 a 100 mM de bicarbonato de amônio aquoso. As fracções foram concentradas até à secura, dissolvido em água e liofilizado para gerar [5'-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-2'-desoxi-2'-5'-fluorouridina-monofosfato (27 mg, 20%) como um sólido branco amorfo.



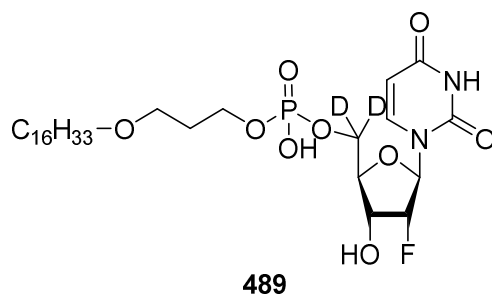
[00938] Uma suspensão de 3-hexadeciloxipropan-1-ol (2,02 g, 6,72 mmol) e DIPEA (4,7 ml, 26,9 mmol) em cloreto de metileno anidro (45 ml) foi tratada gota a gota ao longo de um período de 10 minutos com 3-((cloro(diisopropilamino)fosfino)oxi)propanonitrila (3 ml, 13,45 mmol). Após 18 horas à temperatura ambiente, a mistura foi bruscamente arrefecida com solução saturada de bicarbonato de sódio (15 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas até a secura e o resíduo bruto resultante purificado por cromatografia sobre gel de sílica (25 mm x 140 mm) usando um gradiente de solvente de acetato de etila a 10 a 20% em hexanos para gerar hexadeciloxipropil-(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita (2,1 g, 65%) como um sólido branco.

[00939] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 3,89 - 3,54 (m, 6H), 3,49 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,87 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,57 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,25 (s, 26H), 1,18 (dd, *J* = 6,8, 3,5 Hz, 12H), 0,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).

[00940] RMN de <sup>31</sup>P (162 MHz, clorofórmio-*d*) δ 147,40.



[00941] Uma solução de [5'-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-2'-desoxi-2-fluoro-3'-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)uridina (600 mg, 1,65 mmol) e hexadeciloxipropil-(2-cianoetil)di-isopropilfosforamidita (1,65 g, 3,31 mmol) em THF anidro (22 ml) foi tratada gota a gota com 1-*H*-tetrazol (14,7 ml de solução a 0,45 M em acetonitrila, 6,62 mmol). Após 16 horas à temperatura ambiente, a mistura foi tratada gota a gota com hidroperóxido de *tert*-butila (1,5 ml de uma solução a 5,5 M em nonano, 8,28 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e depois bruscamente arrefecida com solução aquosa a 1,0 M de tiosulfato de sódio (40 ml). Após 30 min, a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 80 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 ml) e secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (40 g) com um gradiente de fase móvel de metanol a 1% a 5% em cloreto de metileno para gerar o intermediário de fosfato de cianoetila que sem purificação adicional foi dissolvido em metanol (30 ml) e tratado com hidróxido de amônio concentrado (5 ml, 128 mmol). Após 4 horas à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada até à secura. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica usando um instrumento da CombiFlash equipado com um cartucho de sílica de 40 g eluindo com um gradiente de solvente de metanol a 5 a 25% em cloreto de metileno para gerar [5'-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-2'-desoxi-2'-fluoro-3'-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5'-((hexadeciloxipropil)fosfo)uridina (1 g, 82%) como uma espuma branca.



[00942] Uma solução de [5'-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-2'-desoxi-2'-fluoro-3'-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5'-((hexadeciloxipropil)fosfo)uridina (1 g, 1,38 mmol) em THF (15 ml) foi tratada com ácido acético (0,5 g, 8,28 mmol) e fluoreto de trietilamônio (1,2 g, 5,52 mmol). Após 36 horas, a mistura foi concentrada e o resíduo resultante eluído através de uma coluna curta (11 mm x 90 mm) de Dowex 50WX8 (forma H<sup>+</sup>) usando metanol (120 ml) como fase móvel. O produto foi adicionalmente purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (24 g) usando um gradiente de fase móvel de metanol a 0 a 25% em cloreto de metileno com 2,5% (v/v) de hidróxido de amônio. As frações puras foram reunidas e concentradas. O sólido resultante foi coevaporado com cloreto de metileno (2 x 75 ml) e, em seguida, seco sob alto vácuo durante 19 horas para gerar [5'-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-2'-desoxi-2'-fluoro-5'-((hexadeciloxipropil)fosfo)-uridina (455 mg, 54%) como um sólido branco.

[00943] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-d<sub>4</sub>/Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 17,9, 1,6 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,01 (ddd, *J* = 52,8, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 4,30 (ddd, *J* = 20,7, 8,1, 4,5 Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 3H), 3,51 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,92 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,53 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 26H), 0,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H).

[00944] RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, clorofórmio-d<sub>4</sub>/metanol-d<sub>4</sub>) δ 164,31, 150,24, 140,33, 102,11, 94,19, 92,32, 88,88, 88,53, 80,83, 80,75, 71,18, 67,62, 67,45, 66,50, 66,40, 64,83, 64,77, 63,81, 31,81, 30,37, 30,29, 29,59, 29,57, 29,54, 29,51, 29,47, 29,41, 29,25, 26,00, 25,96, 22,57, 13,96.

[00945] RMN de <sup>31</sup>P (162 MHz, clorofórmio-d<sub>4</sub>/metanol-d<sub>4</sub>) δ -0,87.

[00946] HRMS C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>D<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P [M+H<sup>+</sup>]; calculado: 611,34359, encontrado: 611.34363.

EXEMPLO 46PROTÓCOLOS DE ENSAIO

[00947] (1) Ensaios de triagem para DENV, JEV, POWV, WNV, YFV, PTV, RVFV, CHIKV, EEEV, VEEV, WEEV, TCRV, PCV, JUNV, MPRLV

[00948] *Ensaio de redução do efeito citopático primário (CPE)*. São realizados ensaios de inibição de CPE de quatro concentrações. São preparadas monocamadas de cultura de células confluentes ou quase confluentes em microplacas descartáveis de 96 poços. As células são mantidas em MEM ou DMEM suplementado com FBS conforme necessário para cada linhagem celular. Para os ensaios antivirais, o mesmo meio é usado, mas com FBS reduzido para 2% ou menos e suplementado com 50 µg/ml de gentamicina. O composto de teste é preparado em quatro concentrações finais de log<sub>10</sub>, geralmente 0,1, 1,0, 10 e 100 µg/ml ou µM. Os poços de controle de vírus e controle de células estão em todas as microplacas. Paralelamente, um fármaco ativo conhecido é testado como fármaco de controle positivo usando o mesmo método que é aplicado aos compostos de teste. O controle positivo é testado com cada teste executado. O ensaio é estabelecido removendo primeiro o meio de crescimento das placas de células de 96 poços. Em seguida, o composto de teste é aplicado em um volume de 0,1 ml a poços a 2 X concentração. O vírus, normalmente em doses infecciosas de cultura de células < 100 a 50% (CCID<sub>50</sub>) em um volume de 0,1 ml, é colocado nos poços designados para infecção por vírus. O meio sem vírus é colocado em poços de controle de toxicidade e poços de controle de células. Os poços de controle de vírus são tratados de forma semelhante com vírus. As placas são incubadas a 37 °C com CO<sub>2</sub> a 5% até que o CPE máximo seja observado nos poços de controle de vírus. As placas são então coradas com vermelho neutro a 0,011% por aproximadamente duas horas a 37 °C em uma incubadora de CO<sub>2</sub> a 5%. O meio vermelho neutro é removido por aspiração completa, e as células podem ser lavadas 1 X com solução tamponada com fosfato (PBS) para remover o corante residual. O PBS é

completamente removido e o vermelho neutro incorporado é eluído com tampão citrato de Sorensen a 50%/etanol a 50% (pH 4,2) durante pelo menos 30 minutos. O corante vermelho neutro penetra nas células vivas, portanto, quanto mais intensa a cor vermelha, maior o número de células viáveis presentes nos poços. O teor de corante em cada poço é quantificado usando um espectrofotômetro de 96 poços no comprimento de onda de 540 nm. O teor de corante em cada conjunto de poços é convertido em uma porcentagem de corante presente em poços de controle não tratados usando uma planilha eletrônica do Microsoft Excel. As concentrações 50% eficazes ( $EC_{50}$ , inibidoras de vírus) e 50% citotóxicas ( $CC_{50}$ , inibidoras de células) são então calculadas por análise de regressão linear. O quociente de  $CC_{50}$  dividido por  $EC_{50}$  fornece o valor do índice de seletividade (SI).

[00949] *Ensaio secundário de redução de rendimento de CPE/vírus (VYR).* Este ensaio envolve metodologia semelhante ao que é descrito nos parágrafos anteriores usando microplacas de células de 96 poços. As diferenças são observadas nesta seção. Oito concentrações de meio- $\log_{10}$  do inibidor são testadas quanto à atividade antiviral e citotoxicidade. Após ocorrer replicação de vírus suficiente, uma amostra de sobrenadante é retirada de cada poço infectado (três poços replicados são reunidos) e mantida para a porção VYR desse teste, se necessário. Alternativamente, uma placa separada pode ser preparada e a placa pode ser congelada para o ensaio VYR. Após o CPE máximo ser observado, as placas viáveis são coradas com corante vermelho neutro. O teor de corante incorporado é quantificado conforme descrito acima. Os dados gerados a partir dessa parte do teste são valores  $EC_{50}$ ,  $CC_{50}$  e SI em vermelho neutro. Os compostos considerados ativos acima são avaliados adicionalmente pelo ensaio VYR. O teste VYR é uma determinação direta de quanto o composto de teste inibe a replicação do vírus. O vírus que foi replicado na presença do composto de teste é titulado e comparado com o vírus de controles infectados não tratados. A titulação de amostras virais reunidas

(coletadas conforme descrito acima) é realizada por diluição final. Isto é conseguido titulando diluições de  $\log_{10}$  de vírus usando 3 ou 4 micropoços por diluição em monocamadas frescas de células por diluição final. Os poços são avaliados quanto à presença ou ausência de vírus após CPE distinto (medido por absorção de vermelho neutro) ser observado. Plotar o  $\log_{10}$  da concentração do inibidor versus  $\log_{10}$  do vírus produzido em cada concentração permite o cálculo da concentração efetiva de 90% (um  $\log_{10}$ ) por regressão linear. Dividindo  $EC_{90}$  pelo  $CC_{50}$  obtido na parte 1 do ensaio, obtém-se o valor SI para este teste.

#### EXEMPLO 47

##### (2) ENSAIOS DE TRIAGEM PARA VÍRUS DA FEBRE DE LASSA (LASV)

[00950] *Ensaio primário do vírus da febre de Lassa.* Monocamadas de cultura de células confluentes ou quase confluentes em placas de cultura de células descartáveis de 12 poços são preparadas. As células são mantidas em DMEM suplementado com FBS a 10%. Para os ensaios antivirais, o mesmo meio é usado, mas com FBS reduzido para 2% ou menos e suplementado com 1% de penicilina/estreptomicina. O composto de teste é preparado em quatro concentrações finais de  $\log_{10}$ , geralmente 0,1, 1,0, 10 e 100  $\mu\text{g/ml}$  ou  $\mu\text{M}$ . O controle do vírus e o controle da célula serão executados em paralelo com cada composto testado. Além disso, um fármaco ativo conhecido é testado como fármaco de controle positivo usando a mesma configuração experimental descrita para o controle de vírus e células. O controle positivo é testado com cada teste executado. O ensaio é estabelecido removendo primeiro o meio de crescimento das placas de células de 12 poços e infectando as células com MOI a 0,01 da cepa LASV Josiah. As células serão incubadas por 90 min: Inoculo de 500  $\mu\text{l}$ /poço M12, a 37 °C,  $\text{CO}_2$  a 5% com agitação suave constante. Os inóculos serão removidos e as células serão lavadas 2 X com meio. Em seguida, o composto de teste é aplicado em 1 ml do volume total do meio. O sobrenadante de cultura de tecido (TCS) será coletado em momentos



apropriados. TCS será então usado para determinar o efeito inibitório dos compostos na replicação do vírus. O vírus que foi replicado na presença do composto de teste é titulado e comparado com o vírus de controles infectados não tratados. Para a titulação de TCS, diluições seriadas de dez vezes serão preparadas e usadas para infectar novas monocamadas de células. As células serão cobertas com agarose a 1% misturada a 1:1 com 2X MEM suplementado com FBS a 10% e penicilina a 1%, e o número de placas determinado. Plotar o  $\log_{10}$  da concentração do inibidor versus  $\log_{10}$  do vírus produzido em cada concentração permite o cálculo da concentração efetiva de 90% (um  $\log_{10}$ ) por regressão linear.

[00951] *Teste do vírus da febre de Lassa secundária.* O ensaio secundário envolve metodologia semelhante à descrita nos parágrafos anteriores usando placas de células de 12 poços. As diferenças são observadas nesta seção. As células estão sendo infectadas conforme descrito acima, mas desta vez sobrepostas com agarose a 1% diluída a 1:1 com 2X MEM e suplementada com FBS a 2% e penicilina/estreptomicina a 1% e suplementada com a concentração de fármaco correspondente. As células serão incubadas a 37 °C com CO<sub>2</sub> a 5% por 6 dias. A sobreposição é então removida e as placas coradas com violeta de cristal a 0,05% em formalina tamponada a 10% por aproximadamente vinte minutos em temperatura ambiente. As placas são então lavadas, secas e o número de placas é contado. O número de placas que está em cada conjunto de diluição do composto é convertido em uma porcentagem em relação ao controle de vírus não tratado. As concentrações 50% eficazes (EC50, inibidoras de vírus) são então calculadas por análise de regressão linear.

#### EXEMPLO 48

#### (3) ENSAIOS DE TRIAGEM PARA VÍRUS EBOLA (EBOV) E VÍRUS NIPAH (NIV)

[00952] *Ensaio de vírus Ebola/Nipah primário.* São realizados ensaios de redução de placa de quatro concentrações. Monocamadas de cultura de

células confluentes ou quase confluentes em placas de cultura de células descartáveis de 12 poços são preparadas. As células são mantidas em DMEM suplementado com FBS a 10%. Para os ensaios antivirais, o mesmo meio é usado, mas com FBS reduzido para 2% ou menos e suplementado com 1% de penicilina/estreptomicina. O composto de teste é preparado em quatro concentrações finais de  $\log_{10}$ , geralmente 0,1, 1,0, 10 e 100  $\mu\text{g/ml}$  ou  $\mu\text{M}$ . O controle do vírus e o controle da célula serão executados em paralelo com cada composto testado. Além disso, um fármaco ativo conhecido é testado como fármaco de controle positivo usando a mesma configuração experimental descrita para o controle de vírus e células. O controle positivo é testado com cada teste executado. O ensaio é estabelecido removendo primeiro o meio de crescimento das placas de células de 12 poços. Em seguida, o composto de teste é aplicado em um volume de 0,1 ml a poços a 2 X concentração. O vírus, normalmente em aproximadamente 200 unidades formadoras de placa em um volume de 0,1 ml, é colocado nos poços designados para infecção por vírus. O meio sem vírus é colocado em poços de controle de toxicidade e poços de controle de células. Os poços de controle de vírus são tratados de forma semelhante com vírus. As placas são incubadas a 37 °C com CO<sub>2</sub> a 5% durante uma hora. Os inóculos de compostos de vírus serão removidos, as células serão lavadas e cobertas com tragacanto a 1,6% diluído a 1:1 com 2X MEM e suplementado com FBS a 2% e penicilina/estreptomicina a 1% e suplementado com a concentração de fármaco correspondente. As células serão incubadas a 37 °C com CO<sub>2</sub> a 5% por 10 dias. A sobreposição é então removida e as placas coradas com violeta de cristal a 0,05% em formalina tamponada a 10% por aproximadamente vinte minutos em temperatura ambiente. As placas são então lavadas, secas e o número de placas é contado. O número de placas que está em cada conjunto de diluição do composto é convertido em uma porcentagem em relação ao controle de vírus não tratado. As concentrações 50% eficazes (EC<sub>50</sub>, inibidoras de vírus) são então calculadas por análise de regressão linear.

[00953] *Ensaio Secundário do vírus Ebola/Nipah com componente VYR.* O ensaio secundário envolve metodologia semelhante à descrita nos parágrafos anteriores usando placas de células de 12 poços. As diferenças são observadas nesta seção. Oito concentrações de meio- $\log_{10}$  do inibidor são testadas quanto à atividade antiviral. Um fármaco de controle positivo é testado por lote de compostos avaliados. Para este ensaio, as células são infectadas com vírus. As células estão sendo infectadas conforme descrito acima, mas desta vez incubadas com DMEM suplementado com FBS a 2% e penicilina/estreptomicina a 1% e suplementado com a concentração de fármaco correspondente. As células serão incubadas por 10 dias a 37 °C com CO<sub>2</sub> a 5%, observadas diariamente sob microscópio para o número de células verdes fluorescentes. Alíquotas do sobrenadante das células infectadas serão retiradas diariamente e os três poços replicados serão agrupados. Os sobrenadantes combinados são então usados para determinar o efeito inibidor dos compostos na replicação do vírus. O vírus que foi replicado na presença do composto de teste é titulado e comparado com o vírus de controles infectados não tratados. Para a titulação de amostras virais agrupadas, diluições seriadas de dez vezes serão preparadas e usadas para infectar monocamadas de células frescas. As células são cobertas com tragacanto e o número de placas determinado. Plotar o  $\log_{10}$  da concentração do inibidor versus  $\log_{10}$  do vírus produzido em cada concentração permite o cálculo da concentração efetiva de 90% (um  $\log_{10}$ ) por regressão linear.

#### EXEMPLO 49

#### ENSAIO DE CITOPROTEÇÃO DO VÍRUS ANTI-DENGUE:

[00954] Preparação de células – células BHK21 (células de rim de hamster dourado da Síria, catálogo ATCC # CCL-I 0), células Vero (células de rim de macaco verde africano, catálogo ATCC # CCL-81) ou células Huh-7 (carcinoma de hepatócito humano) foram passadas em DMEM suplementado com FBS a 10%, L-glutamina a 2 mM, penicilina 100 a U/ml e estreptomicina

a 100 µg/ml em frascos T-75 antes do uso no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as células foram divididas a 1:2 para garantir que estavam em uma fase de crescimento exponencial no momento da infecção. A quantificação celular total e de viabilidade foi realizada usando um hemocitômetro e exclusão do corante azul de tripano. A viabilidade celular era superior a 95% para as células a serem utilizadas no ensaio. As células foram ressuspensas em  $3 \times 10^3$  ( $5 \times 10^5$  para células Vero e células Huh-7) células por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100 µl. As placas foram incubado a 37 °C/CO<sub>2</sub> a 5% durante a noite para permitir a aderência das células. Observou-se que as monocamadas eram aproximadamente 70% confluentes.

[00955] Preparação do vírus - A cepa C do vírus da dengue tipo 2 da Nova Guiné foi obtida da ATCC (catálogo # VR-1584) e foi cultivada em células LLC-MK2 (células de rim de macaco Rhesus; catálogo # CCL-7.1) para a produção de pools de vírus em estoque. Uma alíquota de vírus pré-editada em células BHK21 foi removida do congelador (-80 °C) e deixada descongelar lentamente até a temperatura ambiente em um gabinete de segurança biológica. O vírus foi ressuspense e diluído em meio de ensaio (DMEM suplementado com FBS a 2% inativado por calor, L-glutamina a 2 mM, 100 U/ml de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina) de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100 µl foi a quantidade determinada para produzir 85 a 95% de morte celular 6 dias após a infecção.

[00956] Formato da placa - cada placa contém poços de controle de células (células apenas), poços de controle de vírus (células mais vírus), poços de toxicidade de fármacos em triplicata por composto (células mais fármacos apenas), bem como poços experimentais em triplicata (fármaco mais células mais vírus).

[00957] Eficácia e toxicidade XTT - Após incubação a 37 °C em uma incubadora de CO<sub>2</sub> a 5%, as placas de teste foram coradas com o corante de

tetrazólio XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-hidróxido de tetrazólio). O XTT-tetrazólio foi metabolizado pelas enzimas mitocondriais de células metabolicamente ativas em um produto de formazano solúvel, permitindo uma análise quantitativa rápida da inibição da morte celular induzida por vírus por substâncias de teste antivirais. A solução XTT foi preparada diariamente como um estoque de 1 mg/ml em RPMI 1640. A solução de metossulfato de fenazina (PMS) foi preparada a 0,15 mg/ml em PBS e armazenada no escuro a -20 °C. O estoque de XTT/PMS foi preparado imediatamente antes do uso adicionando-se 40  $\mu$ l de PMS por ml de solução de XTT. Cinquenta microlitros de XTT/PMS foram adicionados a cada poço da placa e a placa foi reincubada durante 4 horas a 37 °C. As placas foram vedadas com vedações de placas adesivas e agitadas suavemente ou invertidas várias vezes para misturar o produto formazan solúvel e a placa foi lida de modo espectrofotométrico a 450/650 nm com um leitor de placas Molecular Devices Vmax.

[00958] Análise de dados - Os dados básicos foram coletados do software Softmax Pro 4.6 e importados para uma planilha do Microsoft Excel para análise. A redução percentual no efeito citopático viral em comparação com os controles de vírus não tratados foi calculada para cada composto. O valor percentual de controle de células foi calculado para cada composto comparando as células não infectadas tratadas com o fármaco com as células não infectadas apenas no meio.

#### EXEMPLO 50

##### ENSAIO DE CITOPROTEÇÃO ANTI-RSV:

[00959] Preparação de células - células HEp2 (células epiteliais humanas, catálogo A TCC # CCL-23) foram passadas em DMEM suplementado com FBS a 10%, L-glutamina a 2 mM, penicilina a 100 U/ml, 100  $\mu$ g/ml de estreptomicina, piruvato de sódio a 1 mM e NEAA a 0,1 mM, frascos T-75 antes do uso no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as

células foram divididas a 1:2 para garantir que estavam em uma fase de crescimento exponencial no momento da infecção. A quantificação celular total e de viabilidade foi realizada usando um hemocitômetro e exclusão do corante azul de tripano. A viabilidade celular era superior a 95% para as células a serem utilizadas no ensaio. As células foram ressuspensas a  $1 \times 10^4$  células por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100  $\mu$ l. As placas foram incubadas a 37 °C/CO<sub>2</sub> a 5% durante a noite para permitir aderência celular. Preparação de vírus - A cepa RSV Long e RSV cepa 9320 foram obtidas da ATCC (catálogo # VR-26 e catálogo # VR-955, respectivamente) e foram cultivadas em células HEp2 para a produção de pools de vírus em estoque. Uma alíquota pré-editada de vírus foi removida do congelador (-80 °C) e deixada descongelar lentamente até a temperatura ambiente em uma cabine de segurança biológica. O vírus foi ressuspenso e diluído em meio de ensaio (DMEM suplementado com FBS a 2% inativado por calor, L-glutamina a 2 mM, penicilina a 100 U/ml, 100  $\mu$ g/ml de estreptomicina, piruvato de sódio a 1 mM e NEAA a 0,1 mM) de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100  $\mu$ l foi a quantidade determinada para produzir 85 a 95% de morte celular em 6 dias após a infecção. Eficácia e Toxicidade XTT - placas foram coradas e analisadas conforme descrito anteriormente para o ensaio de citoproteção da Dengue.

#### EXEMPLO 51

##### ENSAIO DE CITOPROTEÇÃO DO VÍRUS ANTI-INFLUENZA:

[00960] Preparação de células - células MOCK (células renais caninas, catálogo ATCC # CCL-34) foram passadas em DMEM suplementado com FBS a 10%, L-glutamina a 2 mM, penicilina a 100 U/ml, 100  $\mu$ g/ml de estreptomicina, piruvato de sódio a 1 mM e NEAA a 0,1 mM, frascos T-75 antes do uso no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as células foram divididas a 1:2 para garantir que estavam em uma fase de crescimento exponencial no momento da infecção. A quantificação celular total e de

viabilidade foi realizada usando um hemocítômetro e exclusão do corante azul de tripano. A viabilidade celular era superior a 95% para as células a serem utilizadas no ensaio. As células foram ressuspensas a  $1 \times 10^4$  células por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100  $\mu$ l. As placas foram incubadas a 37 °C/CO<sub>2</sub> a 5% durante a noite para permitir aderência celular.

[00961] Preparação do vírus - As cepas de influenza A/PR/8/34 (A TCC # VR-95), A/CA/05/09 (CDC), A/NY/18/09 (CDC) e A/NWS/33 (ATCC # VR-219) foram obtidas junto à ATCC ou ao Center of Disease Control e foram cultivadas em células MDCK para a produção de pools de vírus em estoque. Uma alíquota pré-editada de vírus foi removida do congelador (-80 °C) e deixada descongelar lentamente até a temperatura ambiente em uma cabine de segurança biológica. O vírus foi ressuspenso e diluído em meio de ensaio (DMEM suplementado com BSA a 0,5%, L-glutamina a 2 mM, penicilina a 100 U/ml, 100  $\mu$ g/ml de estreptomicina, piruvato de sódio a 1 mM, NEAA a 0,1 mM e 1  $\mu$ g/ml de tripsina tratada com TPCK) de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100  $\mu$ l foi a quantidade determinada para produzir 85 a 95% de morte celular em 4 dias após a infecção. Eficácia e Toxicidade XTT - placas foram coradas e analisadas conforme descrito anteriormente para o ensaio de citoproteção da Dengue.

#### EXEMPLO 52

#### ENSAIO DE VÍRUS ANTI-HEPATITE C:

[00962] Cultura celular - A linhagem celular repórter Huh-luc/neo-ET foi obtida junto ao Dr. Ralf Bartenschlager (Departamento de Virologia Molecular, Instituto de Higiene, Universidade de Heidelberg, Alemanha) pela ImQuest BioSciences por meio de um acordo de licenciamento específico. Esta linhagem de células abriga o replicon I<sub>389</sub>luc-ubi-neo/NS3-3'/ET de replicação persistente contendo a proteína de fusão de vagalume gene da luciferase-ubiquitina-neomicina fosfotransferase e sequências codificantes de NS3-5B

HCV conduzidas por IRES EMCV contendo as mutações adaptativas de cultura de tecido ET (E1202G, T12081 e K1846T). Uma cultura estoque de Huh-luc/neo-ET foi expandida por cultura em DMEM suplementado com FCS a 10%, glutamina a 2 mM, penicilina (100 µU/ml)/estreptomicina (100 µg/ml) e IX aminoácidos não essenciais mais 1 mg/ml G418. As células foram divididas a 1:4 e cultivadas durante duas passagens nos mesmos meios mais 250 µg/ml de G418. As células foram tratadas com tripsina e enumeradas por coloração com azul tripano e inoculadas em placas de cultura de tecidos de 96 poços a uma densidade de cultura de células de  $7,5 \times 10^3$  células por poço e incubadas a 37 °C CO<sub>2</sub> a 5% durante 24 horas. Após a incubação de 24 horas, o meio foi removido e substituído pelo mesmo meio menos o G418 mais os compostos de teste em triplicata. Seis poços em cada placa receberam meios apenas como um controle sem tratamento. As células foram incubadas por mais 72 horas a 37 °C CO<sub>2</sub> a 5%, em seguida, a atividade anti-HCV foi medida pelo ponto final de luciferase. As placas duplicadas foram tratadas e incubadas em paralelo para avaliação da toxicidade celular por coloração XTT.

[00963] Viabilidade celular - As monocamadas de cultura celular de células tratadas foram coradas com o corante de tetrazólio XTT para avaliar a viabilidade celular da linhagem celular repórter Huh-luc/neo-ET na presença dos compostos.

[00964] Medição da replicação do vírus - replicação do HCV do sistema de ensaio do replicon foi medida pela atividade da luciferase usando o kit de gene repórter britelite mais luminescência de acordo com as instruções do fabricante (Perkin Elmer, Shelton, CT). Resumidamente, um frasco de britelite mais substrato liofilizado foi solubilizado em 10 ml de tampão de reconstituição de britelite e misturado suavemente por inversão. Após uma incubação de 5 minutos à temperatura ambiente, o britelite mais o reagente foi adicionado às placas de 96 poços a 100 µl por poço. As placas foram vedadas com filme adesivo e incubadas em temperatura ambiente por aproximadamente



10 minutos para lisar as células. O teor do poço foi transferido para uma placa branca de 96 poços e a luminescência foi medida em 15 minutos usando o contador de cintilação líquida Wallac 1450Microbeta Trilux. Os dados foram importados para uma planilha personalizada do Microsoft Excel 2007 para determinação da concentração de inibição do vírus de 50% (EC<sub>50</sub>).

### EXEMPLO 53

#### ENSAIO DE CITOPROTEÇÃO ANTIPARAINFLUENZA-3:

[00965] Preparação de células - células HEp2 (células epiteliais humanas, catálogo ATCC # CCL-23) foram passadas em DMEM suplementado com FBS a 10%, L-glutamina a 2 mM, penicilina a 100 U/ml, 100 µg/ml de estreptomicina, piruvato de sódio a 1 mM e NEAA a 0,1 mM, frascos T-75 antes da utilização no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as células foram divididas a 1:2 para garantir que estavam em uma fase de crescimento exponencial no momento da infecção. A quantificação celular total e de viabilidade foi realizada usando um hemocitômetro e exclusão do corante azul de tripano. A viabilidade celular era superior a 95% para as células a serem utilizadas no ensaio. As células foram ressuspensas a 1 x 10<sup>4</sup> células por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100 µl. As placas foram incubadas a 37 °C/CO<sub>2</sub> a 5% durante a noite para permitir aderência celular.

[00966] Preparação de vírus - A cepa SF4 do vírus Parainfluenza tipo 3 foi obtida junto à ATCC (catálogo # VR-281) e foi cultivada em células HEp2 para a produção de pools de vírus em estoque. Uma alíquota pré-editada de vírus foi removida do congelador (-80 °C) e deixada descongelar lentamente até a temperatura ambiente em uma cabine de segurança biológica. O vírus foi ressuspensão e diluído em meio de ensaio (DMEM suplementado com FBS a 2% inativado por calor, L-glutamina a 2 mM, penicilina a 100 U/ml e 100 µg/ml de estreptomicina) de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100 µl foi a quantidade determinada para produzir 85 a 95%

de morte celular 6 dias após a infecção.

[00967] Formato da placa - cada placa contém poços de controle de células (células apenas), poços de controle de vírus (células mais vírus), poços de toxicidade de fármacos em triplicata por composto (células mais fármacos apenas), bem como poços experimentais em triplicata (fármaco mais células mais vírus). Eficácia e toxicidade XTT - Após incubação a 37 °C em uma incubadora de CO<sub>2</sub> a 5%, as placas de teste foram coradas com o corante de tetrazólio XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-hidróxido de tetrazólio). O XTT-tetrazólio foi metabolizado pelas enzimas mitocondriais de células metabolicamente ativas em um produto de formazano solúvel, permitindo uma análise quantitativa rápida da inibição da morte celular induzida por vírus por substâncias de teste antivirais. A solução de XTT foi preparada diariamente como um estoque de 1 mg/ml em RPMI1640. A solução de metossulfato de fenazina (PMS) foi preparada a 0,15 mg/ml em PBS e armazenada no escuro a -20 °C. O estoque de XTT/PMS foi preparado imediatamente antes do uso, adicionando 40 µl de PMS por ml de solução de XTT. Cinquenta microlitros de XTT/PMS foram adicionados a cada poço da placa e a placa foi reincubada durante 4 horas a 37 °C. As placas foram vedadas com vedações de placas adesivas e agitadas suavemente ou invertidas várias vezes para misturar o produto formazan solúvel e a placa foi lida de modo espectrofotométrico a 450/650 nm com um leitor de placas Molecular Devices Vmax.

[00968] Análise de dados - Os dados básicos foram coletados do software Softmax Pro 4.6 e importados para uma planilha do Microsoft Excel para análise. A redução percentual no efeito citopático viral em comparação com os controles de vírus não tratados foi calculada para cada composto. O valor percentual de controle de células foi calculado para cada composto comparando as células não infectadas tratadas com o fármaco com as células não infectadas apenas no meio.

EXEMPLO 54ENSAIO DE INIBIÇÃO DA POLIMERASE DA INFLUENZA:

[00969] Preparação de vírus - O vírus da gripe purificado A/PR/8/34 (1 ml) foi obtido da Advanced Biotechnologies, Inc. (Columbia, MD), descongelado e dispensado em cinco alíquotas para armazenamento a -80 °C até o uso. No dia da preparação do ensaio, 20 µl de Triton N-101 a 2,5% foi adicionado a 180 µl de vírus purificado. O vírus interrompido foi diluído a 1:2 em uma solução contendo Triton a 0,25% e PBS. A interrupção forneceu a fonte de ribonucleoproteína (RNP) de influenza contendo a polimerase de RNA dependente de RNA de influenza e o RNA molde. As amostras foram armazenadas em gelo até o uso no ensaio.

[00970] Reação de polimerase - Cada reação de polimerase de 50 µl continha o seguinte: 5 µl da RNP interrompida, Tris-HCl a 100 mM (pH 8,0), KCl a 100 mM, MgCl<sub>2</sub> a 5 mM, Ditioneitol a 1 mM, Triton N-101 a 0,25%, 5 µCi de [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] GTP, ATP a 100 µM, 50 µM cada (CTP, UTP), GTP a 1 µM e adenil (3'-5') guanosina a 200 µM. Para testar o inibidor, as reações continham o inibidor e o mesmo foi feito para as reações contendo o controle positivo (2'-Desoxi-2'-fluoroguanosina-5'-trifosfato). Outros controles incluíram mistura de reação + RNP, e RNP + DMSO a 1%. A mistura de reação sem o iniciador ApG e NTPs foi incubada a 30 °C por 20 minutos. Uma vez que o ApG e NTPs foram adicionados à mistura de reação, as amostras foram incubadas a 30 °C por 1 hora então imediatamente seguido pela transferência da reação para placas de filtro de fibra de vidro e pela subsequente precipitação com ácido tricloroacético (TCA) a 10%. A placa foi então lavada cinco vezes com TCA a 5% seguido por uma lavagem com etanol a 95%. Assim que o filtro secou, a incorporação de [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] GTP foi medida usando um contador de cintilação líquida (Micro beta).

[00971] Formato da placa - Cada placa de teste continha amostras em triplicata dos três compostos (6 concentrações) além de amostras em triplicata

da mistura de reação RNP + (RNP sozinho), RNP + DMSO a 1% e mistura de reação sozinha (sem RNP).

[00972] Análise de dados - os dados brutos foram coletados do contador de cintilação Micro Beta. A incorporação de GTP radioativo se correlaciona diretamente com os níveis de atividade da polimerase. Os "valores de inibição percentual" foram obtidos dividindo o valor médio de cada composto de teste pelo controle RNP + DMSO a 1%. A média obtida em cada concentração de 2DFGTP foi comparada à RNP + controle de reação. Os dados foram então importados para uma planilha do Microsoft Excel para calcular os valores de IC<sub>50</sub> por análise de regressão linear.

#### EXEMPLO 55

##### ENSAIO DE INIBIÇÃO DA POLIMERASE DE HCV:

[00973] A atividade dos compostos para a inibição da polimerase do HCV foi avaliada usando métodos previamente descritos (Lam *et al.*, 2010. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54 (8): 3.187 a 3.196). Os ensaios da polimerase NS5B do HCV foram realizados em volumes de 20 µl em placas de reação de 96 poços. Cada reação continha 40 ng/µl de NS5BΔ22 recombinante purificado genótipo-1b polimerase, 20 ng/µl de genótipo de HCV-1b modelo IRES complementar, 1 µM de cada um dos quatro ribonucleotídeos naturais, inibidor RNase Optizyme a 1 U/ml (Promega, Madison, WI), MgCl<sub>2</sub> a 1 mM, 0,75 a MnCl<sub>2</sub>, e ditioneitol a 2 mM (DTT) em tampão HEPES a 50 mM (pH 7,5). As misturas de reação foram montadas no gelo em duas etapas. A etapa 1 consistiu em combinar todos os componentes da reação, exceto os nucleotídeos naturais e UTP marcado em uma mistura de reação de polimerase. Dez microlitros (10 µl) da mistura de polimerase foram dispensados em poços individuais da placa de reação de 96 poços em gelo. As misturas de reação de polimerase sem polimerase NS5B foram incluídas como controles sem enzima. Diluições semilogarítmicas em série de compostos de teste e controle, 2'-O-Metil-CTP e 2'-O-Metil-GTP (Trilink, San Diego, CA), foram preparadas em

água e 5 µl dos compostos diluídos em série ou apenas água (sem controle de composto) foram adicionados aos poços contendo a mistura de polimerase. Cinco microlitros de mistura de nucleotídeos (nucleotídeos naturais e UTP marcado) foram então adicionados aos poços da placa de reação e a placa foi incubada a 27 °C durante 30 minutos. As reações foram bruscamente arrefecidas com a adição de 80 µl de solução de parada (EDTA a 12,5 mM, NaCl a 2,25 M e citrato de sódio a 225 mM) e os produtos de RNA foram aplicados a uma membrana Hybond-N + (GE Healthcare, Piscataway, NJ) sob pressão de vácuo usando um aparelho dot blot. A membrana foi removida do aparelho dot blot e lavada quatro vezes com SSC 4X (NaCl a 0,6 M e citrato de sódio a 60 mM) e depois enxaguada uma vez com água e uma vez com etanol a 100%. A membrana foi seca ao ar e exposta a uma tela de fosfoimageamento, e a imagem foi capturada usando um Typhoon 8600 Phospho imager. Após a captura da imagem, a membrana foi colocada em um cassete Micro beta junto com fluido de cintilação e o CPM em cada reação foi contado em um Micro beta 1450. Dados de CPM foram importados para uma folha de cálculo do Excel personalizado para determinação do composto IC<sub>50</sub>s.

#### EXEMPLO 56

#### CONDIÇÕES DE REAÇÃO DE RNA POLIMERASE DEPENDENTE DE RNA NS5B

[00974] Os compostos foram testados quanto à inibição de NS5B-δ21 de HCV GT-1b Con-1. As reações incluíram enzima recombinante purificada, 1 u/µl de modelo RNA IRES HCV de cepa negativa, e substratos NTP a 1 µM incluindo [<sup>32</sup>P]-CTP ou [<sup>32</sup>P]-UTP. As placas de ensaio foram incubadas a 27 °C por 1 hora antes da extinção. A incorporação de [<sup>32</sup>P] no produto macromolecular foi avaliada por ligação ao filtro.

#### EXEMPLO 57

#### ENSAIO DE INIBIÇÃO DA POLIMERASE DE DNA HUMANO:

[00975] O DNA humano polimerase alfa (nº de catálogo 1075), beta (nº

de catálogo 1077) e gama (nº de catálogo 1076) foram adquiridos junto à CHIMERx (Madison, WI). A inibição da atividade da DNA polimerase beta e gama foi avaliada em placas de microtitulação em uma mistura de reação de 50 ul contendo Tris-HCl a 50 mM (pH 8,7), KCl (10 mM para beta e 100 mM para gama), MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, 0,4 mg/ml de BSA, DTT a 1 mM, glicerol a 15%, 0,05 mM de dCTP, dTTP e dATP, [<sup>32</sup>P]-alfa-dGTP a 10 uCi (800 Ci/mmol), 20 ug de DNA de timo de vitelo ativado e o composto de teste nas concentrações indicadas. A mistura de reação de alfa DNA polimerase foi a seguinte em um volume de 50 ul por amostra: Tris-HCl a 20 mM (pH 8), acetato de magnésio a 5 mM, 0,3 mg/ml de BSA, DTT a 1 mM, espermina a 0,1 mM, 0,05 mM de dCTP, dTTP e dATP, [<sup>32</sup>P]-alfa-dGTP a 10 uCi (800 Ci/mmol), 20 ug de DNA de timo de vitela ativado e o composto de teste nas concentrações indicadas. Para cada ensaio, as reações enzimáticas foram deixadas prosseguir por 30 minutos a 37 °C, seguido pela transferência para placas de filtro de fibra de vidro e precipitação subsequente com ácido tricloroacético (TCA) a 10%. A placa foi então lavada com TCA a 5% seguido por uma lavagem com etanol a 95%. Uma vez que o filtro secou, a incorporação de radioatividade foi medida usando um contador de cintilação líquida (Microbeta).

#### EXEMPLO 58

##### ENSAIO DE PBMC INFECTADO COM HIV:

[00976] Células mononucleares de sangue periférico humano (PBMCs) frescas foram obtidas junto a uma fonte comercial (Biological Speciality) e foram consideradas soronegativas para HIV e HBV. Dependendo do volume de sangue do doador recebido, as células sanguíneas com leucoforese foram lavadas várias vezes com PBS. Após a lavagem, o sangue com leucoforese foi diluído 1:1 com solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco (PBS) e colocado em camadas sobre 15 ml de gradiente de densidade Ficoll-Hypaque em um tubo cônico de centrífuga de 50 ml. Esses tubos foram centrifugados por 30 min a 600 g. PBMCs em faixas foram aspiradas suavemente da interface

resultante e lavadas três vezes com PBS. Após a lavagem final, o número de células foi determinado por exclusão de corante azul de tripano e as células foram ressuspensas a  $1 \times 10^6$  células/ml em RPMI 1640 com soro fetal bovino (FBS) a 15%, 2 mmol/l de L-glutamina, 2 ug/ml de PHA-P, penicilina a 100 U/ml e estreptomicina a 100 ug/ml e incubadas por 48 a 72 horas a 37 °C. Após a incubação, as PBMCs foram centrifugadas e ressuspensas em meio de cultura de tecidos. As culturas foram mantidas até à utilização por meio de mudanças de cultura de meio volume com meio de cultura de tecidos fresco contendo IL-2 a cada 3 dias. Os ensaios foram iniciados com PBMCs 72 horas após a estimulação com PHA-P.

[00977] Para minimizar os efeitos devido à variabilidade do doador, as PBMCs empregadas no ensaio eram uma mistura de células derivadas de 3 doadores. Imediatamente antes do uso, as células alvo foram ressuspensas em meio de cultura de tecido fresco a  $1 \times 10^6$  células/ml e plaqueadas nos poços internos de uma placa de microtitulação de fundo redondo de 96 poços a 50 ul/poço. Em seguida, 100 ul de 2X concentrações de meio contendo composto foram transferidos para a placa de 96 poços contendo células em 50 ul do meio. O AZT foi empregado como padrão de ensaio interno.

[00978] Após a adição do composto de teste aos poços, 50 ul de uma diluição predeterminada do vírus HIV (preparada a partir de 4X da concentração final desejada no poço) foram adicionados e bem misturados. Para a infecção, TCID<sub>50</sub> de 50 a 150 de cada vírus foi adicionado por cavidade (MOI final de cerca de 0,002). As PBMCs foram expostas em triplicata ao vírus e cultivadas na presença ou ausência do material de teste em concentrações variáveis conforme descrito acima nas placas de microtitulação de 96 poços. Após 7 dias em cultura, a replicação do HIV-1 foi quantificada no sobrenadante da cultura de tecidos por medição da atividade da transcriptase reversa (RT). Poços com células e vírus serviram apenas como controles de vírus. Placas separadas foram preparadas de forma idêntica sem vírus para estudos de

citotoxicidade de fármacos.

[00979] Ensaio de atividade de transcriptase reversa - A atividade de transcriptase reversa foi medida em sobrenadantes livres de células usando um ensaio de polimerização de incorporação radioativa padrão. Tritiado trifosfato de timidina (TTP; New England Nuclear) foi adquirido a 1 Ci/ml e 1 uL foi usado por reação enzimática. Uma solução estoque de rAdT foi preparada misturando 0,5 mg/ml de poli rA e oligo dT a 1,7 U/ml em água destilada e foi armazenada a -20 °C. O tampão de reação à RT foi preparado diariamente e consiste em 125 uL de EGTA a 1 mol/l, 125 uL de dH<sub>2</sub>O, 125 uL de Triton X-100 a 20%, 50 uL de Tris a 1 mol/l (pH 7,4), 50 uL de DTT a 1 mol/l e 40 uL de MgCl<sub>2</sub> a 1 mol/l. Para cada reação, 1 uL de TTP, 4 uL de dH<sub>2</sub>O, 2,5 uL de rAdT e 2,5 uL de tampão de reação foram misturados. Dez microlitros dessa mistura de reação foram colocados em uma placa de microtitulação de fundo redondo e 15 uL de sobrenadante contendo vírus foram adicionados e misturados. A placa foi incubada a 37 °C em uma incubadora umidificada por 90 minutos. Após a incubação, 10 uL do volume da reação foram colocados em uma esteira de filtro DEAE no formato de placa apropriado, lavados 5 vezes (5 minutos cada) em um tampão de fosfato de sódio a 5%, 2 vezes (1 minuto cada) em água destilada, 2 vezes (1 minuto cada) em etanol a 70% e depois seco ao ar. A esteira de filtro seca foi colocado em uma luva de plástico e 4 ml de Opti-Fluor O foram adicionados à luva. A radioatividade incorporada foi quantificada utilizando um contador de cintilação líquida Wallac 1450 Microbeta Trilux.

#### EXEMPLO 59

##### HBV:

[00980] Células HepG2.2.15 (100 µl) em meio RPMI1640 com soro fetal bovino a 10% foram adicionadas a todos os poços de uma placa de 96 poços a uma densidade de  $1 \times 10^4$  células por poço e a placa foi incubada a 37 °C em um ambiente de CO<sub>2</sub> a 5% por 24 horas. Após a incubação, seis diluições



em série de dez vezes do composto de teste preparado em meio RPMI1640 com soro fetal bovino a 10% foram adicionadas a poços individuais da placa em triplicata. Seis poços na placa receberam meio sozinho como um controle apenas de vírus. A placa foi incubada durante 6 dias a 37 °C em um ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%. O meio de cultura foi trocado no dia 3 por meio contendo a concentração indicada de cada composto. Cem microlitros de sobrenadante foram coletados de cada poço para análise do DNA viral por qPCR e a citotoxicidade foi avaliada por coloração XTT da monocamada de cultura celular no sexto dia.

[00981] Dez microlitros de sobrenadante de cultura de células coletados no sexto dia foram diluídos em tampão de diluição qPCR (40 µg/ml de DNA de espermatozoide de salmão tosquiado) e fervidos por 15 minutos. A PCR quantitativa em tempo real foi realizada em placas de 386 poços usando um Applied Biosystems 7900HT Sequence Detection System e o software SDS 2.4 de suporte. Cinco microlitros (5 µl) de DNA fervido para cada amostra e diluições em série de 10 vezes de um padrão quantitativo de DNA foram submetidos a Q-PCR em tempo real usando Platinum PCR Quantitative SuperMix-UDG (Invitrogen) e iniciadores oligonucleotídeos de DNA específicos (IDT, Coralville, ID) HBV-AD38-qF1 (5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3'), HBV-AD38-qR1 (5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3') e HBV-AD38-qP1 (5'-FAM CCG TGT GCA/ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1) a uma concentração final de 0,2 µM para cada iniciador em um volume total de reação de 15 µl. O número de cópias do HBV DNA em cada amostra foi interpolado da curva padrão pelo software SDS.24 e os dados foram importados para uma planilha Excel para análise.

[00982] A concentração citotóxica de 50% para os materiais de teste é obtida medindo-se a redução do corante de tetrazólio XTT nas placas de cultura de tecido tratadas. O XTT é metabolizado pela enzima mitocondrial NADPH

oxidase em um produto formazan solúvel em células metabolicamente ativas. A solução XTT foi preparada diariamente como um estoque de 1 mg/ml em PBS. A solução estoque de metossulfato de fenazina (PMS) foi preparada a 0,15 mg/ml em PBS e armazenada no escuro a -20 °C. A solução de XTT/PMS foi preparada imediatamente antes do uso adicionando-se 40 µl de PMS por 1 ml de solução de XTT. Cinquenta microlitros de XTT/PMS foram adicionados a cada poço da placa e a placa incubada durante 2 a 4 horas a 37 °C. A incubação de 2 a 4 horas foi empiricamente determinada como estando dentro da faixa de resposta linear para redução do corante XTT com o número indicado de células para cada ensaio. Vedações de placa adesiva foram usadas no lugar das tampas, a placa vedada foi invertida várias vezes para misturar o produto de formazan solúvel e a placa foi lida a 450 nm (comprimento de onda de referência de 650 nm) com um espectrofotômetro Molecular Devices SpectraMax Plus 384. Os dados foram coletados pelo software Softmax 4.6 e importados em planilha Excel para análise.

#### EXEMPLO 60

#### CONDIÇÕES DE REAÇÃO DA RNA POLIMERASE DEPENDENTE DE RNA DA DENGUE

[00983] Um ensaio de polimerase de RNA foi realizado a 30 °C usando mistura de reação de 100 µl em tubo de 1,5 ml. As condições finais da reação foram Hepes a 50 mM (pH 7,0), DTT a 2 mM, MnCl<sub>2</sub> a 1 mM, KCl a 10 mM, UTR-Poly A a 100 nM (iniciador de auto-hibridação), UTP a 10 µM, enzima RdRp a 26 nM. A mistura de reação com diferentes compostos (inibidores) foi incubada a 30 °C durante 1 hora. Para avaliar a quantidade de pirofosfato gerado durante a reação de polimerase, 30 µl de mistura de reação de polimerase foram misturados com uma mistura de reação de enzima acoplada de luciferase (70 µl). Condições de reação finais da reação da luciferase foram MgCl<sub>2</sub> a 5 mM, Tris-HCl a 50 mM (pH 7,5), NaCl a 150 mM, ATP sulfúrilase a 200 µU, APS a 5 µM, Luciferase a 10 nM, D-luciferina a 100 µM. Placas

brancas contendo as amostras de reação (100µl) foram imediatamente transferidas para o luminômetro Veritas (Turner Biosystems, CA) para detecção do sinal de luz.

#### EXEMPLO 61

##### PROCEDIMENTO PARA INCUBAÇÃO E ANÁLISE DE CÉLULAS

[00984] As células Huh-7 foram semeadas a  $0,5 \times 10^6$  células/poço em 1 ml de meio completo em placas tratadas com cultura de tecido de 12 poços. As células foram deixadas aderir durante a noite a 37 °CO<sub>2</sub> a 5%. Uma solução estoque de 40 µM do artigo de teste foi preparada em DMSO a 100%. A partir da solução estoque a 40 µM, uma solução a 20 µM do artigo de teste em 25 ml de meio DMEM completo foi preparada. Para o tratamento do composto, os meios foram aspirados dos poços e 1 ml da solução a 20 µM foi adicionado em meio DMEM completo aos poços apropriados. Uma placa separada de células com “**nenhuma**” adição do composto também foi preparada. As placas foram incubadas a 37 °CO<sub>2</sub> a 5% nos seguintes pontos no tempo: 1, 3, 6 e 24 horas. Após a incubação nos pontos de tempo desejados, as células foram lavadas 2X com 1 ml de DPBS. As células foram extraídas adicionando-se 500 µl de metanol a 70%/água a 30% enriquecido com o padrão interno a cada poço tratado com o artigo de teste. A placa em branco não tratada foi extraída com 500 µl de metanol a 70%/água a 30% por poço. As amostras foram centrifugadas a 16.000 rpm por 10 minutos a 4 °C. As amostras foram analisadas por LC-MS/MS usando um sistema ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS com uma coluna Hypercarb (PGC).

#### EXEMPLO 62

##### CONDIÇÕES DE REAÇÃO DA RNA POLIMERASE DEPENDENTE DE RNA DO ZIKA

[00985] Um ensaio de polimerase de RNA foi realizado a 30 °C usando mistura de reação de 100 µl em tubo de 1,5 ml. As condições finais da reação foram HEPES a 50 mM (pH 7,0), DTT a 2 mM, MnCl<sub>2</sub> a 1 mM, KCl a 10 mM,

UTR-Poly A a 100 nM (iniciador de auto-hibridação), UTP a 10 µM, enzima RdRp a 26 nM. A mistura de reação com diferentes compostos (inibidores) foi incubada a 30 °C durante 1 hora. Para avaliar a quantidade de pirofosfato gerado durante a reação de polimerase, 30 µl de mistura de reação de polimerase foram misturados com uma mistura de reação de enzima acoplada de luciferase (70 µl). Condições de reação finais da reação da luciferase foram MgCl<sub>2</sub> a 5 mM, Tris-HCl a 50 mM (pH 7,5), NaCl a 150 mM, ATP sulfúrilase a 200 µU, APS a 5 µM, Luciferase a 10 nM, D-luciferina a 100 µM. Placas brancas contendo as amostras de reação (100µl) foram imediatamente transferidas para o luminômetro Veritas (Turner Biosystems, CA) para detecção do sinal de luz.

### EXEMPLO 63

#### CONDIÇÕES DE ENSAIO INFECCIOSO DE ZIKA

[00986] Células Vero foram passadas em meio DMEM em frascos T-75 antes de serem utilizadas no ensaio antiviral. No dia anterior ao ensaio, as células foram divididas a 1:2 para garantir que estavam em fase de crescimento exponencial no momento da infecção. As células foram ressuspensas a 5 x 10<sup>3</sup> células por poço em meio de cultura de tecidos e adicionadas a placas de microtitulação de fundo plano em um volume de 100 µl. As placas foram incubadas a 37 °C/CO<sub>2</sub> a 5% durante a noite para permitir aderência celular. Separadamente, o vírus Zika foi titulado em células LLCMK2 para definir o inóculo para uso no ensaio antiviral. O vírus foi diluído em meio DMEM de modo que a quantidade de vírus adicionada a cada poço em um volume de 100 µl fosse a quantidade determinada para atingir 85 a 95% de morte celular em 5 dias após a infecção. Após a incubação, as placas de teste foram coradas com o corante XTT. A solução de XTT foi preparada diariamente como uma solução estoque de 1 mg/ml em RPMI1640. A solução de PMS foi preparada a 0,15 mg/ml em PBS e armazenada no escuro a -20 °C. O estoque de XTT/PMS foi preparado imediatamente antes do uso adicionando-se 40 µl de PMS por ml de

solução de XTT. Cinquenta microlitros de XTT/PMS foram adicionados a cada poço da placa, e a placa foi reincubada durante 4 horas a 37 °C. As placas foram vedadas com vedações de placas adesivas e agitadas suavemente para misturar o produto formazan solúvel, e a placa foi lida de modo espectrofotométrico a 450/650 nm com um leitor de placas Molecular Devices Vmax. Os dados brutos foram coletados do Softmax Pro e importados para uma planilha do Microsoft Excel XLfit4 para análise usando quatro cálculos de ajuste de curva de parâmetro.

#### EXEMPLO 64

#### MÉTODOS POLRMT.

#### PURIFICAÇÃO DE ENZIMA POLRMT

[00987] Uma variante da sequência de codificação de POLRMT humana foi amplificada a partir de um plasmídeo de cDNA de POLRMT (Acesso: BC098387, ID de Clone: 5264127, Dharmacon, CO) e clonado em um vetor pMal-c5X sob controle do promotor *tac*. Para a expressão da proteína, o plasmídeo foi transformado em células competentes estelares (Clontech). O vector de expressão pMal-c5X contém um gene *lacI* que permite a expressão induzível de POLRMT em células Stellar. As células transformadas foram cultivadas em meio LB contendo 100 µg/ml de ampicilina a 35 °C até uma densidade óptica de 1 a 600 nm. As células foram resfriadas em um refrigerador a 4 °C por 1 hora. MgCl<sub>2</sub> foi adicionado à concentração final de 1 mM. A expressão da proteína foi induzida a 16 °C durante a noite pela adição de IPTG 0,4 mM. As células foram colhidas por centrifugação a 4.000 × g durante 20 min a 4 °C. O pélete celular foi armazenado a -80 °C até ser processado posteriormente. Para a purificação da proteína, o pélete celular foi ressuspensão em tampão de sonicação (Tris-HCl a 20 mM, pH 7,5, glicerol a 10%, NaCl a 500 mM, Triton X-100 a 0,5%, DTT a 10 mM, MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, imidazol a 30 mM e 1X coquetel de inibidores de protease). A ruptura celular foi realizada em gelo por 10 min usando um sonicador de ultrassom. O extrato celular foi

clarificado por centrifugação a  $16.000 \times g$  por 20 min a  $4^\circ\text{C}$ . O sobrenadante foi incubado com resina de agarose HisPur Ni-NTA com agitação suave por 15 minutos a  $4^\circ\text{C}$ . A resina foi então lavada 5 vezes com 10 volumes de tampão de lavagem (Tris-HCl a 20 mM, pH 7,5, glicerol a 10%, NaCl a 500 mM, Triton X-100 a 0,1%, DTT a 1 mM,  $\text{MgCl}_2$  a 2 mM) contendo imidazol a 30 mM e depois uma vez com o tampão de lavagem contendo NaCl a 2 M. A proteína foi eluída da resina com 1 volume de tampão de eluição (Tris-HCl a 20 mM, pH 7,5, glicerol a 10%, NaCl a 50 mM, Triton X-100 a 0,5%, DTT a 10 mM e imidazol a 300 mM). A enzima eluída foi ajustada para glicerol a 50% e armazenada a  $-80^\circ\text{C}$  antes do uso. A identificação da proteína foi realizada por espectrometria de massa. A concentração de uma proteína alvo foi medida por SDS-PAGE usando BSA (Sigma, St. Louis, MO) como um padrão.

#### MEDIÇÃO DA EFICIÊNCIA DE INCORPORAÇÃO DE ANÁLOGOS DE RIBONUCLEOTÍDEOS

[00988] Modelos diferentes foram projetados para testar rNTPs analógicos individuais, **Tabela 1**. Diferentes concentrações de análogos de ribonucleotídeos testados foram adicionadas às misturas de reação contendo P/T a 10 nM e POLRMT a 20 nM em um tampão de reação (Tris-HCl a 5 mM, pH 7,5, DTT a 10 mM,  $\text{MgCl}_2$  a 20 mM, X-100 a 0,5%, Glicerol a 10%) para iniciar as reações. As reações foram continuadas a  $22^\circ\text{C}$  por tempo diferente e subsequentemente bruscamente arrefecidas com tampão de extinção (ureia a 8 M, Tris base a 90 mM, taurina a 29 mM, EDTA a 10 mM, SDS a 0,02% e azul de bromofenol a 0,1%). As amostras bruscamente arrefecidas foram desnaturadas a  $95^\circ\text{C}$  por 15 min e os produtos de extensão do iniciador foram separados usando eletroforese em gel de poliacrilamida 20% desnaturante (Ureia PAGE) em tampão TTE 1X (base Tris 90 mM, Taurina 29 mM e EDTA 0,5 mM). Após a eletroforese, os géis foram submetidos à varredura usando um sistema de imagem infravermelho Odyssey. A intensidade de diferentes bandas de RNA foi quantificada usando Image Studio Software Lite versão 4.0. As

eficiências de incorporação de diferentes análogos de rNTP foram avaliadas medindo o  $K_{1/2}$  e os Valores de Discriminação correspondentes (ref. G Lu).

### ENSAIO DE ATIVIDADE DE POLIMERASE DE EXTENSÃO DE INICIADOR

[00989] A atividade da polimerase POLRMTs foi determinada em uma reação de extensão do iniciador usando um complexo iniciador de RNA/molde de DNA marcado com fluorescência. Uma reação de extensão de iniciador típica foi realizada em uma mistura de reação de 20  $\mu$ l contendo tampão de reação (Tris-HCl a 5 mM, pH 7,5, DTT a 10 mM,  $MgCl_2$  a 20 mM, Triton X-100 a 0,1%, RNasin a 0,01 U, glicerol a 10%), Complexo P/T a 10 nM e POLRMT a 20 nM. A reação foi iniciada pela adição de rNTPs a uma concentração final de 100  $\mu$ M, seguida de incubação por 1 h a 22 °C. As reações foram extinguidas pela adição de 20  $\mu$ l de tampão de arrefecimento brusco (ureia a 8 M, base a Tris 90 mM, taurina a 29 mM, EDTA a 10 mM, SDS a 0,02% e azul de bromofenol a 0,1%). As amostras bruscamente arrefecidas foram desnaturadas a 95 °C por 15 min e os produtos de extensão do iniciador foram separados usando eletroforese em gel de poliacrilamida 20% desnaturante (Ureia PAGE) em tampão TTE 1X (base Tris 90 mM, Taurina 29 mM e EDTA 0,5 mM). Após a eletroforese, os géis foram digitalizados usando um sistema de imagem infravermelho Odyssey (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE). As imagens foram analisadas e as bandas de RNA adequadas foram quantificadas usando o software Image Studio Lite versão 4.0 (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE).

### EXEMPLO 65

#### ATIVIDADE DE EIDD-02838 TOGAVIRIDAE

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>90</sub> ( $\mu$ M)	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
VEEV	Vero76	8,28		> 230
VEEV	Vero76	8,51		> 230
EEEV	Vero76	2,76		> 230
EEEV	Vero76	3,22		> 230
EEEV	Vero 76		28,4	> 230

EEEV	Vero 76	12,4		> 230
WEEV	Vero76	5,98		> 230
WEEV	Vero76	7,82		> 230
WEEV	Vero 76		24,15	> 230
WEEV	Vero 76	5,75		> 230
CHIKV	Vero76	2,3		> 230
CHIKV	Vero76	3,68		> 230
CHIKV	Vero 76		23,92	> 230
CHIKV	Vero 76	3,91		> 230

**EXEMPLO 66****ATIVIDADE DE EIDD-02838 BUNYAVIRIDAE**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
RVFV	Vero76	3,91		> 230
RVFV	Vero76	3,68		> 230
RVFV	Vero 76		2,19	> 230
RVFV	Vero 76	4,14		> 230
Vírus do Coração	Vero		8,05	> 230
Vírus La Crosse	Vero 76	< 0,23		> 230
Vírus La Crosse	Vero 76	< 0,23		193
Vírus La Crosse	Vero 76		0,12	> 23
Vírus La Crosse	Vero 76	0,69		> 23
Vírus Marpol	Vero	25,3		> 230
Vírus Marpol	Vero	19,1		> 230
Vírus Punta Toro	Vero 76	6,21		> 230
Vírus Punta Toro	Vero 76	5,75		> 230
Vírus da febre grave com síndrome de thrombocytopenia	Vero		7,82	> 230

**EXEMPLO 67****ATIVIDADE DE EIDD-02838 ARENAVIRIDAE**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Vírus da febre de Lassa	Vero		0,14	>230
Vírus da febre de Lassa	Vero		1,3	2213
Vírus Junin	Vero	00,37		>230
Vírus Junin	Vero	<0,23		>230
Vírus Junin	Vero		0,023	>23
Vírus Junin	Vero	00,023		>23



Vírus da coriomeningite linfocitária	Vero		4,6	>230
Vírus Pichinde	Vero	22,76		>230
Vírus Pichinde	Vero	11,45		>230
Vírus Pichinde	Vero		0,55	>23
Vírus Pichinde	Vero	00,35		>23
Vírus tacaribe	Vero	<0,23		>230
Vírus tacaribe	Vero	<0,23		>230
Vírus tacaribe	Vero		00,046	>23
Vírus tacaribe	Vero	00,046		>23

**EXEMPLO 68.****ATIVIDADE DA GRIPE EIDD-02838**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Influenza A H1N1	MDCK	1,2		> 230
Influenza A H1N1	MDCK	1,59		> 230
Gripe A H7N9 (caminho alto)	MDCK	5,29		> 230
Gripe A H7N9 (caminho alto)	MDCK	4,37		> 230
Gripe A H5N1 (caminho alto)	MDCK	23		> 230
Gripe A H5N1 (caminho alto)	MDCK	11,27		> 230
Gripe A H1N1	MDCK	1,98		> 230
Gripe A H1N1	MDCK	2,3		> 230
Gripe A H3N2	MDCK	0,97		> 230
Gripe A H3N2	MDCK	0,87		> 230
Gripe A H5N1 (baixo caminho)	MDCK	0,78		> 230
Gripe A H5N1 (baixo caminho)	MDCK	0,71		> 230
Gripe B	MDCK	0,78		> 230
Gripe B	MDCK	0,74		> 230
Gripe B	MDCK	0,74		> 230
Gripe B	MDCK	0,67		> 230

**EXEMPLO 69.****ATIVIDADE DE EIDD-02838 PARAINFLUENZA E RSV**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Vírus parainfluenza 3	MA-104	73,6		> 230
Vírus parainfluenza 3	MA-104	78,2		> 230

RSV	MA-104	3,45		> 230
RSV	MA-104	2,76		> 230
RSV	MA-104	7,82		> 230
RSV	MA-104	6,21		> 230

**EXEMPLO 70.****ATIVIDADE DE EIDD-02838 EBOLA**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
EBOV	Vero	149,5		> 230

**EXEMPLO 71.****ATIVIDADE DE EIDD-02838 CORONAVIRIDAE**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
MERS	Vero76	1,98		> 230
MERS	Vero E6	2,53		> 230

**EXEMPLO 72.****ATIVIDADE DE EIDD-02838 FLAVIVIRIDAE**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
POWV	BHK	75,9		> 230
POWV	BHK	98,9		> 230
ZIKV	Vero 76	7,82		> 230
ZIKV	Vero 76	9,2		> 230
DENV2	Vero 76		29,9	> 230
DENV2	Vero 76	> 230		> 230
JEV	Vero 76		3,91	> 230
JEV	Vero 76	78,2		> 230
Vírus Usutu	Vero 76		25,76	> 230
Vírus Usutu	Vero 76	6,9		> 230
ZIKV	Vero 76		43,7	156,4
ZIKV	Vero 76	8,28		156,4

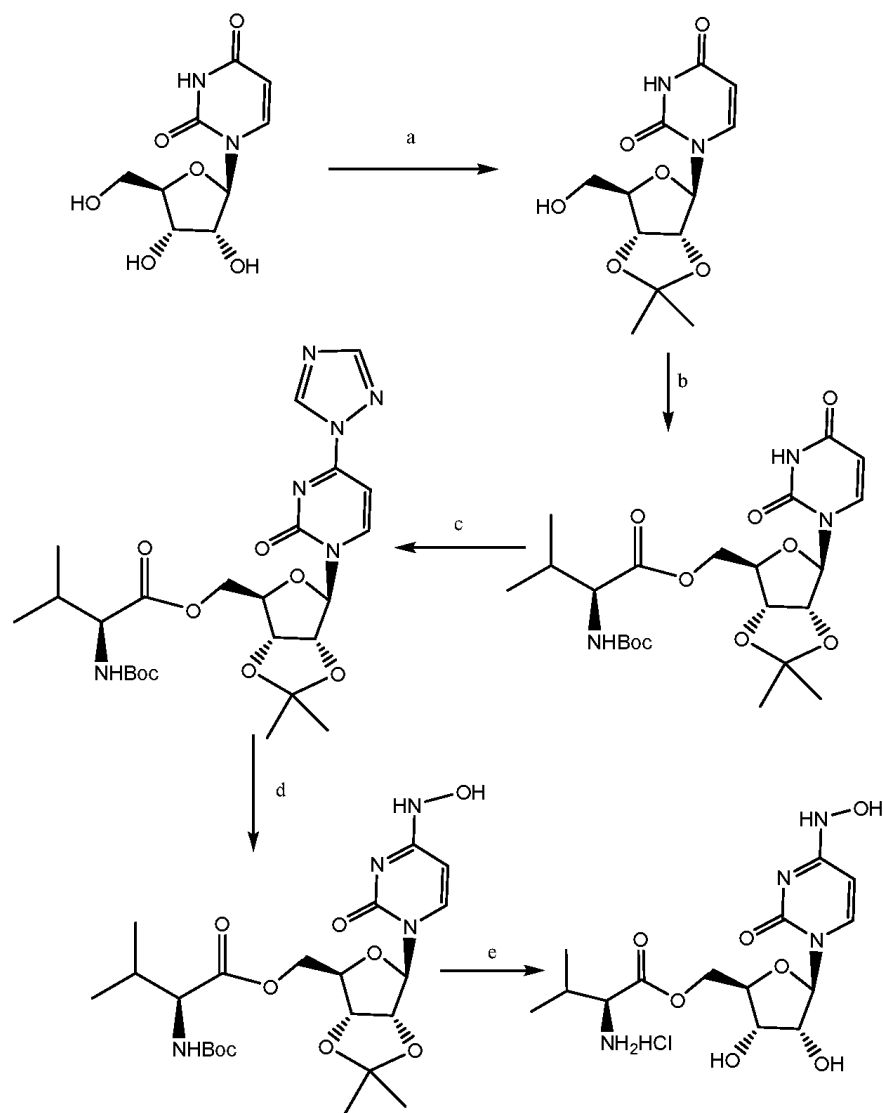
**EXEMPLO 73****ATIVIDADE DE EIDD-02838 PICORNAVIRIDAE**

Vírus	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Poliovírus	Vero 76	7,36		> 230
Poliovírus	Vero 76	8,74		> 230

Vírus Coxsackie B3	Vero 76	4,83		> 230
Vírus Coxsackie B3	Vero 76	2,76		> 230
Enterovírus-68	RD	7,36		> 230
Enterovírus-68	RD	7,82		> 230
HRV-14	HeLa-Ohio	> 230		> 230
HRV-14	HeLa-Ohio	> 230		> 230

**EXEMPLO 74****ATIVIDADE DE NOROVÍRUS EIDD-02749**

Vírus	Linagem celular	EC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>90</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
Norovírus murino	RAW264.7	2,2	7,2	> 100

**EXEMPLO 75**

Reagentes e condições; a) Acetona, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2,2-DMP, RT, 12 h, 80 a 85%; b) Boc-L-Val-OH, DCC, DMAP, DCM, RT 5 a 6 h; c) 1,2,4-triazol, POCl<sub>3</sub>, trietilamina, MeCN; d) 50% de NH<sub>2</sub>OH em água, MeCN; e) HCl conc., MeOH, RT, 24 h

[00990] Um RBF de 3 tubuladuras e 2 l foi carregado com 1-[(3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]pirimidina-2,4-diona (61,4 g, 251,43 mmol) e acetona (1.400 ml). A pasta resultante foi agitada à RT e ácido sulfúrico (2 ml foi adicionado. A agitação continuou durante a noite. A solução límpida incolor foi bruscamente arrefecida/ajustada ao pH básico com 100 ml de trimetilamina. A solução bruta foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo amarelo pálido. O resíduo foi dissolvido em 600 ml de EtOAc e lavado com água x 2, bicarbo x 2, água, salmoura x 2 e seco sobre sulfato de sódio. A solução incolor foi concentrada sob pressão reduzida para render 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]pirimidina-2,4-diona (45 g) como um sólido branco.

[00991] Um RBF de 200 ml foi carregado com 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]pirimidina-2,4-diona (2,36 g, 8,3 mmol) e DCM (50 ml). A reação foi agitada até que uma solução foi formada. Em seguida, ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoico (2,16 g, 9,96 mmol) e N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,1 g, 0,8300 mmol) foram adicionados. A reação foi resfriada a 0 °C com um banho de gelo. Uma solução de DCM de N,N'-diciclohexilcarbodi-imida (2,06 g, 9,96 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Monitorado por TLC (EtOAc).

[00992] Um precipitado (DCU) se formou após cerca de 1 hora e nenhum material de partida foi detectado após 3 horas. Os sólidos foram filtrados e enxaguados com EtOAc. O filtrado foi lavado com água, salmoura, seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para produzir um sólido pegajoso branco. O sólido gomoso foi triturado com éter e filtrado para remover o sólido. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir cerca de 8 g de óleo viscoso espesso. O produto foi purificado por

SGC, as frações agrupadas 6 a 25 e concentrado sob pressão reduzida para render (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoato de [(3aR,6R,6aR)-4-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a, 4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metila (3,8 g, 7,8592 mmol, 94,667% de rendimento) como um sólido branco espumoso após secagem a vácuo.

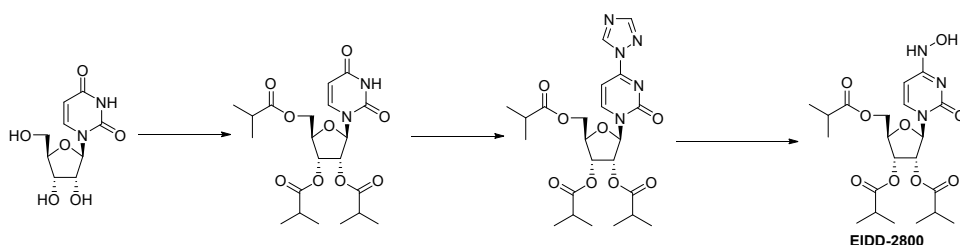
[00993] 1,2,4-triazol foi tomado em acetonitrila anidro e agitado à temperatura ambiente após 30 min, a mistura de reação foi resfriada a 0 °C e POCl<sub>3</sub> foi adicionado gota a gota e continuou a agitação por 2 h. Após 2 horas, trietilamina foi adicionada gota a gota e continuou a agitação durante 1 hora, a mistura de reação foi lentamente levada à temperatura ambiente e o substrato derivado de uridina da reação acima foi adicionado como solução em acetonitrila. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e colocado em DCM e extraído com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash.

[00994] A uma solução do substrato em acetonitrila (10 ml/g), hidroxilamina a 50% em água foi adicionada gota a gota e agitada à temperatura ambiente por 2 a 3 horas. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash usando hexano e EtOAc como eluente.

[00995] 1 g de substrato foi tomado em 20 ml de metanol e tratado com 2 ml de HCl concentrado (36%) e após 3 a 4 horas a conclusão de 30% foi observada. Outros 5 ml de HCl conc. foram adicionados e agitados durante a noite. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido e o produto bruto foi tomado em metanol mínimo e adicionado gota a gota ao excesso de éter dietílico com agitação, o produto foi retirado da solução e deixado sedimentar, o éter foi decantado e éter fresco foi adicionado, agitado, sedimentado e decantado, o mesmo processo foi repetido duas vezes. Após a decantação do

éter, o sólido foi seco sobre um evaporador rotativo e de alto vácuo para obter um sólido branco de fluxo livre. O éter estava preso no sólido e era difícil de remover. O sólido foi dissolvido em metanol, evaporado e seco para obter uma espuma incolor, que ainda retém metanol. A espuma foi colocada em água e uma solução roxa foi observada. A solução roxa foi purificada por cromatografia em coluna ISCO de fase reversa usando água e acetonitrila. As frações contendo o produto foram evaporadas sob pressão reduzida e liofilizadas para obter um sólido incolor.

### EXEMPLO 76



[00996] Um frasco de fundo redondo de 1 l com 3 tubuladuras equipado com um agitador suspenso, sonda de temperatura e funil de adição foi carregado com uridina (25 g, 102,38 mmol) e acetato de etila (500 ml). A pasta fluida branca foi agitada à temperatura ambiente enquanto trietilamina (71,39 ml, 511,88 mmol) e DMAP (0,63 g, 5,12 mmol) foram adicionados à mistura. A pasta fluida foi resfriada em um banho de gelo e anidrido isobutírico (56,02 ml, 337,84 mmol) foi adicionado lentamente à mistura de reação ao longo de um período de 5 minutos. A temperatura aumentou 25 °C durante a adição. A pasta fluida resultante foi agitada à temperatura ambiente e monitorizada por TLC. Após 1 hora, formou-se uma solução incolor límpida e a TLC não mostrou material de partida. A reação foi bruscamente arrefecida com 200 ml de água, agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. As camadas foram separadas e os orgânicos foram lavados com água (2 x 100 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato (100 ml x 2), 100 ml de água, salmoura (100 ml x 2) e depois secos sobre sulfato de sódio. Os orgânicos foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a 45 °C para produzir um óleo amarelo. O óleo foi usado

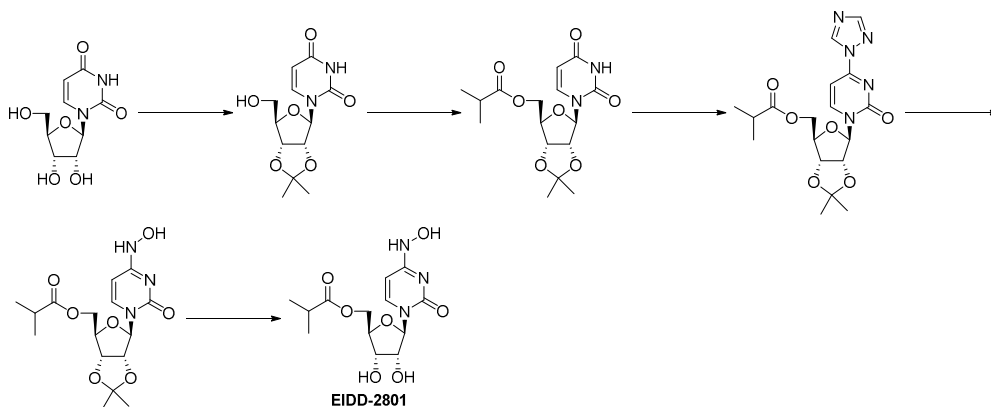
na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

[00997] Um frasco de 3 tubuladuras de 2 l equipado com uma entrada de argônio, agitador suspenso e sonda de temperatura foi carregado com 1H-1,2,4-triazol (50,88 g, 736,68 mmol), trietilamina (114,17 ml, 818,54 mmol) e MeCN (350 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. Uma solução de acetato de etila (350 ml) de 2-metilpropanoato de [(2R,3R,4R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)tetrahydrofuran-2-il]metila (46,5 g, 102,32 mmol) foi adicionado e a mistura foi resfriada a <5 °C usando um banho de gelo. A agitação continuou por 20 minutos. Em seguida, oxiclreto de fósforo (V) (14,35 ml, 153,48 mmol) foi adicionado lentamente sob argônio a menos de 20 °C durante 15 minutos. A reação foi monitorada por TLC (100% EtOAc), o material de partida ( $R_f = 0,89$ ) foi consumido em menos de 2 horas e uma nova mancha devido ao produto ( $R_f = 0,78$ ) estava presente. A reação foi bruscamente arrefecida com 500 ml de água e 400 ml de EtOAc. A reação bruscamente arrefecida foi deixada agitar à temperatura ambiente por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (2 x 100 ml), 200 ml de HCl a 0,5 N e salmoura (2 x 100 ml). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para render 2-metilpropanoato de [(2R,3R,4R)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)-5-[2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-1-il] tetrahydrofuran-2-il]metila (49 g, 96,93 mmol, 94,735% de rendimento) como um óleo amarelo. O material bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00998] Um frasco de fundo redondo de 500 ml foi carregado com 2-metilpropanoato de [(2R,3R,4R)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)-5-[2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-1-il] tetrahydrofuran-2-il]metila (48,9 g, 96,73 mmol), acetato de etila (400 ml) e álcool isopropílico (100 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente até que todo o material de partida

estivesse dissolvido. A solução laranja foi tratada com hidroxilamina (6,52 ml, 106,41 mmol), e a solução amarelo pálido resultante foi agitada à temperatura ambiente e monitorada por TLC (EtOAc). Nenhum material de partida foi observado após 1 hora. A reação foi bruscamente arrefecida com 500 ml de água e as camadas foram separadas. Os orgânicos foram lavados com 100 ml de água, 100 ml x 2 de salmoura e depois secos sobre sulfato de sódio. Os orgânicos foram filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o produto bruto. O produto bruto foi dissolvido em 180 ml de MTBE quente e deixado resfriar até à temperatura ambiente. Cristais de sementes foram adicionados e o frasco foi colocado no freezer. O sólido branco que se formou foi recolhido por filtração, lavado com uma quantidade mínima de MTBE e seco *a vácuo* para produzir o produto desejado.

#### EXEMPLO 77



[00999] Um frasco de fundo redondo de 1 l foi carregado com uridina (25 g, 102,38 mmol) e acetona (700 ml). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente. A pasta foi então tratada com ácido sulfúrico (0,27 ml, 5,12 mmol). A agitação continuou à temperatura ambiente por 18 horas. A reação foi bruscamente arrefecida com 100 ml de trimetilamina e foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001000] Um frasco de fundo redondo de 1 l foi carregado com a mistura de reação da reação anterior. Trietilamina (71,09 ml, 510,08 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,62 g, 5,1 mmol) foram então adicionados. O frasco foi resfriado usando um banho de gelo e, em seguida, 2-metilpropanoato de 2-



metilpropanoíla (17,75 g, 112,22 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente até a reação estar completa. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 600 ml de acetato de etila e lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato x 2, água x 2 e salmoura x 2. Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida para produzir um óleo incolor transparente. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001001] Um frasco de fundo redondo de 1 l foi carregado com o produto bruto acima (36 g, 101,59 mmol) e MeCN (406,37 ml). A mistura de reação foi deixada agitar até todo o material de partida estar dissolvido. Em seguida, 1,2,4-triazol (50,52 g, 731,46 mmol) foi adicionado seguido pela adição de N,N-dietiletanamina (113,28 ml, 812,73 mmol). A mistura de reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente até que todos os sólidos se dissolvessem. A reação foi então resfriada a 0 °C usando um banho de gelo. Oxidoreto de fósforo (24,44 ml, 152,39 mmol) foi adicionado lentamente. A pasta fluida que se formou foi deixada em agitação sob argônio durante aquecimento lento até a temperatura ambiente. A reação foi então deixada agitar até estar completa por TLC (EtOAc). A reação foi então bruscamente arrefecida pela adição de 100 ml de água. A pasta fluida se tornou então uma solução de cor escura, que foi então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com água e salmoura. Os orgânicos foram então secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (colunas de 2 x 330 g). Todas as frações contendo o produto foram recolhidas e concentradas sob pressão reduzida.

[001002] Um frasco de fundo redondo de 500 ml foi carregado com o produto da etapa anterior (11,8 g, 29,11 mmol) e álcool isopropílico (150 ml). A mistura de reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente até que todos

os sólidos se dissolvessem. Em seguida, hidroxilamina (1,34 ml, 43,66 mmol) foi adicionada e a agitação continuou à temperatura ambiente. Quando a reação foi concluída (HPLC), algum solvente foi removido sob alto vácuo à temperatura ambiente. O solvente remanescente foi removido sob pressão reduzida a 45 °C. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc e foi lavado com água e salmoura. Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir óleo. Cristais se formaram ao se encontrarem temperatura ambiente. Os cristais foram recolhidos por filtração, lavados com éter x 3 e secos *a vácuo* para fornecer o produto como um sólido branco.

[001003] Um frasco de fundo redondo de 200 ml foi carregado com o produto da etapa anterior (6,5 g, 17,6 mmol) e ácido fórmico (100 ml, 2085,6 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. O progresso da reação foi monitorado por HPLC. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida a 42 °C para produzir um óleo rosa claro pálido. Em seguida, 30 ml de etanol foram adicionados. O solvente foi então removido sob pressão reduzida. MTBE (50 ml) foi adicionado ao sólido e aquecido. Em seguida, foi adicionado álcool isopropílico e o aquecimento foi continuado até que todo o material sólido se dissolvesse (5 ml). A solução foi então deixada esfriar e repousar à temperatura ambiente. Um sólido começou a se formar após cerca de 1 hora. Os sólidos foram coletados por filtração, lavados com MTBE e secos *a vácuo* para produzir o EIDD-2801 como um sólido branco. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um sólido pegajoso, que foi dissolvido em uma pequena quantidade de álcool isopropílico com aquecimento. A solução foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante a noite. Formou-se um sólido no frasco, que foi recolhido por filtração, lavado com álcool isopropílico e MTBE e seco *a vácuo* para obter uma colheita adicional do produto desejado.

[001004] EIDD-2801 (25 g) foi dissolvido em 250 ml de álcool

isopropílico por aquecimento a 70 °C para gerar uma solução límpida. A solução quente foi filtrada com polimento e o filtrado transferido para um frasco de três tubuladuras de 2 l com um agitador suspenso. Foi aquecido de volta a 70 °C e MTBE (250 ml) foi adicionado lentamente ao frasco. A solução límpida foi semeada e deixada resfriar lentamente à temperatura ambiente com agitação por 18 horas. O EIDD-2801 sólido que se formou foi filtrado e lavado com MTBE e seco a 50 °C sob vácuo durante 18 horas. O filtrato foi concentrado, redissolvido em 50 ml de álcool isopropílico e 40 ml de MTBE por aquecimento para gerar solução límpida e deixado em repouso à temperatura ambiente para gerar uma segunda colheita de EIDD-2801.

#### EXEMPLO 78. ATIVIDADE DE NOROVÍRUS PARA EIDD-02749

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Norovírus murino	MNV-1	RAW264.7	2,2	7,2	> 100
Norovírus humano	G1	HG23	2,7	9,3	100

#### EXEMPLO 79. ATIVIDADE TOGAVIRIDAE PARA EIDD-02749

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
CHIKV	S27 (VR-64)	Vero76	1,98		> 380
CHIKV	S27 (VR-64)	Vero76	2,05	9,12	> 380
CHIKV	S27 (VR-64)	Vero 76			> 380
CHIKV	S27 (VR-64)	Vero 76	3,42		> 380
VEEV	TC-83	Huh-7	1,6		> 380
VEEV	TC-83	Huh-7	19		> 380
VEEV	TC-83	Vero 76		231	> 380
VEEV	TC-83	Vero 76	7,6		> 380
EEEV	FL93-939	Vero76	380		> 380
EEEV	FL93-939	Vero76	> 380		> 380
WEEV	Califórnia	Vero76	9,88		> 380
WEEV	Califórnia	Vero76	11,8		> 380

#### EXEMPLO 80. ATIVIDADE DE FLAVIVIRIDAE PARA EIDD-02749

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
DENV2	Nova Guiné C	Huh-7	> 380		> 380
DENV2	Nova Guiné C	Huh-7	> 380		> 380

ZIKV	MR 766	Vero 76	16,3		> 380
ZIKV	MR 766	Vero 76	3,8		> 380
ZIKV	MR 766	Vero 76		> 380	> 380
ZIKV	MR 766	Vero 76	28,1		> 380

### EXEMPLO 81. ATIVIDADE DE PICORNAVIRIDAE PARA EIDD-02749

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
ENTV71	Tainan/4643/98	Vero 76	3,27		> 380
ENTV71	Tainan/4643/98	Vero 76	1,33		> 380
Vírus Coxsackie B3	HAD201933	Vero 76	3,12		> 380
Vírus Coxsackie B3	HAD201933	Vero 76	3,15		> 380
Vírus Coxsackie B3	HAD201933	Vero 76		> 380	> 380
Vírus Coxsackie B3	HAD201933	Vero 76	12		> 380
Enterovírus-68	US/KY/14-18953	RD	13,7		> 380
Enterovírus-68	US/KY/14-18953	RD	11,8		> 380
poliovírus	Mahoney	Vero 76	12,2		> 380
poliovírus	Mahoney	Vero 76	11,8		> 380

### EXEMPLO 82. ATIVIDADE DE VÍRUS RESPIRATÓRIO PARA EIDD-02749

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Influenza A H1N1	CA/07/20/09	MDCK	< 0,38	> 380
Influenza A H1N1	CA/07/20/09	MDCK	< 0,38	> 380
Gripe A H3N2	Perth/16/2009	MDCK	< 0,38	> 380
Gripe A H3N2	Perth/16/2009	MDCK	< 0,38	> 380
Gripe A H5N1 (Caminho baixo)	Duck/MN/1525/81	MDCK	< 0,38	> 380
Gripe A H5N1 (Caminho baixo)	Duck/MN/1525/81	MDCK	< 0,38	> 380
Gripe B	Bribane/60/2008	MDCK	< 0,38	> 380
Gripe B	Bribane/60/2008	MDCK	< 0,38	> 380
Gripe B	Florida/4/2006	MDCK	< 0,38	> 380
Gripe B	Florida/4/2006	MDCK	< 0,38	> 380
Parainfluenza vírus 3	14702	MA-104	98,8	> 380
Parainfluenza vírus 3	14702	MA-104	60,8	> 380
HRV-14	1059	HeLa-Ohio	1,22	> 380
HRV-14	1059	HeLa-Ohio	1,14	> 380
RSV	A2	MA-104	1,22	> 380
RSV	A2	MA-104	< 0,38	> 380

**EXEMPLO 83. ATIVIDADE DO CORONAVÍRUS PARA EIDD-02749**

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
MERS	EMC	Vero76	> 380	> 380
MERS	EMC	Vero76	> 380	> 380

**EXEMPLO 84. ATIVIDADE DE BUNYAVIRIDAE PARA EIDD-02749**

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
RVFV	MP-12	Vero76	3,46		> 380
RVFV	MP-12	Vero76	2,96		> 380
RVFV	MP-12	Vero76		23,9	> 380
RVFV	MP-12	Vero76	16,3		> 380
RVFV	MP-12	Vero76		4,3	> 380
Vírus do coração	MO-4	Vero		121,6	> 380
Vírus La Crosse	Wisconsin (VR-744) 1960	Vero76	< 0,38		> 380
Vírus La Crosse	Wisconsin (VR-744) 1960	Vero76	< 0,38		> 380
Vírus La Crosse	Wisconsin (VR-744) 1960	Vero76		0,27	> 380
Vírus La Crosse	Wisconsin (VR-744) 1960	Vero76	< 0,38		> 380
Vírus Marpol	HV97021050	Vero76	95		> 380
Vírus Marpol	HV97021050	Vero76	57		> 380
Vírus Punta Toro	Adames	Vero76	72,2		> 380
Vírus Punta Toro	Adames	Vero76	91,2		> 380
Febre grave com vírus da síndrome de thrombocytopenia	HB-29	Vero		> 380	> 380 > 380

**EXEMPLO 85. ATIVIDADE DE ARENAVIRIDAE PARA EIDD-02749**

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>90</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
Vírus Tacaribe	TRVL 11573	Vero	< 0,38		> 380
Vírus Tacaribe	TRVL 11573	Vero	< 0,38		> 380
Vírus Tacaribe	TRVL 11573	Vero		0,87	> 380
Vírus Tacaribe	TRVL 11573	Vero	0,34		> 380
Vírus da febre de Lassa	Josiah	Vero	0,38		> 380
Vírus da febre de Lassa	Josiah	Vero		9	> 380

Vírus da coriomeningite linfocitária	Armstrong	Vero		7,22	> 380
Vírus Pichinde	An 4763	Vero	2,81		> 380
Vírus Pichinde	An 4763	Vero	1,03		> 380
Vírus Pichinde	An 4763	Vero		0,19	> 380
Vírus Junin	Candid #1	Vero	1,86		> 380
Vírus Junin	Candid #1	Vero	1,29		> 380
Vírus Junin	Candid #1	Vero		0,38	> 380

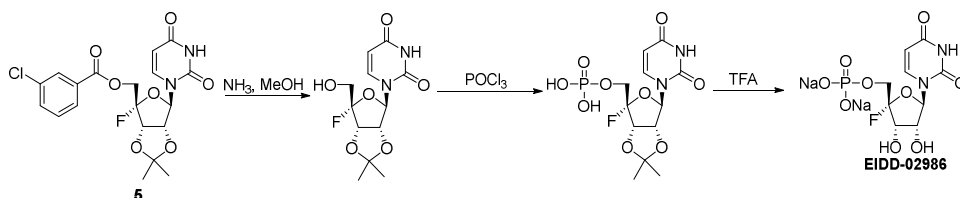
#### EXEMPLO 86. ATIVIDADE DE FILOVÍRUS PARA EIDD-02749

Vírus	Cepa	Linhagem celular	EC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>90</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
EBOV	Zaire	Vero	1,52		> 380
EBOV	Zaire	Vero		22	> 380
Vírus Marburg de	Angola	Vero	> 380		> 380

#### EXEMPLO 80. CITOTOXICIDADE DE EIDD-02749

ID	Linhagem celular	CC50
EIDD-02749	CEM	107,3
EIDD-02749	HepG2	> 400
EIDD-02749	Huh-7	> 400
EIDD-02749	A-204	> 400
EIDD-02749	A549	> 400
EIDD-02749	BxPc3	> 400
EIDD-02749	H9c-2	> 400
EIDD-02749	IEC-6	371,7
EIDD-02749	Vero	> 400

#### EXEMPLO 81. SÍNTESE DE EIDD-02749-5'-MONOFOSFATO (EIDD-02986)



[001005] Um vaso de pressão de fundo redondo de 350 ml de parede pesada foi carregado com 5'-(3-clorobenzoiloxi)-4'-fluoro-2',3'-*O*-isopropilideneuridina (4,1 g, 9,3 mmol) e amônia a 7 N em metanol (66 ml, 462 mmol). A mistura foi agitada durante 6 h à temperatura ambiente após o que a

tlc indicou o consumo completo do material de partida. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (40 g) eluindo com um gradiente de cloreto de metileno/metanol para gerar 4'-fluoro-2',3'-*O*-isopropilideneuridina (2,5 g, 89%) como um sólido branco.

[001006] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-*d*)  $\delta$  9,24 (s, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,24 (dd,  $J = 12,6, 6,5$  Hz, 1H), 5,07 (dd,  $J = 6,4, 1,3$  Hz, 1H), 2,50 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

[001007] RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, *Clorofórmio-d*)  $\delta$  -115,53 (dd,  $J = 12,4, 8,8$  Hz).

[001008] Uma solução de tristriazolida em acetonitrila foi preparada recentemente tratando uma mistura de 1,2,4-triazol (468,91 mg, 6,79 mmol) e trietilamina (0,95 ml, 6,79 mmol) em acetonitrila (7,5 ml) gota a gota com oxicloreto de fósforo (0,21 ml, 2,27 mmol) ao longo de um período de 5 min a  $-15$  °C. Após agitação por mais 20 minutos a  $-15$  °C, o precipitado de trietilamônio foi removido por centrifugação e a solução de tristriazolida foi adicionada a uma solução de acetonitrila (7,5 ml) de 4'-fluoro-2',3'-*O*-isopropilideneuridina (225 mg, 0,74 mmol) a  $-15$  °C. Após agitação durante 15 min a  $-15$  °C, a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e continuada durante mais 1,5 h. A mistura foi bruscamente arrefecida com TEAB a 50 mM (30 ml), agitada durante 1 h à temperatura ambiente e concentrada até a secura a vácuo. O resíduo resultante foi coevaporado com água (2 x 20 ml) e purificado por cromatografia de troca iônica sobre DEAE-Sephadex A-25 (forma  $\text{HCO}_3^-$ ) eluindo com um gradiente de bicarbonato de amônio aquoso a 0 a 0,2 M (700 ml) em etanol a 10%. As frações foram analisadas por tlc (7:2:1 iPa: $\text{NH}_4\text{OH}$ :água) e as frações alvo combinadas e concentradas. O produto foi adicionalmente purificado por cromatografia de fase reversa com um CombiFlash equipado com uma coluna C-18 (50 g) eluindo com bicarbonato de amônio aquoso a 0,01 M. As frações contendo o

produto foram reunidas, congeladas e concentradas por liofilização para gerar 4'-fluoro-2',3'-*O*-isopropilideneuridina 5'-*O*-fosfato (131 mg, 46%) como um sólido branco.

[001009] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,81 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,21 (dd,  $J = 12,4, 6,6$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,02 - 3,73 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

[001010] RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,46.

[001011] RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -113,90 (q,  $J = 12,4, 11,9$  Hz).

#### 4'-FLUOROURIDINA-5'-MONOFOSFATO (EIDD-02986)

[001012] Um balão de fundo redondo de 50 ml foi carregado com 4'-fluoro-2',3'-*O*-isopropilideneuridina-5'-*O*-fosfato (171 mg, 0,43 mmol), água (0,5 ml) e ácido acético (1,5 ml) A solução foi resfriada a 10 °C e tratada com ácido trifluoroacético aquoso frio a 90% (3,3 ml, 43,15 mmol). Após 5 min, a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por mais 2 h. A mistura foi concentrada a vácuo e a goma resultante coevaporada com água (5 x 10 ml) seguida por metanol (3 x 10 ml). O produto bruto como uma solução em metanol (10 ml) foi filtrado, concentrado até aproximadamente 4 ml em volume e tratado com uma solução fria de perclorato de sódio a 1 M em acetona (20 ml). Após 20 min a 0 °C, o precipitado branco foi recolhido por centrifugação. O sólido branco foi lavado com acetona (5 x 14 ml), dissolvido em água (4 ml) e concentrado por liofilização para gerar 4'-fluorouridina-5'-monofosfato (EIDD-02986) (78 mg, 45%) como a forma dissódica.

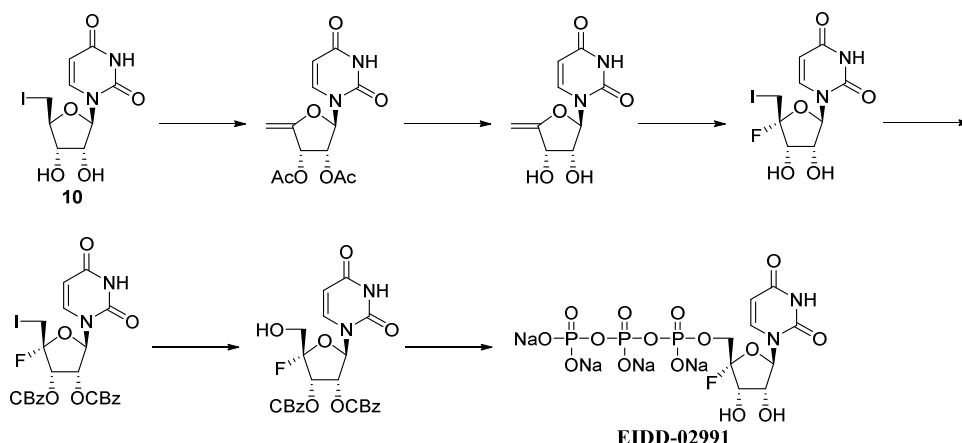
[001013] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,92 - 5,82 (m, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,42 (dd,  $J = 6,4, 1,9$  Hz, 1H), 4,11 (t,  $J = 5,2$  Hz, 3H).

[001014] RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -0,27.

[001015] RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -121,26 (dt,  $J = 19,1, 5,1$  Hz).

[001016] LCMS Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_9\text{P}$   $[\text{M}-\text{H}^+]$ : 341,0; encontrado: 340,9.



**EXEMPLO 82. SÍNTESE DE EIDD-02749-5'-TRIFOSFATO (EIDD-02991)**

[001017] Um frasco de fundo redondo de três tubuladuras de 2 l lavado com argônio e equipado com um agitador mecânico, o termômetro foi carregado com 5'-desoxi-5'-iodouridina (80 g, 225,92 mmol) e metanol seco (500 ml). Sob atmosfera de argônio, a suspensão branca foi tratada com uma solução de metóxido de sódio a 25% (4,37 M) em metanol (103,4 ml, 451,85 mmol). A solução homogênea resultante foi agitada a 60 °C durante 3 h. O metanol foi removido a vácuo e o resíduo resultante foi dissolvido em acetonitrila anidro (300 ml). Após adição de anidrido acético (70,2 ml, 743 mmol), a mistura foi aquecida a 60 °C durante 5 h. Uma vez resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada a vácuo, e o resíduo resultante dissolvido em acetato de etila (500 ml) e tratado com bicarbonato de sódio saturado (100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (100 ml), seca e concentrada até a secura para gerar 2',3'-di-*O*-acetil-4',5'-didesidro-5'-desoxiuridina (70 g, rendimento de 99%).

[001018] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,53 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,07 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 5,92 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 5,69 (dd,  $J = 8,0, 1,8$  Hz, 1H), 5,63 (dd,  $J = 6,4, 4,3$  Hz, 1H), 4,52 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 4,28 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[001019] Em um balão de fundo redondo de 1 l, uma solução de 2',3'-di-*O*-acetil-4',5'-didesidro-5'-desoxiuridina (70 g, 225,6 mmol) em metanol (350 ml) foi tratada com hidróxido de amônio a 30% (85,3 ml, 2190,7 mmol). Após

18 h à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante dissolvido em uma mistura 65:35:5 de acetonitrila:isopropanol:metanol. Após 30 min, o precipitado branco foi recolhido por filtração a vácuo e lavado com acetonitrila e hexanos. Uma segunda colheita foi isolada concentrando o filtrado e agitando o sólido resultante com acetonitrila. As colheitas combinadas foram secas sob alto vácuo durante 18 h para gerar 4',5'-didesidro-5'-desoxiuridina (35 g. Rendimento de 68%) como um sólido branco.

[001020] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,44 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,96 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 5,64 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,60 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 5,46 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,38 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,24 (q,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,17 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H).

[001021] Um balão de fundo redondo de três tubuladuras de 2 l foi carregado com 4',5'-didesidro-5'-desoxiuridina (35 g, 154,7 mmol) e acetonitrila anidra (400 ml). A suspensão foi resfriada a 0 °C sob atmosfera de argônio e tratada com tri-hidrofluoreto de trietilamina (12,6 ml, 77,4 mmol) seguido pela adição de N-iodo-succinimida (45,3 g, 201,2 mmol). Após 1 h a 0 °C, a tlc (metanol a 10% em cloreto de metileno) indicou a conversão completa. Enquanto ainda fria, a mistura foi filtrada a vácuo. O sólido isolado foi lavado sequencialmente com acetonitrila, diclorometano, hexanos e, em seguida, seco sob alto vácuo durante 18 h para gerar 5'-desoxi-4'-fluoro-5'-iodouridina (35 g, 61%).

[001022] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,69 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,43 (dd,  $J = 18,2, 6,5$  Hz, 1H), 4,25 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,85 - 3,63 (m, 2H).

[001023] RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -112,49 (ddd,  $J = 20,9, 18,1, 6,1$  Hz).

[001024] Um balão de fundo redondo de 150 ml foi carregado com 5'-desoxi-5'-iodo-4'-fluorouridina (2,6 g, 6,99 mmol) e cloreto de metileno (35

ml). Após agitação por 20 min à temperatura ambiente, a suspensão foi resfriada a 0 °C e tratada com cloroformato de benzila (4,49 ml, 31,44 mmol) seguido pela adição gota a gota de 1-metilimidazol (3,34 ml, 41,93 mmol) por um período de 10 min. A mistura foi agitada por mais 10 min a 0 °C e então deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente. Após 18 h, a mistura turva foi diluída com cloreto de metileno (120 ml) e lavada com solução de HCl a 0,5 M (75 ml), água (50 ml) e salmoura (50 ml). A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (80 g) eluindo com um gradiente de cloreto de metileno/metanol. As frações puras foram combinadas e concentradas a vácuo para gerar 2',3'-di-*O*-benziloxicarbonil-5'-desóxi-4'-fluoro-5'-iodouridina (4,2 g, 94% de rendimento) como um sólido branco.

[001025] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 10H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,86 - 5,72 (m, 2H), 5,69 - 5,57 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 5,09 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 3,71 - 3,35 (m, 2H).

[001026] RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -107,06 (td, *J* = 18,6, 7,3 Hz).

[001027] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, uma solução de hidróxido de tetrabutilamônio a 55% em água (8,04 ml, 9,37 mmol) foi ajustada para pH 3,5 por adição gota a gota de ácido trifluoroacético (0,72 ml, 9,37 mmol), mantendo a temperatura abaixo de 25 °C. A mistura foi então tratada com uma solução de cloreto de metileno (15 ml) de 2',3'-di-*O*-benziloxicarbonil-5'-desóxi-4'-fluoro-5'-iodouridina (2 g, 3,12 mmol) seguido pela adição de ácido 3-cloroperbenzoico (3,6 g, 15,62 mmol) em porções ao longo de um período de 30 min. Após uma hora, o pH desviou para pH 1,4. A mistura foi ajustada de volta a pH 3,5 com hidróxido de sódio a 1 N e deixada a agitar por 16 h após o que tlc (metanol a 10% em cloreto de metileno) e LCMS indicaram conversão completa. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida pela adição de tiosulfato de sódio (3,21 g, 20,31 mmol) lentamente em porções enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 25 °C. Após agitação durante 30

min, a camada de cloreto de metileno foi separada e a camada aquosa extraída com cloreto de metileno adicional (2 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (80 g) eluindo com acetato de etila a 60% em hexanos seguido por uma segunda coluna de gel de sílica (80 g) eluindo com cloreto de metileno/metanol gradiente para gerar 2',3'-di-*O*-benziloxicarbonil-4'-fluorouridina (1,05 g, 63% de rendimento) como um sólido branco.

[001028] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 10H), 7,21 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,83 (dd,  $J = 17,8, 7,0$  Hz, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 2H), 5,61 (dd,  $J = 7,0, 2,4$  Hz, 1H), 5,17 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,86 (q,  $J = 5,8, 4,9$  Hz, 2H), 3,06 (s, 1H).

[001029] RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121,03 (dt,  $J = 17,7, 4,6$  Hz).

#### 4'-FLUOROURIDINA 5'-*O*-TRIFOSFATO (EIDD-02991)

[001030] Um balão de fundo redondo de 10 ml carregado com 2',3'-di-*O*-benziloxicarbonil-4'-fluorouridina (348 mg, 0,66 mmol) e fosfato de trimetila anidro (3,5 ml). Após agitação durante 20 min à temperatura ambiente, a solução foi resfriada a 0 °C e tratada com 1-metil-imidazol (115  $\mu\text{l}$ , 1,44 mmol) seguido pela adição gota a gota de oxicloreto de fósforo (122  $\mu\text{l}$ , 1,31 mmol) ao longo de um período de 40 min. A mistura continuou a ser agitada a 0 °C durante 3,5 h após o que por TLC (metanol a 10% em DCM e depois IPA: $\text{NH}_4\text{OH}$ :água a 7:2:1) indicou a fosforilação completa. A mistura foi tratada com tributilamina (0,94 ml, 3,94 mmol), tris(tetrabutylamônio)pirofosfato (887 mg, 0,98 mmol), e DMF anidro (1,5 ml). Após 1h à temperatura ambiente, a mistura de reação foi bruscamente arrefecida com TEAB a 100 mM (20 ml), agitada durante 1 h, desgaseificada por bomba de enchimento com argônio (3x) e tratada com paládio a 10% sobre carbono (100 mg). Após arrefecimento com um banho de gelo, a mistura foi preenchida por bomba com hidrogênio (2x) seguido de agitação vigorosa sob

pressão atm de hidrogênio durante 30 min. A mistura foi preenchida com uma bomba de argônio e, em seguida, filtrada a vácuo através de uma almofada de Celite. O paládio foi lavado com água (2 x 20 ml). Os filtrados combinados foram lavados com éter (4 x 60 ml) e depois concentrados a vácuo a 25 °C. O resíduo foi coevaporado com água (2 x 25 ml) e purificado por cromatografia em coluna sobre DEAE-Sephadex GE A-25 (10 mm x 130 mm) eluindo com um gradiente de TEAB a 100 mM a 500 mM (900 ml). As frações puras conforme determinado por TLC (NH<sub>4</sub>OH:iPrOH:água a 8:1:1) foram combinadas e concentradas a vácuo com o conjunto temperatura do banho a 25 °C. O sólido resultante foi dissolvido em metanol (1 ml) e tratado com solução saturada de perclorato de sódio em acetona (10 ml). O precipitado branco resultante foi coletado por centrifugação e lavado com acetona (5 x 5 ml). O sólido foi dissolvido em água (1 ml), congelado e liofilizado para render 4'-fluorouridina 5'-O-trifosfato (3,14 mg, rendimento de 0,81%) como a forma tetrassódica.

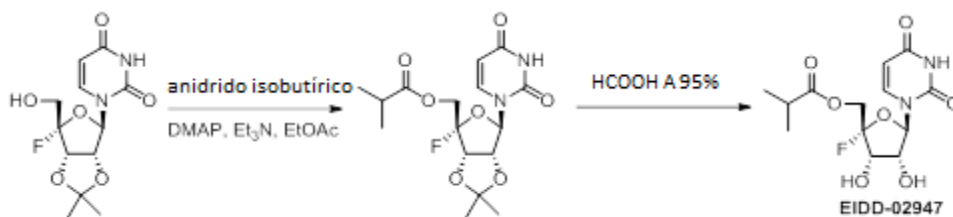
[001031] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,30 (ddd, *J* = 10,2, 6,3, 3,0 Hz, 1H), 4,17 (dt, *J* = 10,8, 5,0 Hz, 1H)

[001032] RMN de <sup>31</sup>P (162 MHz, D<sub>2</sub>O) δ -7,81 (d), -11,84 (d, *J* = 19,2 Hz), -22,23 (t).

[001033] RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ -121,09 (dt não resolvido, *J* = 19,2 Hz).

[001034] LCMS Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>15</sub>P<sub>3</sub> [M-H<sub>+</sub>]: 500,9; encontrado: 500,8.

EXEMPLO 83. SÍNTESE DE ÉSTER EIDD-02749-5'-ISOBUTÍLICO (EIDD-02947)



[001035] A um frasco em forma de pera de 25 ml carregado com 1-[(3aS,4S)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]pirimidina-2,4-diona (0,1 g, 0,33 mmol) e DMAP (2,0 mg, 0,02 mmol), foi adicionado EtOAc (1,1 ml) para gerar uma solução incolor. O recipiente foi aspirado e carregado com argônio. Em seguida, Et<sub>3</sub>N (0,83 ml, 0,83 mmol) foi adicionado, seguido de anidrido isobutírico (0,07 ml, 0,4 mmol). Esta solução de reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante a noite. Após agitação durante a noite, a TLC não mostrou SM. A solução de reação foi transferida para um funil de separação e água foi adicionada. A camada aquosa foi separada e novamente extraída com DCM uma vez. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (12 g) eluindo de hexanos a 100% a EtOAc a 80% em hexanos para proporcionar 2-metilpropanoato de [(3aS,4S)-6-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-4-fluoro-2,2-dimetil-6,6a-di-hidro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metila (0,11 g, 89%) como um sólido vítreo branco.

[001036] A um frasco em forma de pera de 25 ml carregado com 2-metilpropanoato de [(3aS,4S)-6-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-4-fluoro-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metila (0,11 g, 0,3000 mmol) foi adicionado ácido fórmico a 95% (12 ml, 0,3 mmol) para gerar uma solução incolor. Após agitação à temperatura ambiente durante 3,5 h, o solvente foi removido a vácuo. Em seguida, foram adicionadas água e Celite, concentradas a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (12 g) eluindo de DCM a 100% a MeOH a 15% em DCM para se obter o produto com alguma impureza. Este material foi purificado novamente por cromatografia em coluna ISCO (12 g) eluindo de hexanos a 100% a EtOAc

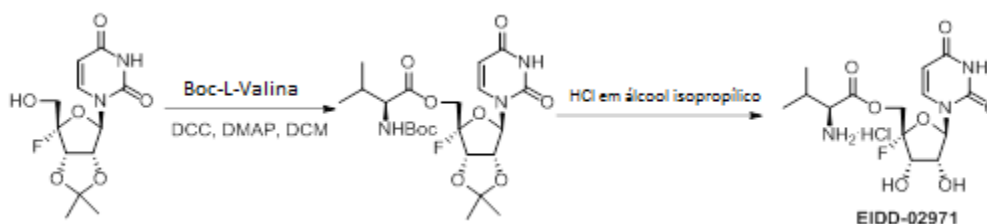
a 100% para gerar 2-metilpropanoato de [(2S,3S)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-2-fluoro-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metila (EIDD-02947) (7,8 mg, 8% de rendimento) após liofilização durante a noite como um sólido branco fofo.

[001037] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,59 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,87 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 5,69 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,51 (dd,  $J = 19,2, 6,9$  Hz, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,28 (dd,  $J = 11,9, 8,1$  Hz, 1H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 1,17 (dd,  $J = 7,0, 4,8$  Hz, 6H).

[001038] RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -123,39 (dt,  $J = 19,1, 8,0$  Hz).

[001039] RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  176,24, 164,59, 150,18, 142,88, 142,80, 116,65, 114,36, 101,82, 101,62, 95,71, 95,46, 70,98, 70,88, 70,27, 70,07, 61,44, 61,02, 33,66, 33,51, 17,90, 17,84, 17,80.

#### EXEMPLO 84. SÍNTESE DE ÉSTER EIDD-02749-5'-L-VALINA (EIDD-02971)



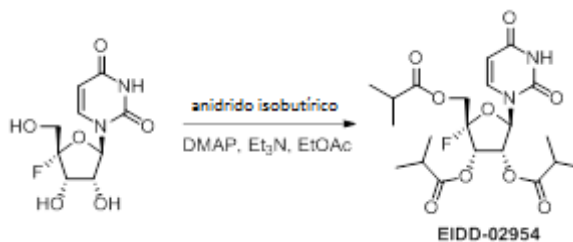
[001040] A um frasco em forma de pera de 25 ml carregado com 1-[(3aS,4S,6R,6aR)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]pirimidina-2,4-diona (0,15 g, 0,5 mmol), Boc-L-Valina (0,13 g, 0,6 mmol) e DMAP (0,01 g, 0,05 mmol) foi adicionado DCM seco (2 ml) para gerar uma solução incolor. O vaso de reação foi aspirado e carregado com argônio. Em seguida, DCC (0,12 g, 0,6 mmol) foi adicionado de uma só vez para gerar uma suspensão branca. Após agitação durante a noite, a suspensão branca foi filtrada através de Celite e os sólidos foram lavados com DCM. Celite foi adicionada ao filtrado e o filtrado foi então concentrado a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (24 g) eluindo de hexanos a 100% a EtOAc a 100% para proporcionar (2S)-2-(terc-

butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoato de [(3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-4-fluoro-2,2-dimetil-6,6a-di-hidro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metila (0,158 g, 63%).

[001041] A um frasco em forma de pera de 10 ml carregado com (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil--butanoato de [(3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-4-fluoro-2,2-dimetil-6,6a-di-hidro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metila (50 mg, 0,1 mmol) foi adicionado acetato de isopropila (1,3 ml) para gerar uma solução incolor sob argônio. Esta foi resfriada a 0 °C e então HCl a 5 a 6 N em IPA (0,05 ml) foi adicionado gota a gota. Após 1,5 h, a TLC mostrou principalmente SM. Em seguida, mais HCl a 5 a 6 N em IPA (0,05 ml) foi adicionado e este foi colocado no refrigerador durante a noite. No dia seguinte, alguns sólidos se formaram no frasco. Isto foi filtrado através de uma frita de vidro sinterizado médio e lavado com Et<sub>2</sub>O. Uma vez que os sólidos eram higroscópicos, foram dissolvidos em MeOH e concentrados a vácuo. Os licores de origem anteriores continham sólidos adicionados, que foram filtrados, dissolvidos em MeOH e combinados com a solução anterior. A concentração a vácuo gerou o produto com uma impureza. Este foi redissolvido em EtOH e triturado com Et<sub>2</sub>O. Após agitação durante algum tempo, essa mistura foi filtrada e os sólidos foram dissolvidos em EtOH. Em seguida, mais Et<sub>2</sub>O foi adicionado e os sólidos foram filtrados após agitação. Finalmente, os sólidos foram dissolvidos em MeOH, concentrados a vácuo, dissolvidos em água e liofilizados durante a noite para proporcionar cloreto de [(1S)-1-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-2-fluoro-3,4-di-hidroxi-tetra-hidrofuran-2-il]metoxicarbonil]-2-metil-propil]amônio (**EIDD-02971**) (11 mg, 30%) como sólidos amarelo claro.

EXEMPLO 85. SÍNTESE DE EIDD-02749-2',3',5'-TRIÉSTER DE ISOBURILA (EIDD-02954)



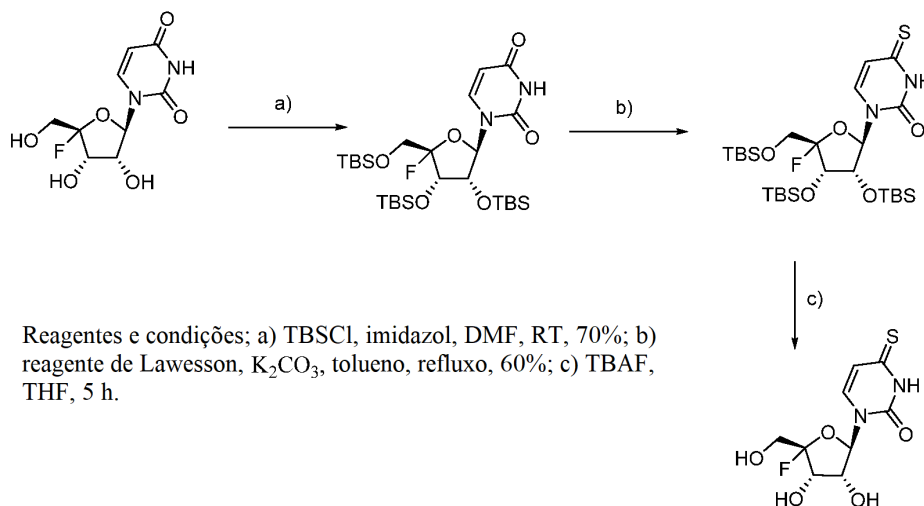


[001042] A um rbf de 50 ml carregado com 1-[(2R,3R,4S,5S)-5-fluoro-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]pirimidina-2,4-diona (68 mg, 0,26 mmol) e DMAP (6,3 mg, 0,05 mmol) foi adicionado EtOAc (2,6 ml) para gerar uma suspensão. Isto foi aspirado e carregado com argônio. Em seguida, Et<sub>3</sub>N (0,18 ml, 1,3 mmol) foi adicionado. O frasco foi resfriado a 0 °C e anidrido isobutírico (0,15 ml, 0,91 mmol) foi adicionado gota a gota. Após 15 min, a solução incolor resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente. Após 3,5 h, TLC não mostrou SM. Em seguida, a água foi adicionada gota a gota. Após agitação durante 5 min, a mistura de reação foi transferida para um funil de separação e foi adicionado mais EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada em vácuo com Celite. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (24 g) eluindo de hexanos a 100% a EtOAc a 100% para proporcionar 2-metilpropanoato de [(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-2-fluoro-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)tetra-hidrofuran-2-il]metila (EIDD-02954) (0,1 g, 82%) como sólidos brancos.

[001043] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,93 - 5,78 (m, 2H), 5,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 3H), 1,26-1,07 (m, 18H).

[001044] RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ -120,16 (dt, *J* = 19,6, 7,8 Hz).

#### EXEMPLO 86.SÍNTESE DE 4'-FLUORO-4-TIOURIDINA:



### PREPARAÇÃO DE 2',3',5'-TRI-O-(T-BUTILDIMETILSILIL)-4'-FLUORO-URIDINA

[001045] A uma solução de 4'-fluoro-uridina (500 mg, 1,9 mmol) em DMF (20 ml) tomada em 100 ml de RBF, TBDMSCl (1,2 gm, 7,6 mmol) e imidazol (650 mg, 9,5 mmol) foram adicionados sob atmosfera inerte a 0 °C e agitação contínua à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguida por salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia. O produto foi obtido como espuma incolor (rendimento 58%).

### PREPARAÇÃO DE 2',3',5'-TRI-O-(T-BUTILDIMETILSILIL)-4'-FLUORO-4-TIOURIDINA

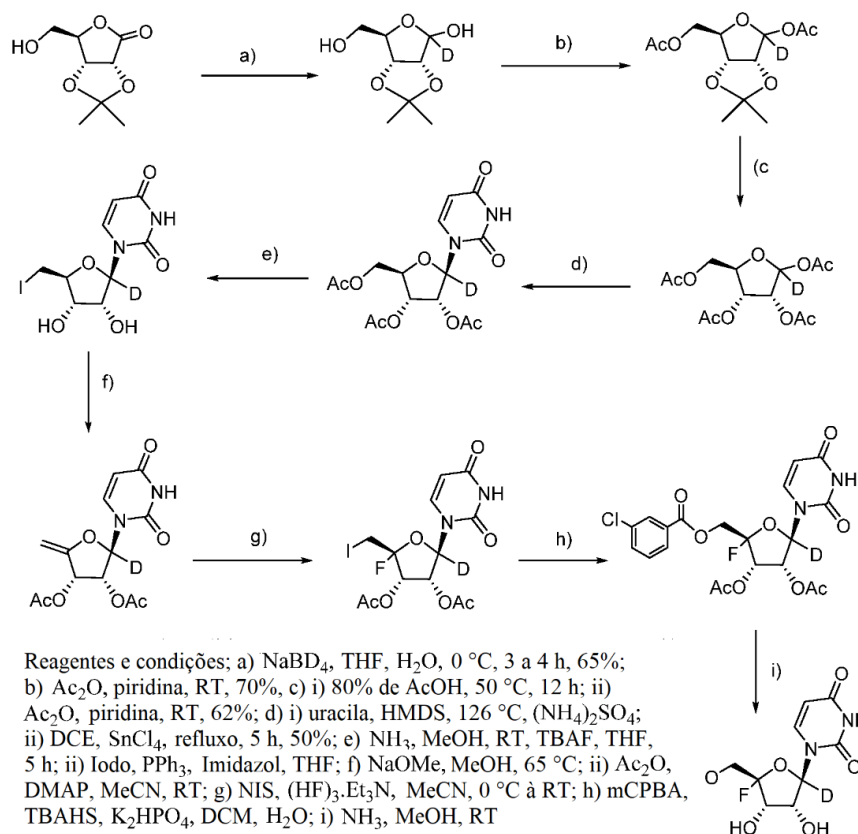
[001046] A uma solução de 2',3',5'-tri-O-(t-butildimetilsilil)-4'-fluoro-uridina (600 mg, 1 mmol) em THF anidro (20 ml), reagente de Lawesson (recentemente adquirido) (590 mg, 1,5 mmol) e carbonato de potássio (29 mg, 0,2 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi submetida a refluxo durante 5 h. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna. O produto foi obtido como espuma incolor (rendimento 52%).

### PREPARAÇÃO DE 4'-FLUORO-4-TIOURIDINA

[001047] A uma solução de 2',3',5'-tri-O-(t-butildimetilsilil)-4'-fluoro-4-tiouridina (250 mg, 0,41 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5 ml), solução a 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio (2 ml) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente durante 5 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica.

[001048] RMN de  $^1\text{H}$  400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  7,77 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 6,06 (1H, d,  $J = 4$  Hz), 5,69 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,42 (1H, dd,  $J = 6,4$  Hz, 20 Hz), 4,25 (1H, dd, 6,4 Hz, 2,4 Hz), 3,73 (2H, m); RMN de  $^{19}\text{F}$  376 MHz  $\delta$  -123,57, (1F, dt,  $J = 18,8$  Hz, 3,7 Hz)

### EXEMPLO 87. SÍNTESE DE 1'-DEUTERO-4'-FLUOROURIDINA



### PREPARAÇÃO DE 1-DEUTERO-2,3-O-ISOPROPILIDENO-D-RIBOFURANOSE

[001049] A uma solução de 2,3-O-isopropilideno-D-ribonolactona (3 g, 16 mmol) em 9:1 (THF:  $\text{H}_2\text{O}$ ) (50 ml), tomado em um RBF de 250 ml,  $\text{NaBD}_4$  (1 g, 24 mmol) foi adicionado lentamente em porções a  $0^\circ\text{C}$  com agitação

contínua. Após a conclusão, a mistura de reação foi bruscamente arrefecida com acetona e agitada à temperatura ambiente por mais 30 min. A mistura de reação foi diluída com excesso de acetato de etila (100 ml) e lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  seguida por solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia. O produto foi obtido como um óleo incolor (rendimento 65%).

PREPARAÇÃO DE 1,5-DI-O-ACETIL-1-DEUTERO-2,3-O-ISOPROPILIDENO-D-RIBOFURANOSE

[001050] A uma solução de 1-deutero-2,3-O-isopropilideno-D-ribofuranose (1,9 g, 10 mmol) em DCM (50 ml), anidrido acético (2,4 ml, 25 mmol), trimetilamina (4,2 ml, 30 mmol) e DMAP (195 mg, 1,6 mmol) foram adicionados a 0 °C. A agitação continuou à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  seguida por solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  (duas vezes) e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia. O produto foi obtido como um xarope incolor (rendimento 70%).

PREPARAÇÃO DE 1,2,3,5-TETRA-O-ACETIL-1-DEUTERO-D-RIBOFURANOSE

[001051] 1,5-di-O-acetil-1-deutero-2,3-O-isopropilideno-D-ribofuranose (2 g, 7,2 mmol) foi dissolvido em ácido acético a 80% (50 ml) em 100 ml de RBF e agitado a 50 °C durante 12 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob temperatura reduzida e coevaporada com tolueno duas vezes. O produto bruto foi dissolvido em piridina (20 ml). Anidrido acético (1,7 ml, 18 mmol) e DMAP (122 mg, 1 mmol) foram adicionados a 0 °C e a agitação continuou à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução aquosa a 5% de HCl seguido por solução

aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia. O produto foi obtido como xarope que cristaliza em repouso (rendimento 62% para 2 etapas).

#### PREPARAÇÃO DE 2',3',5'-TRI-O-ACETIL-1'-DEUTERO-URIDINA

[001052] A uma suspensão de uracila (670 mg, 6 mmol) em HMDS (10 ml) em um RBF de 100 ml, sulfato de amônio catalítico foi adicionado e submetido a refluxo a 126 °C sob atmosfera inerte durante 12 h. A mistura de reação resfriou e se concentrou sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a alto vácuo e carregado com acetonitrila anidro, composto 1,2,3,5-tetra-O-acetil-1-deutero-D-ribofuranose (950 mg, 3 mmol) em acetonitrila e tetracloroeto de estanho (350  $\mu\text{l}$ , 3 mmol). A mistura de reação foi submetida a refluxo sob atmosfera inerte durante 5 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi temperada com  $\text{NaHCO}_3$  sólido e de Celite e agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Algumas gotas de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  foram adicionadas e continuou-se a agitar durante 2 a 3 h. O precipitado branco formado foi filtrado e lavado com DCM, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna. O produto foi obtido como um sólido incolor (rendimento 50%).

#### PREPARAÇÃO DE 5'-DESOXI-1'-DEUTERO-5'-IODO-URIDINA

[001053] A uma solução de 2',3',5'-tri-O-acetil-1'-deutero-uridina (745 mg, 2 mmol) em metanol (10 ml), amônia a 7 N em metanol foi adicionada e agitada à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi triturado com acetato de etila e o sólido resultante foi colocado em um RBF de 100 ml e suspenso em THF. Trifenilfosfina (786 mg, 3 mmol), imidazol (200 mg, 3 mmol) e iodo (600 mg, 2,3 mmol) foram adicionados e agitados à temperatura ambiente durante 8 h. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi agitado com isopropanol. O sólido incolor formado foi filtrado

e seco (rendimento 45%).

#### PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2',3'-DI-O-ACETIL-1'-DEUTERO-5'-DESOXI-4',5'-DIDESIDROURIDINA

[001054] A uma solução de 5'-desoxi-1'-deutero-5'-iodo-uridina (530 mg, 1,5 mmol) em metanol, metóxido de sódio a 25% em peso em metanol (325 µl) foi adicionado e agitado a 65 °C sob atmosfera inerte. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi tomado em MeCN (10 ml) e tratado com anidrido acético (425 µl, 4,5 mmol) e DMAP (20 mg, 0,15 mmol) e agitado à temperatura ambiente durante 12 h. Após a conclusão, a mistura de reação foi bruscamente arrefecida com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, diluída com DCM, lavada solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia, gerando um produto como um sólido incolor.

#### G) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2',3'-DI-O-ACETIL-1'-DEUTERO-5'-DESOXI-5'-IODO-4'-FLUOROURIDINA

[001055] A uma solução do composto 2',3'-di-O-acetil-1'-deutero-5'-desoxi-4', 5'-didesidrouridina (460 mg, 2mmol) em acetonitrila anidra (5ml) em 50 ml RBF, tri-hidrofluoreto de trietilamina (162 µl, 1 mmol) e N-iodosuccinimida (2,6 mmol) foram adicionados a 0 °C. Após 60 min, a mistura de reação foi aquecida lentamente até à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna.

#### H) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2',3'-DI-O-ACETIL-1'-DEUTERO-5'-M-CLOROBENZOATO-4'-FLUOROURIDINA

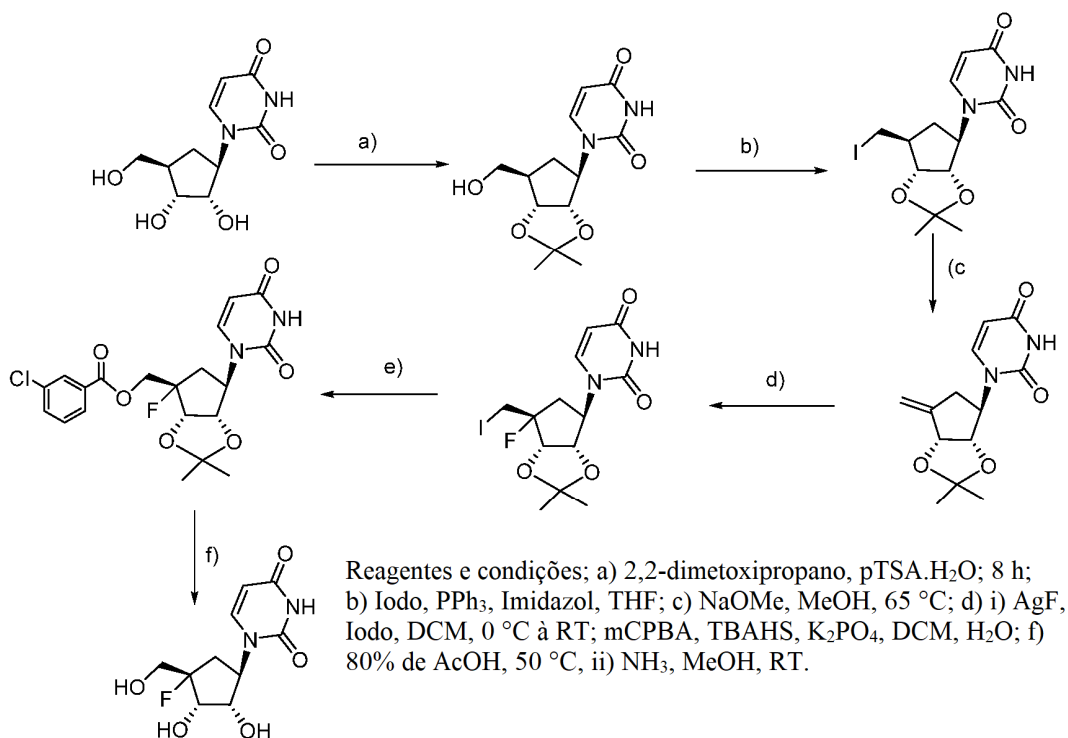
[001056] A uma solução de 2',3'-di-O-acetil-1'-deutero-5'-desoxi-5'-fluoro-4'-iodouridina (460 mg, 1 mmol) em 5:1 (DCM:H<sub>2</sub>O) (50 ml) em um RBF de 100 ml, hidrogenossulfato de tetrabutylamônio (370 mg, 1,1 mmol) e fosfato de potássio dibásico (260 mg, 1,5 mmol) foram adicionados e a mistura

de reação foi resfriada a 0 °C. Ácido meta-cloroperbenzoico (860 mg, 4 mmol) foi adicionado lentamente em porções, e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, e a agitação vigorosa foi continuada por mais 12 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi bruscamente arrefecida com solução aquosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e diluída com DCM (30 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia.

### I) PREPARAÇÃO DE 1'-DEUTERO-4'-FLUOROURIDINA

[001057] A uma solução de 2',3'-di-O-acetil-1'-deutero-5'-m-clorobenzoato-4'-fluorouridina (250 mg, 0,5 mmol) em metanol (10 ml), amônia a 7 N em metanol (2 ml) foi adicionada e agitada à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna.

### EXEMPLO 88. SÍNTESE DE 4'-FLUORO-CARBAURIDINA



[001058] A uma suspensão do composto de carbauridina (2,5 g, 10 mmol)

em acetona anidra (200 ml), 2,2-dimetoxipropano (1,2 ml, 10 mmol) e ácido sulfúrico concentrado (200 µl, 2 mmol) foram adicionados a 0 °C sob atmosfera inerte e a agitação continuou à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi bruscamente arrefecida com NaHCO<sub>3</sub>, agitada durante 30 min e foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna.

[001059] A uma solução do acetonido sintetizado acima (1,4 g, 5 mmol) em THF (100 ml) em um RBF de 250 ml, trifenilfosfina (2 g, 7,5 mmol), imidazol (500 mg, 7,5 mmol) e iodo (1,4 g, 5,5 mmol) foram adicionados a 0 °C sob atmosfera inerte e agitados à temperatura ambiente durante 8 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi tomado em isopropanol (100 ml) e agitado à temperatura ambiente. O sólido incolor formado foi filtrado e seco.

[001060] A uma solução do composto de iodo sintetizado acima (1 g, 2,5 mmol) em metanol, metóxido de sódio a 25% em peso em metanol (1,1 ml, 5 mmol) foi adicionado e agitado a 65 °C sob uma atmosfera inerte. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em DCM (100 ml) e filtrado através de um leito de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna.

[001061] A uma solução do produto alceno obtido acima (800 mg, 3 mmol) em DCM anidro (50ml) em um RBF de 100 ml, fluoreto de prata (950 mg, 7,5 mmol) foi adicionado seguido pela adição gota a gota de iodo (1,5 gm, 6 mmol) em THF. Após a adição, a mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos adicionais à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> seguida por solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e

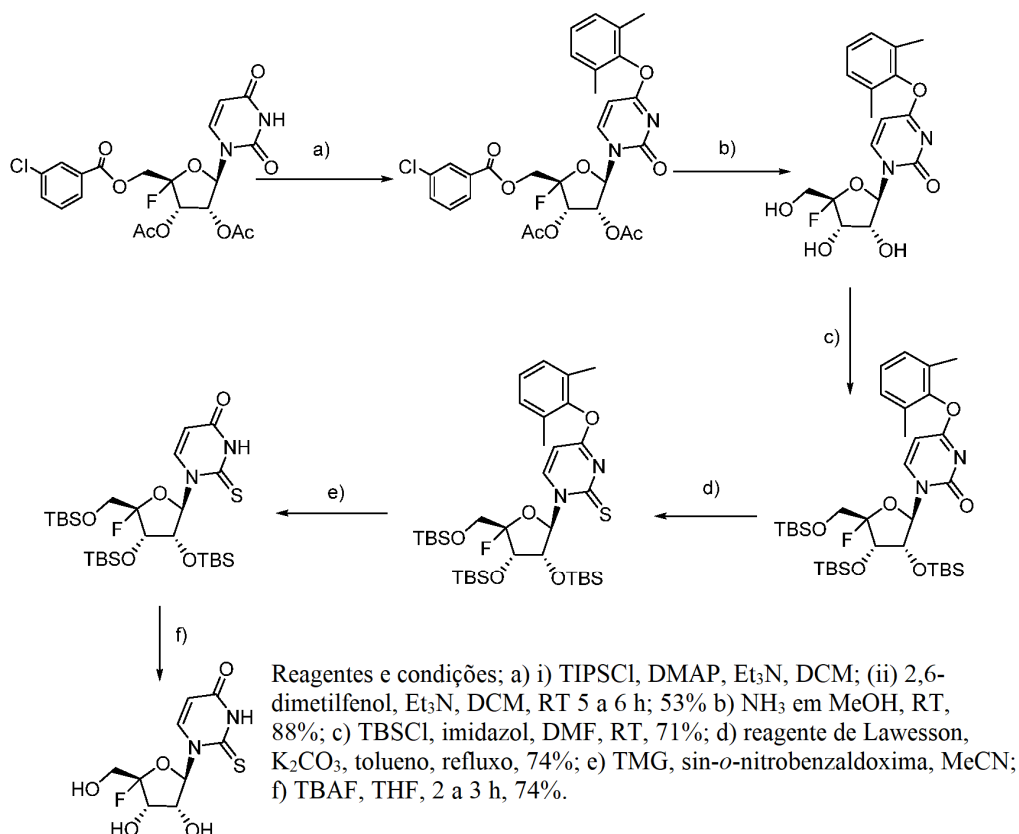


concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia.

[001062] A uma solução do composto acima (610 mg, 1,5 mmol) em 5:1 (DCM:H<sub>2</sub>O) (50 ml) em um 100 ml RBF, hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (560 mg, 1,65 mmol) e fosfato de potássio dibásico (400 mg, 2,3 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C. Ácido m-cloroperbenzoico (1,0 g, 6 mmol) foi adicionado lentamente em porções, e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A agitação vigorosa continuou por mais 12 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi bruscamente arrefecida com solução aquosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e diluída com DCM (50 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia.

[001063] O composto acima (450 mg, 1 mmol) foi tomado em ácido acético a 80% (20 ml) e agitado a 50 °C durante 12 h. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e coevaporada duas vezes com tolueno anidro. O resíduo foi tomado em metanol (20 ml) e tratado com amoníaco a 7 N em metanol (2 ml) e agitado à temperatura ambiente. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna para fornecer o produto final desejado.

EXEMPLO 89. SÍNTESE DE 4'-FLUORO-2-TIOURIDINA:



### PREPARAÇÃO DE 4-O-(2,6-DIMETILFENIL)-2',3'-DI-O-ACETIL-5'-O-(4-CLOROBENZOIL)-4'-FLUOROURIDINA

[001064] 2',3'-di-O-acetil-5'-O-(4-clorobenzoil)-4'-fluorouridina (1 g, 2 mmol) foi dissolvido em diclorometano anidro (30 ml) em 100 ml de RBF. Et<sub>3</sub>N (542 µl, 3,75 mmol), cloreto de 2,4,6-tri-isopropilbenzenossulfonila (690 mg, 2,26 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (62 mg, 0,5 mmol) foram adicionados a 0 °C sob uma atmosfera inerte com agitação contínua à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, 2,6-dimetilfenol (300 mg, 2,45 mmol), Et<sub>3</sub>N (3,45 ml, 25 mmol) e 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (23 mg, 0,2 mmol) foram adicionados a 0 °C sob uma atmosfera inerte com agitação contínua à temperatura ambiente durante 3 a 4 h. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (30 ml) e lavada uma vez com NaHCO<sub>3</sub> saturado (aquoso) e duas vezes com salmoura. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna. O produto foi obtido como um sólido incolor (rendimento 53%).

PREPARAÇÃO DE 4-O-(2,6-DIMETILFENIL)-4'-FLUOROURIDINA

[001065] A uma solução de 4-O-(2,6-Dimetilfenil)-2',3'-di-O-acetil-5'-O-(4-clorobenzoil)-4'-fluorouridina (600 mg) em metanol anidro (6 ml) em 25 ml de RBF, foi adicionado 1 ml de amoníaco a 7 N em metanol e agitado à temperatura ambiente durante 8 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi obtido como um sólido incolor (rendimento 88%).

PREPARAÇÃO DE 4-O-(2,6-DIMETILFENIL)-2',3',5'-TRI-O-(T-BUTILDIMETILSILIL)-4'-FLUOROURIDINA

[001066] A uma solução de 4-O-(2,6-dimetilfenil)-4'-fluorouridina (720 mg) em DMF anidro (10 ml) em um RBF de 50 ml, cloreto de terc-butildimetilsilila (1.185 mg, 7,8 mmol) e imidazol (670 mg, 9,8 mmol) foram adicionados a 0 °C sob uma atmosfera inerte com agitação contínua à temperatura ambiente durante 12 h. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi recolhido em DCM e lavado com solução aquosa e saturada de NaHCO<sub>3</sub> e com salmoura. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para obter espuma incolor (rendimento 71%)

PREPARAÇÃO DE 4-O-(2,6-DIMETILFENIL)-2',3',5'-TRI-O-(T-BUTILDIMETILSILIL)-4'-FLUORO-2-TIOURIDINA

[001067] A uma solução de 4-O-(2,6-dimetilfenil)-2',3',5'-tri-O-(t-butildimetilsilil)-4'-fluorouridina (750 mg, 1 mmol) em tolueno anidro (20 ml), reagente de Lawesson (recentemente adquirido) (590 mg, 1,5 mmol) e carbonato de potássio (29 mg, 0,2 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi submetida a refluxo durante 8 h. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna. O produto foi obtido como espuma incolor (rendimento 74%).

### PREPARAÇÃO DE 2',3',5'-TRI-O-(T-BUTILDIMETILSILIL)-4'-FLUORO-2-TIOURIDINA

[001068] Para uma solução de 4-O-(2,6-dimetilfenil)-2',3',5'-tri-O-(t-butildimetilsilil)-4'-fluoro-2-tiouridina (500 mg, 0,68 mmol) em acetonitrila (10 ml), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (260 µl, 2 mmol) e *sin-o*-nitrobenzaldoxima (343 mg, 2 mmol) foram adicionados e agitados à temperatura ambiente durante 5 h. Após a conclusão, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia. O produto foi obtido como espuma incolor (rendimento 67%).

### PREPARAÇÃO DE 4'-FLUORO-2-TIOURIDINA

[001069] A uma solução de 2',3',5'-tri-O-(t-butildimetilsilil)-4'-fluoro-2-tiouridina (270 mg, 0,43 mmol) em tetrahydrofurano anidro (5 ml), uma solução a 1 M de tetrabutilamônio fluoreto (2 ml) foi adicionada e agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica. O produto foi obtido como um sólido esbranquiçado (rendimento 74%).

[001070] RMN de <sup>1</sup>H 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ 8,11 (1H, d, J = 8 Hz), 6,84 (1H, s), 5,94 (1H, d, J = 8 Hz), 4,26 (2H, m), 3,78 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR 100 MHz δ 176,49, 159,90, 140,78, 119,46, 117,16, 107,34, 95,08, 72,83, 68,59, 59,80; RMN de <sup>19</sup>F 376 MHz δ -122,77, (1F, d, J = 18,8 Hz); LCMS: [M+1]<sup>+</sup> 279,0.

### EXEMPLO 90. PROTOCOLO PARA DETERMINAR A ESTABILIDADE DO PLASMA

[001071] O artigo de teste foi incubado em triplicata a 1,00 µM em plasma humano de gênero misto agrupado (BioIVT, K<sub>2</sub>EDTA), em plasma de camundongo CD-1 macho agrupado (BioIVT, K<sub>2</sub>EDTA), em plasma de rato

Sprague-Dawley macho agrupado (BioIVT, heparina de lítio). As incubações foram realizadas em tubos de cultura de vidro de 13 x 100 mm. As amostras foram colocadas em um agitador de banho-maria regulado definido em 37 °C e agitadas a 150 rpm. Procaína, Benfluorex ou Enalapril (1 µM, cada) foram executados em paralelo como controles positivos para a atividade plasmática de seres humanos, camundongos ou ratos, respectivamente. Alíquotas de 100 µl foram tomadas nos seguintes pontos de tempo: 0, 5, 15, 30, 60 e 120 minutos. Essas alíquotas foram misturadas com 400 µl de acetonitrila a 100% em tubos cônicos de microcentrífuga de polipropileno de 1,7 ml. As amostras foram agitadas durante cerca de 10 segundos e depois clarificadas por centrifugação (2 minutos a 15.000 g). Os sobrenadantes foram analisados por LC-MS/MS.

[001072] A separação por HPLC foi realizada em um sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) equipado com um forno de colunas, lâmpada UV e bomba binária. Uma coluna Thermo Hypercarb PGC (150 x 4,6 mm, 5 µm) (ThermoFisher, Waltham, MA USA) foi usada para a separação. A fase Móvel A consistia em tampão de bicarbonato de amônio a 100 mM em água grau de pureza para HPLC (pH 10) e a fase Móvel B consistia em acetonitrila pura. Um gradiente de 0 a 85% de B foi executado por 3 minutos seguido por 0% de B por 4 minutos e foi usado para a separação. A análise de espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa Triple Quad 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, EUA) usando modo negativo de ionização por electrospray (ESI) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM). A análise dos dados foi realizada usando Analyst Software (AB Sciex, Farmingham, MA, EUA).

[001073] As concentrações do analito foram calculadas com base na curva padrão. As meias-vidas ( $t_{1/2}$ ) foram calculadas traçando o logaritmo natural da concentração do analito em função do tempo e obtendo a inclinação da linha. Assumindo a cinética de primeira ordem, a constante de taxa de eliminação,  $k$ , é o negativo (-) da inclinação do gráfico (ln [µM] vs. tempo).

Meia-vida ( $t_{1/2}$ ) (min) = - 0,693/(inclinação).

### EXEMPLO 91. PROTOCOLO PARA DETERMINAR A ESTABILIDADE DO MICROSSOMO HEPÁTICO

[001074] O artigo de teste foi incubado em triplicata a 1,00  $\mu\text{M}$  em tampão de fosfato a 100 mM (pH 7,4), cofatores de Fase I (Sistema de Regeneração NADPH) e 0,5 mg (proteína total) de microsossomos de fígado humano de gênero agrupados (BioIVT), microsossomos de fígado camundongo CD-1 macho agrupado (XenoTech) ou microsossomos de fígado de rato Sprague-Dawley macho agrupados (BioIVT). As incubações foram realizadas em tubos de cultura de vidro de 13 x 100 mm. As amostras foram colocadas em um agitador de banho-maria regulado definido em 37 °C e agitadas a 150 rpm. Verapamil (1  $\mu\text{M}$ ) foi executado em paralelo como um controle positivo.

[001075] A separação por HPLC foi realizada em um sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) equipado com um forno de colunas, lâmpada UV e bomba binária. Uma coluna Thermo Hypercarb PGC (150 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) (ThermoFisher, Waltham, MA USA) foi usada para a separação. A fase Móvel A consistia em tampão de bicarbonato de amônio a 100 mM em água grau de pureza para HPLC (pH 10) e a fase Móvel B consistia em acetonitrila pura. Um gradiente de 0 a 85% de B foi executado por 3 minutos seguido por 0% de B por 4 minutos e foi usado para a separação. A análise de espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa Triple Quad 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, EUA) usando modo negativo de ionização por electrospray (ESI) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM). A análise dos dados foi realizada usando Analyst Software (AB Sciex, Farmingham, MA, EUA).

[001076] As concentrações do analito foram calculadas com base na curva padrão. As meias-vidas ( $t_{1/2}$ ) foram calculadas traçando o logaritmo natural da concentração do analito em função do tempo e obtendo a inclinação da linha. Assumindo a cinética de primeira ordem, a constante de taxa de

eliminação,  $k$ , é o negativo (-) da inclinação do gráfico ( $\ln [\mu\text{M}]$  vs. tempo).  
 Meia-vida ( $t_{1/2}$ ) (min) = - 0,693/(inclinação).

#### EXEMPLO 92. PROTOCOLO PARA DETERMINAR A ESTABILIDADE DO PH

[001077] O artigo de teste em metanol, água, HCl a 0,1 N, PBS ou tampão pH9 foram colocados no amostrador automático de HPLC ajustado para 25 °C ou 4 °C. As amostras foram injetadas no LC-MS/MS nos momentos: 0, 1, 2, 3, 4, 6 e 24 horas. A separação por HPLC foi realizada em um sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) equipado com um forno de colunas, lâmpada UV e bomba binária. Uma coluna Thermo Hypercarb PGC (100 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) (ThermoFisher, Waltham, MA USA) foi usada para a separação. A fase Móvel A consistia em tampão de bicarbonato de amônio a 25 mM em água grau de pureza para HPLC (pH 9,4) e a fase Móvel B consistia em acetonitrila pura. As condições iniciais da fase móvel de B a 5% foram mantidas por um minuto. Foi utilizado um gradiente de 5 a 60% de B durante os 7 minutos seguintes, seguido de reequilíbrio da coluna. A análise de espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa QTRAP 5500 (AB Sciex, Framingham, MA, EUA) usando Ionização por Electrospray (ESI) de Modo Negativo no Modo de Monitoramento de Reação Múltipla (MRM) e UV a 260 nm. A análise dos dados foi realizada por meio do Analyst Software (AB Sciex, Framingham, MA, EUA). A estabilidade foi determinada pela % de alteração da área do pico de UV das amostras de tempo zero.

#### EXEMPLO 93. ESTABILIDADE DE EIDD-02749 EM SOLVENTES E TAMPÕES

[001078] A estabilidade de EIDD-02749 em solventes e tampões ácidos, neutros e básicos é mostrada nas Figuras 1 a 5.

#### EXEMPLO 94. ESTABILIDADE DOS PRÓ-FÁRMACOS EIDD-02749

Espé-cie	Matriz	Fármaco (1,00 $\mu\text{M}$ , cada)	Meia-vida (min)	Máx. [2.749], $\mu\text{M}$
Huma-	Plasma	EIDD-2749 (nuc)	26	NA

na		EIDD-2838 (cicloSal)	12	0,0521	
		EIDD-2947 (mono-éster)	2	0,653	
		EIDD-2954 (tri-éster)	2	0,0390	
		EIDD-2971 (valina)	81	0,0152	
	Microsossomos de fígado	EIDD-2749 (nuc)	22	NA	
		EIDD-2838 (cicloSal)	7	0,130	
		EIDD-2947 (mono-éster)	44	0,209	
		EIDD-2954 (tri-éster)	< 1	0,342	
EIDD-2971 (valina)		38	0,179		
Camundongo	Plasma	EIDD-2749 (nuc)	37	NA	
		EIDD-2838 (cicloSal)	1	0,0216	
		EIDD-2947 (mono-éster)	1	1,18	
		EIDD-2954 (tri-éster)	1	0,716	
		EIDD-2971 (valina)	59	0,267	
	Microsossomos de fígado	EIDD-2749 (nuc)	27	NA	
		EIDD-2838 (cicloSal)	7	0,0347	
		EIDD-2947 (mono-éster)	1	0,602	
		EIDD-2954 (tri-éster)	< 1	0,256	
		EIDD-2971 (valina)	11	0,305	
	Rato	Plasma	EIDD-2749 (nuc)	22	NA
			EIDD-2838 (cicloSal)	< 1	0,0341
EIDD-2947 (mono-éster)			9	0,518	
EIDD-2954 (tri-éster)			1	0,142	
EIDD-2971 (valina)			50	0,155	
Microsossomos de fígado		EIDD-2749 (nuc)	25	NA	
		EIDD-2838 (cicloSal)	8	0,218	
		EIDD-2947 (mono-éster)	10	0,423	
		EIDD-2954 (tri-éster)	< 1	0,149	
		EIDD-2971 (valina)	33	0,203	

#### EXEMPLO 95. CONCENTRAÇÕES EIDD-02991 EM CÉLULAS HUH-7

[001079] As concentrações de EIDD-02991 em células Huh-7 incubadas com EIDD-02749, EIDD-02947, EIDD-02954 ou EIDD-02971 são mostradas na Figura 6.

#### EXEMPLO 96. CONCENTRAÇÕES DE EIDD-02991 EM CÉLULAS VERO



[001080] As concentrações de EIDD-02991 em células Vero incubadas com EIDD-02749, EIDD-02947, EIDD-02954 ou EIDD-02971 são mostradas na Figura 7.

### EXEMPLO 83. PROTOCOLO PK DO CAMUNDONGO

[001081] Ratinhos fêmeas ICR (CD-1) (de Envigo) com idades entre 7 a 8 semanas foram aclimatados ao seu ambiente durante pelo menos três dias antes da dosagem. Os camundongos foram pesados pelo menos uma vez antes da dosagem para determinar o volume da dosagem.

[001082] O artigo de teste foi dissolvido em solução salina estéril a 1 mg/ml para dosagem IP. Para dosagem oral, o artigo de teste foi ressuspenso em citrato trissódico a 10 mM/Tween 80 a 0,5%/Água. Para a dosagem IP, os camundongos foram doseados com um volume de dose de 10 ml/kg e os camundongos dosados PO foram dosados com um volume de dose de 10 ml/kg.

[001083] Amostras de sangue coletadas de camundongos doseados por gavagem oral foram coletadas pré-dose, 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 8 e 24 horas após a dose. Amostras de sangue coletadas de camundongos dosados por injeção intraperitoneal foram coletadas antes da dose, 0,08, 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4 e 8 horas após a dose. Amostras de sangue foram coletadas por sangramento retro-orbital sob anestesia com isoflurano em tubos microtainer de lítio-heparina, centrifugados a 2.000 xg por 10 min a 5 °C, e os plasmas foram transferidos para tubos novos e armazenados a -80 °C antes do processamento para quantificação por LC-MS/MS.

[001084] Alíquotas de 50 µl de plasma de camundongo foram extraídas com 950 µl de acetonitrila que incluiu EIDD-2216 como um padrão interno. As amostras foram clarificadas por centrifugação a 20.000 xg a 4 °C durante 10 min. Os sobrenadantes clarificados foram transferidos para frascos de HPLC para análise.

[001085] As amostras foram mantidas a 4 °C em um Leap Pal Autosampler (CTC Analytics AG, Zwingen, Suíça). A separação por HPLC foi

realizada em um sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) equipado com um forno de colunas, lâmpada UV e bomba binária. Uma coluna Agilent SB-Phenyl (150 x 4,6 mm, 5 µm) (tecnologias Agilent, Santa Clara, CA, EUA) foi usada para a separação. A fase Móvel A consistia em tampão de formato de amônio a 100 mM em água de grau HPLC e a fase Móvel B consistia em acetonitrila pura. Uma etapa isocrática inicial de 1 minuto foi usada em 5% da Fase Móvel B seguida por um gradiente de 1,5 minutos para 100% da Fase Móvel B, que foi mantida por 1,5 minutos antes de retornar às condições iniciais por 1,5 minutos. A análise de espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massa QTRAP 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, EUA) usando Ionização por Electrospray (ESI) de Modo Negativo no Modo de Monitoramento de Reação Múltipla (MRM). A análise dos dados foi realizada usando Analyst Software (AB Sciex, Farmingham, MA, EUA).

[001086] Os parâmetros PK são calculados usando a ferramenta de análise não compartimental Phoenix WinNonLin 6.4 (Build 6.4.0.768) (Certara, Princeton, NJ, EUA). A biodisponibilidade é calculada comparando a exposição (AUCinf) após a administração oral com a exposição após administração intraperitoneal.

#### EXEMPLO 84. RESULTADOS DE PK DE CAMUNDONGO DE EIDD-02749

[001087] Os gráficos para PK de camundongo de EIDD-02749 CD-1 são mostrados na Figura 8. Os parâmetros PK são mostrados na tabela abaixo.

Dose (mg/kg)	t <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (nmol/ml)	C <sub>24h</sub> (nmol/ml)	AUC-INF (h*nmol/ml)	C <sub>máx</sub> /Dose (kg*nmol/ml/mmol)	AUF-INF/Dose (h*kg*nmol/ml/mmol)	t <sub>1/2</sub> (h)	Biodisponibilidade*
10-IP	0,25	7,7 ± 2,3	0,75 ± 0,1	19,6	202,1	514,5	6,3	N/A
50-PO	0,5	35,2 ± 9,7	2,8 ± 1,1	232,3	184,3	1.216,0	8,3	236%
150-PO	1	43,6 ± 2,8	3,4 ± 1,3	392,3	76,2	685,8	8,5	133%
500-PO	1	76,0 ± 15,3	9,8 ± 4,2	755,2	39,9	396,0	12,9	77,0%

#### EXEMPLO 85. PROTOCOLO DE TOLERÂNCIA DO CAMUNDONGO

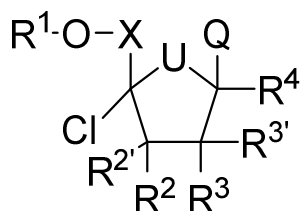
[001088] Os camundongos AG129 com idades entre 6 e 10 semanas foram aclimatados ao seu ambiente por pelo menos três dias antes da dosagem. Os camundongos foram pesados diariamente, bem como monitorados para morbidade e mortalidade diariamente. Para dosagem oral, o artigo de teste foi ressuspenso em citrato trissódico a 10 mM/Tween 80 a 0,5%/Água. Os camundongos dosados PO foram dosados com um volume de dose de 10 ml/kg. Os camundongos foram dosados PO a 10, 30 e 100 mg/kg QD por 10 dias.

EXEMPLO 86. TOLERABILIDADE DE EIDD-02749 EM CAMUNDONGOS AG129

[001089] Os resultados para tolerabilidade de EIDD-02749 em camundongos AG129 são mostrados na Figura 9.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula I,

**Fórmula I**

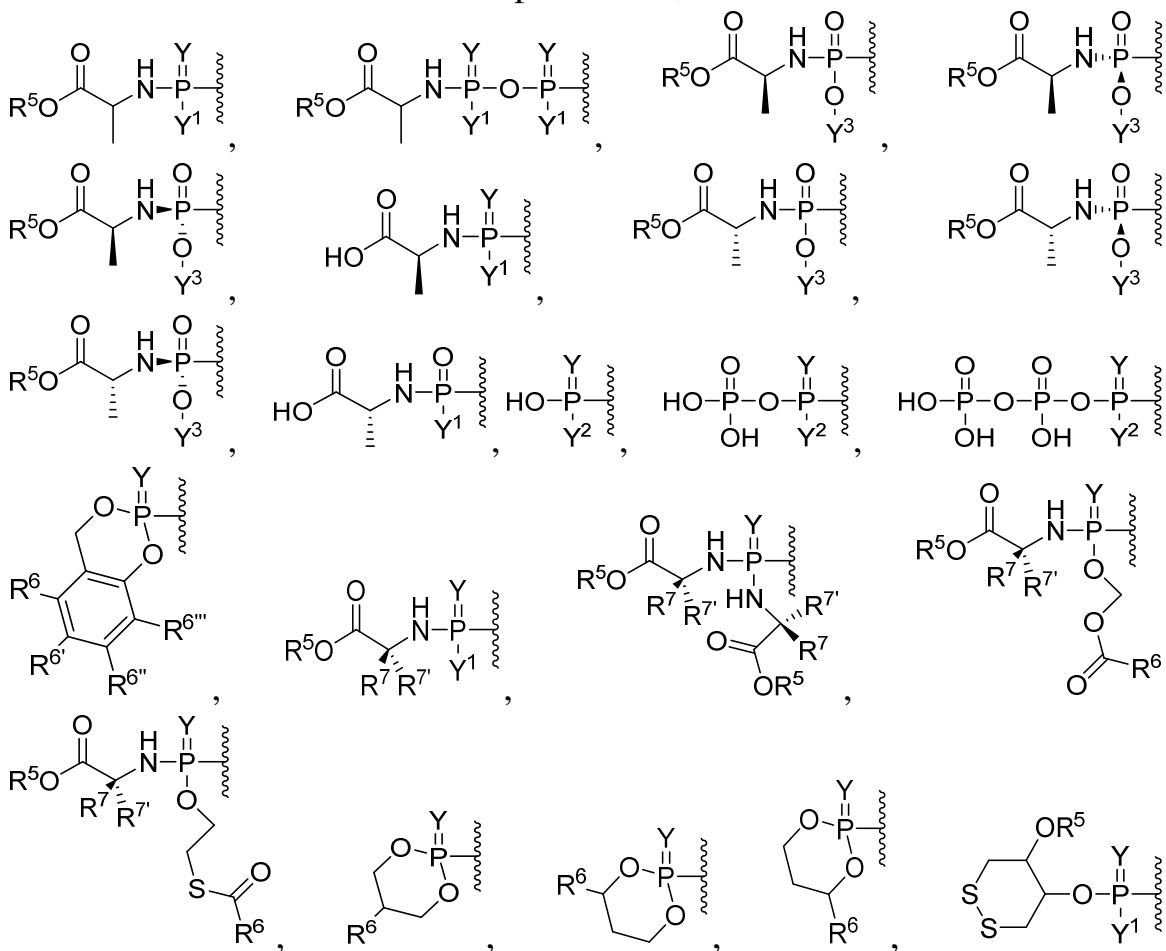
ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

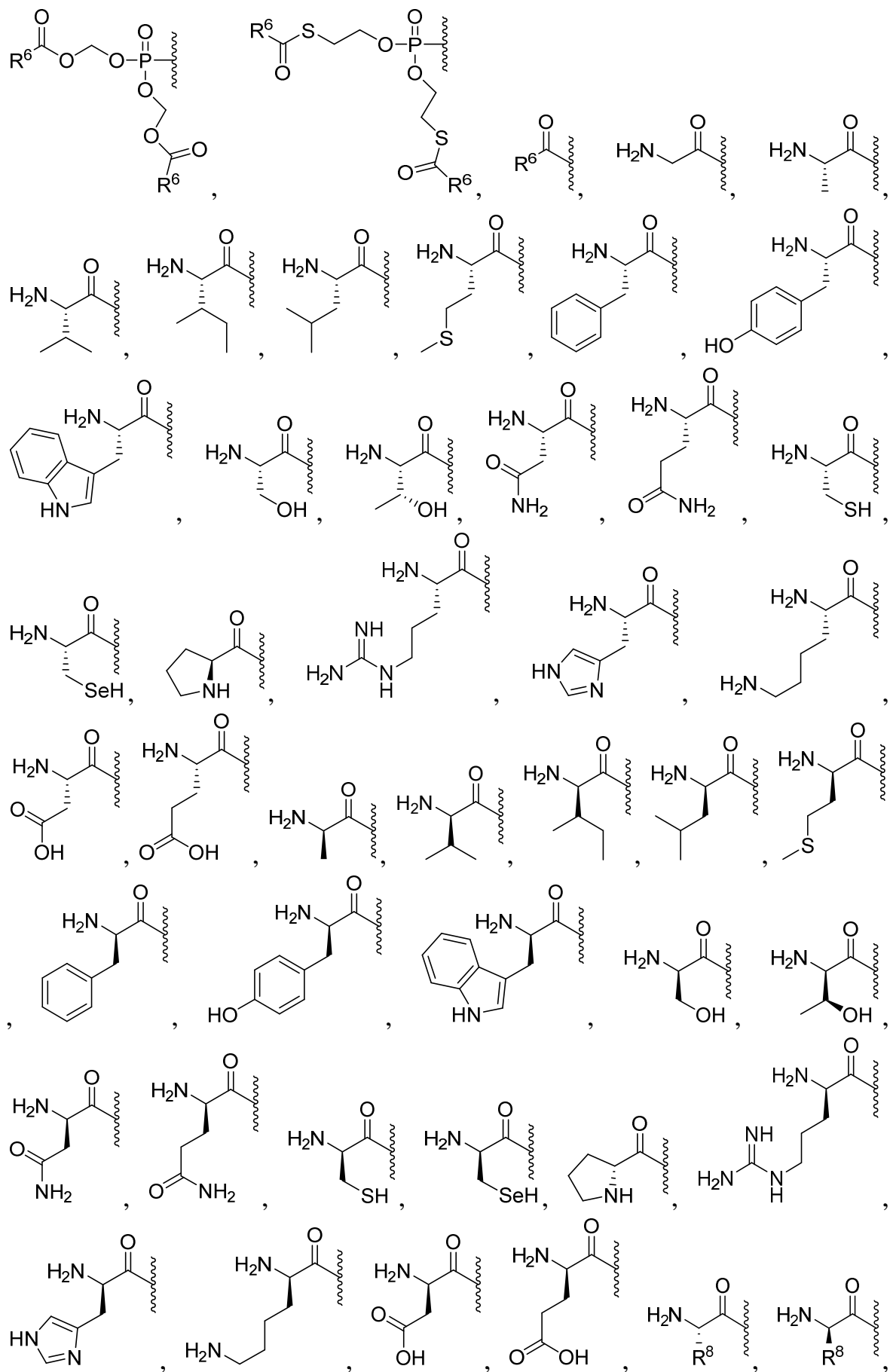
X é CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

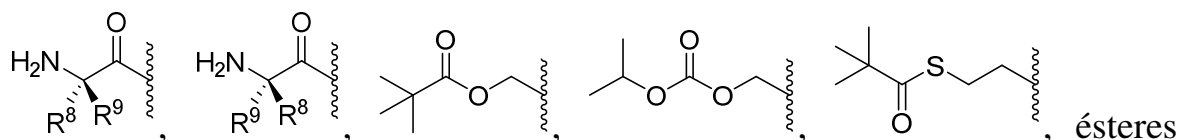
U é O, S, NH, NR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub>, ou CCF<sub>2</sub>;

Q é uma nucleobase natural ou não natural;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







ésteres opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;

Y<sup>1</sup> é OH, OY<sup>3</sup>, ou BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>;

Y<sup>2</sup> é OH ou BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>;

Y<sup>3</sup> é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que Y<sup>3</sup> é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^4$  é hidrogênio ou deutério;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou

diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio,



ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,







imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, amina opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^4$  é hidrogênio ou deutério;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila,

heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi,

heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

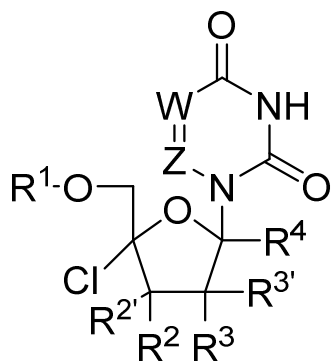
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi,

heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

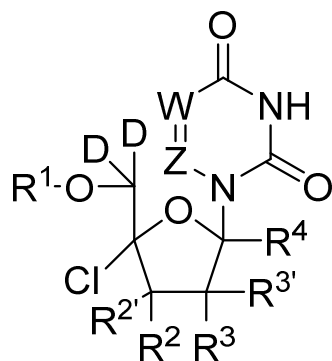
R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub>alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

3. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula III,



**Fórmula IIIa**



**Fórmula IIIb**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que



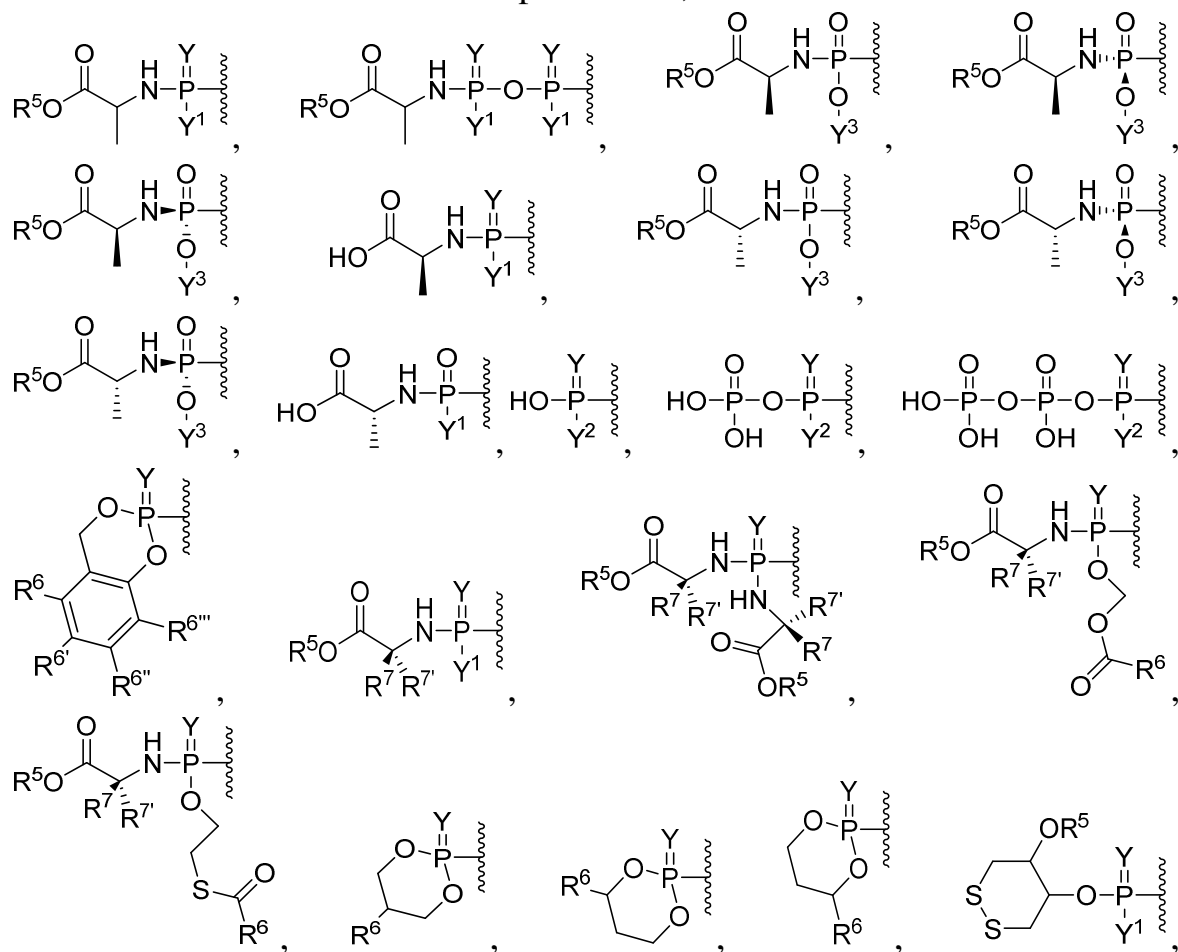
W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

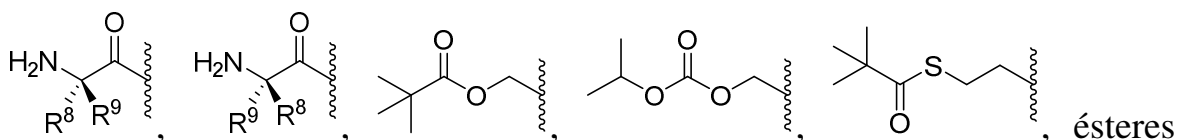
R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^4$  é hidrogênio ou deutério;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou

diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

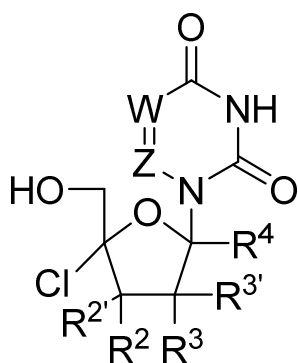
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,

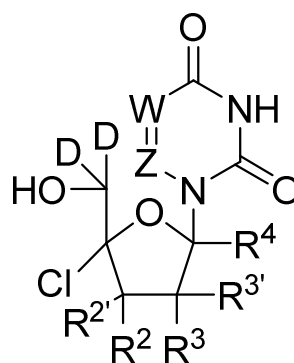
ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

4. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula IV,



**Fórmula IVa**



**Fórmula IVb**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou

sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^4$  é hidrogênio ou deutério;

$R^{10}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

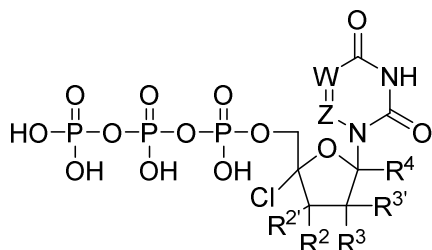
$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma  $C_{11}$ - $C_{22}$ alquila superior,  $C_{11}$ - $C_{22}$  alcóxi superior,

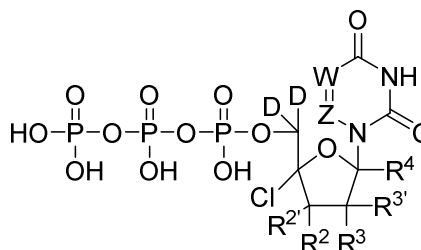


polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

5. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula V,



**Fórmula Va**



**Fórmula Vb**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou

mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup> é hidrogênio ou deutério;

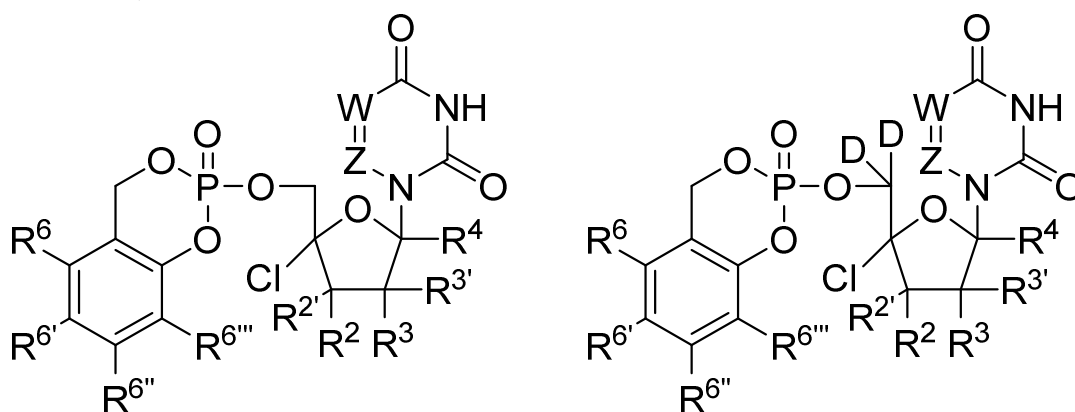
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

6. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de

Fórmula VI,



**Fórmula VIa**

**Fórmula VIb**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os

mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup> é hidrogênio ou deutério;

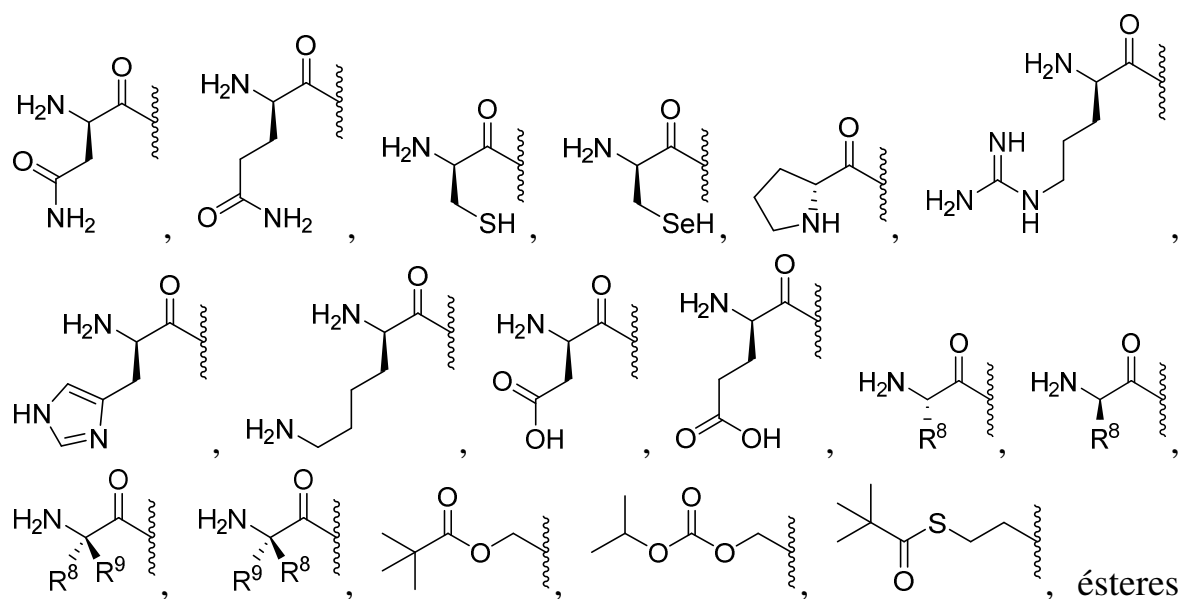
R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-

(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi,



cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

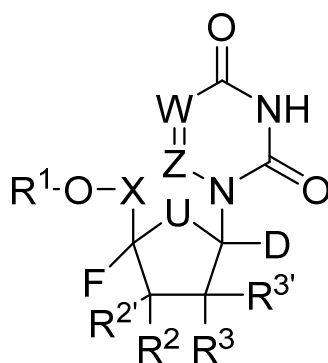
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

8. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula VIII,



**Fórmula VIII**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

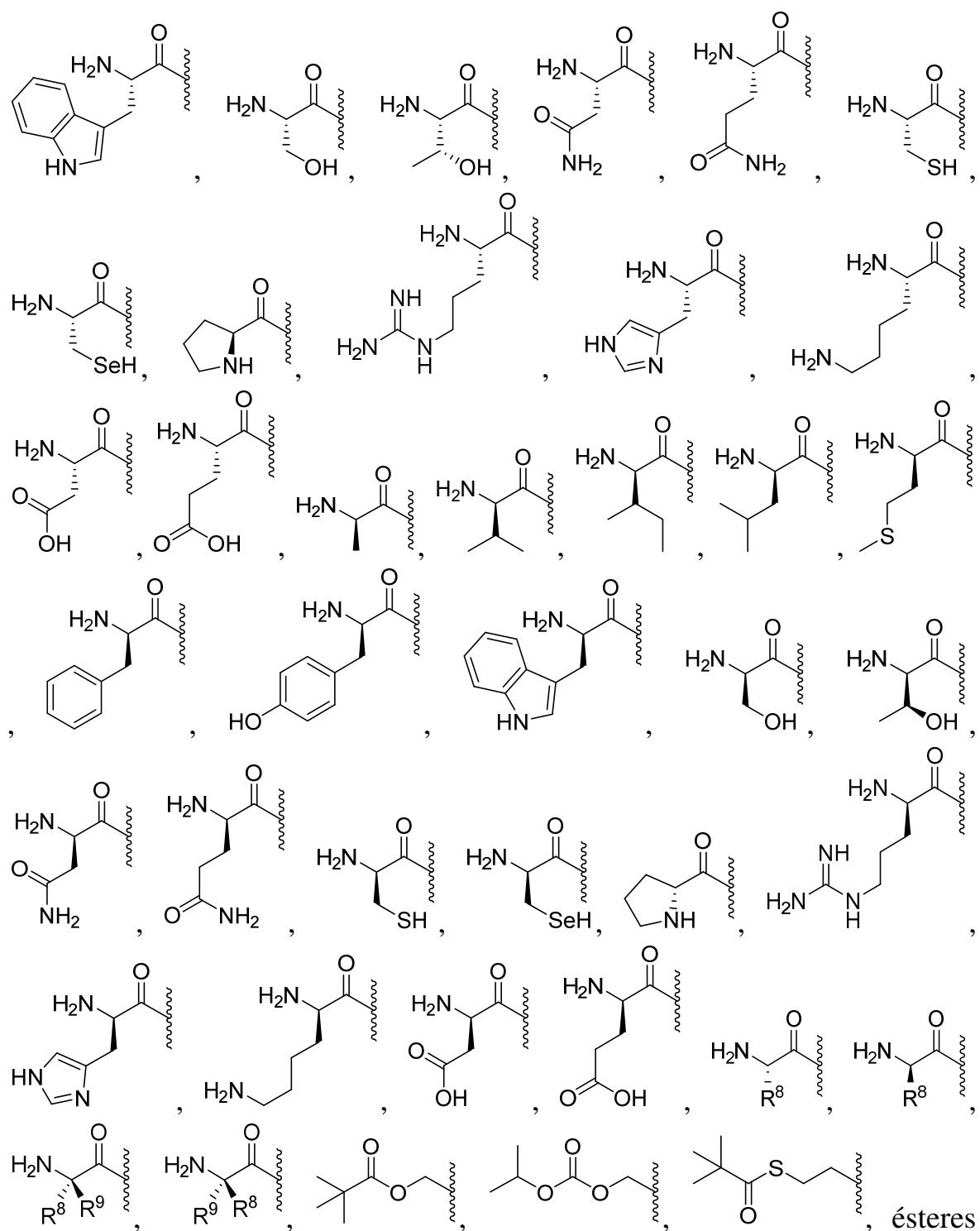
U é O, S, NH, NR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub>, ou CCF<sub>2</sub>;

W é N ou CR’;

Z é N ou CR’’;

R’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila

opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissubstituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissubstituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os

mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;



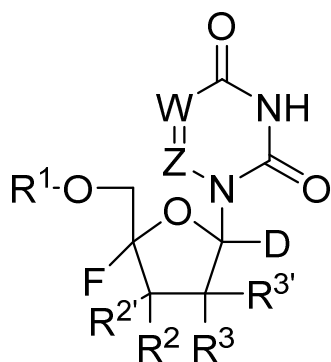
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

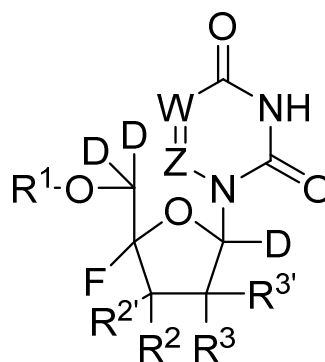
R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

9. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula IX,



Fórmula IXa



Fórmula IXb

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

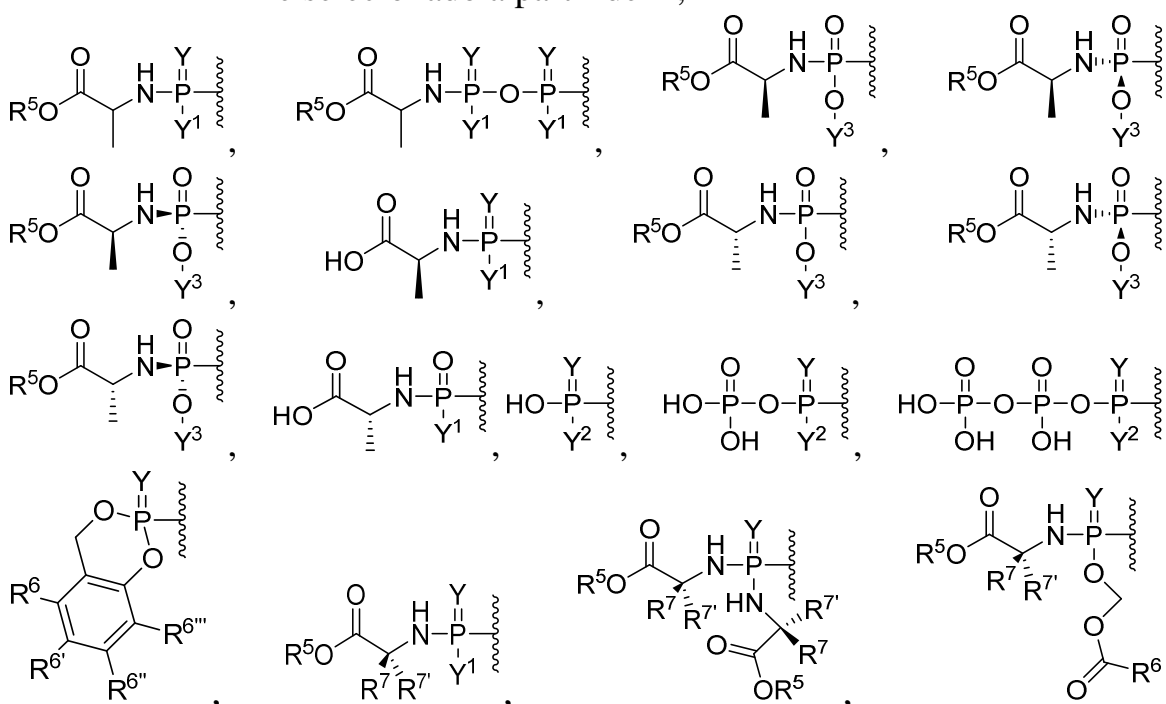
W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

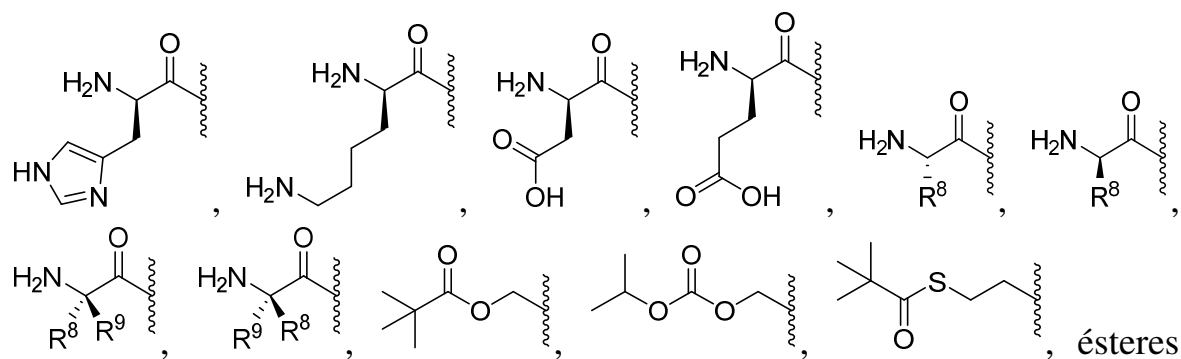
R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila,

sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

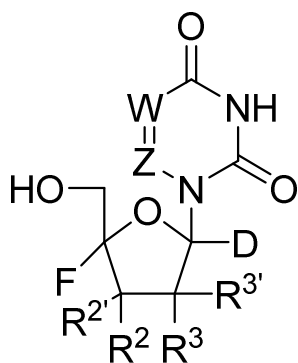
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

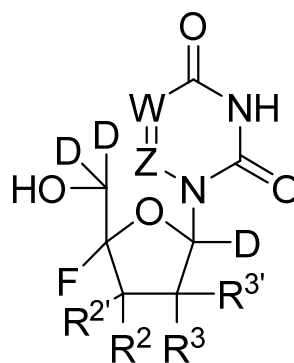
heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

10. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula X,



**Fórmula Xa**



**Fórmula Xb**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi,



hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

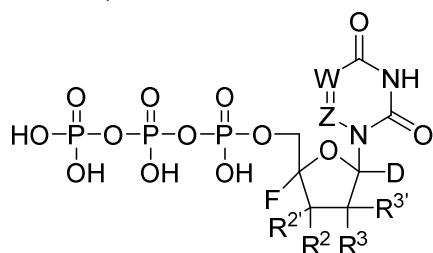
$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

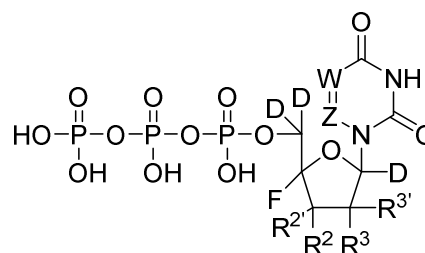
$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

11. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XI,



**Fórmula XIa**



**Fórmula XIb**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os

mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

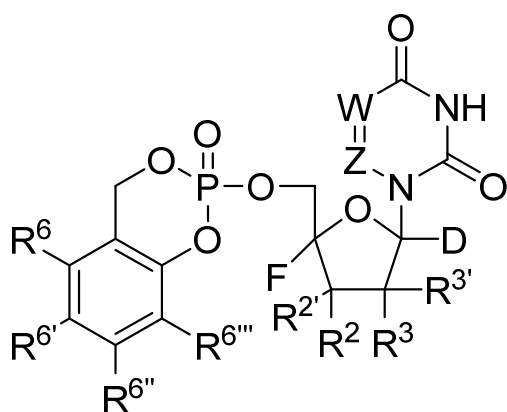
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

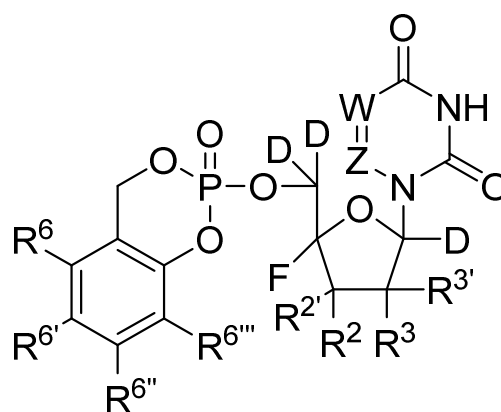
Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

12. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de

Fórmula XII,



**Fórmula XIIa**



**Fórmula XIIb**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>2'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os

mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

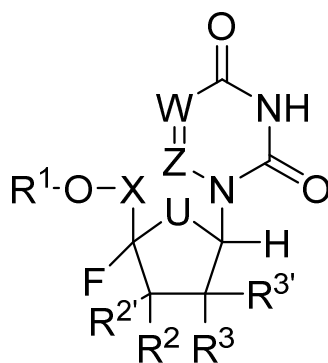
$R^{10}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

13. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XIII,



**Fórmula XIII**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

X é CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

U é S, NH, NR<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub>, ou CCF<sub>2</sub>;

W é N ou CR’;

Z é N ou CR’’;

R’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R’’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;







substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissubstituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissubstituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os

mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

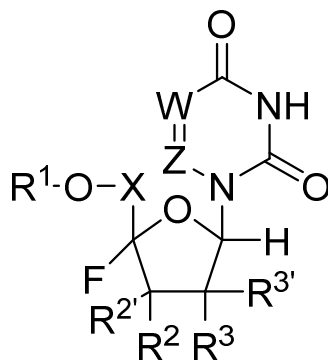
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

14. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XIV,



Fórmula XIV

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

X é CHMe, CMe<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, ou CD<sub>2</sub>;

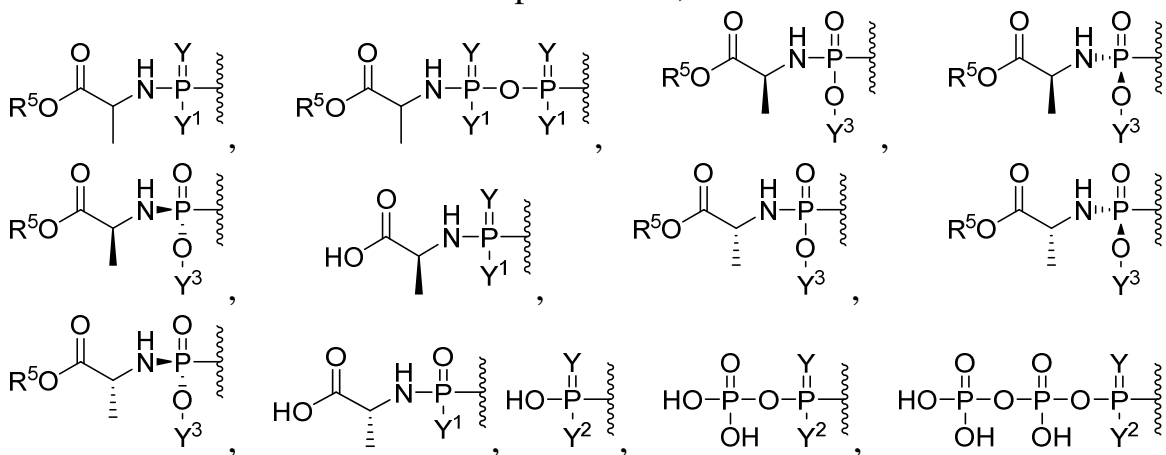
W é N ou CR' ;

Z é N ou CR'' ;

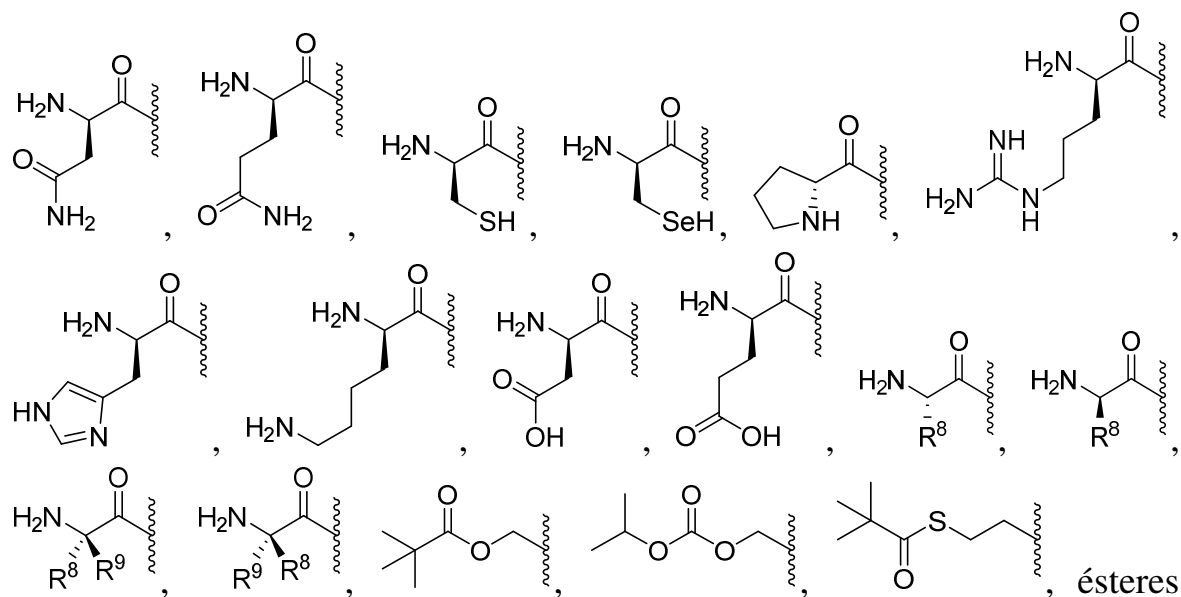
R' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-

(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi,



cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

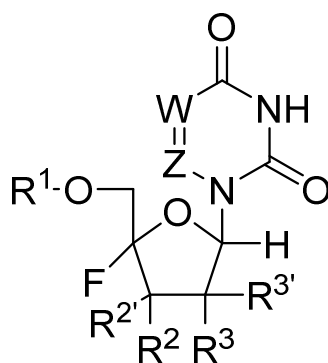
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio,

alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

15. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XV,



**Fórmula XV**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR’;

Z é N ou CR’’;

R’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R’’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila,





substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{2'}$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^{2'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  e  $R^{2'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila,

sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,



heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

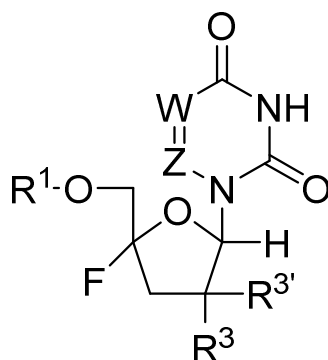
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

16. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XVI,



**Fórmula XVI**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR’;

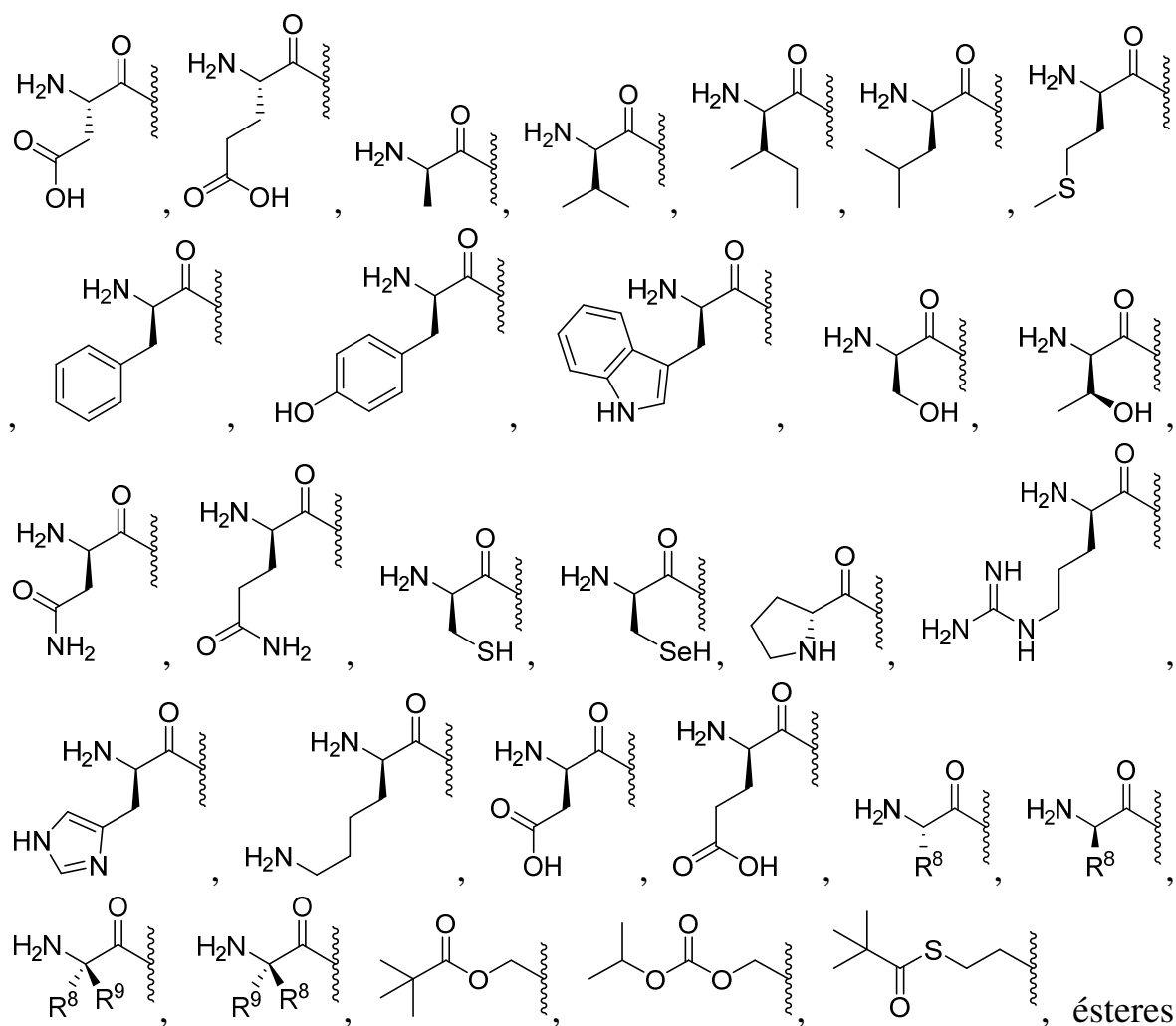
Z é N ou CR’’;

R’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R’’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R’’ é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída,

imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, amina opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila,

heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi,

heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

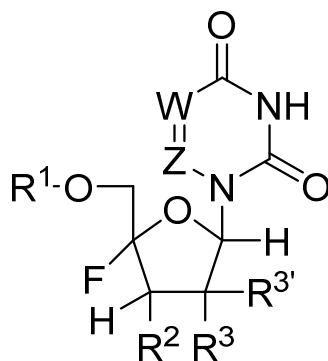
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi,

heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

17. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XVII,



**Fórmula XVII**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que



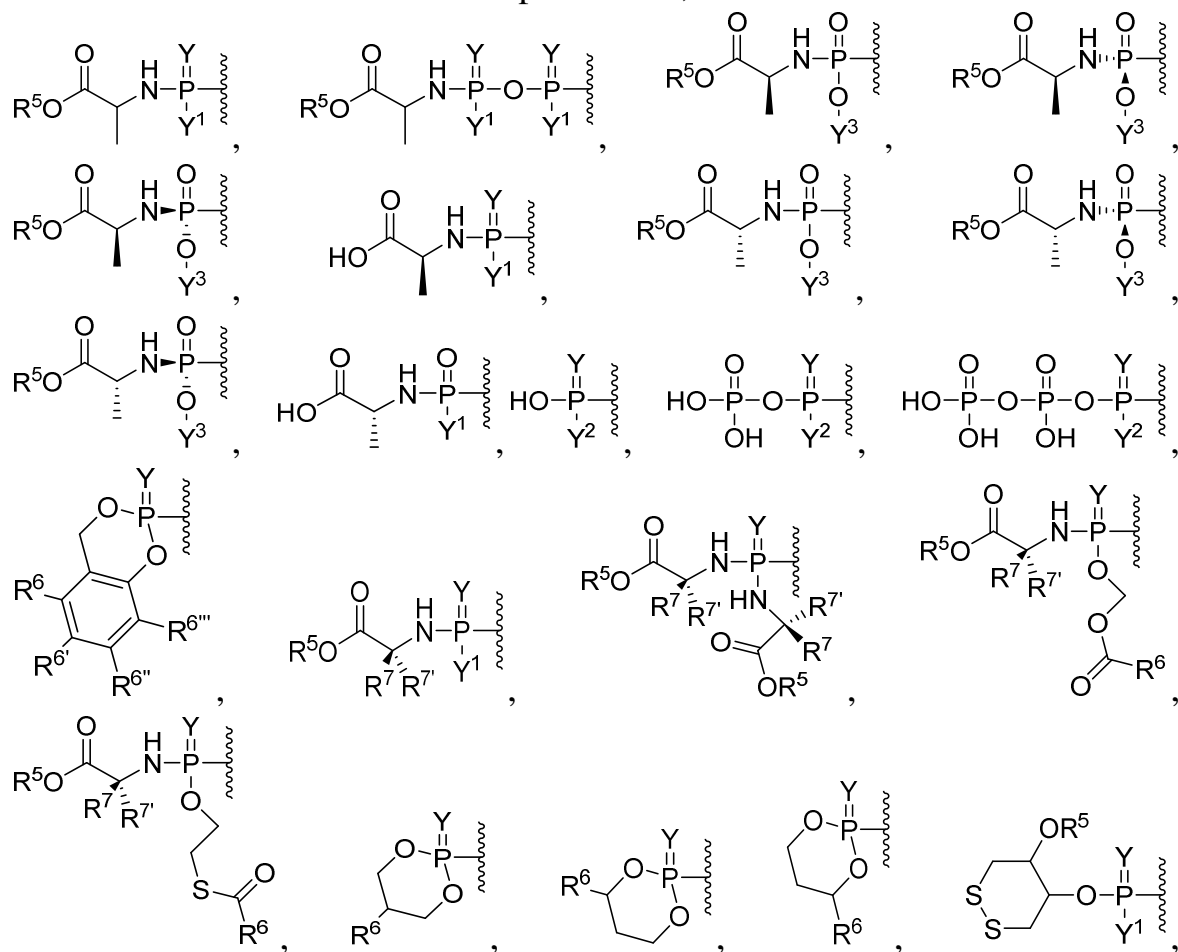
W é N ou CR';

Z é N ou CR'';

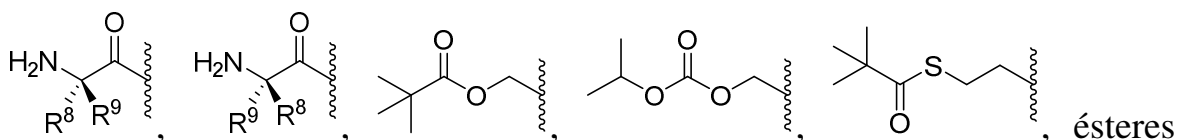
R' é deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







ésteres opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;

Y<sup>1</sup> é OH, OY<sup>3</sup>, ou BH<sub>3</sub><sup>-M+</sup>;

Y<sup>2</sup> é OH ou BH<sub>3</sub><sup>-M+</sup>;

Y<sup>3</sup> é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que Y<sup>3</sup> é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$

podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

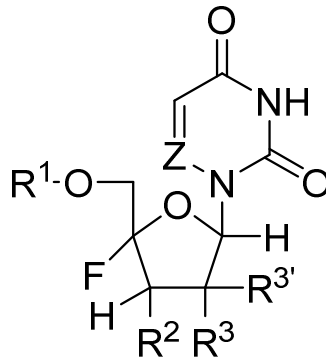
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

18. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XVIII,



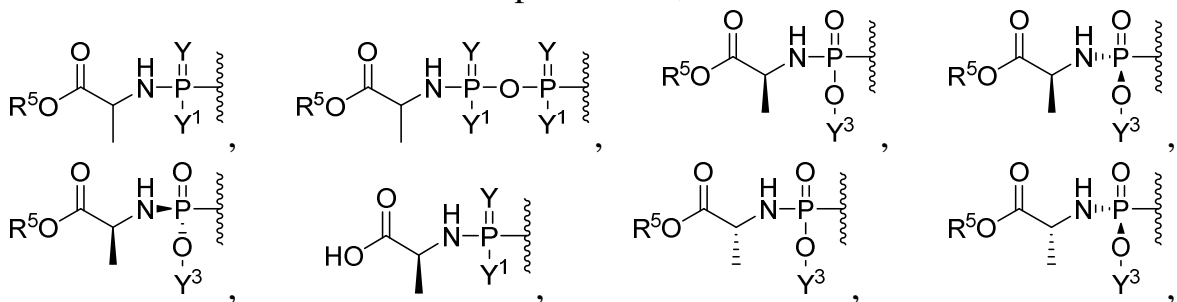
**Fórmula XVIII**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

Z é N ou CR'';

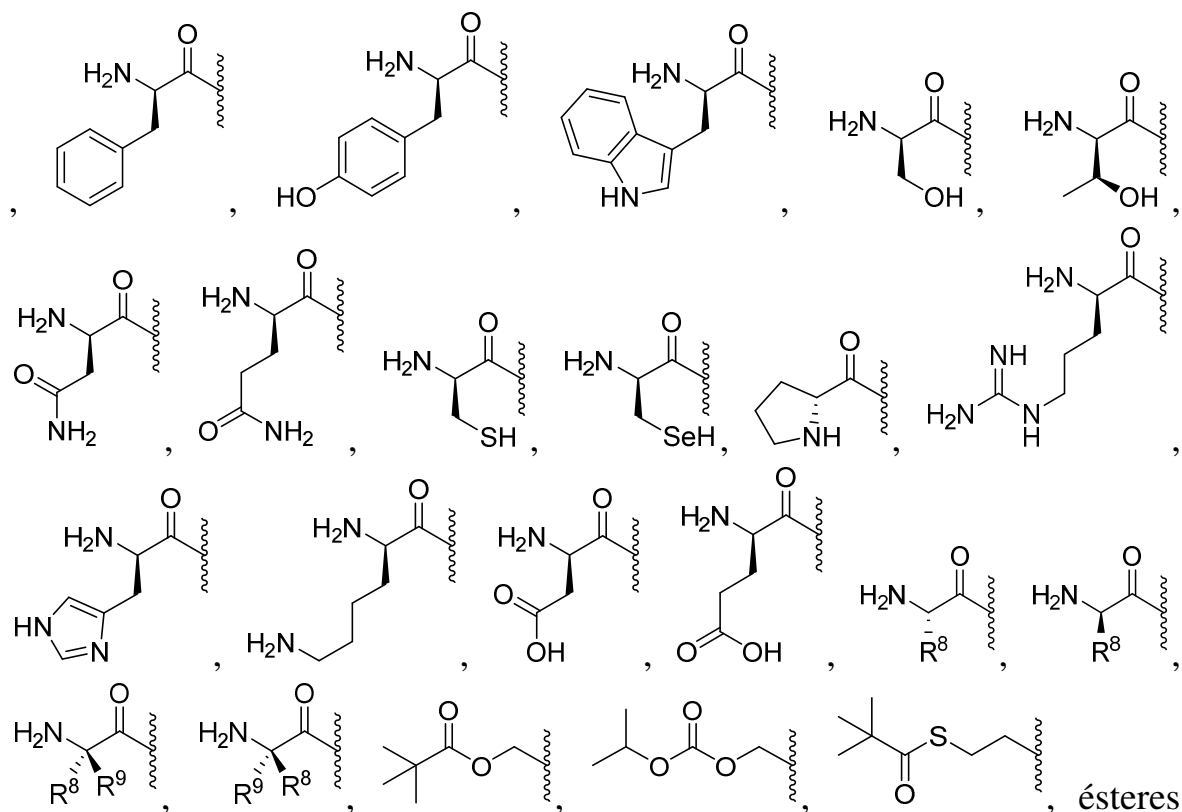
R'' é deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,









opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente

substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetil opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

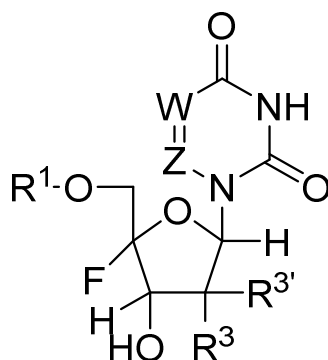
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

19. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XIX,



**Fórmula XIX**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

W é N ou CR’;

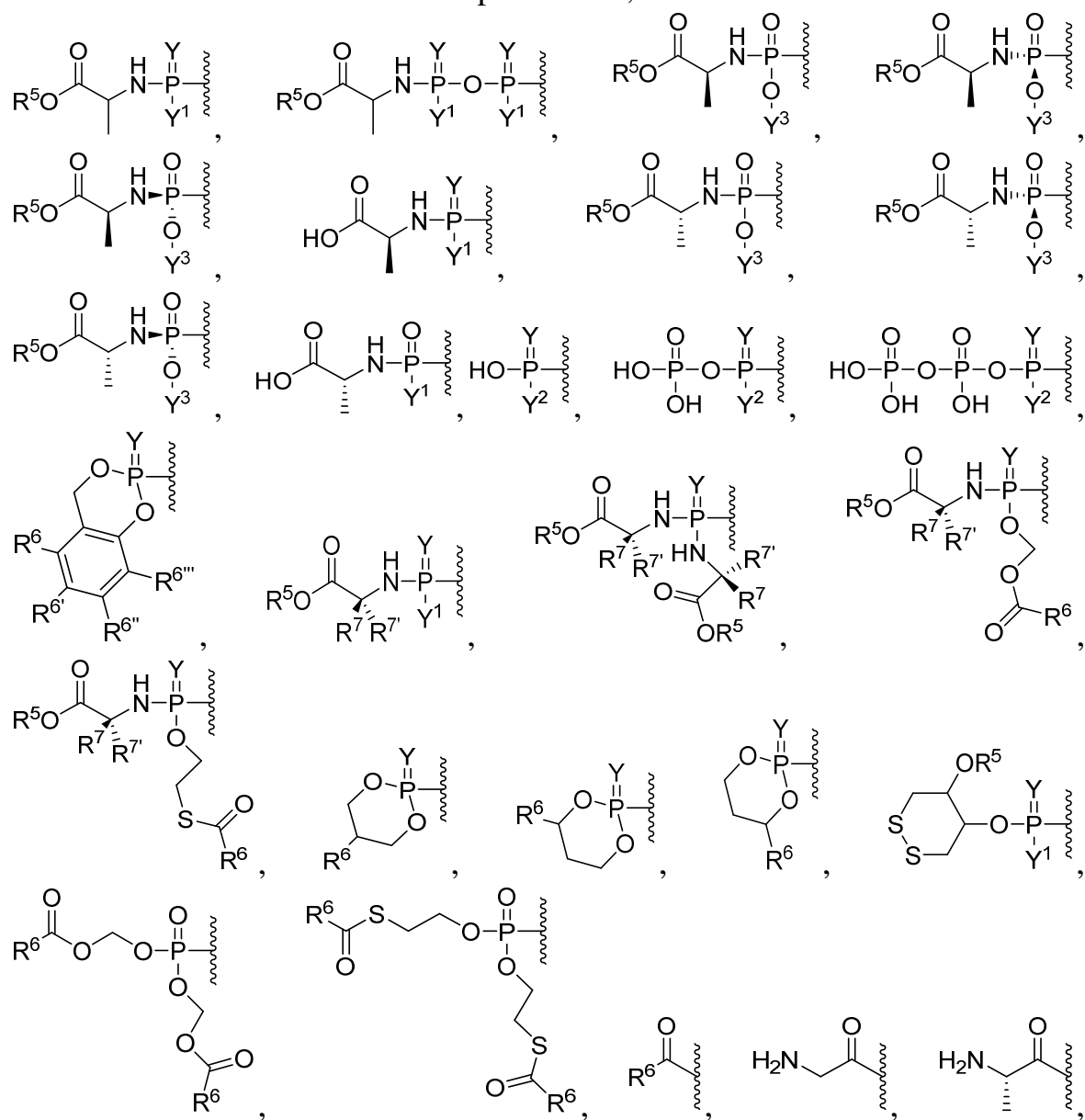
Z é N ou CR’’;

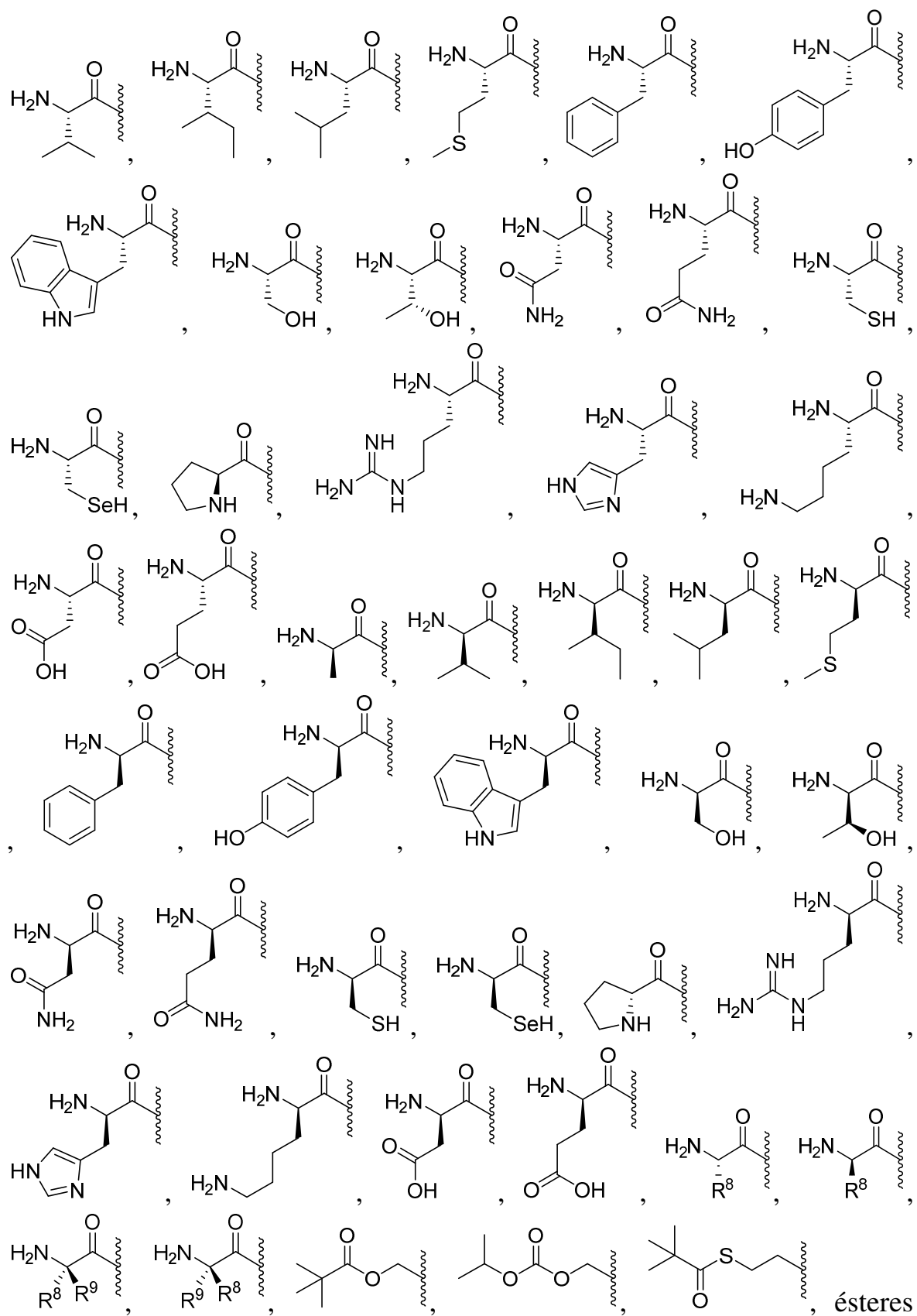
R’ é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol,

alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R'' é deutério, halogênio, hidroxila, amino, tiol, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, carbociclila, heterocarbociclila, cicloalquila, heterociclila, ou acila, em que R'' é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados

opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissubstituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissubstituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  é



opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3'</sup> é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que R<sup>3'</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> e R<sup>3'</sup> podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi,

heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

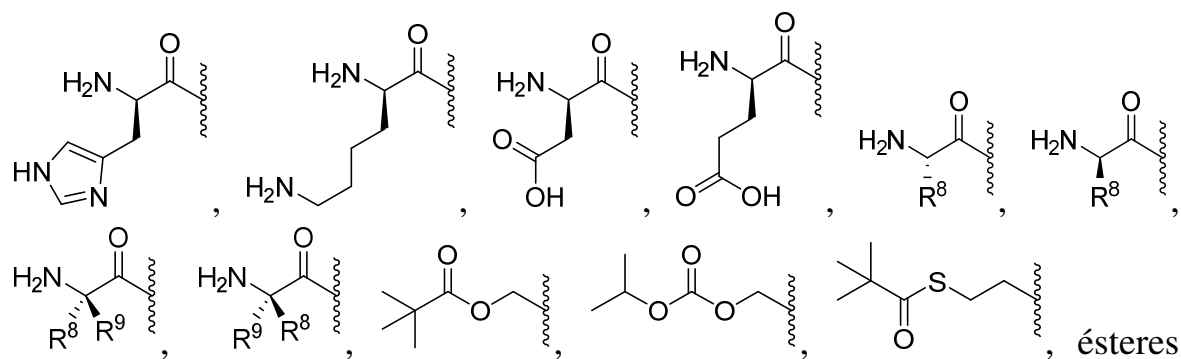
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,



cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

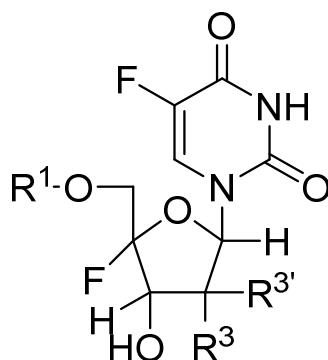
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi,

cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

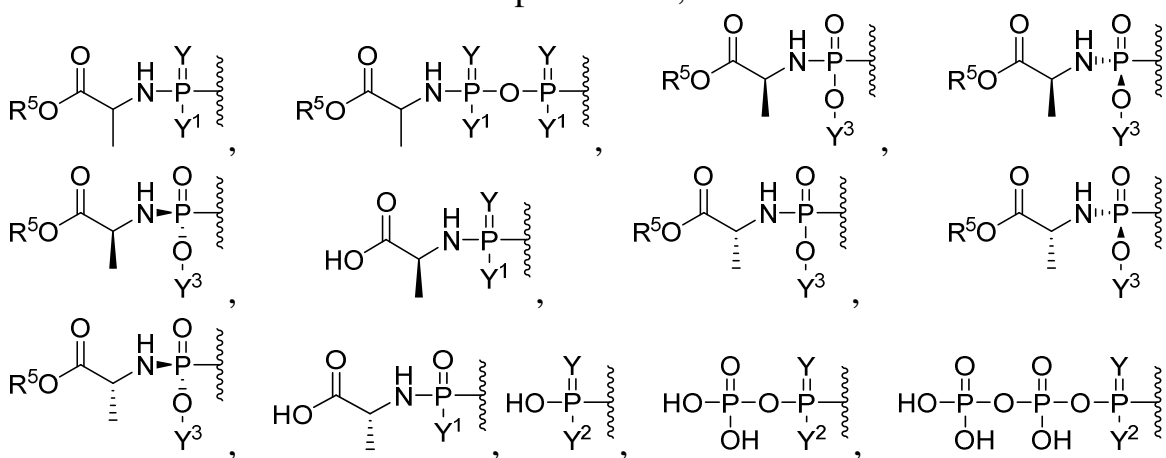
21. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XXI,



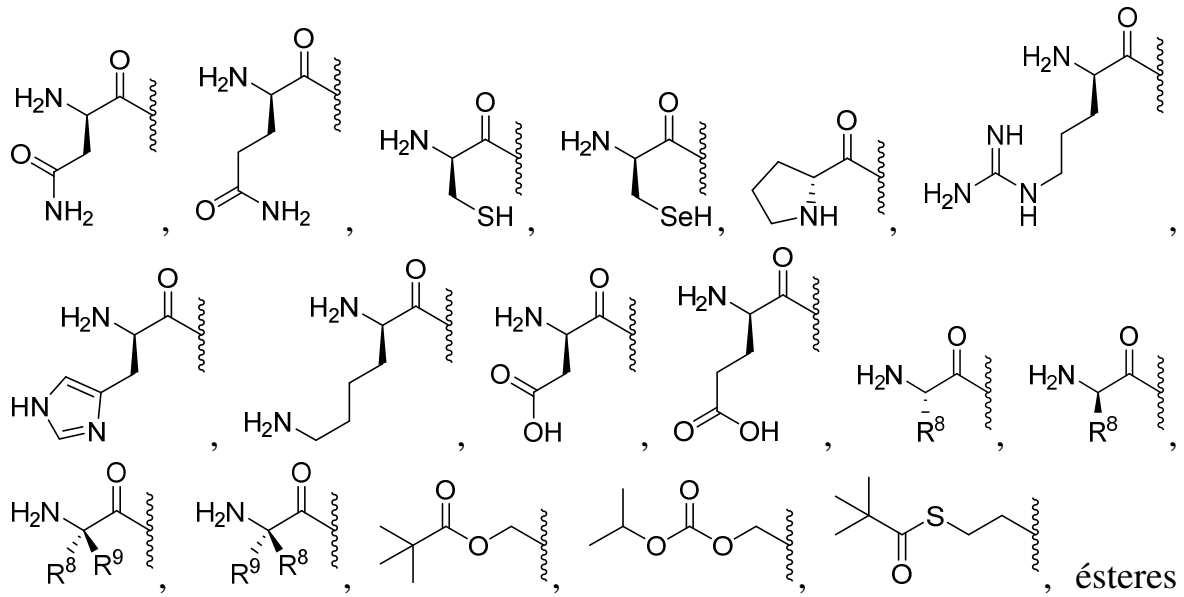
**Fórmula XXI**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-

(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  e  $R^{3'}$  podem formar um anel com o carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila,

alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup>, e R<sup>6'''</sup> podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

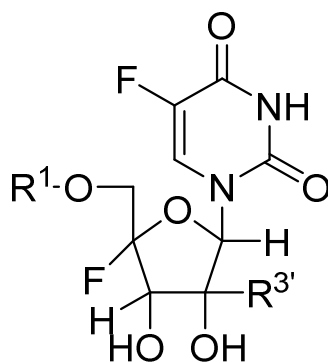
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

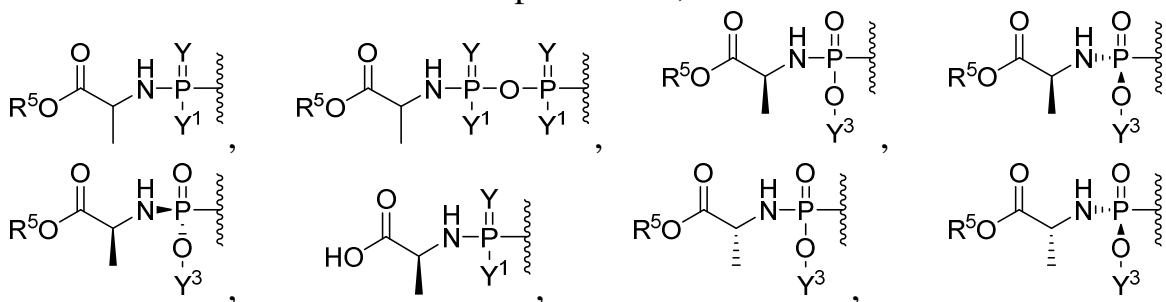
22. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XXII,



**Fórmula XXII**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

$R^1$  é seleccionado a partir de H,









substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^{3'}$  é selecionado a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^{3'}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila,

sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,

heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

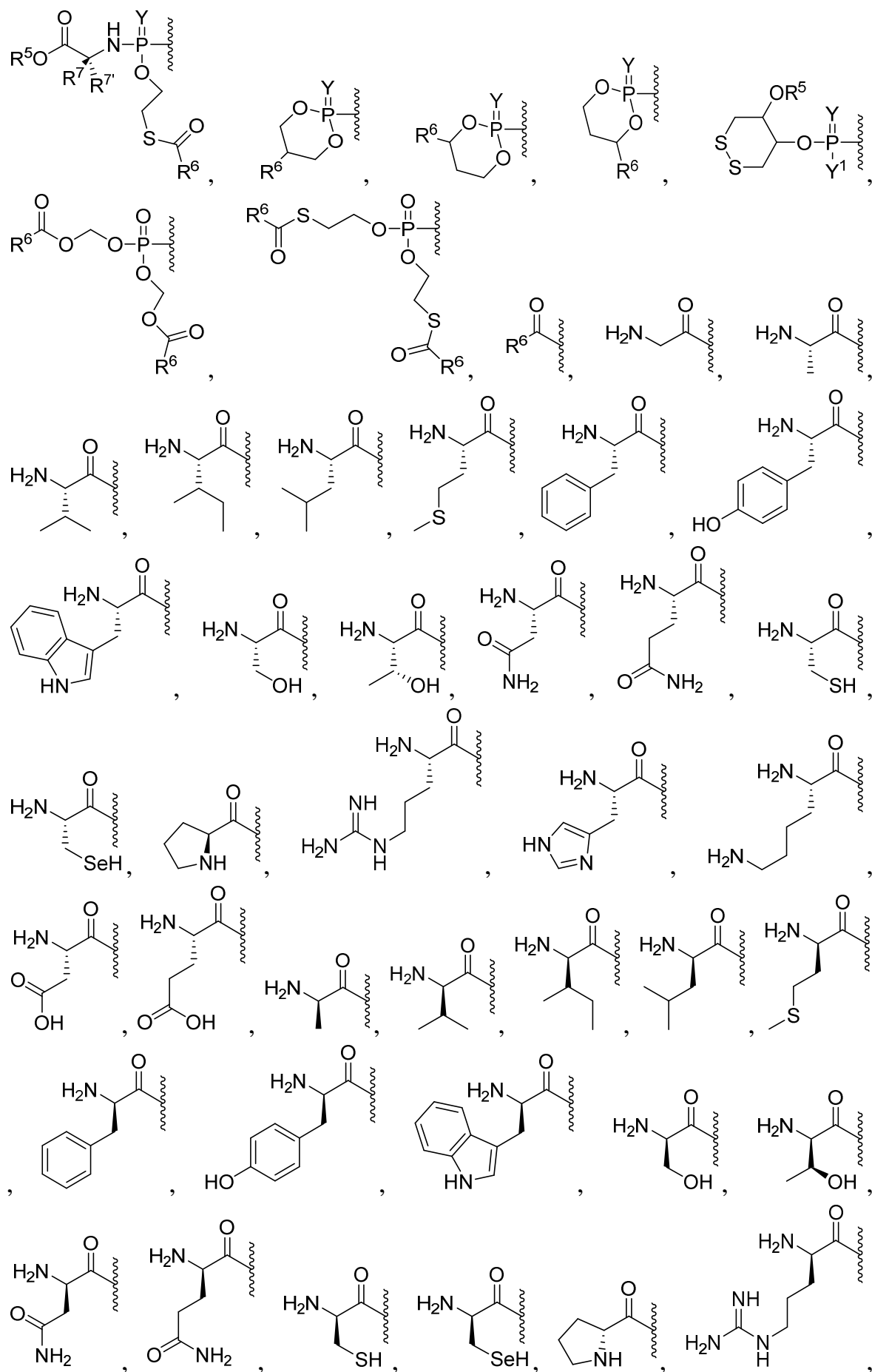
R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

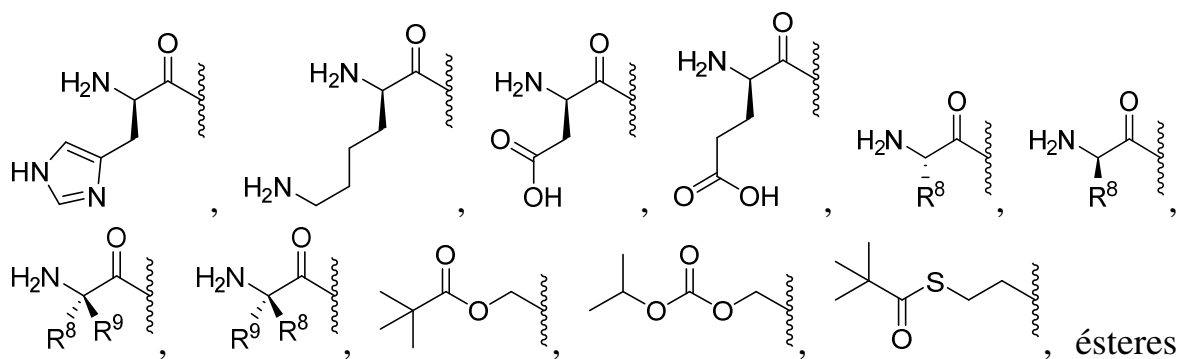
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;



$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila,

sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^8$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^9$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^9$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^8$ , e  $R^9$  podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  e  $R^9$  podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os

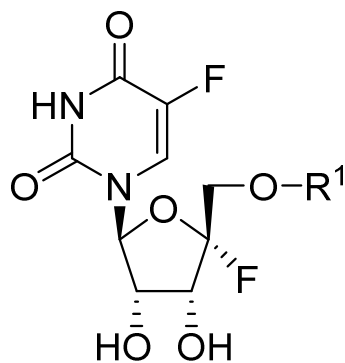
mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

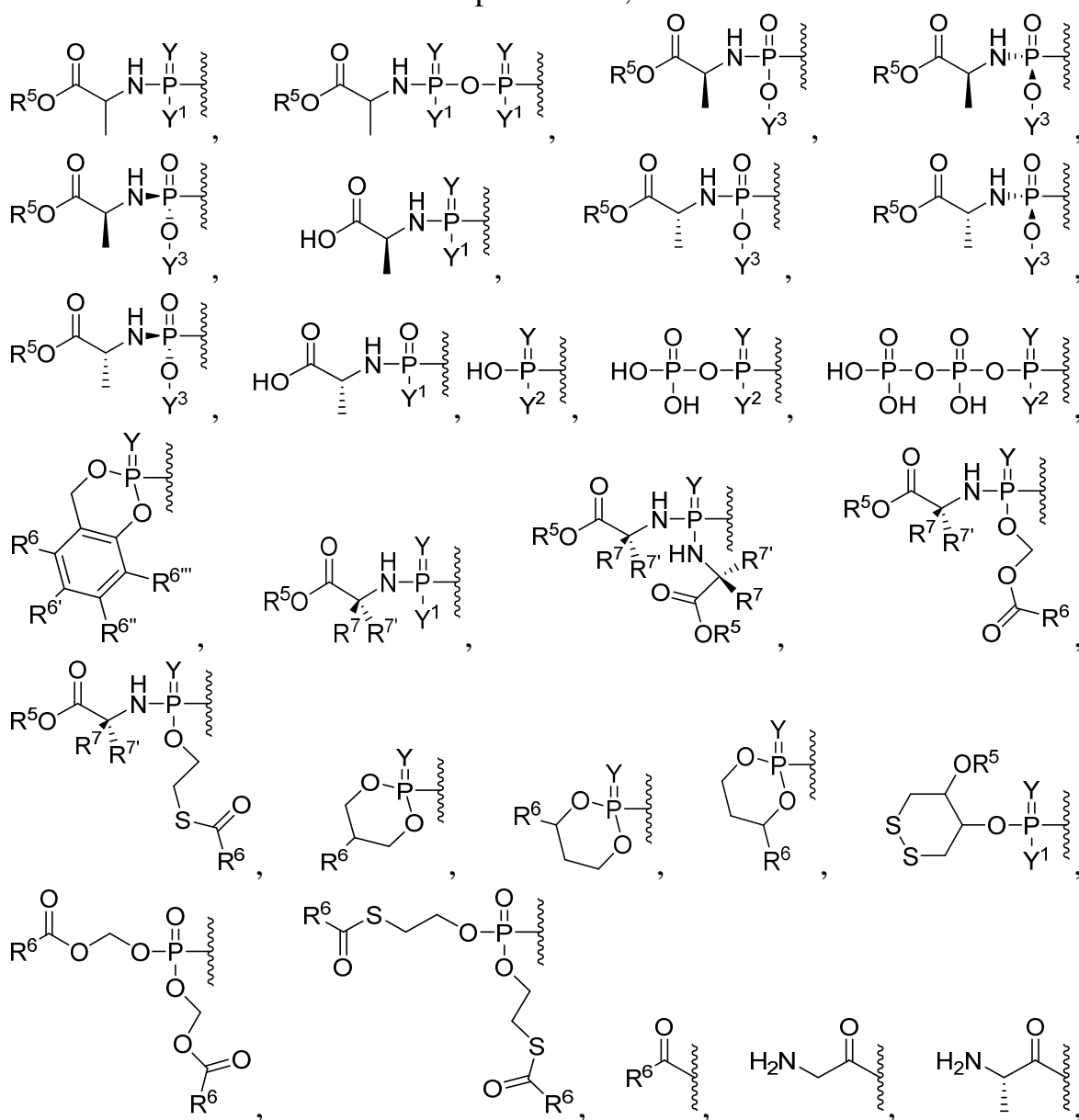
24. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XXIV,

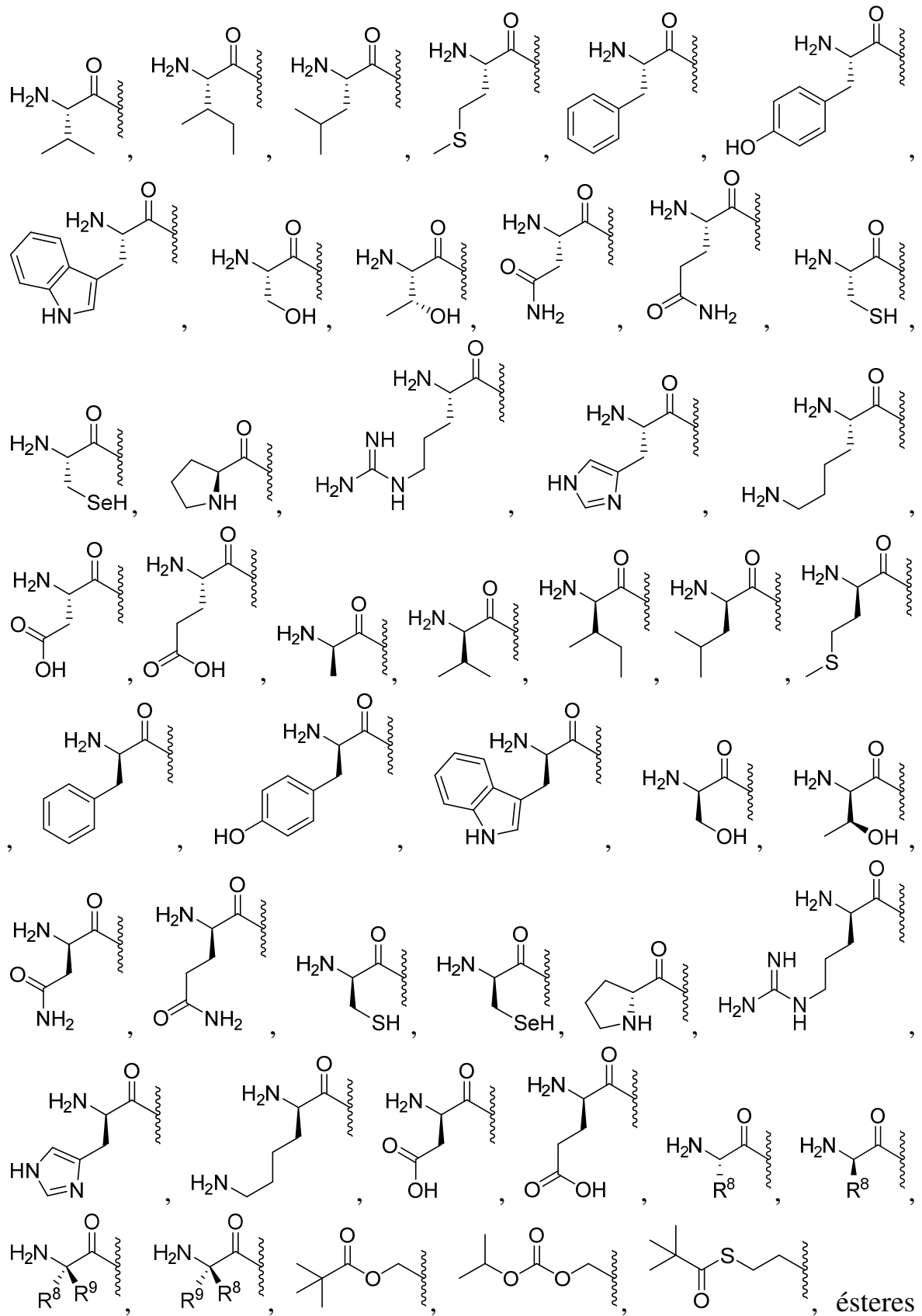


Fórmula XXIV

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

$R^1$  é seleccionado a partir de H,





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados

opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissubstituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissubstituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^8$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

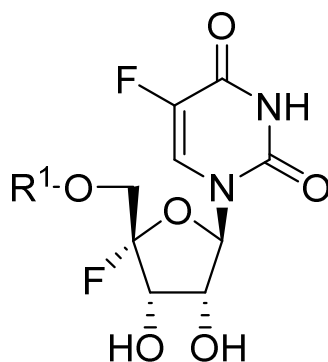


cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

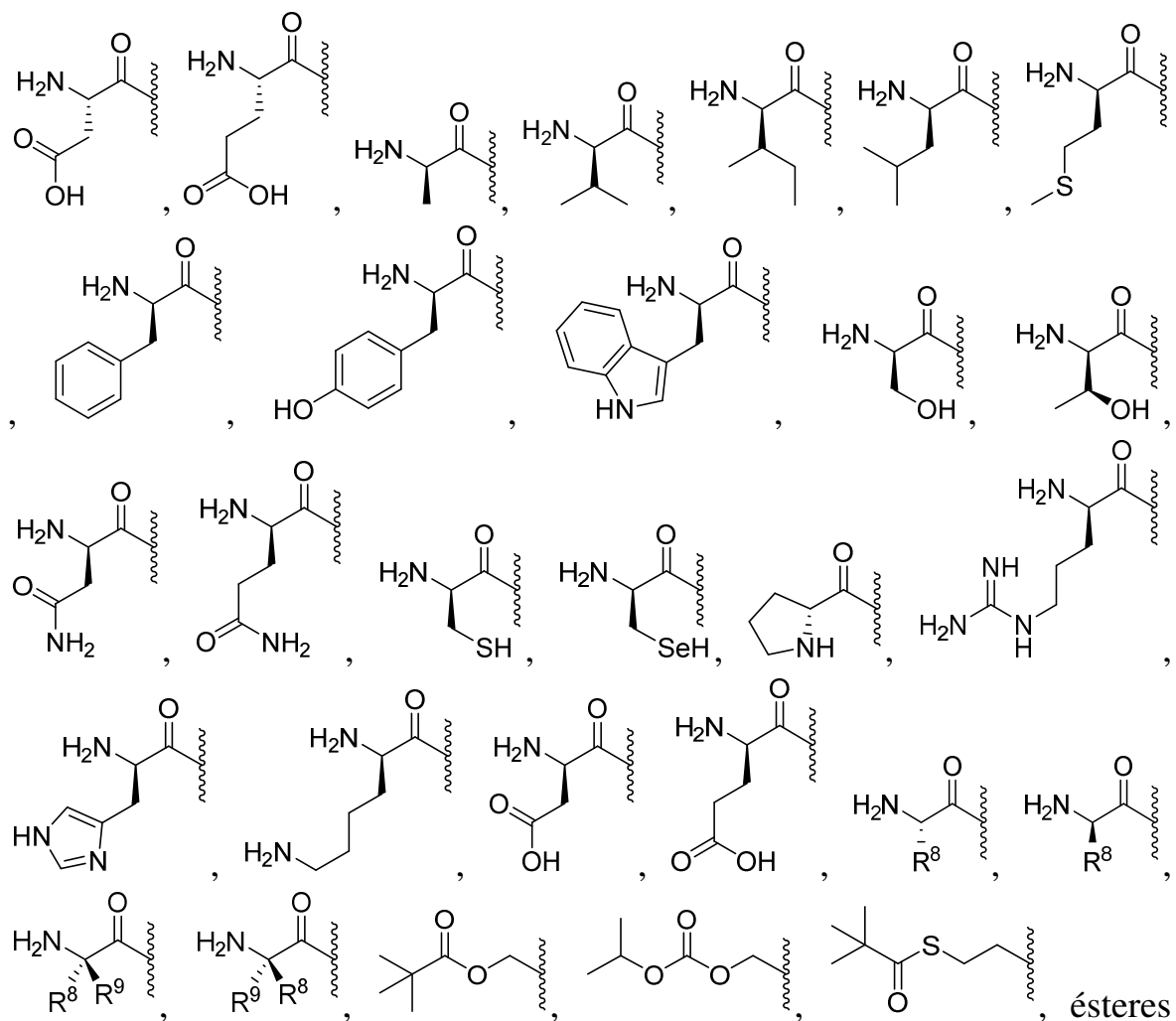
25. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XXV,



**Fórmula XXV**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que R<sup>1</sup> é selecionado a partir de,





opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída,

imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$Y$  é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$

podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

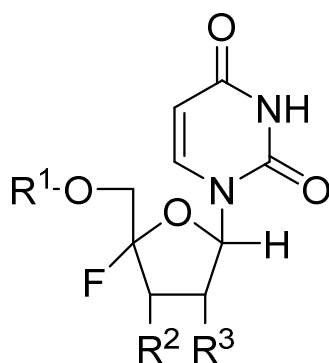
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

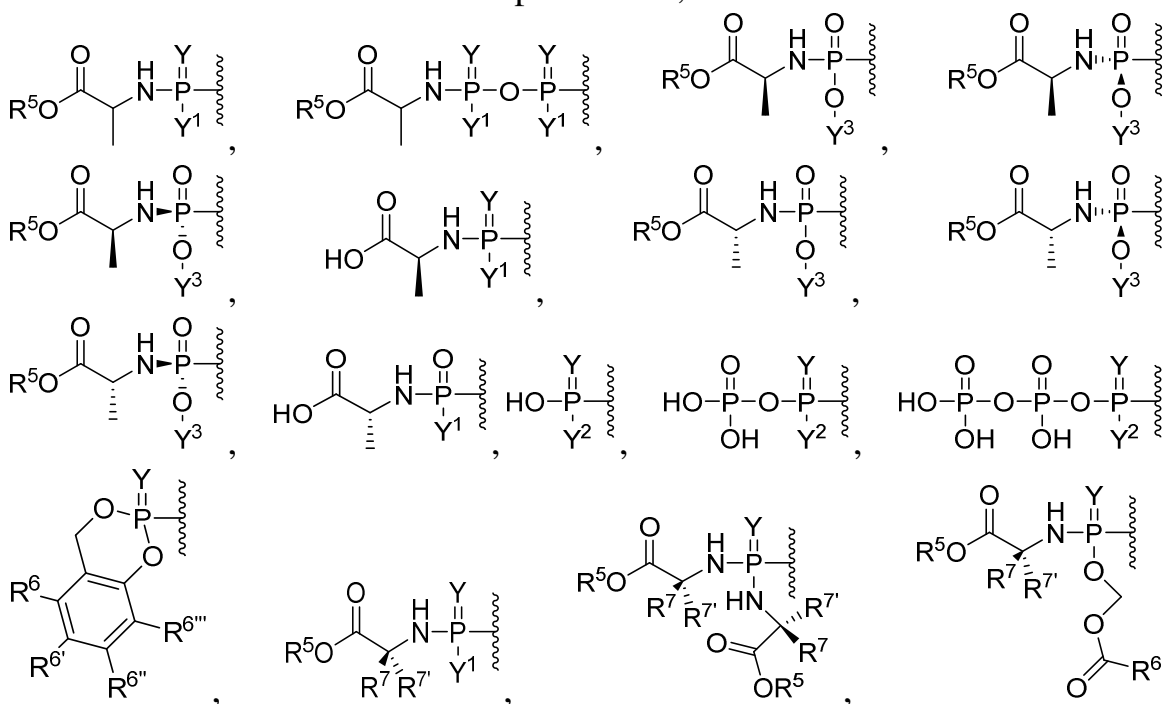
26. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XXVI,



**Fórmula XXVI**

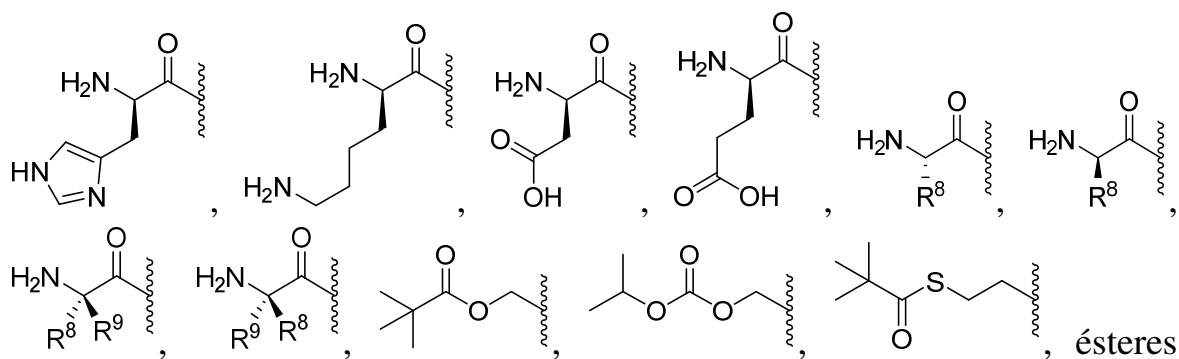
ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é seleccionado a partir de H,









opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de deutério, C2-C22 alquila, alquenila, alquinila, alenila, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, cloro, bromo, iodo, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de deutério, C2-C22 alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou

diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

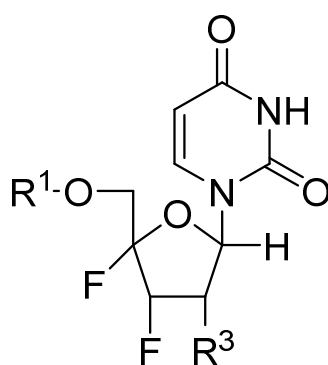
R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio,

ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

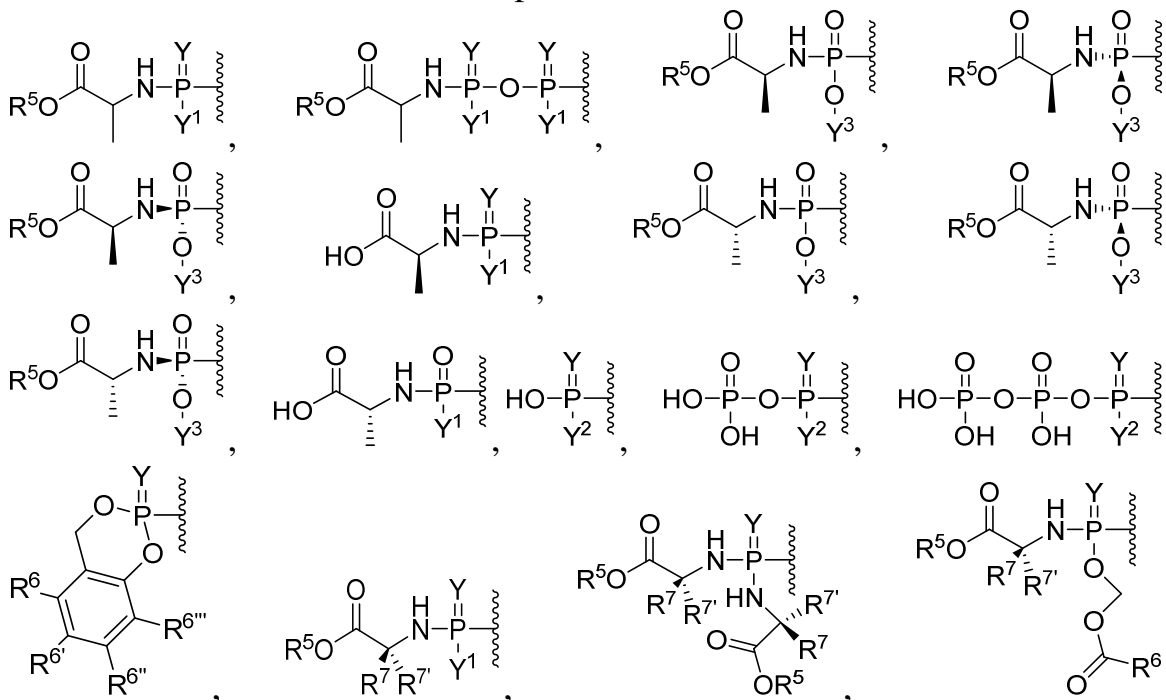
27. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XXVII,



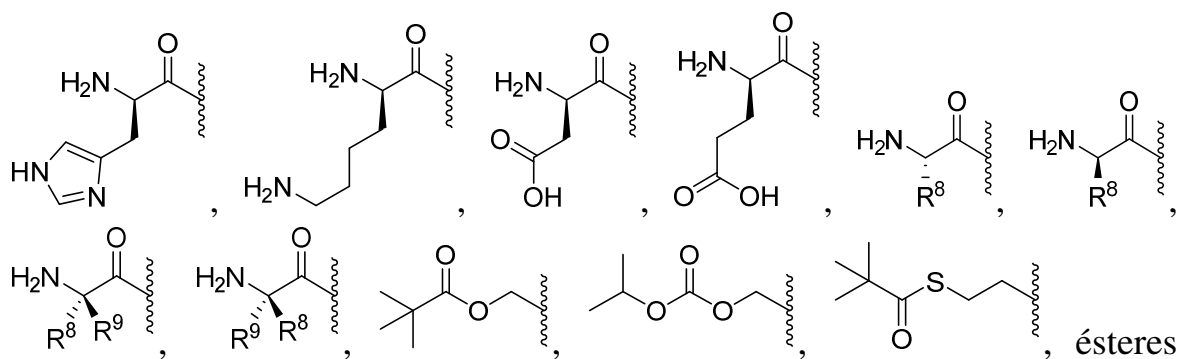
**Fórmula XXVII**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de H,







opcionalmente substituídos, ésteres ramificados opcionalmente substituídos, carbonatos opcionalmente substituídos, carbamatos opcionalmente substituídos, tioésteres opcionalmente substituídos, tioésteres ramificados opcionalmente substituídos, tiocarbonatos opcionalmente substituídos, S-tiocarbonato opcionalmente substituído, ditiocarbonatos opcionalmente substituídos, tiocarbamatos opcionalmente substituídos, oximetoxicarbonila opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que R<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^2$  é OH ou  $BH_3^-M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de deutério, C2-C22 alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, cloro, bromo, iodo, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  e  $R^{3'}$  são opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi,



heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>7</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é

opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

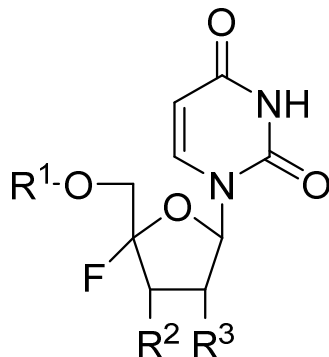
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

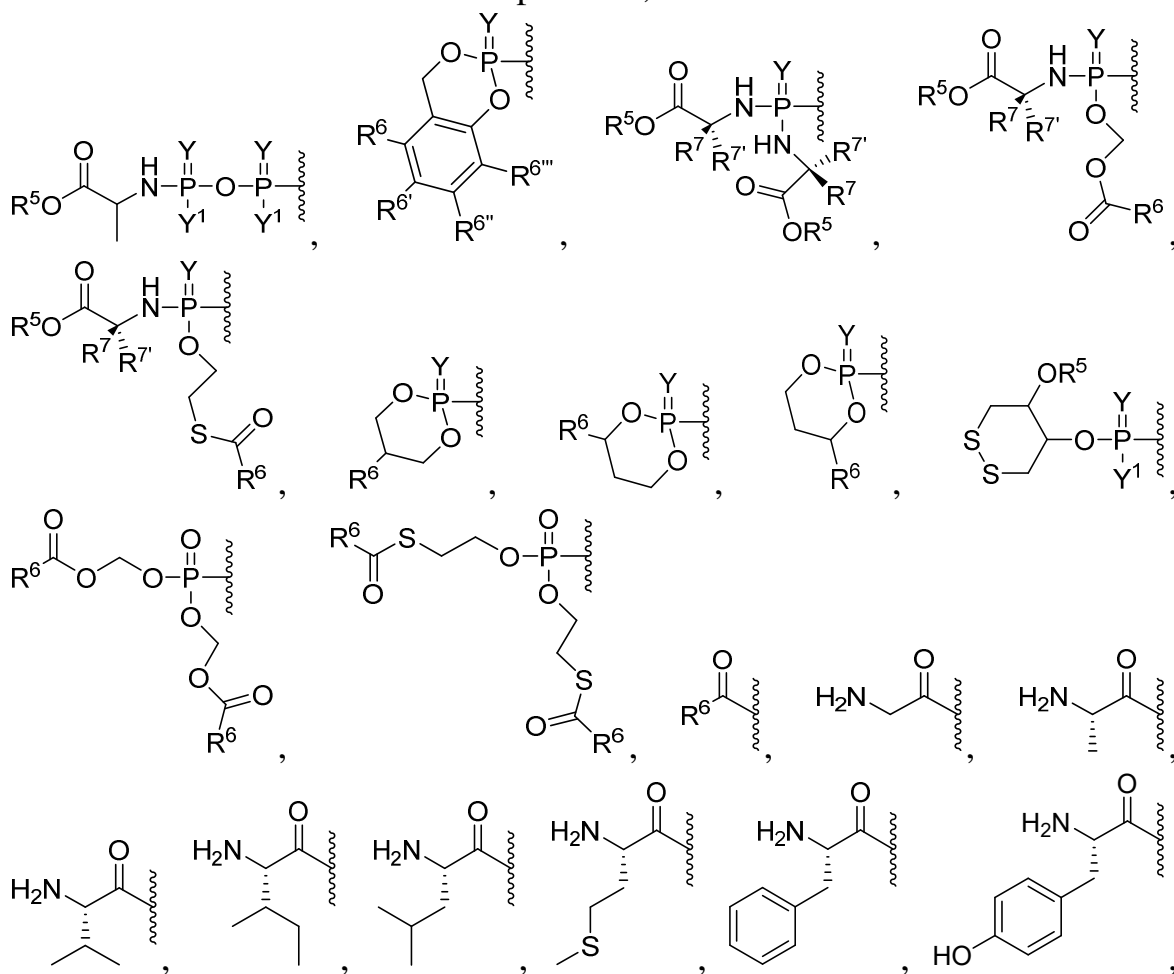
28. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula XXVIII,



**Fórmula XXVIII**

ou um sal fisiológico ou farmacêutico do mesmo, em que

R<sup>1</sup> é seleccionado a partir de,





opcionalmente substituída, oximetoxitiocarbonila opcionalmente substituída, oximetilcarbonila opcionalmente substituída, oximetiltiocarbonila substituída, ésteres L-aminoácido, ésteres D-aminoácido, ésteres L-aminoácido substituídos por N, ésteres L-aminoácido dissustituídos por N,N, ésteres D-aminoácido substituídos por N, ésteres D-aminoácido dissustituídos por N,N, sulfenila opcionalmente substituída, imidato opcionalmente substituído, hidrazonato opcionalmente substituído, oximila opcionalmente substituída, imidinila opcionalmente substituída, imidila opcionalmente substituída, aminal opcionalmente substituído, hemiaminal opcionalmente substituído, acetal opcionalmente substituído, hemiacetal opcionalmente substituído, carbonimidato opcionalmente substituído, tiocarbonimidato opcionalmente substituído, carbonimidila opcionalmente substituída, carbamimidato opcionalmente substituído, carbamimidila opcionalmente substituída, tioacetal opcionalmente substituído, S-acil-2-tioetila opcionalmente substituída, bis-(aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, (aciloxibenzil)ésteres opcionalmente substituídos, e BAB-ésteres, em que  $R^1$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

Y é O ou S;

$Y^1$  é OH,  $OY^3$ , ou  $BH_3 \cdot M^+$ ;

$Y^3$  é arila, heteroarila, ou heterociclila, em que  $Y^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^2$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila, heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^2$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, alquila, alquenila, alquinila, alenila, alcóxi, hidróxi, tiol, amino, azido, formila, acila, ciano, halogênio, arila, heteroarila, heterociclila, carbociclila,

heterocarbociclila, sulfinila, sulfamoila, ou sulfonila, em que  $R^3$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^5$  é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alenila ou lipídio, em que  $R^5$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, amino, azido, tiol, acila, formila, halogênio, nitro, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, sulfinila, sulfamoila, sulfonila alenila, ciano, ou lipídio, em que  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$ , e  $R^{6'''}$  podem, cada um, ser opcionalmente substituídos por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

$R^7$  e  $R^{7'}$  são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^7$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{10}$ ;

R<sup>8</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados e o grupo amino fixado ao  $\alpha$ -carbono, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> e R<sup>7'</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

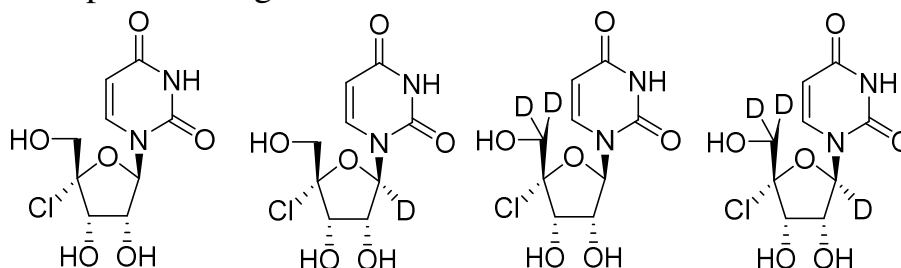
R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> podem formar um anel com o  $\alpha$ -carbono ao qual os mesmos são fixados, em que o anel é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente, R<sup>10</sup>;

$R^{10}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila, em que  $R^{10}$  é opcionalmente substituído por um ou mais, igual ou diferente,  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  é deutério, hidróxi, azido, tiol, amino, ciano, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterocarbociclila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbociclóxi, heterocarbociclóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterociclóxi, cicloalcóxi, cicloalquenóxi, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbociciltio, heterocarbociciltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenila, sulfinila, sulfamoila, sulfonila, lipídio, nitro, ou carbonila; e

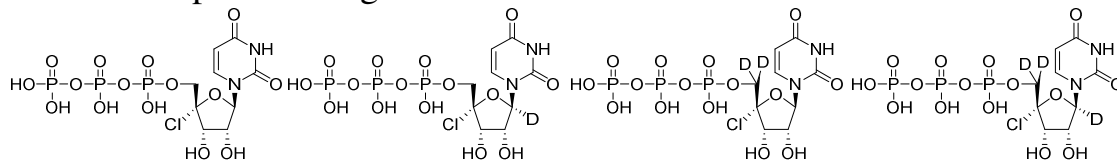
Lipídio é uma C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alquila superior, C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> alcóxi superior, polietilenoglicol, ou arila substituída por um grupo alquila, ou um lipídio, como descrito no presente documento.

29. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

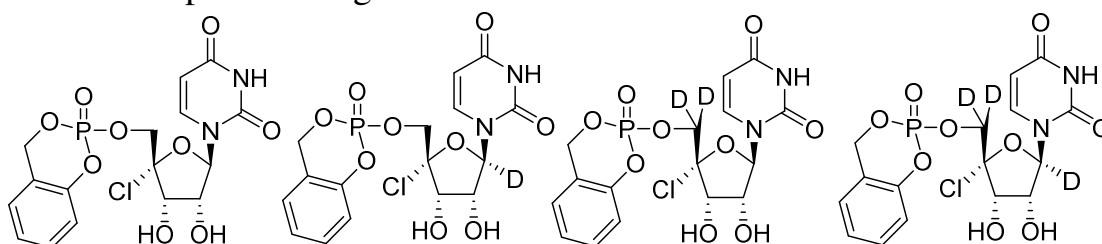




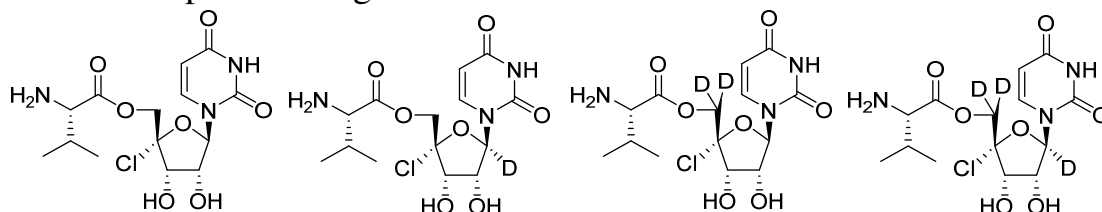
30. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



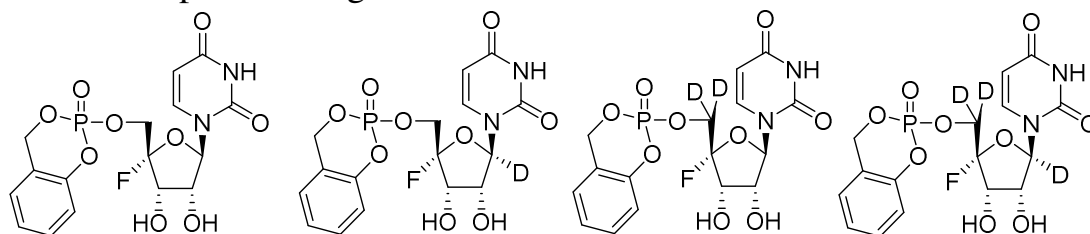
31. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



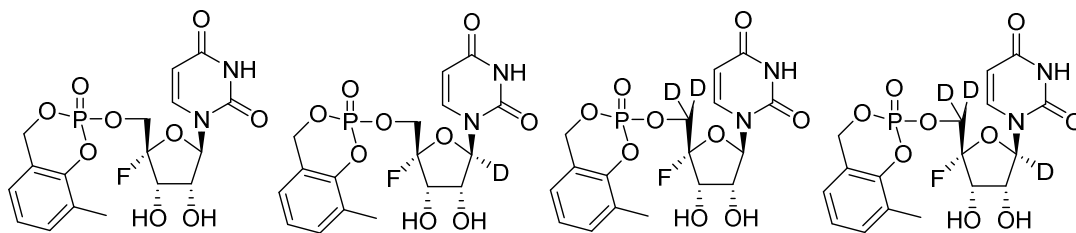
32. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



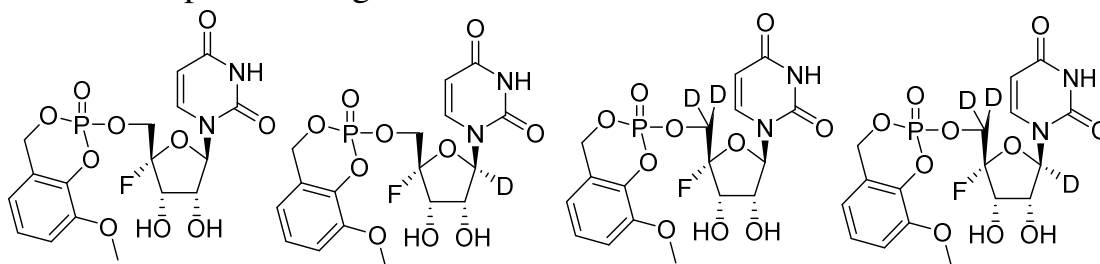
33. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



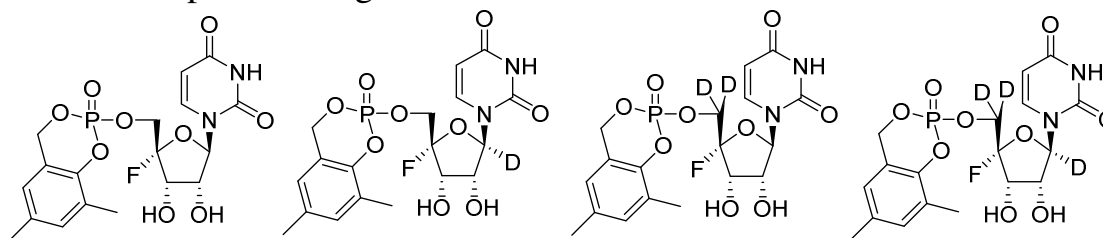
34. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



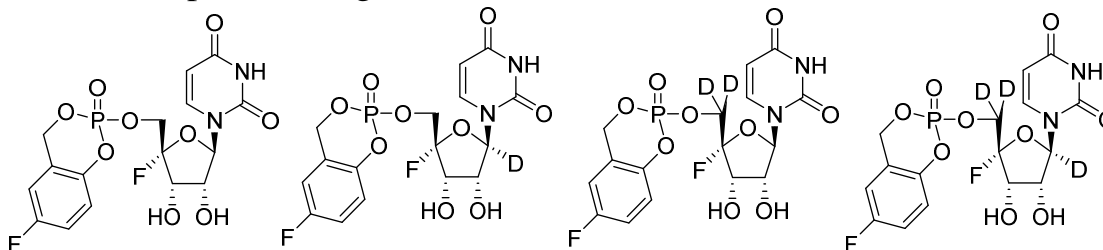
35. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



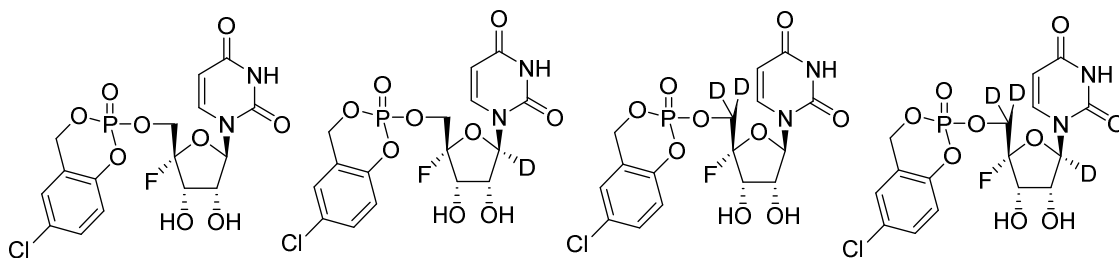
36. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



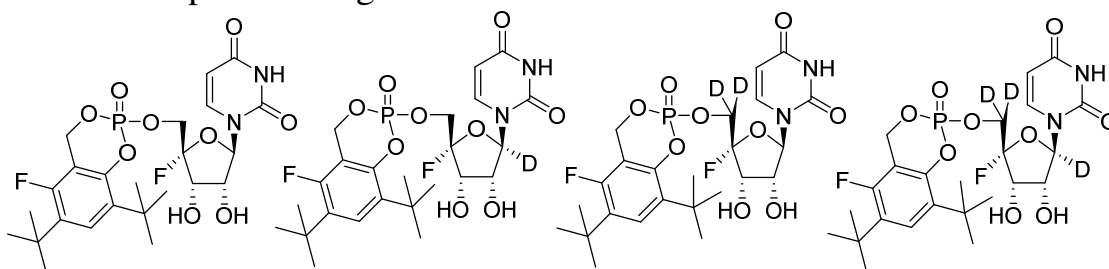
37. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



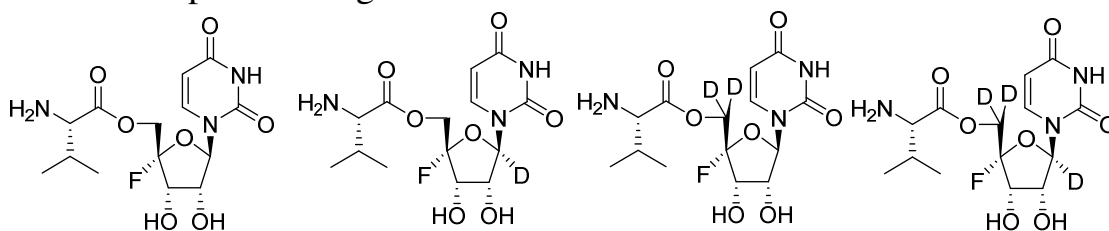
38. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



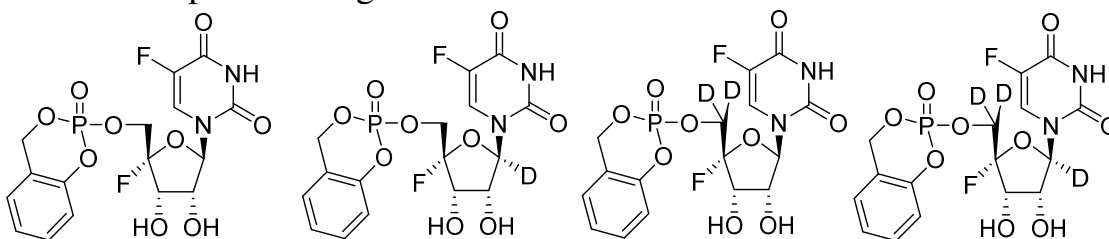
39. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



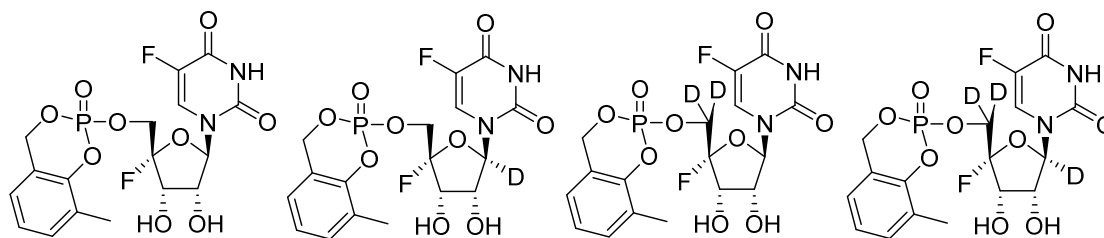
40. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



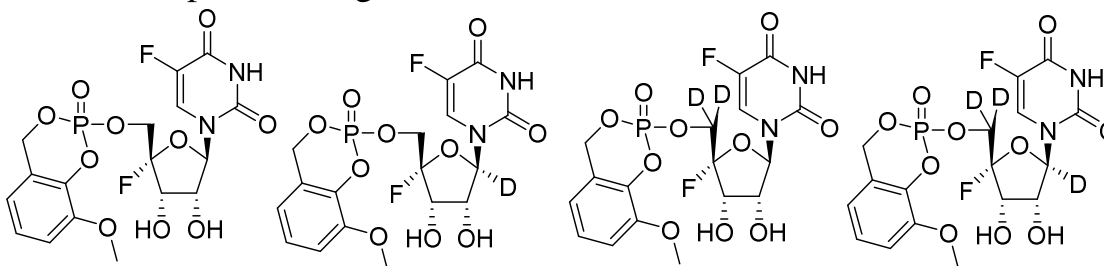
41. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



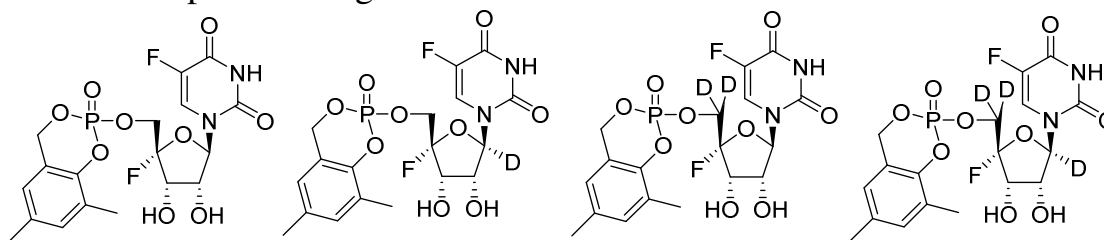
42. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



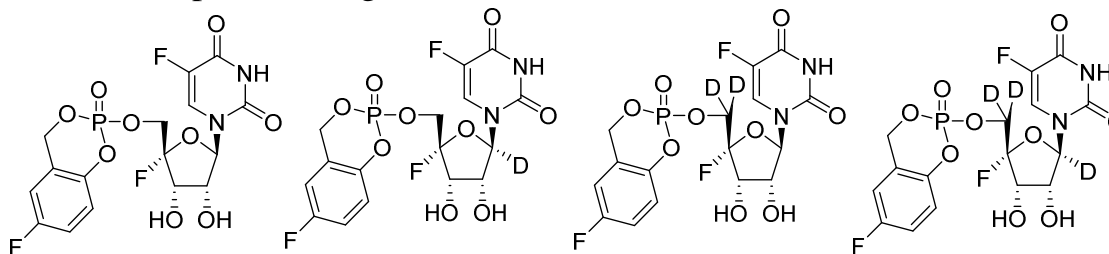
43. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



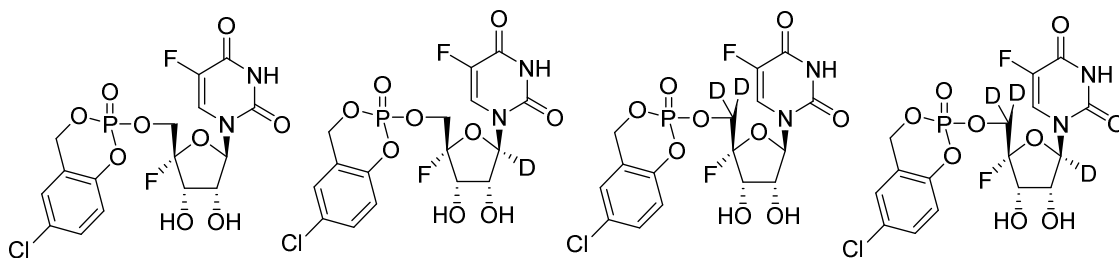
44. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



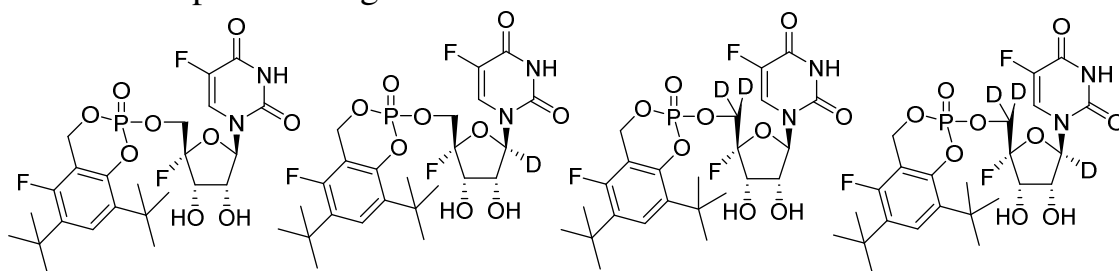
45. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



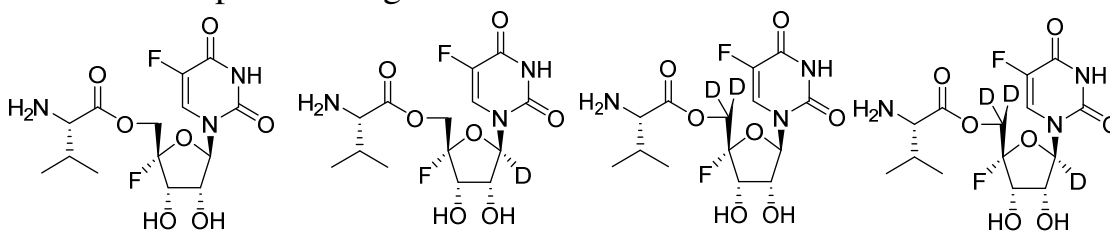
46. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



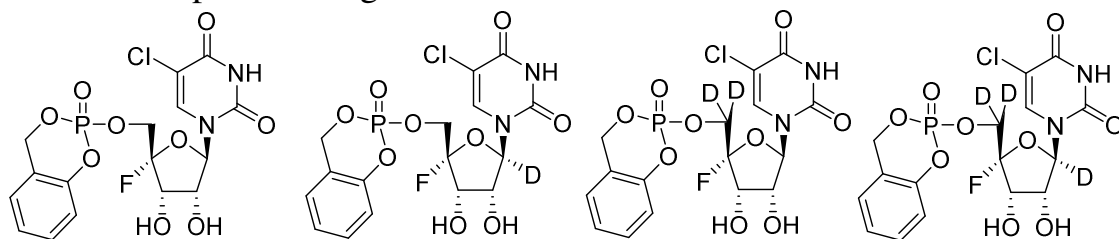
47. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



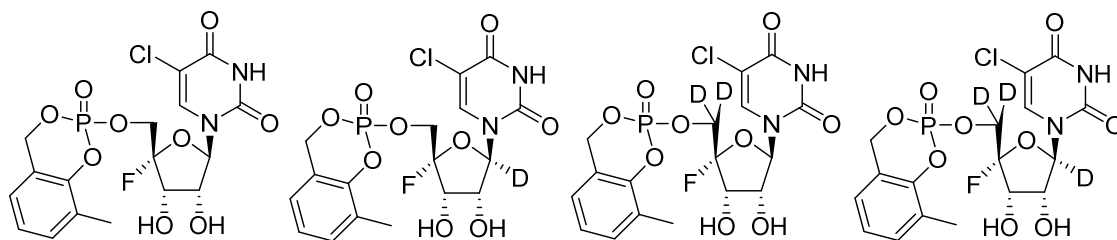
48. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



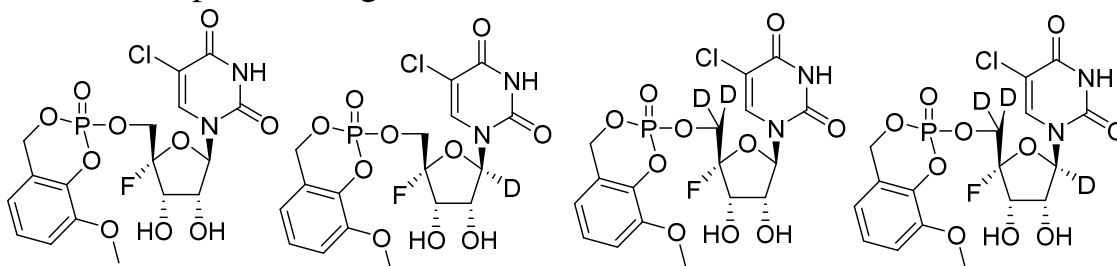
49. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



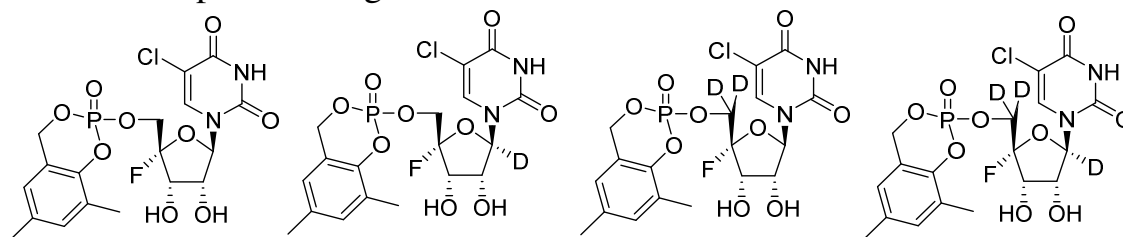
50. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



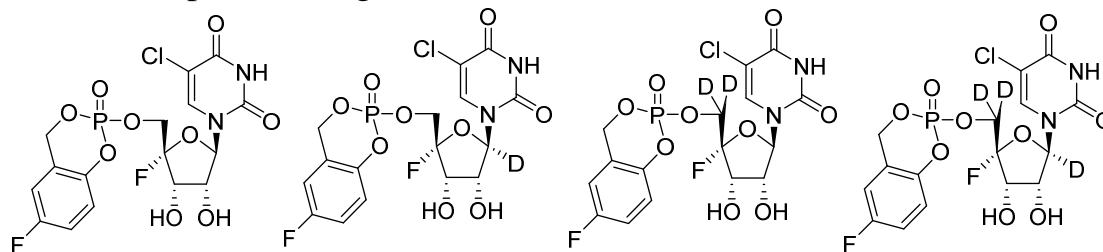
51. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



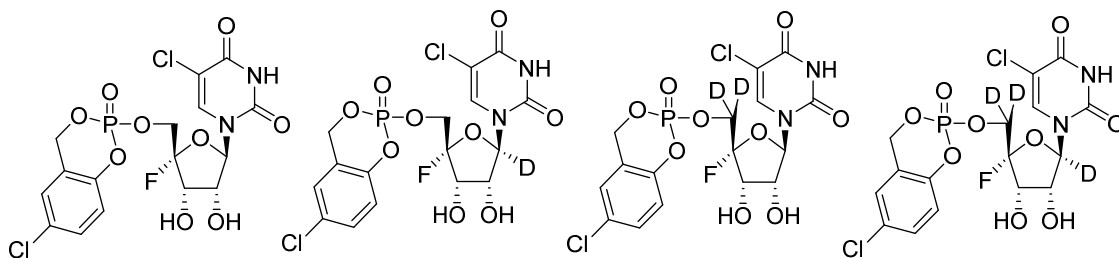
52. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



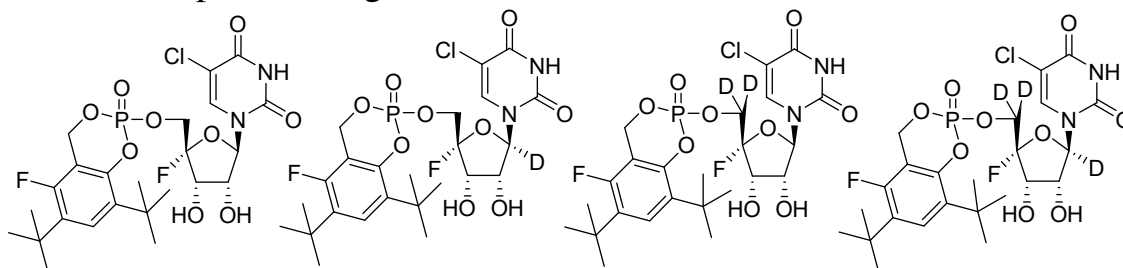
53. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



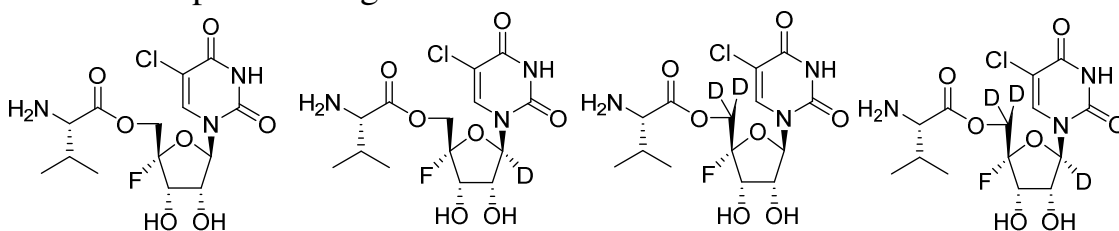
54. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



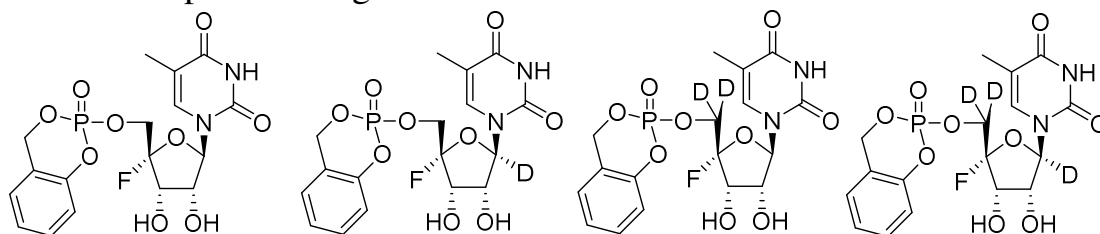
55. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



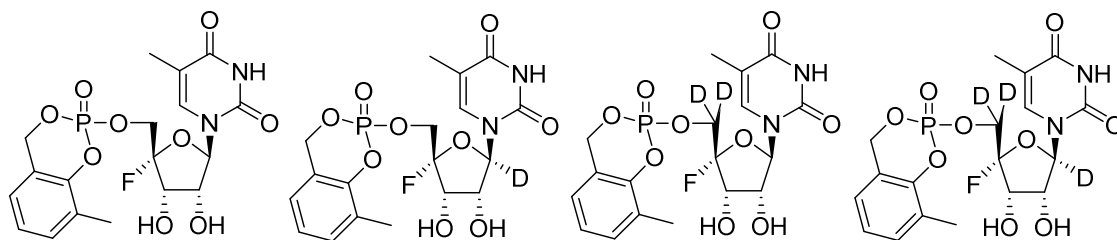
56. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



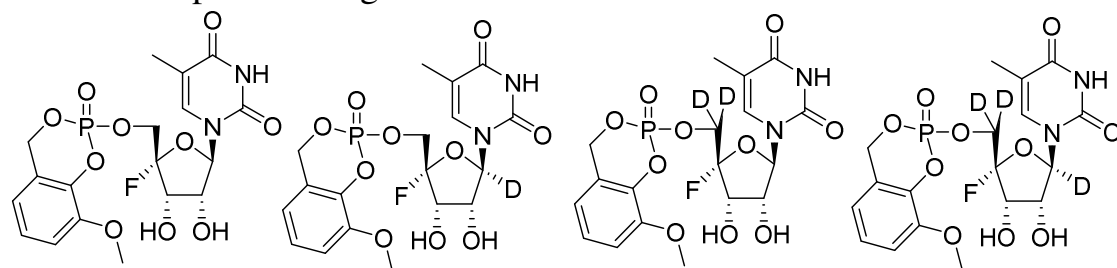
57. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



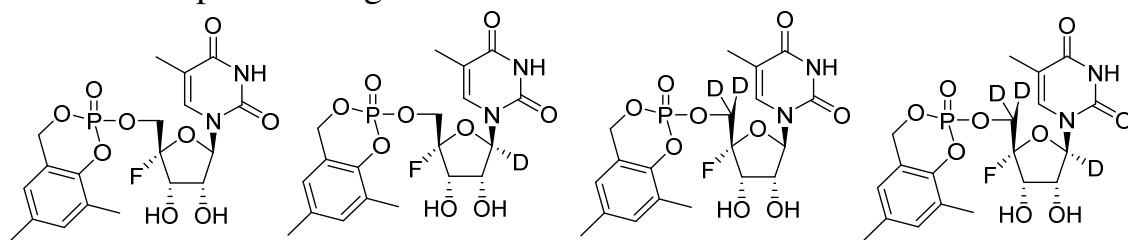
58. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



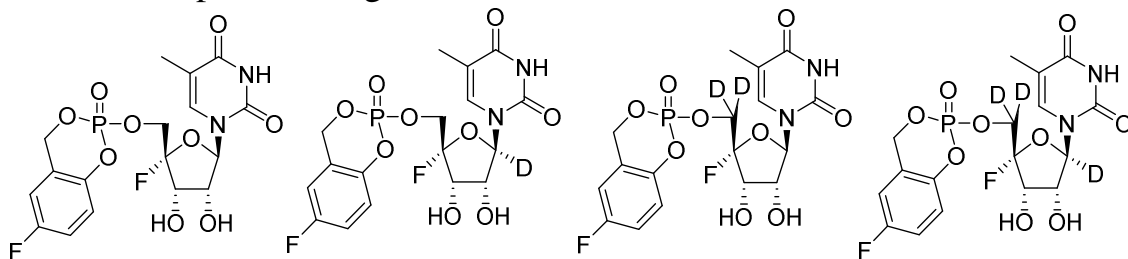
59. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



60. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

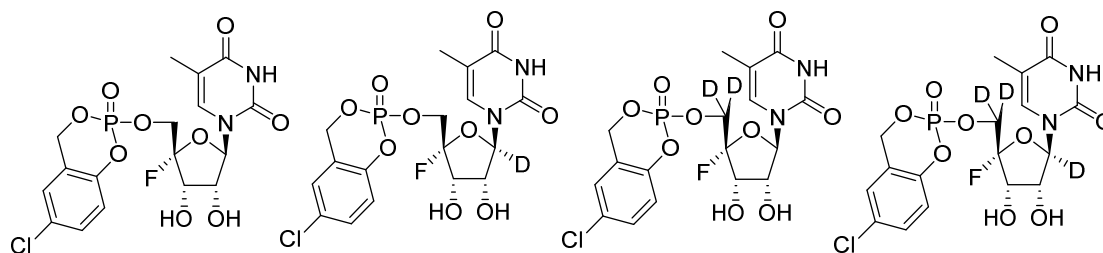


61. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

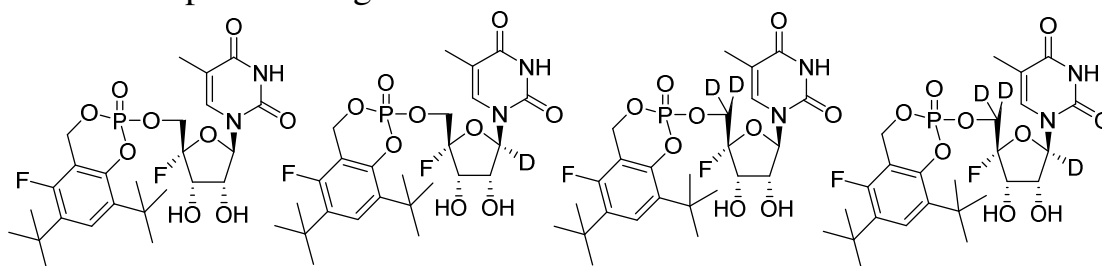


62. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

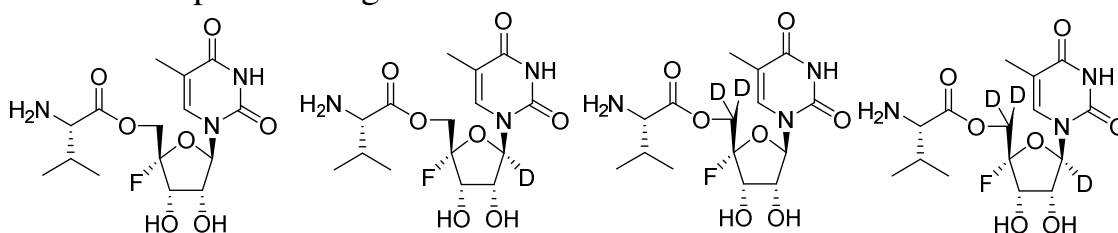




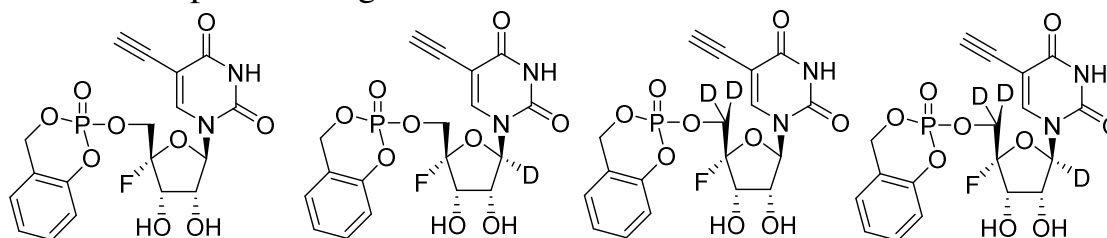
63. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



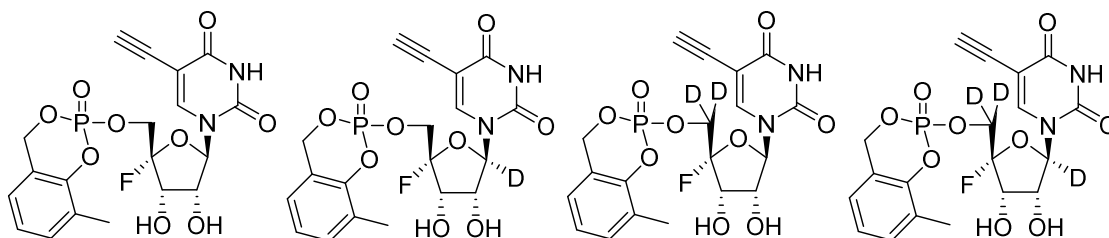
64. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



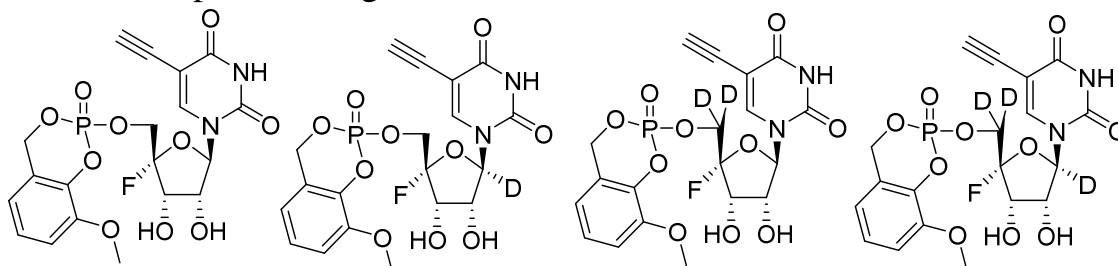
65. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



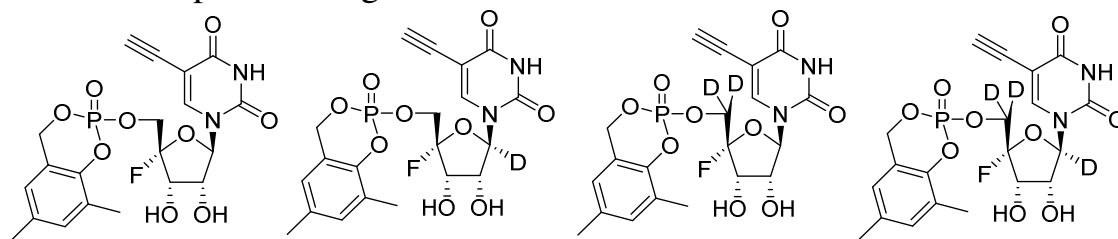
66. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



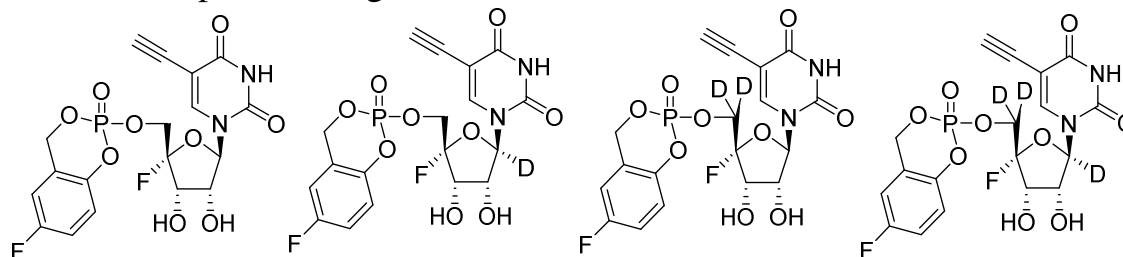
67. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



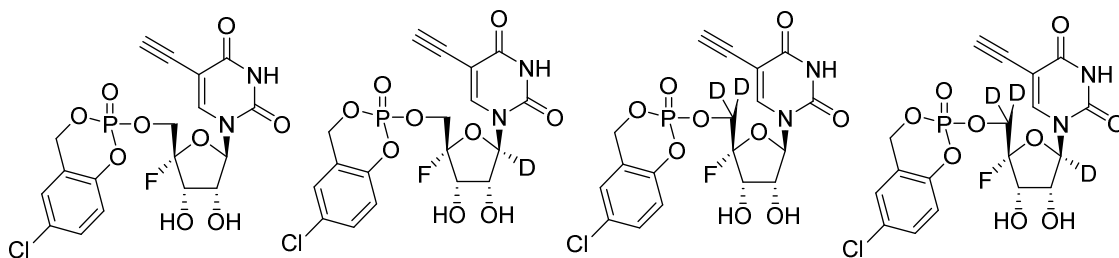
68. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



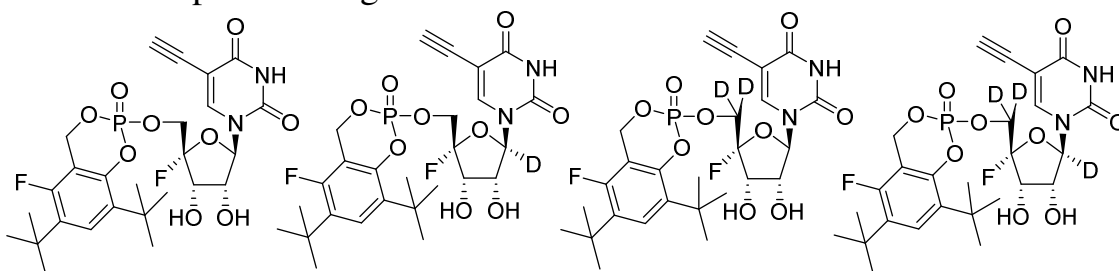
69. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



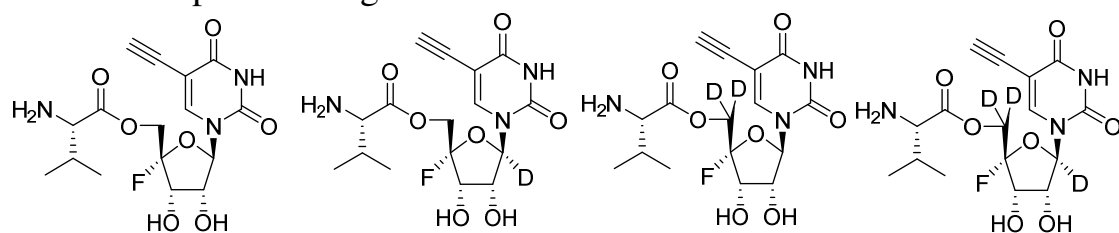
70. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



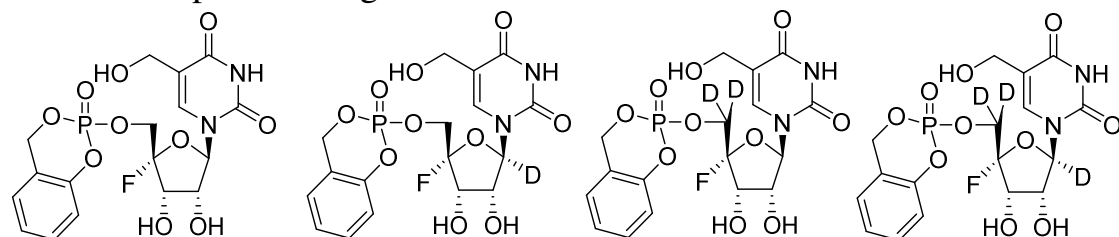
71. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



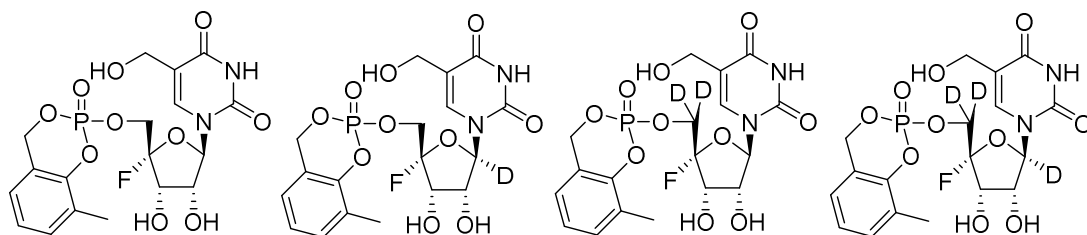
72. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



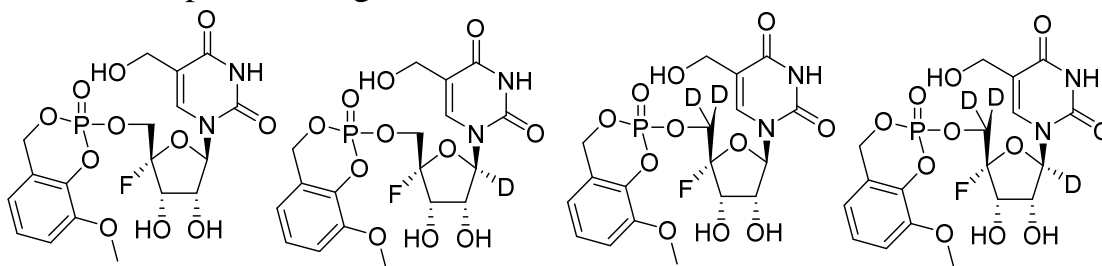
73. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



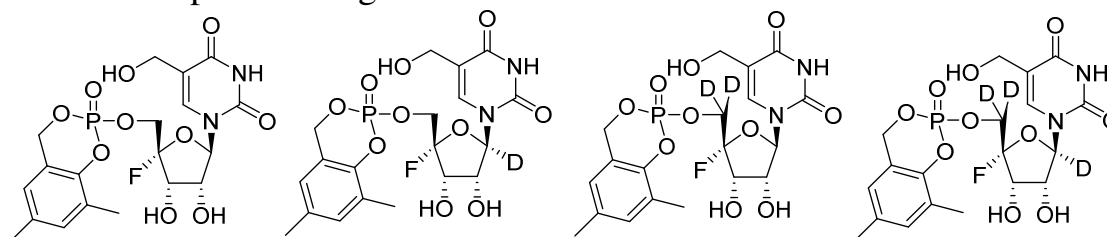
74. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



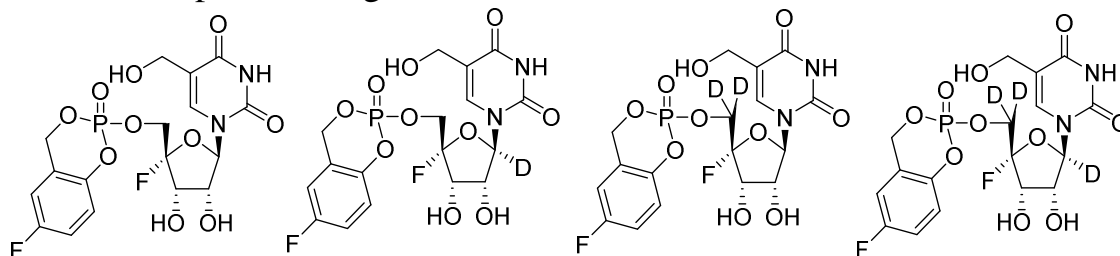
75. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



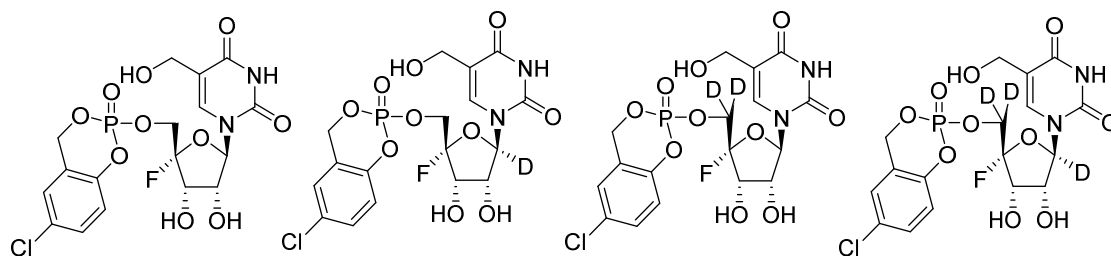
76. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



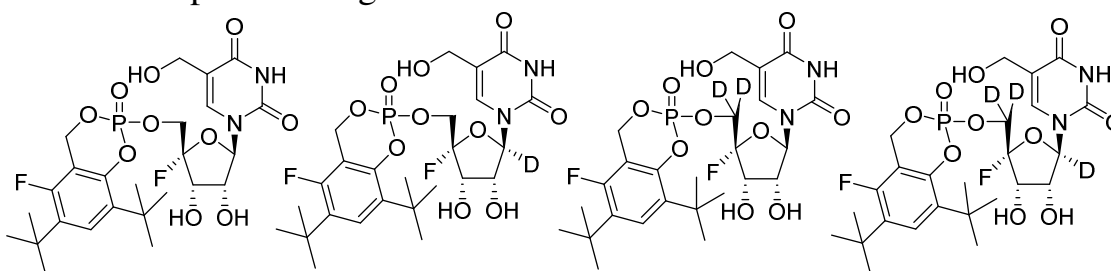
77. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



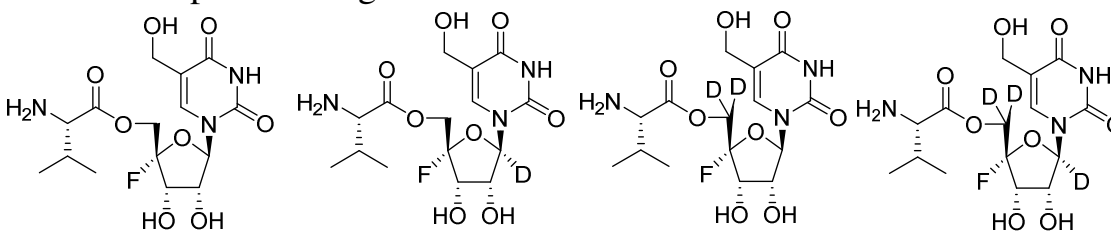
78. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



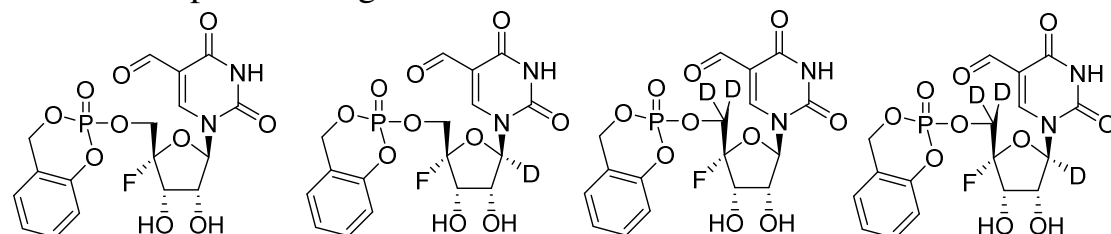
79. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



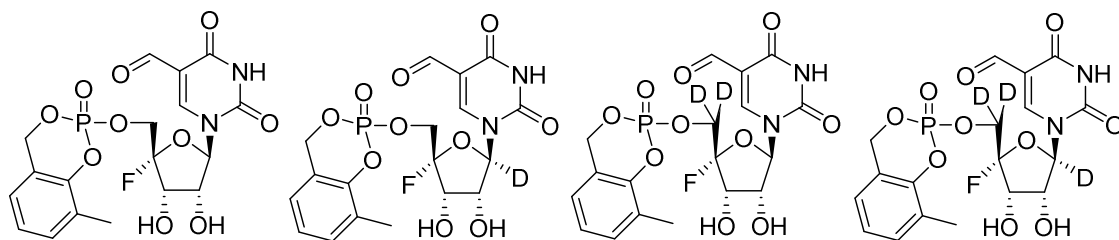
80. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



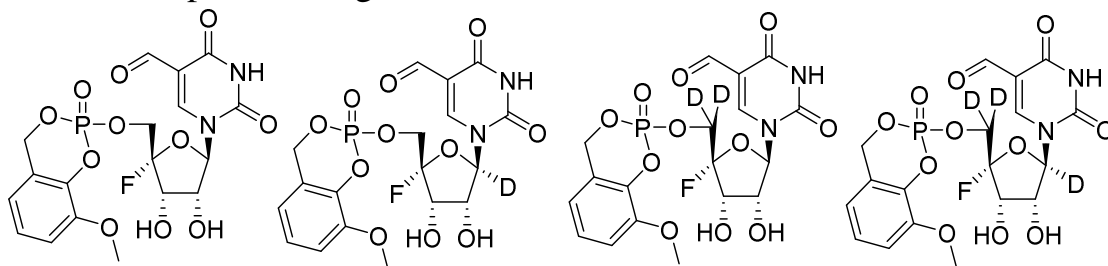
81. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



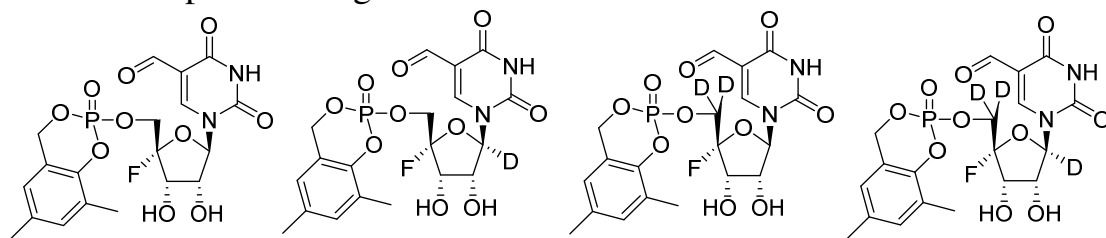
82. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



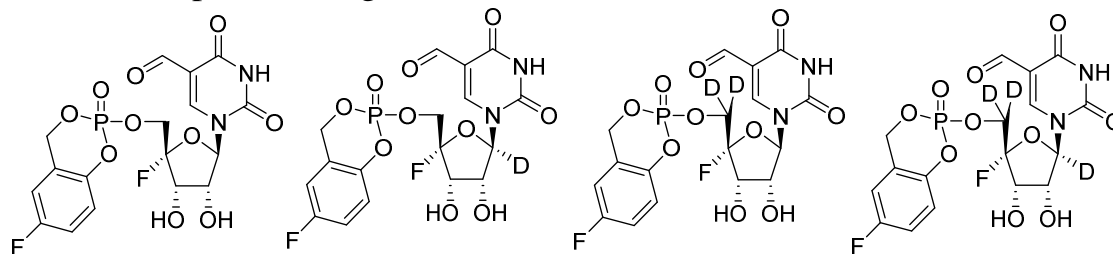
83. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



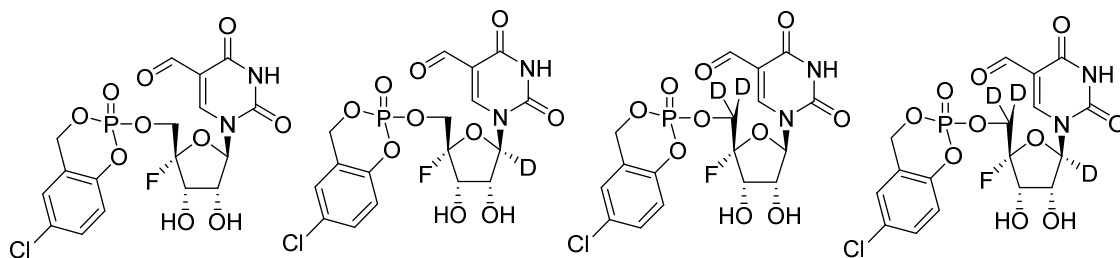
84. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



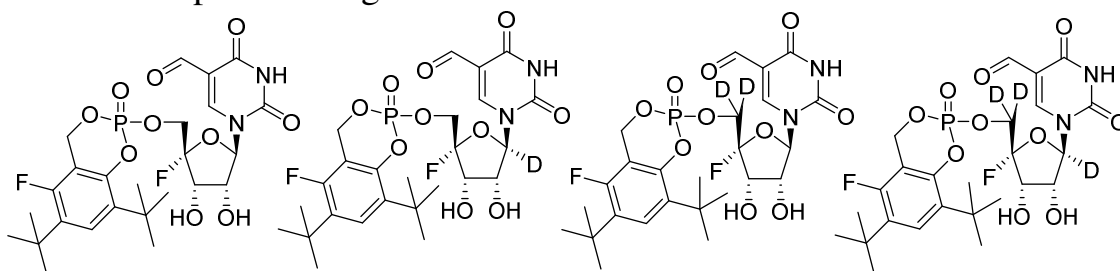
85. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



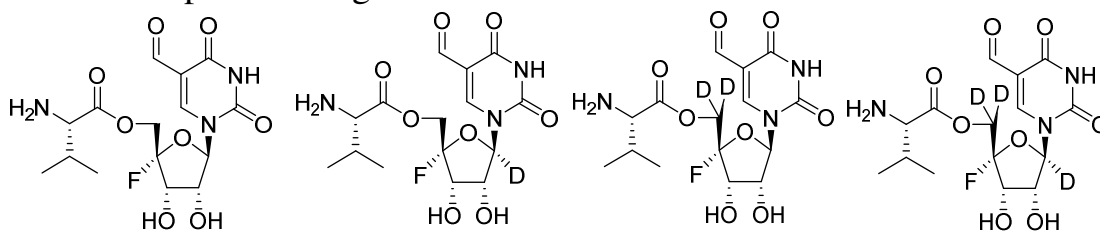
86. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



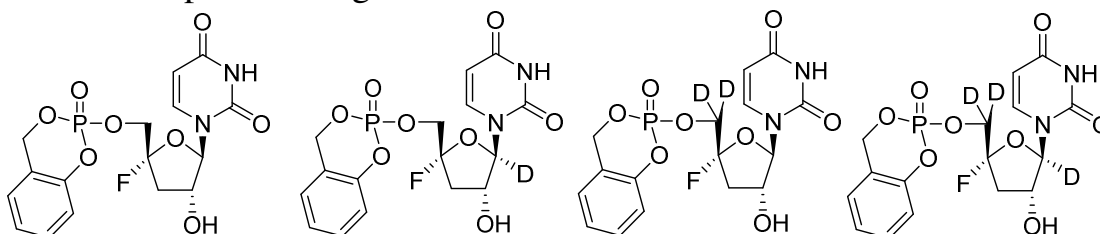
87. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



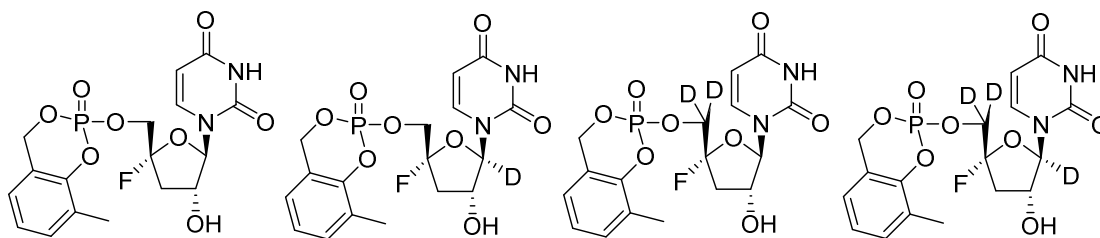
88. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



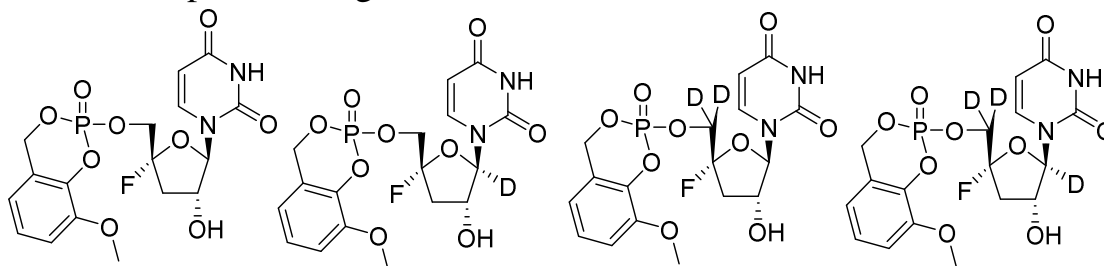
89. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



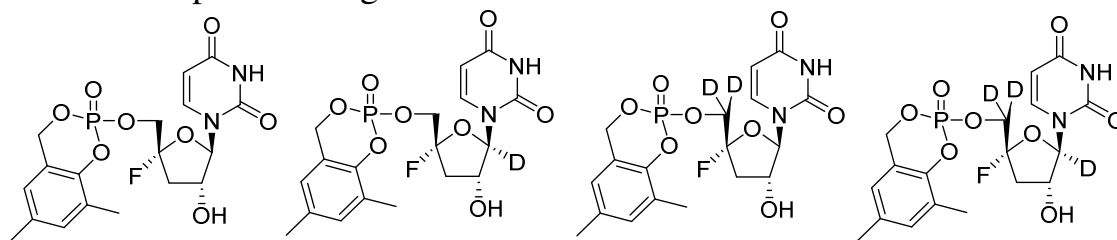
90. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



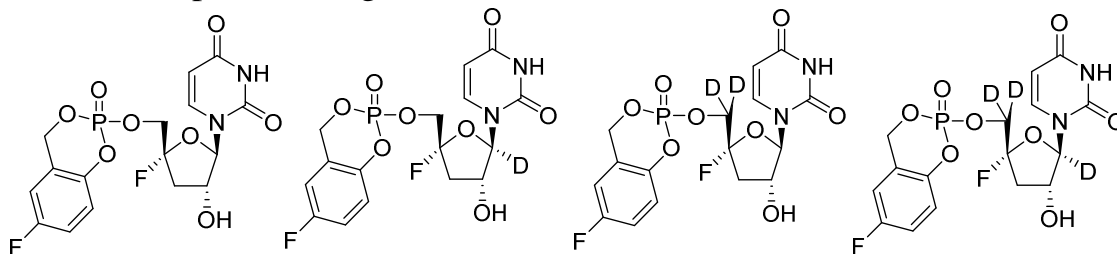
91. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



92. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

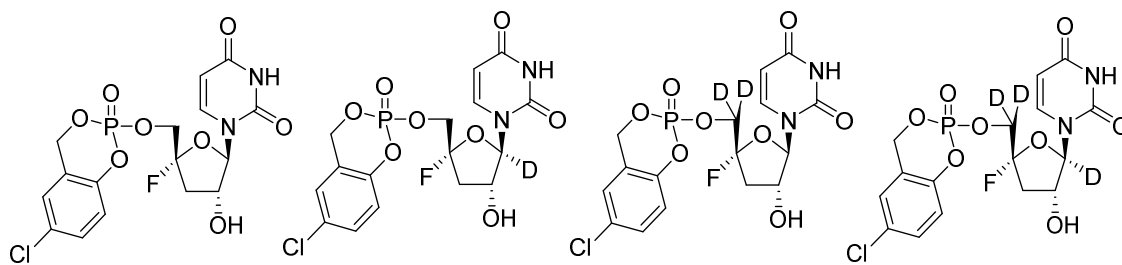


93. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

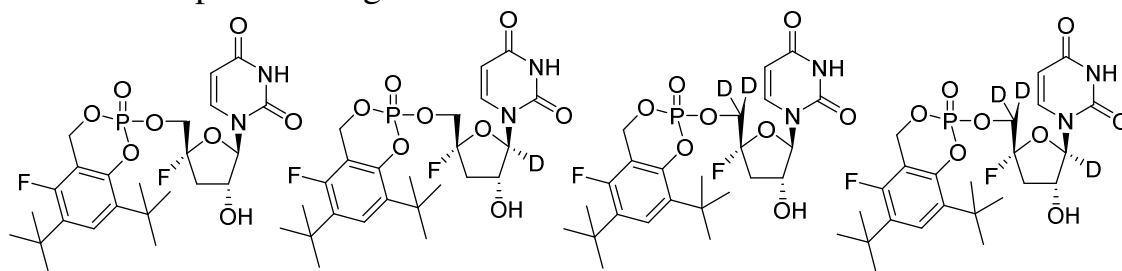


94. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

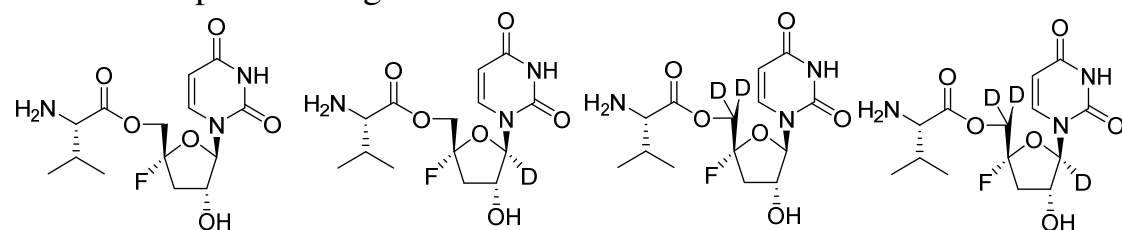




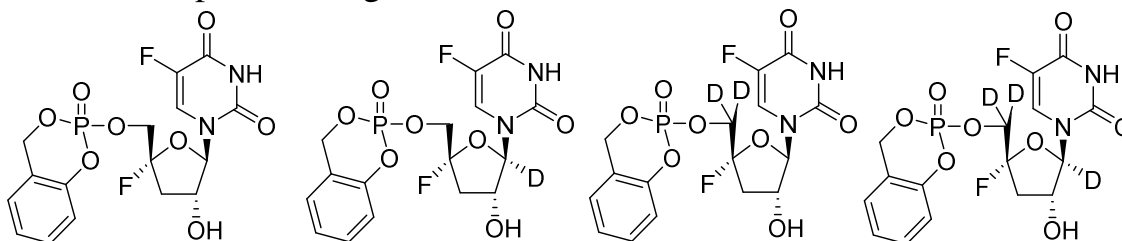
95. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



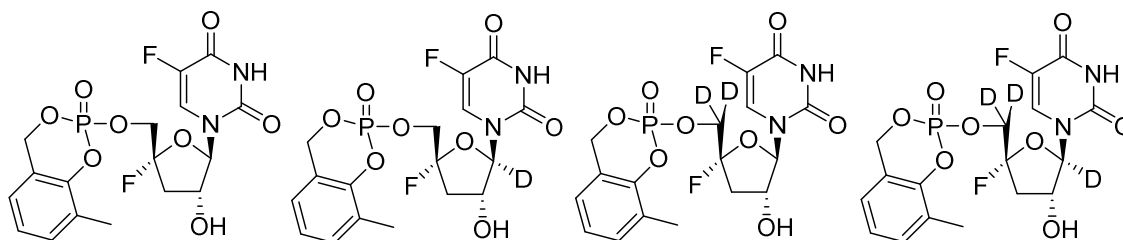
96. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



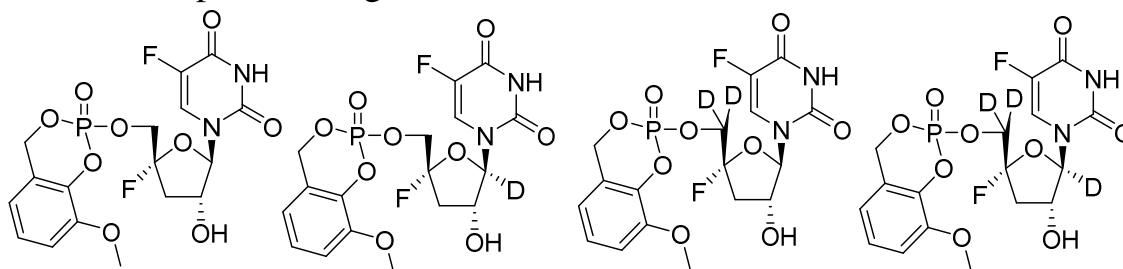
97. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



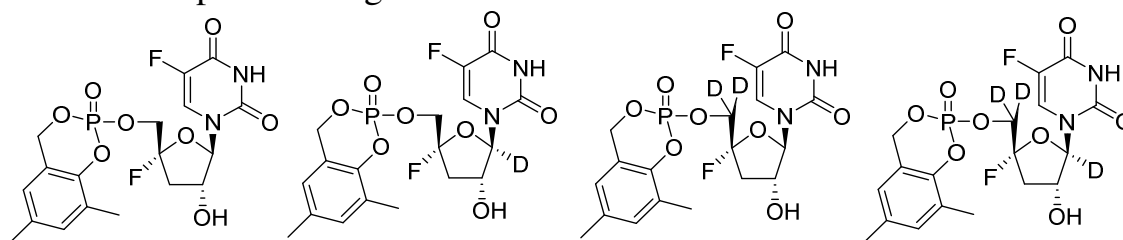
98. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



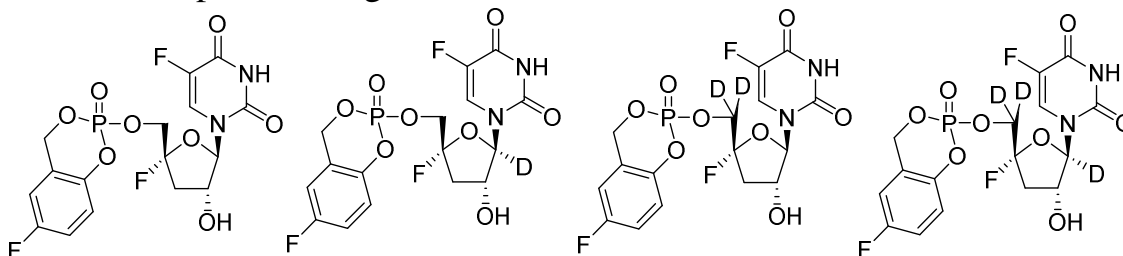
99. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



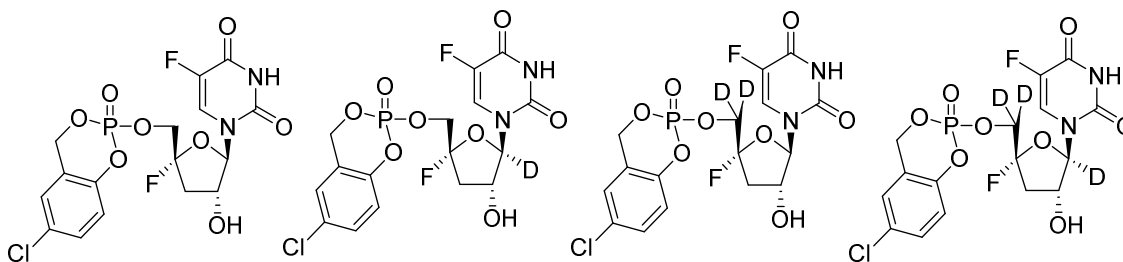
100. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



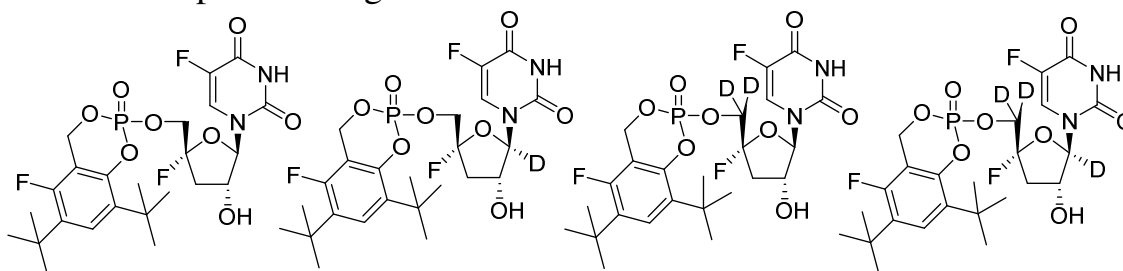
101. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



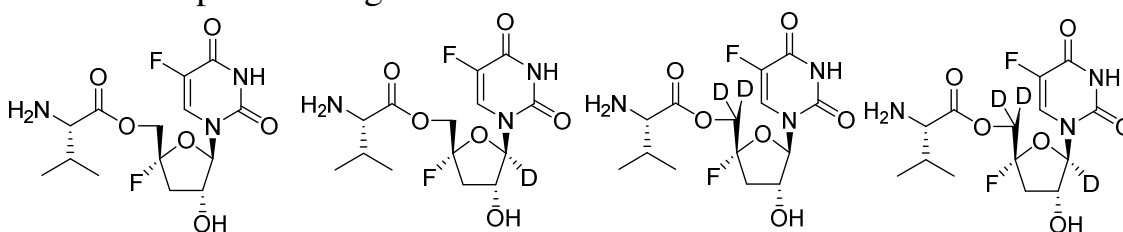
102. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



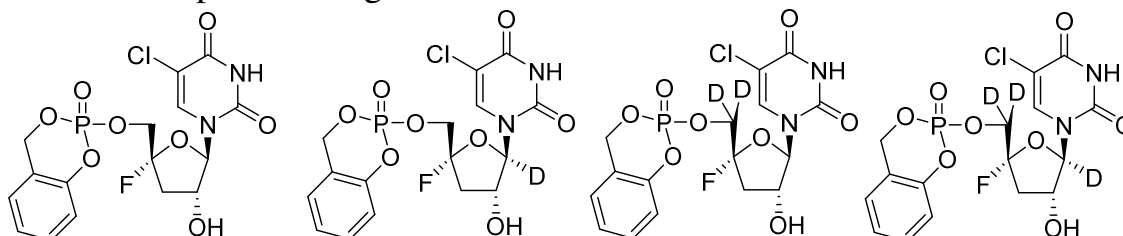
103. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



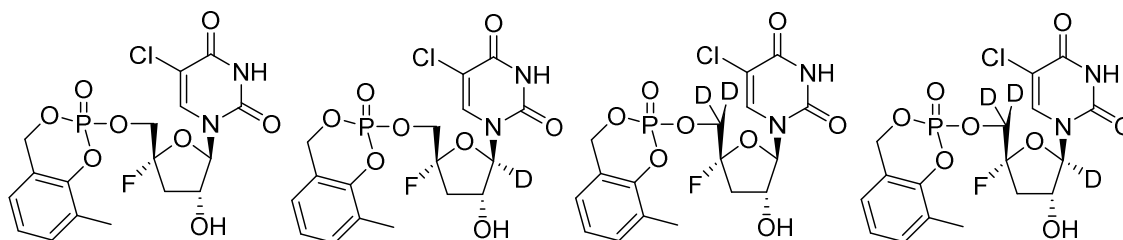
104. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



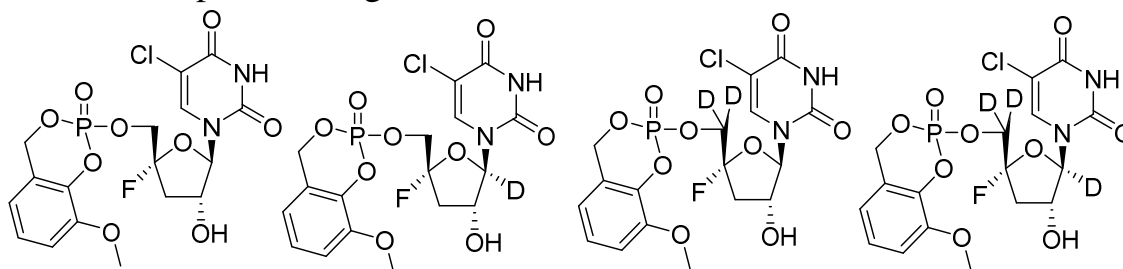
105. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



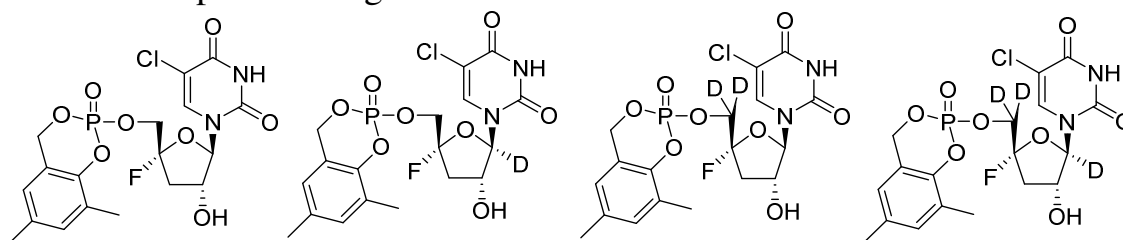
106. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



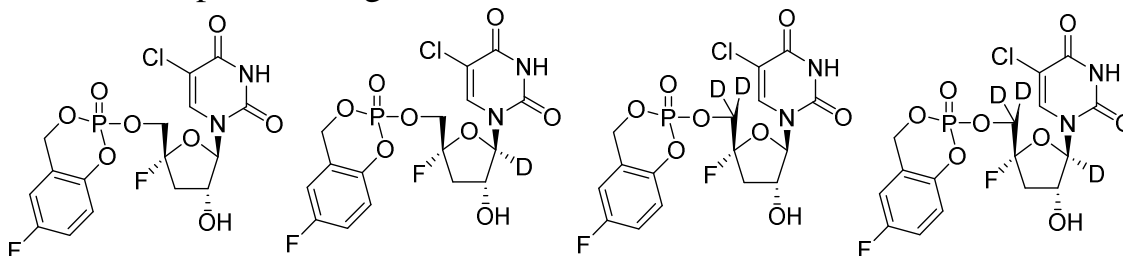
107. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



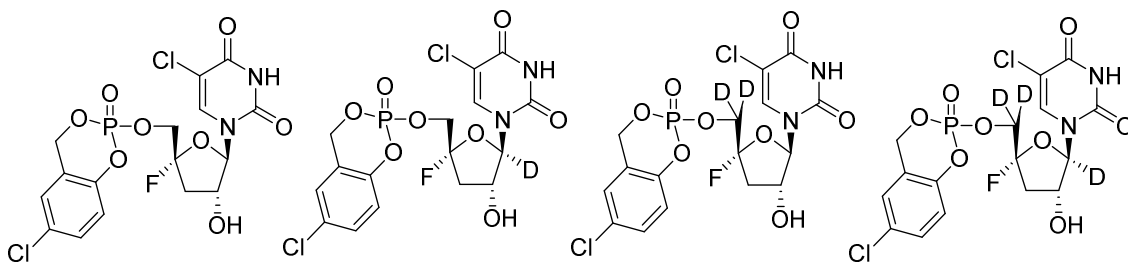
108. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



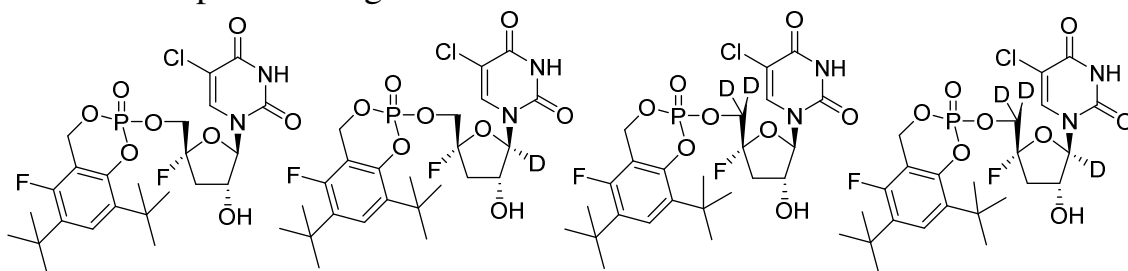
109. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



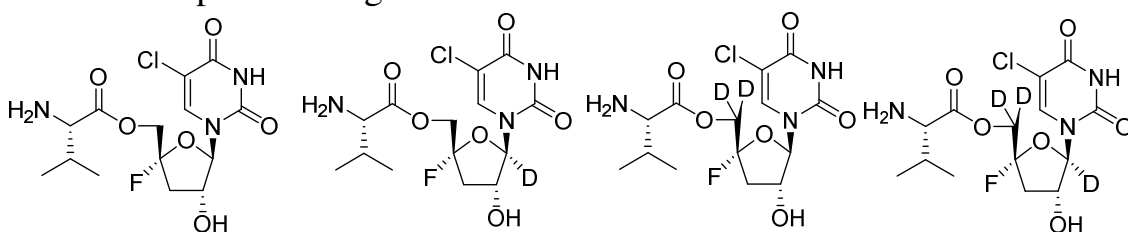
110. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



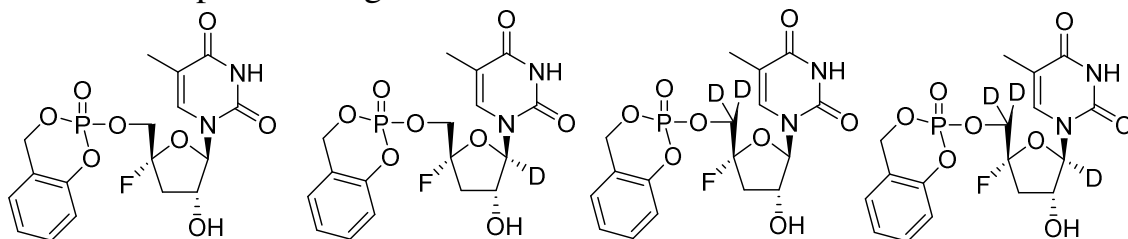
111. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



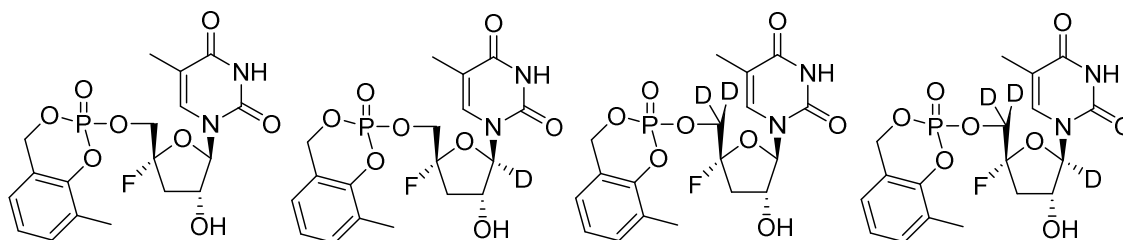
112. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



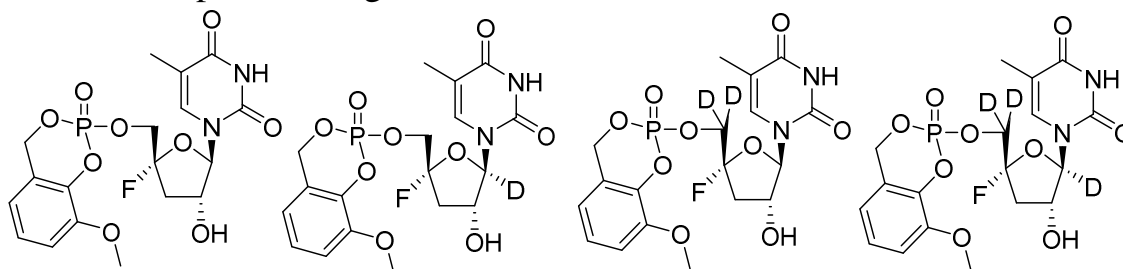
113. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



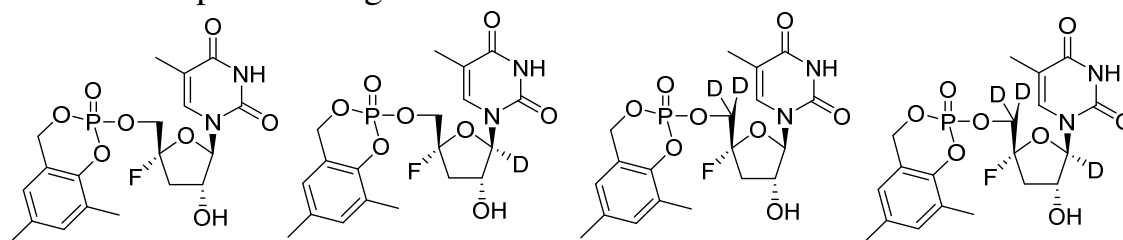
114. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



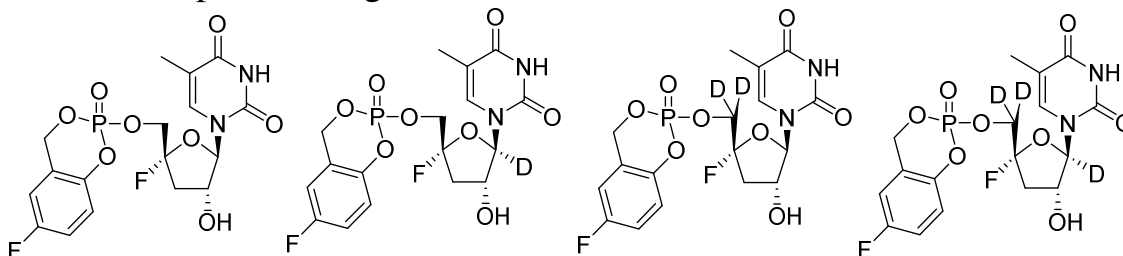
115. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



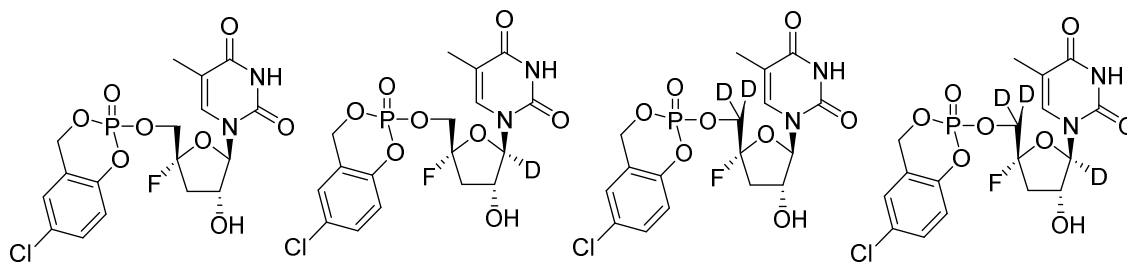
116. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



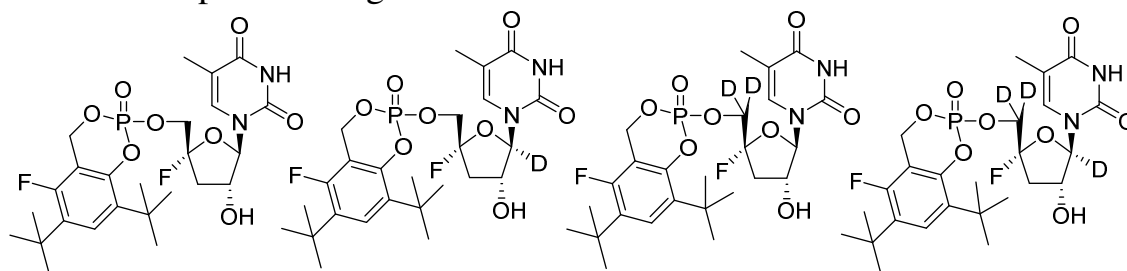
117. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



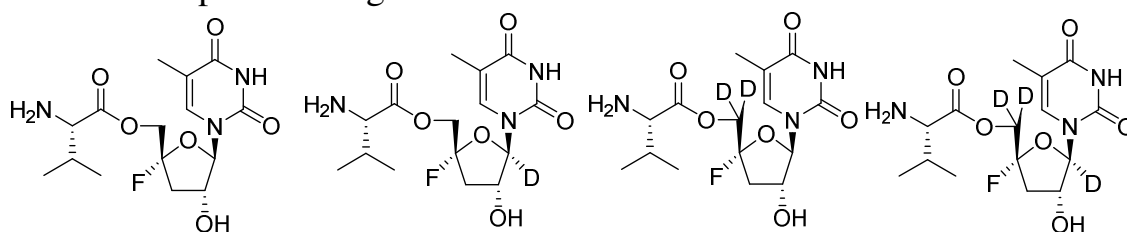
118. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



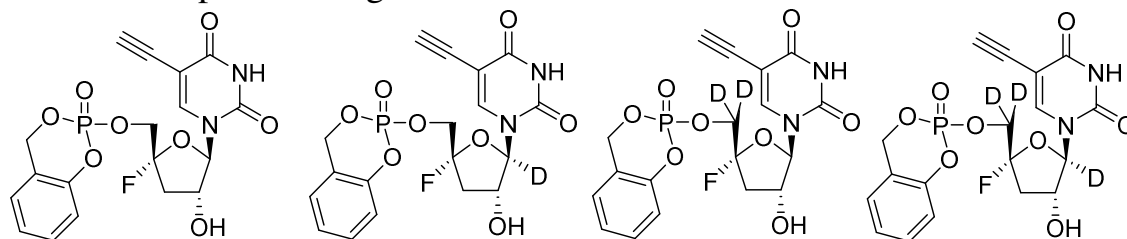
119. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



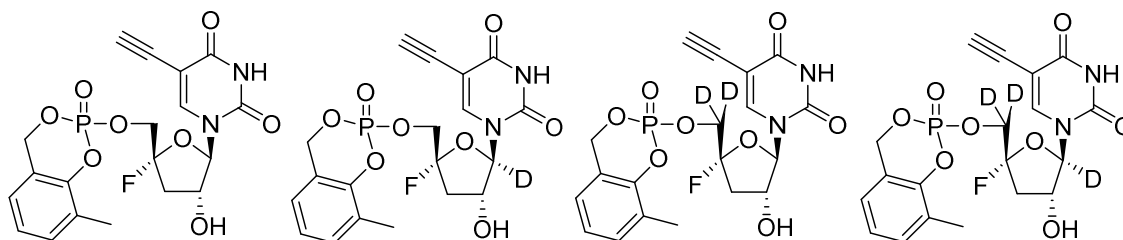
120. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



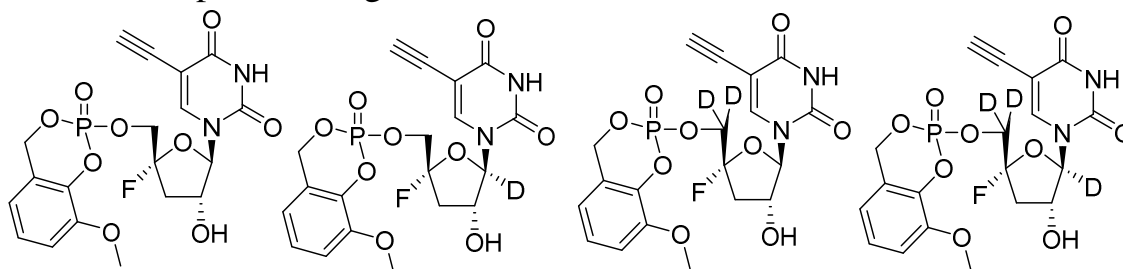
121. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



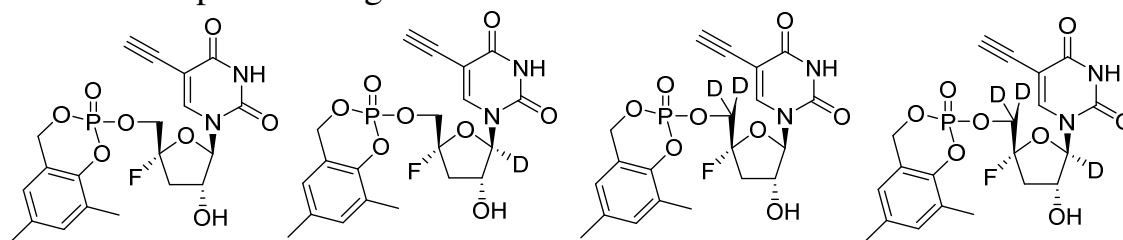
122. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



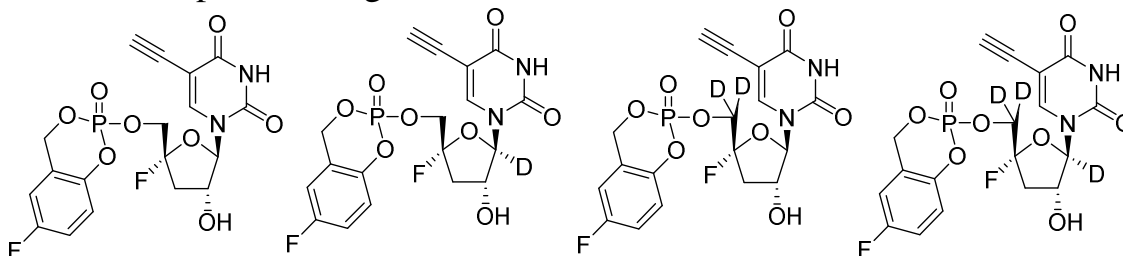
123. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



124. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

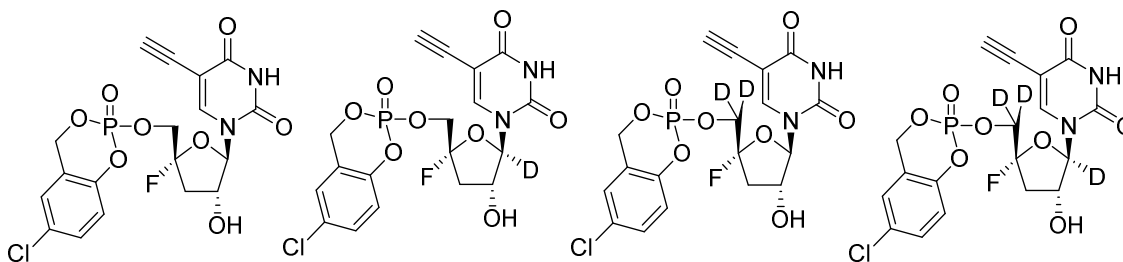


125. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

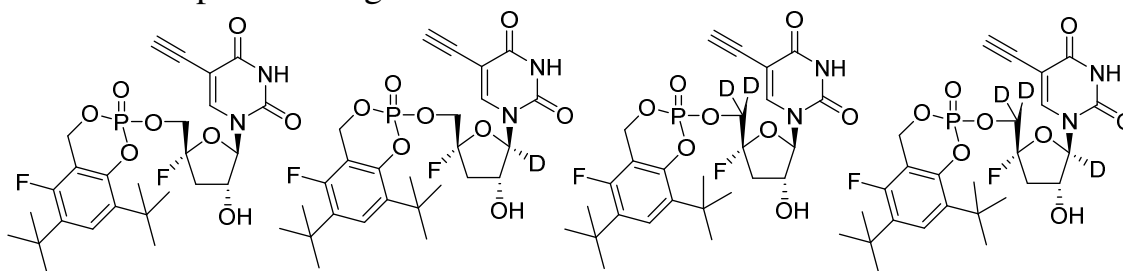


126. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

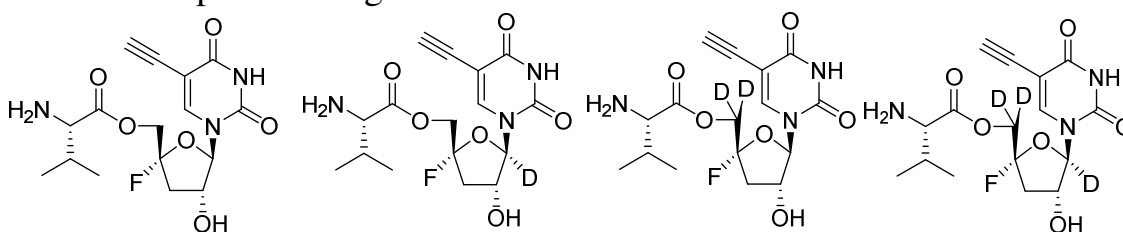




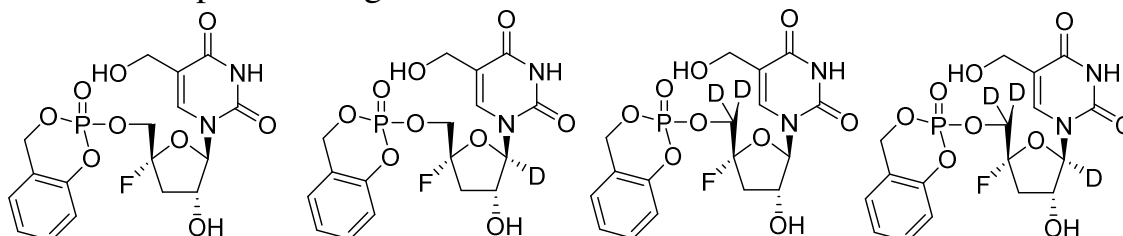
127. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



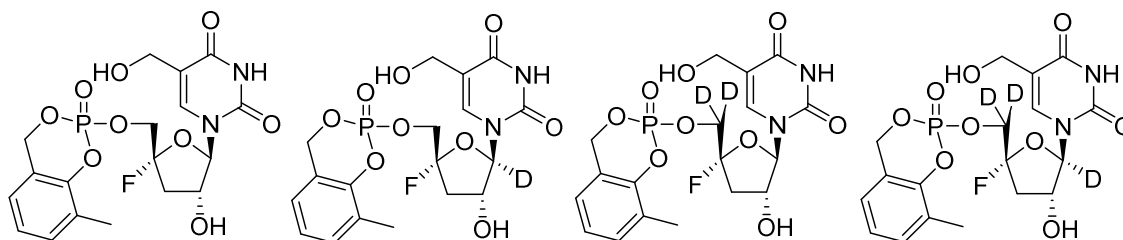
128. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



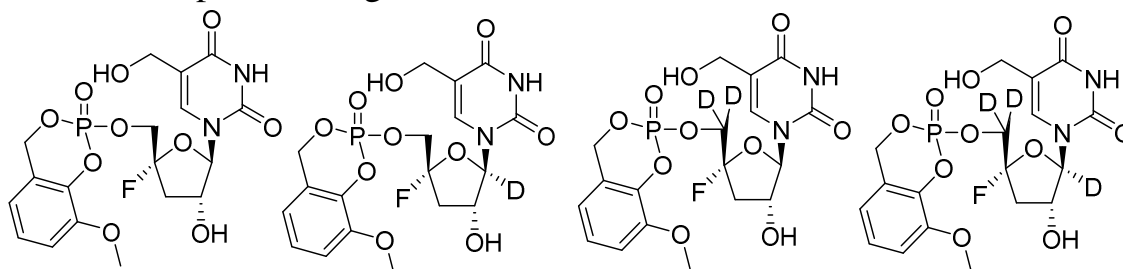
129. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



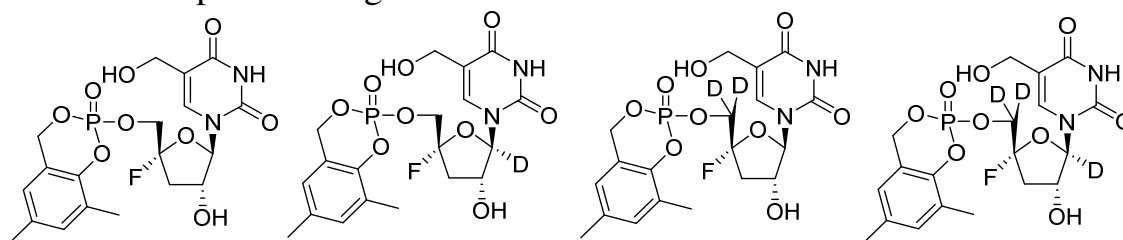
130. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



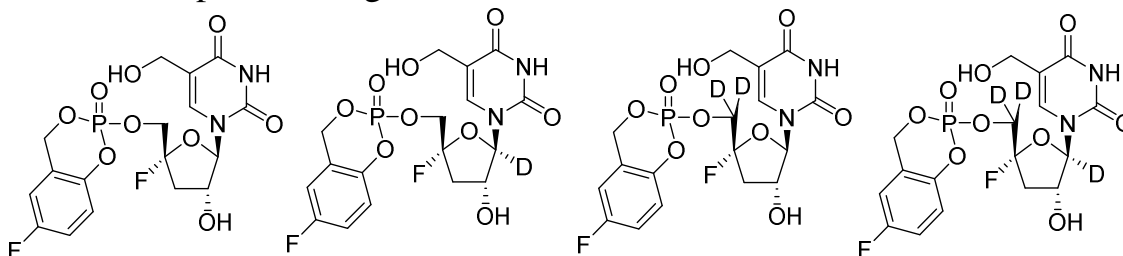
131. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



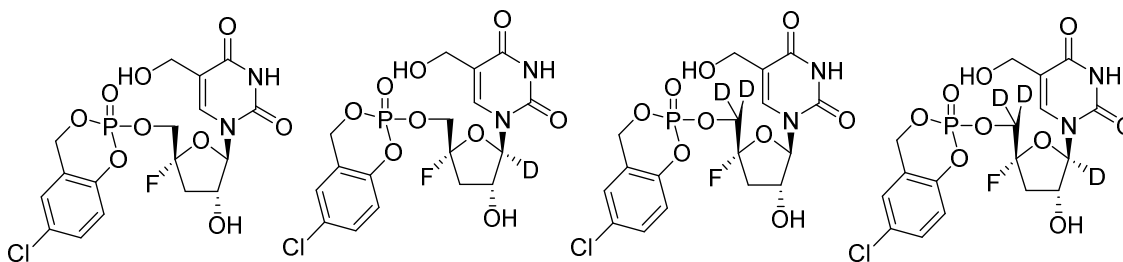
132. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



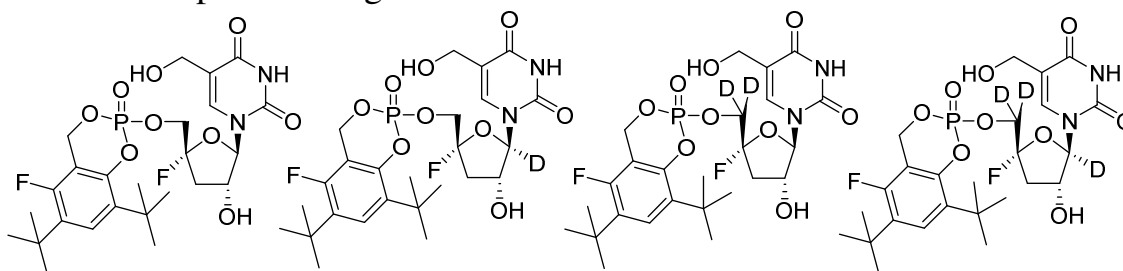
133. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



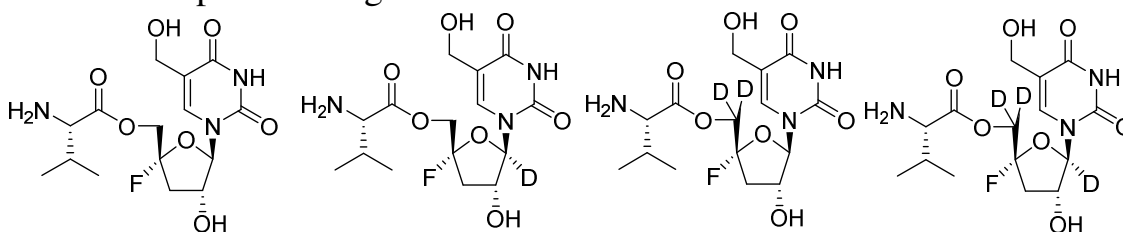
134. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



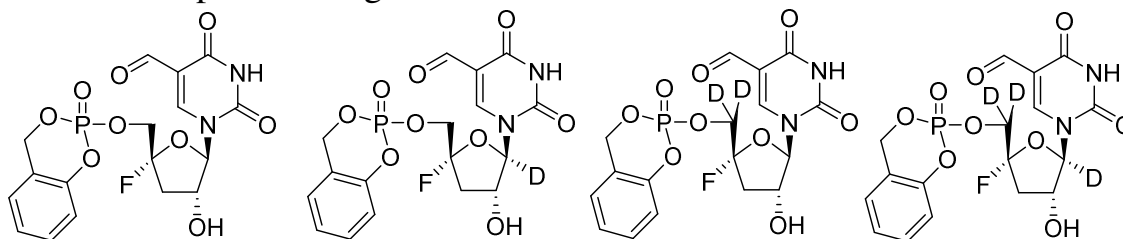
135. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



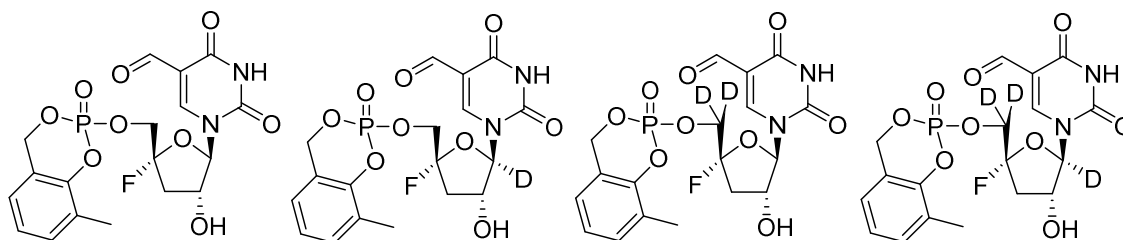
136. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



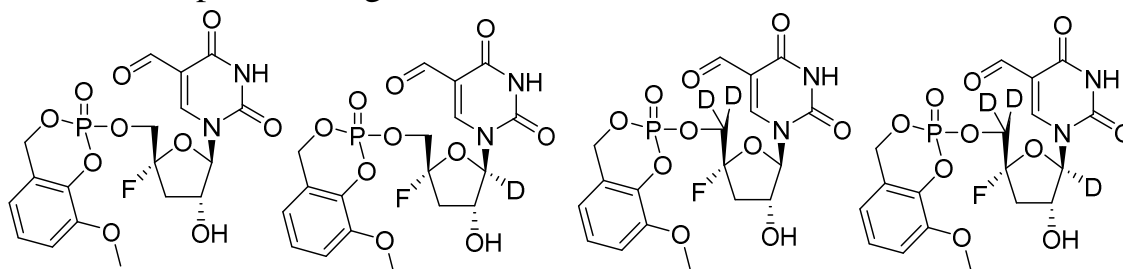
137. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



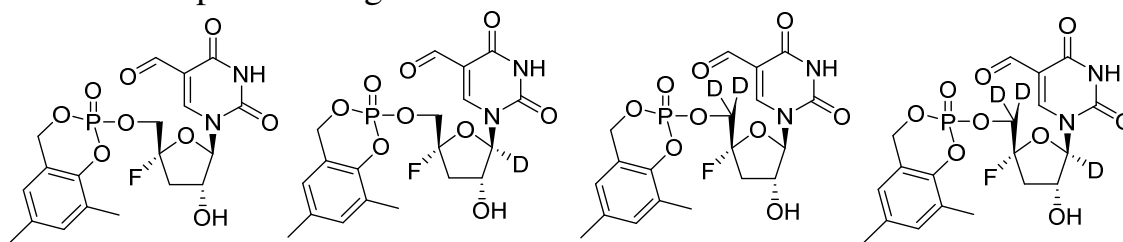
138. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



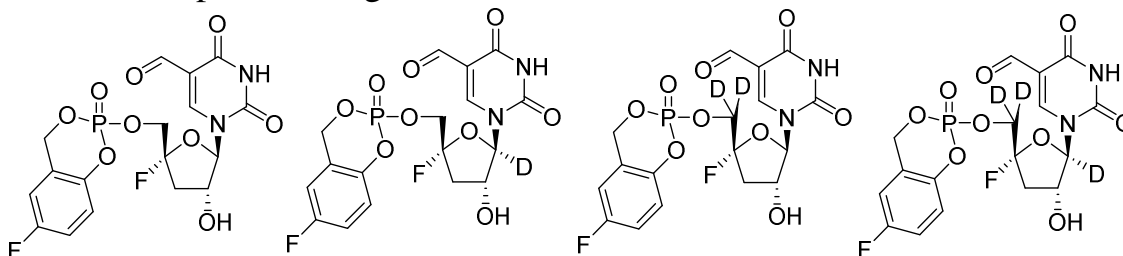
139. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



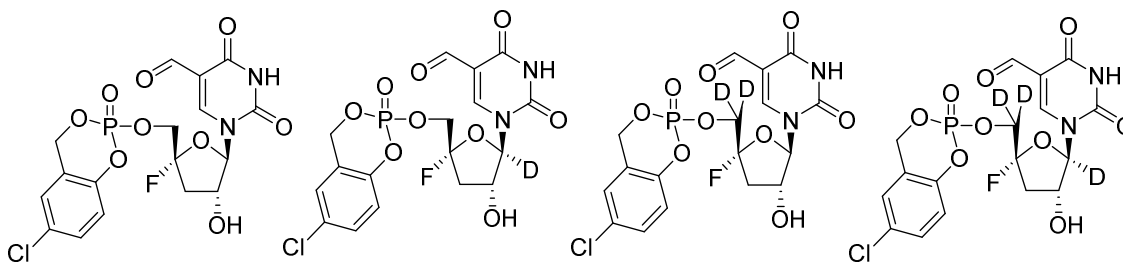
140. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



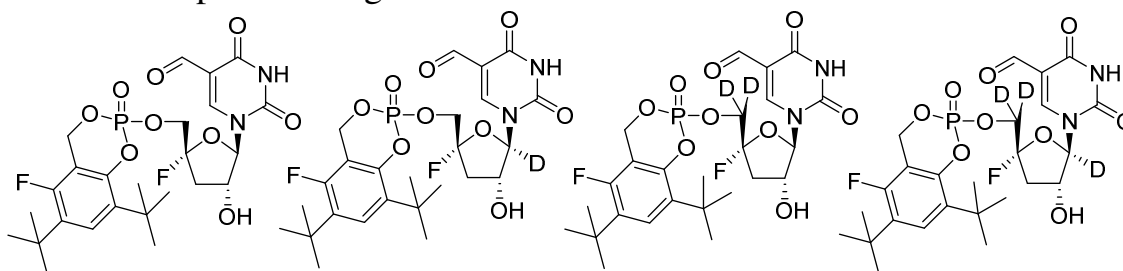
141. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



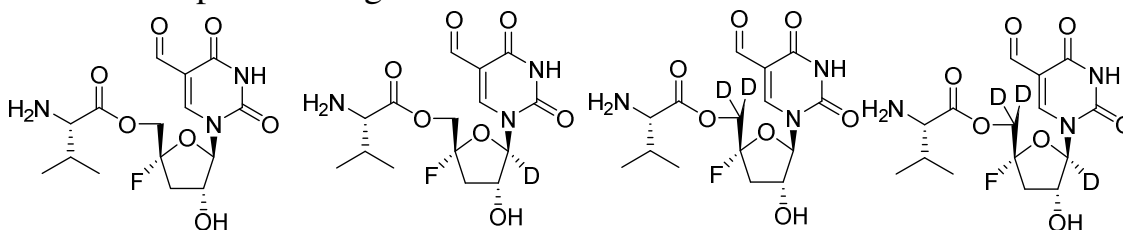
142. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



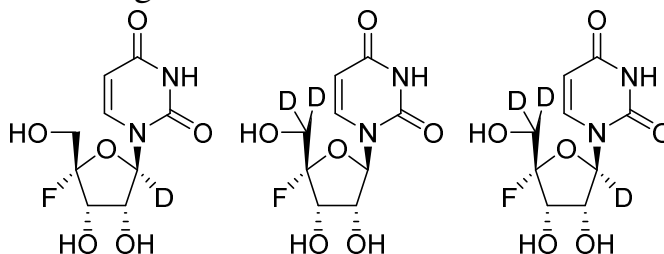
143. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



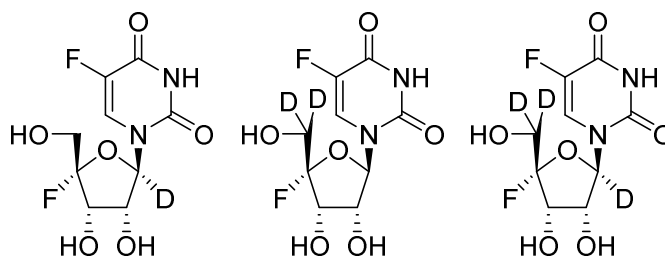
144. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



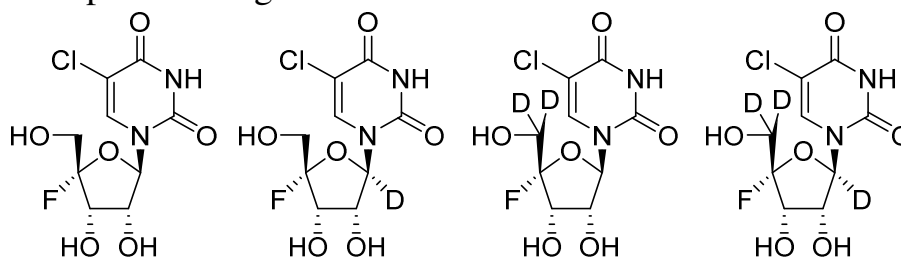
145. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



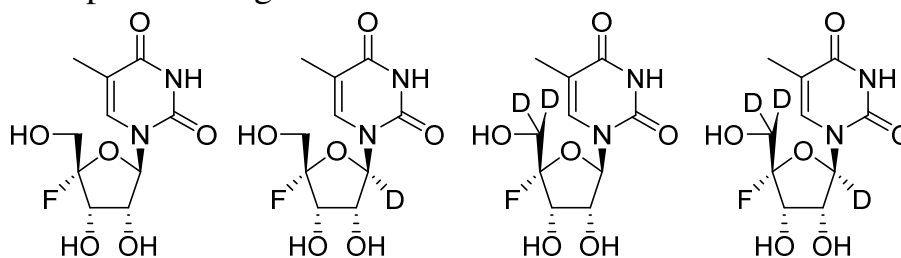
146. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



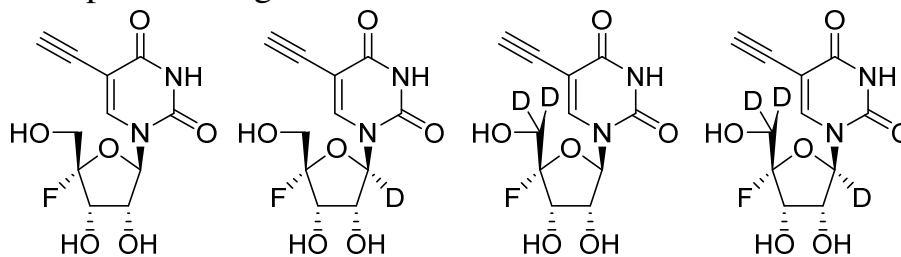
147. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



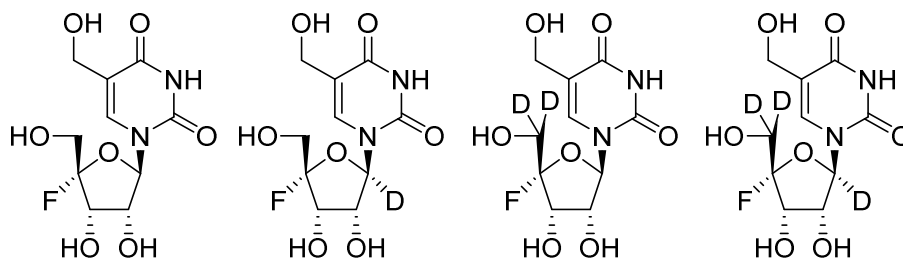
148. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



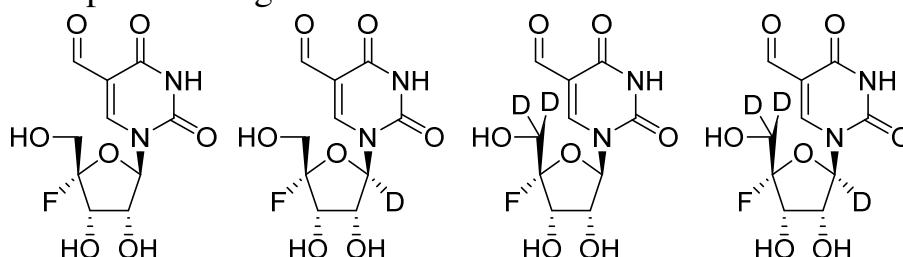
149. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



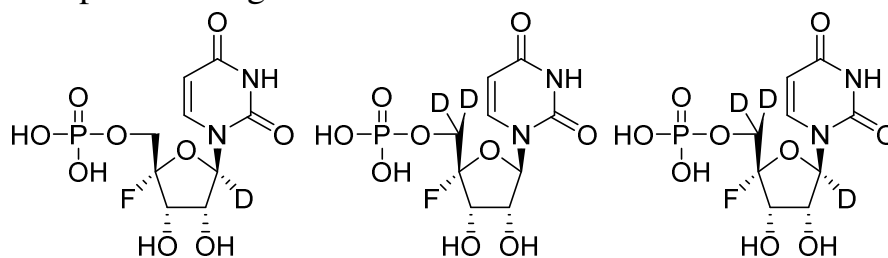
150. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



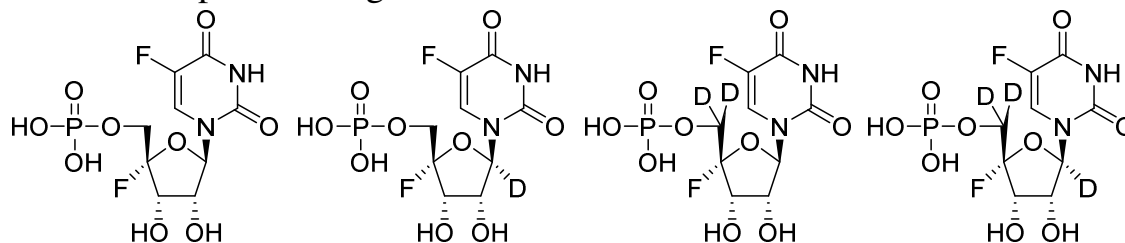
151. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



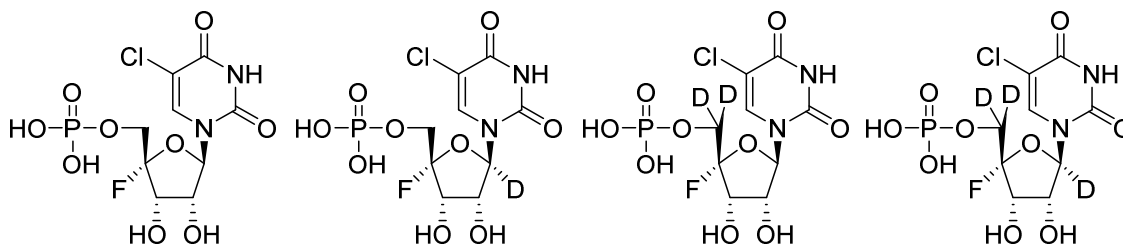
152. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



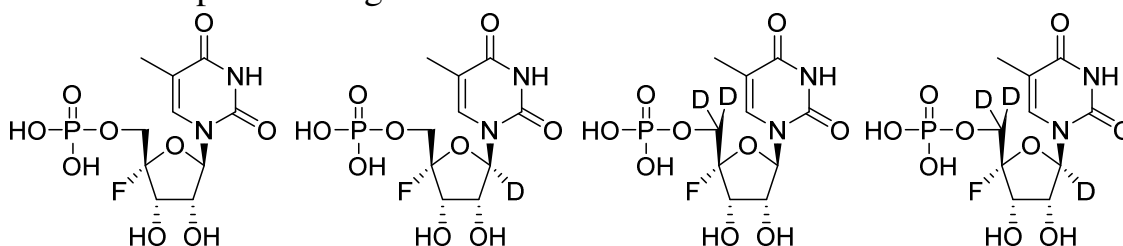
153. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



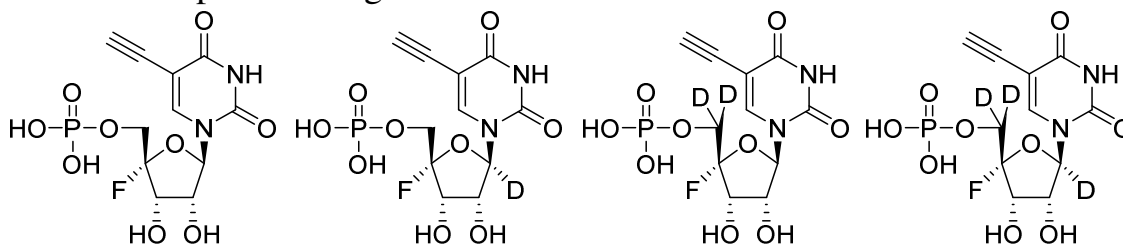
154. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



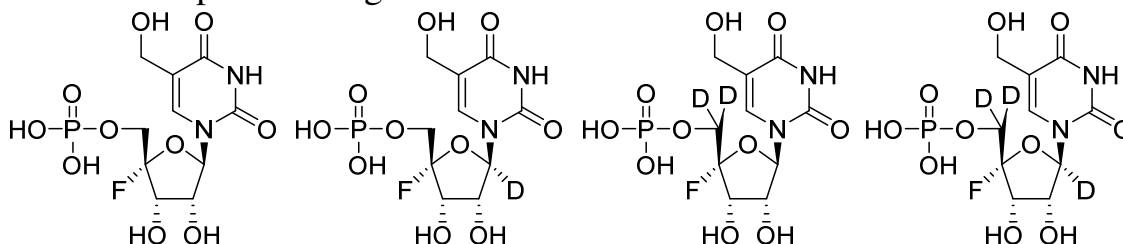
155. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



156. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

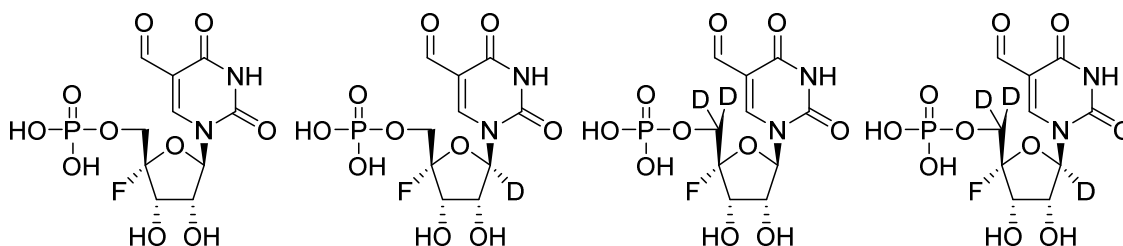


157. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

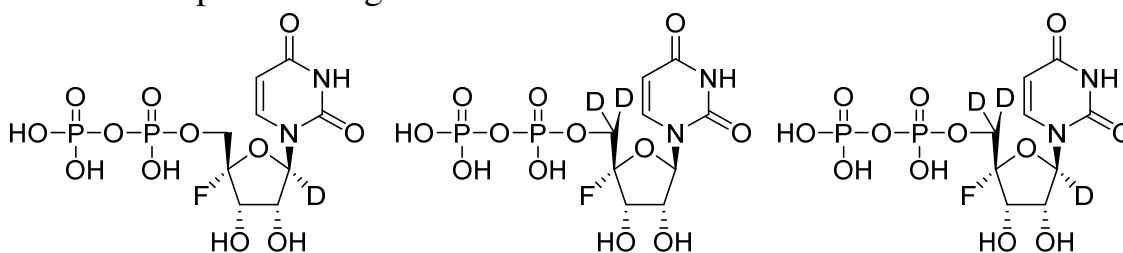


158. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

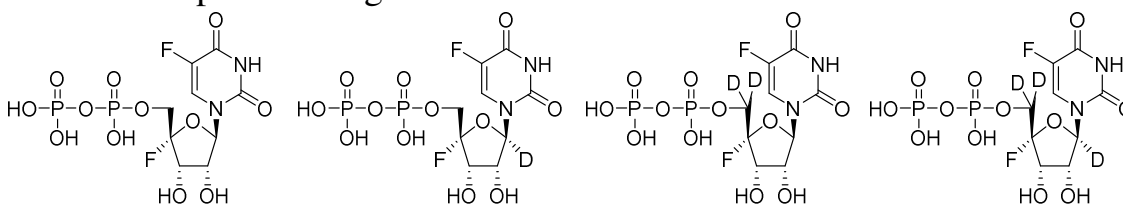




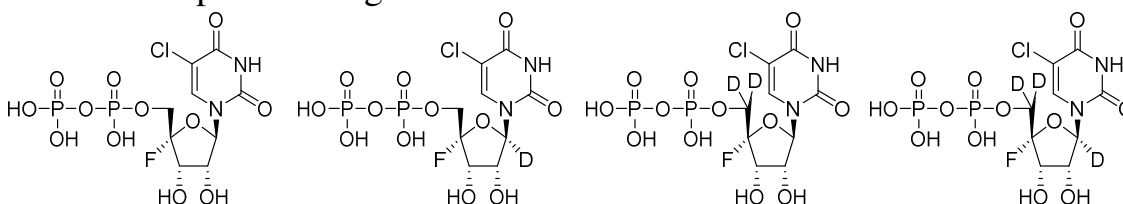
159. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



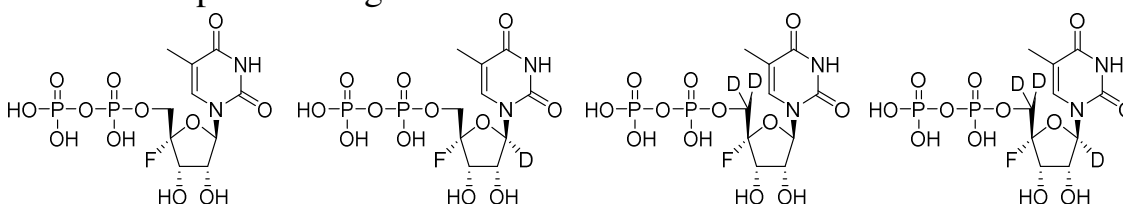
160. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



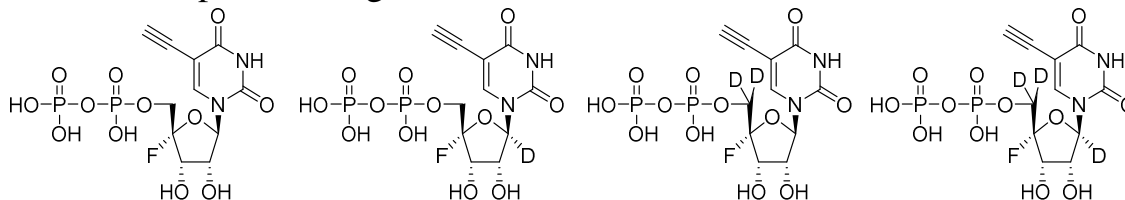
161. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



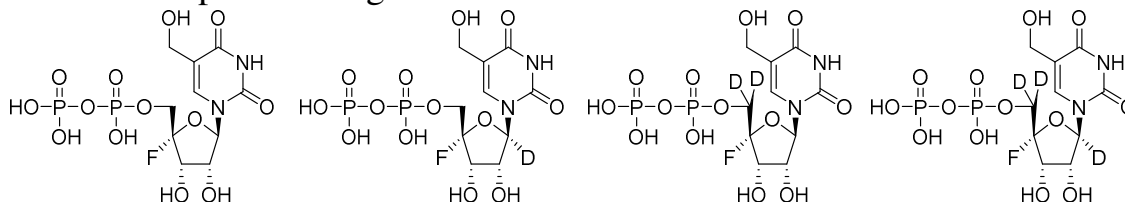
162. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



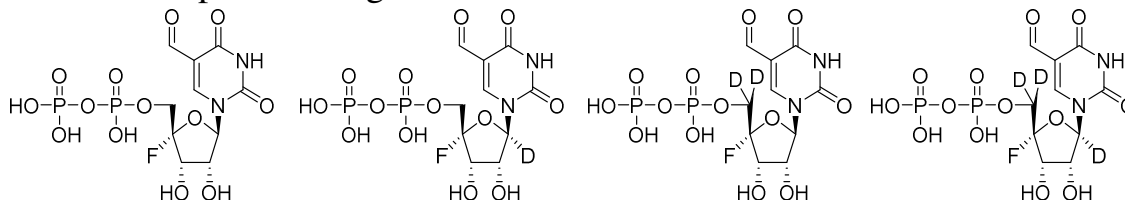
163. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



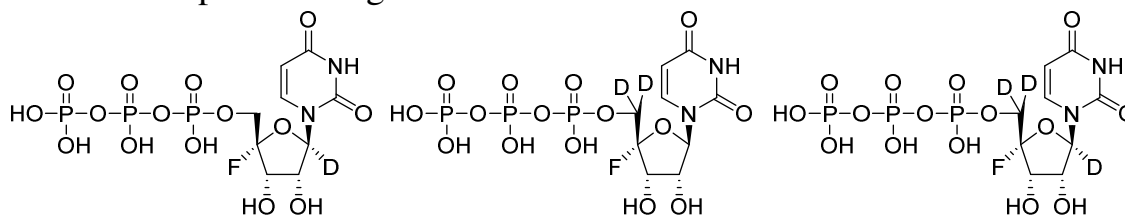
164. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



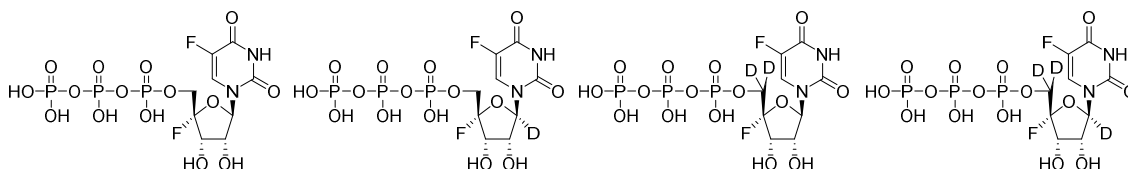
165. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



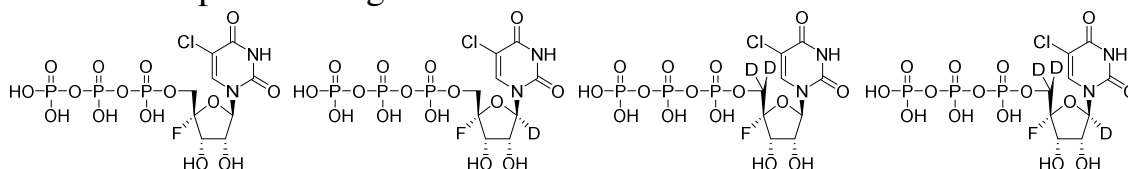
166. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



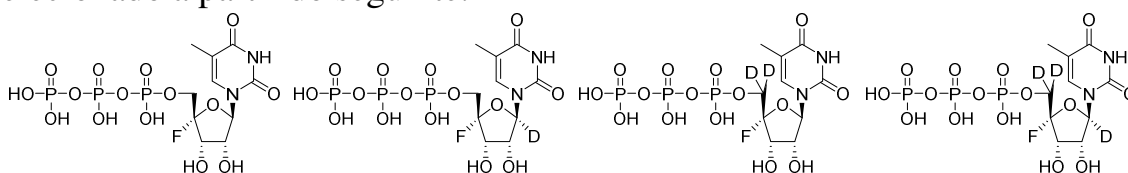
167. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



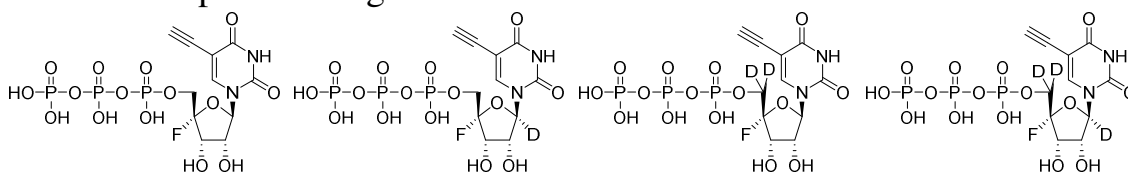
168. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



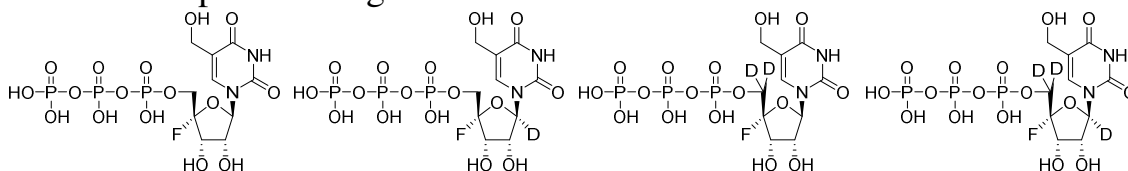
169. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



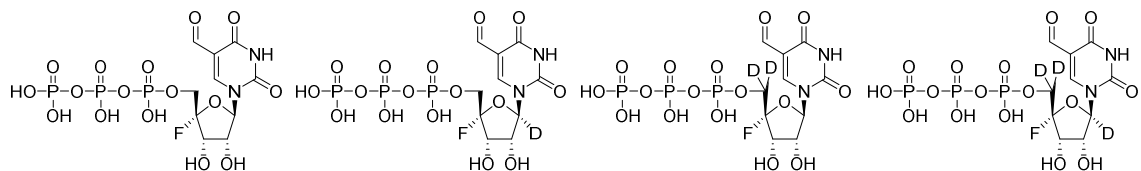
170. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



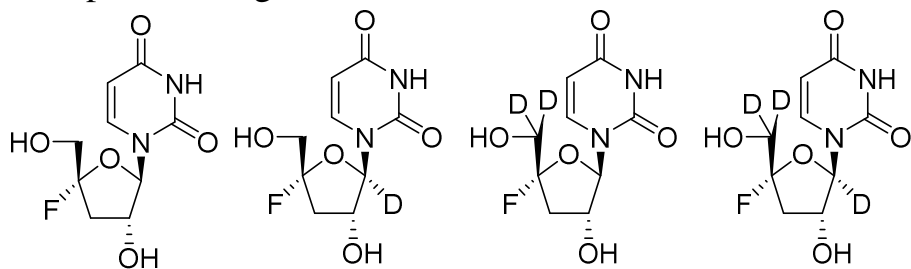
171. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



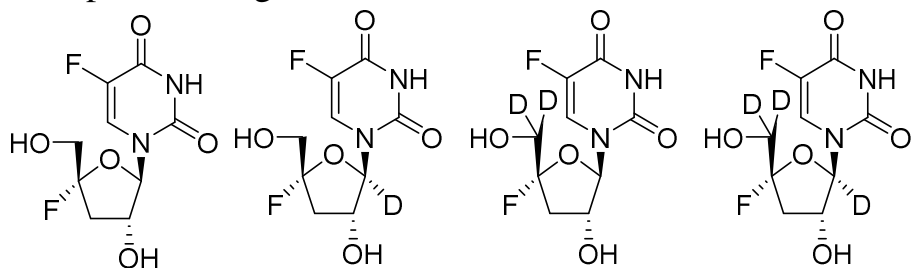
172. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



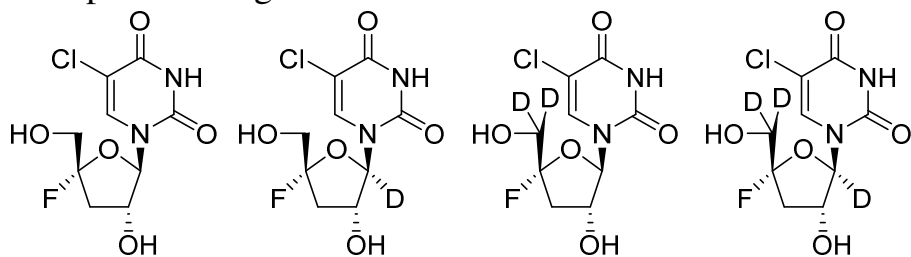
173. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



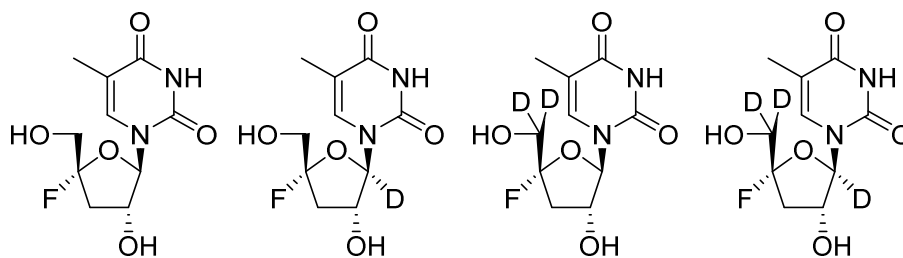
174. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



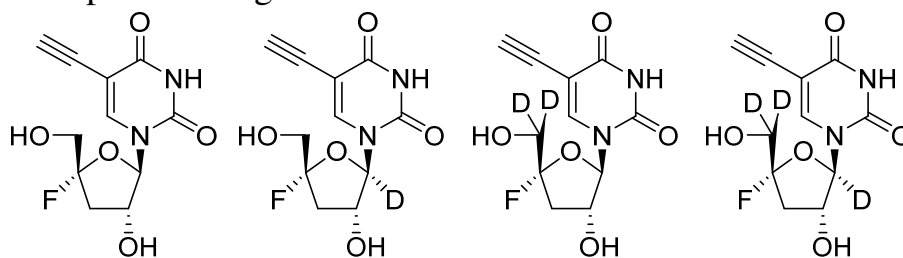
175. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



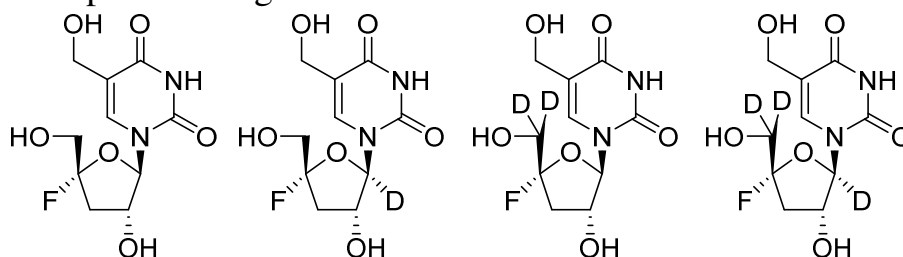
176. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



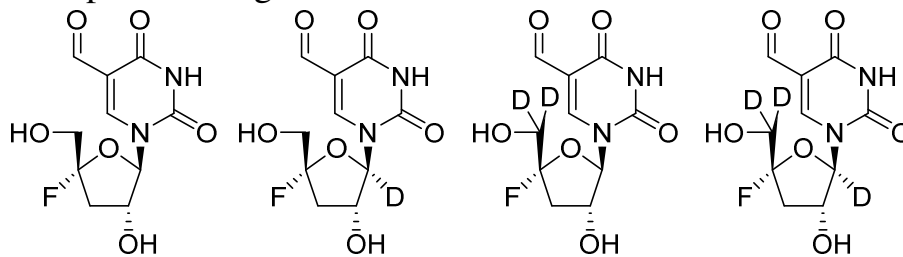
177. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



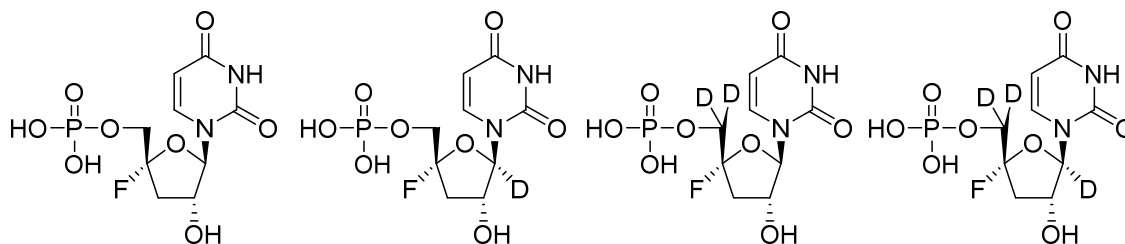
178. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



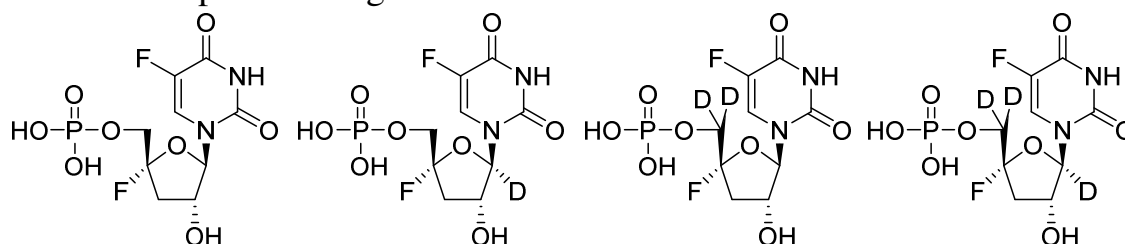
179. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



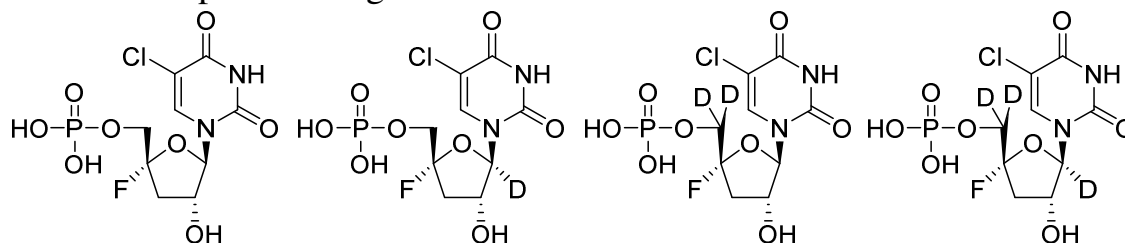
180. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



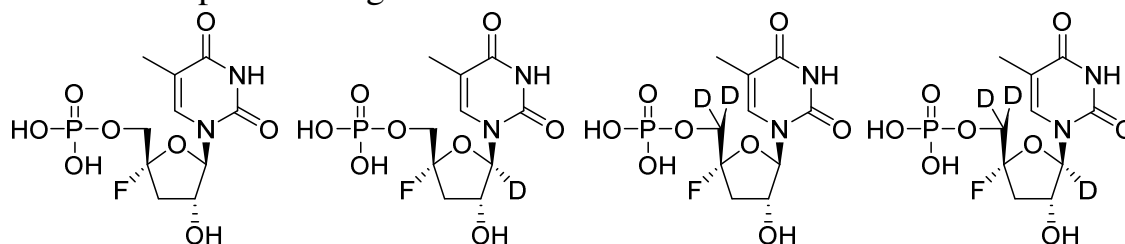
181. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



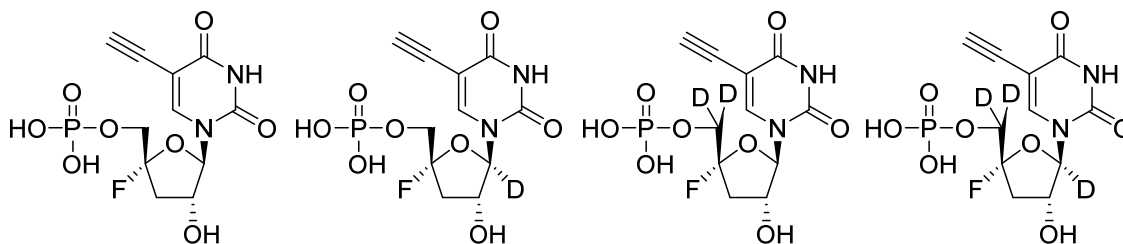
182. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



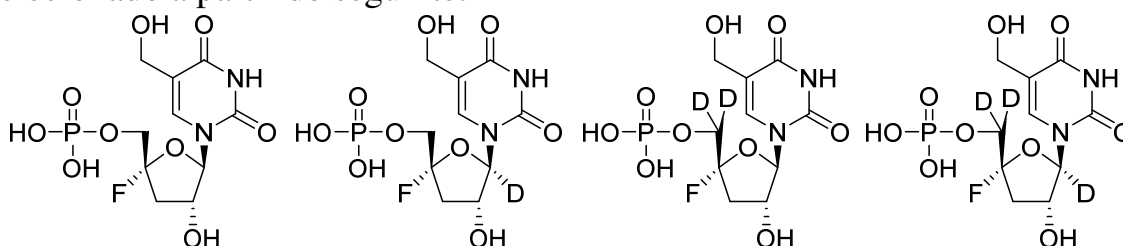
183. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



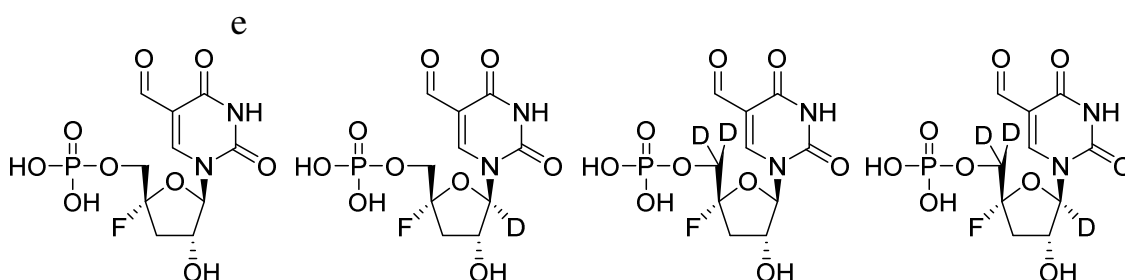
184. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



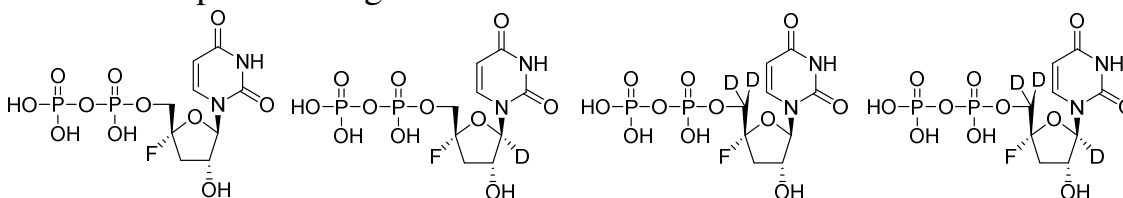
185. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



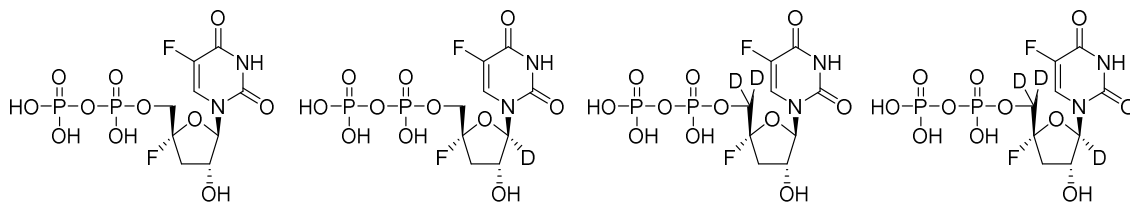
186. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



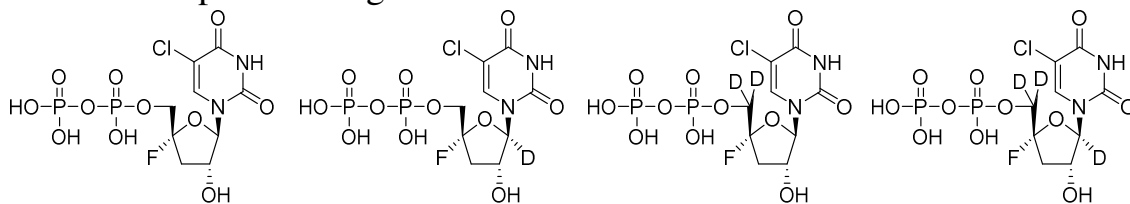
187. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



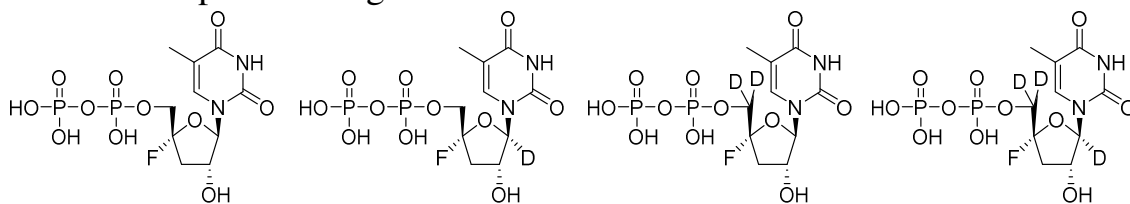
188. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



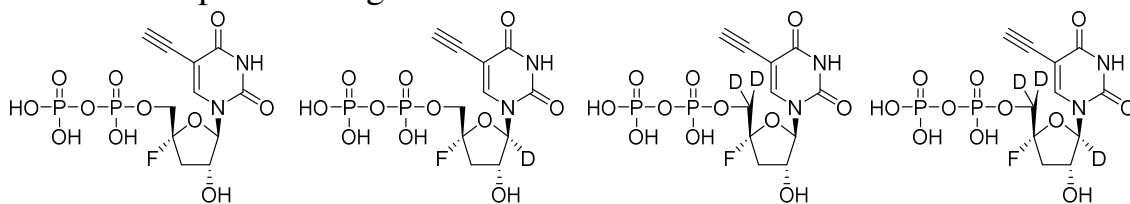
189. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



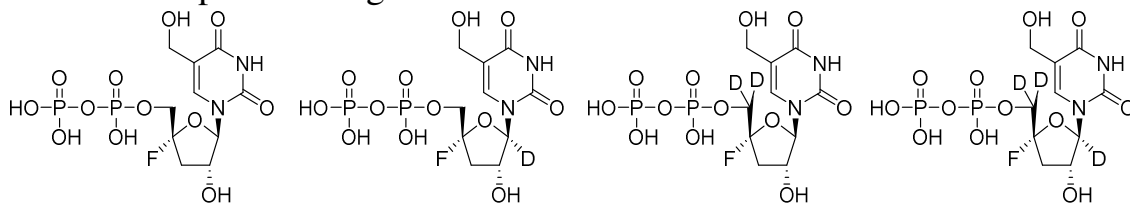
190. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



191. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



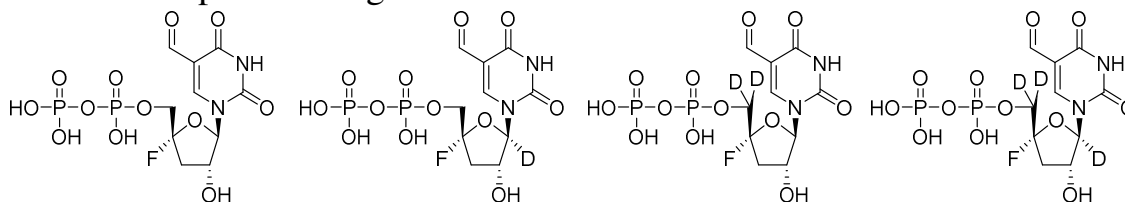
192. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



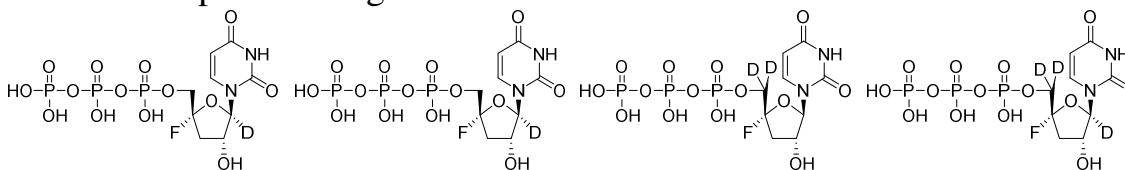
193. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto



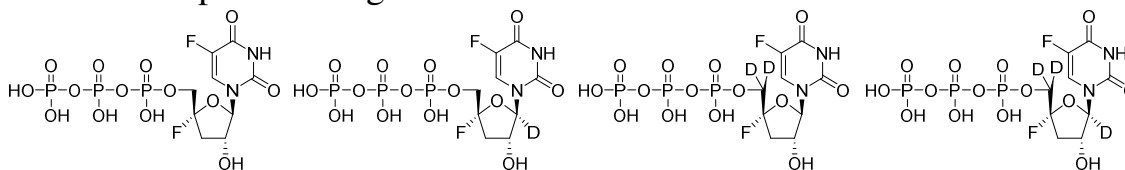
selecionado a partir do seguinte:



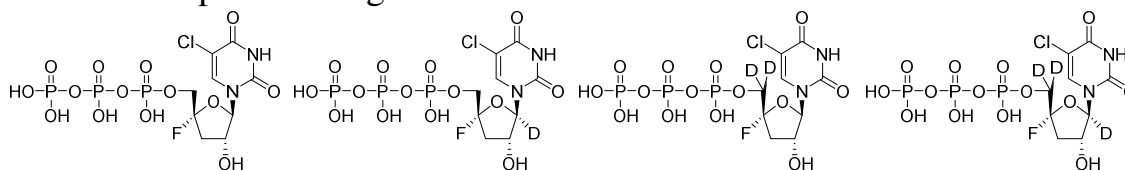
194. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



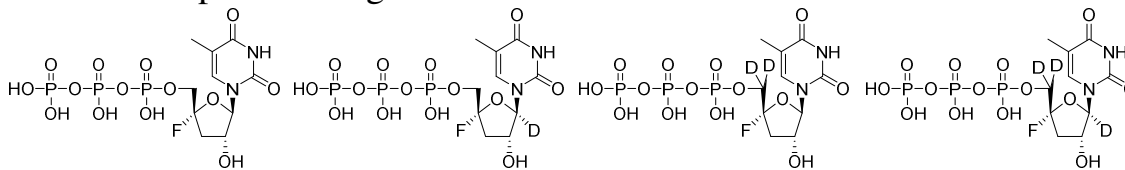
195. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



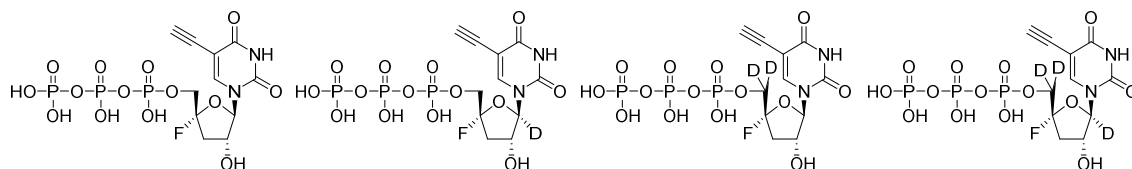
196. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



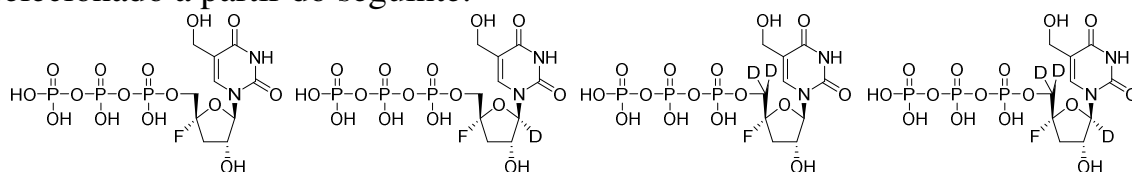
197. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



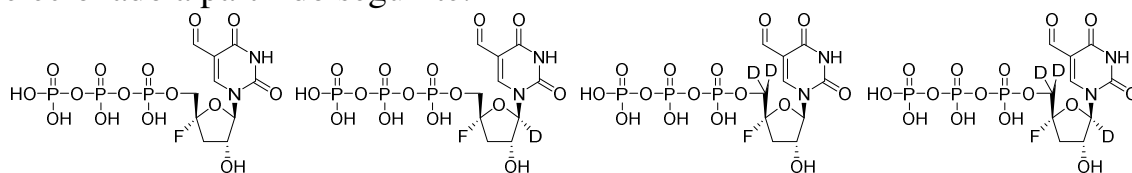
198. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



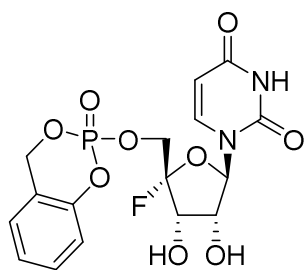
199. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



200. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



201. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto com a seguinte estrutura:



ou sais fisiológicos ou farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

202. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 201, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um propulsor.

203. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 202, caracterizada pelo fato de que o propulsor é ar comprimido, etanol, nitrogênio, dióxido de carbono, óxido nítrico, hidrofluoroalcanos (HFA), 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ou combinações

dos mesmos.

204. Recipiente pressurizado caracterizado pelo fato de que compreende uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 201.

205. Recipiente de acordo com a reivindicação 204, caracterizado pelo fato de que é um aspersionador de bomba manual, inalador, inalador dosado por medidor, inalador de pó seco, nebulizador, nebulizador de malha vibratória, nebulizador por jato ou nebulizador de onda ultrassônica.

206. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 201, caracterizado pelo fato de que é para a manufatura de um medicamento para tratar ou prevenir uma infecção viral em um indivíduo que necessita do mesmo.

207. Uso de acordo com a reivindicação 206, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Togaviridae.

208. Uso de acordo com a reivindicação 207, caracterizado pelo fato de que o vírus é selecionado a partir de vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus da Chicungunha e vírus Ross River.

209. Uso de acordo com a reivindicação 206, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Coronaviridae.

210. Uso de acordo com a reivindicação 209, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é um coronavírus humano, coronavírus SARS e coronavírus MERS.

211. Uso de acordo com a reivindicação 206, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é um vírus Orthomyxoviridae.

212. Uso de acordo com a reivindicação 211, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus influenza A e vírus influenza B.

213. Uso de acordo com a reivindicação 206, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Pneumoviridae.

214. Uso de acordo com a reivindicação 213, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é RSV.

215. Uso de acordo com a reivindicação 206, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Arenaviridae.

216. Uso de acordo com a reivindicação 215, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus Tacaribe, vírus Pichinde, vírus Junin, vírus da febre Lassa e vírus da Cariomeningite linfocitária.

217. Uso de acordo com a reivindicação 206, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Bunyaviridae.

218. Uso de acordo com a reivindicação 217, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus da febre Rift Valley, vírus Punta Toro, vírus LaCrosse, vírus Maporal, vírus Heartland e vírus da Síndrome de Trombocitopenia de Febre Severa.

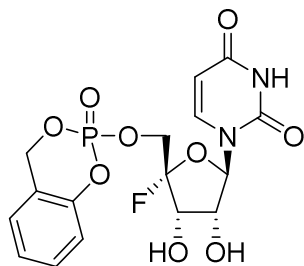
219. Uso de acordo com a reivindicação 206, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Flaviviridae.

220. Uso de acordo com a reivindicação 219, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus Zika, vírus da Dengue 1, vírus da Dengue 2, vírus da Dengue 3, vírus da Dengue 4, vírus do Nilo Ocidental, vírus da febre amarela, vírus da encefalite japonesa, vírus Powassen, vírus Usutu e vírus da encefalite transmitida por carrapatos.

221. Uso de acordo com a reivindicação 206, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Picornaviridae.

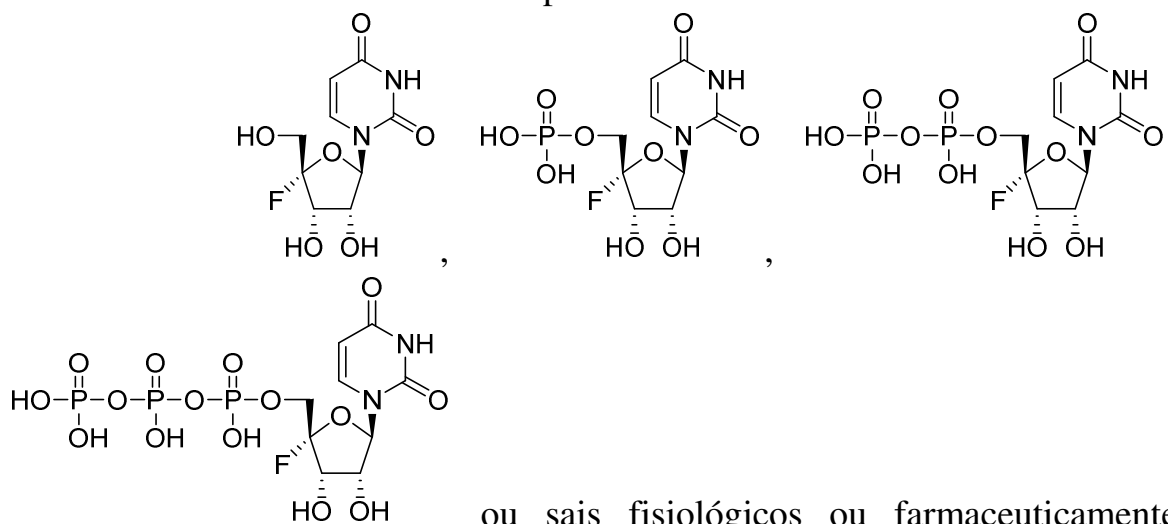
222. Uso de acordo com a reivindicação 221, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é poliovírus, vírus de Coxsackie, enterovírus.

223. Uso de uma quantidade eficaz de um composto com a estrutura:



ou sais fisiológicos ou farmacologicamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar ou prevenir um coronavírus humano, coronavírus SARS, coronavírus MERS, vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus da Chicungunha, vírus Ross River, RSV, vírus influenza A, vírus influenza B, vírus Tacaribe, vírus Pichinde, vírus Junin, vírus da febre Lassa, vírus da Cariomeningite linfocitária, vírus da febre Rift Valley, vírus Punta Toro, vírus LaCrosse, vírus Maporal, vírus Heartland, e vírus da Síndrome de Trombocitopenia de Febre Severa, poliovírus, vírus de Coxsackie, infecção de norovírus ou enterovírus em um paciente.

224. Uso de um composto com a estrutura:



ou sais fisiológicos ou farmacologicamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar ou prevenir uma infecção viral em um paciente.

225. Uso de acordo com a reivindicação 224, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Togaviridae.

226. Uso de acordo com a reivindicação 225, caracterizado pelo fato de que o vírus é selecionado a partir de vírus da encefalite equina oriental,

vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus da Chicungunha e vírus Ross River.

227. Uso de acordo com a reivindicação 224, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Coronaviridae.

228. Uso de acordo com a reivindicação 227, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é um coronavírus humano, coronavírus SARS e coronavírus MERS.

229. Uso de acordo com a reivindicação 224, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é um vírus Orthomyxoviridae.

230. Uso de acordo com a reivindicação 229, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus influenza A e vírus influenza B.

231. Uso de acordo com a reivindicação 224, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Pneumoviridae.

232. Uso de acordo com a reivindicação 231, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é RSV.

233. Uso de acordo com a reivindicação 224, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Arenaviridae.

234. Uso de acordo com a reivindicação 233, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus Tacaribe, vírus Pichinde, vírus Junin, vírus da febre Lassa e vírus da Cariomeningite linfocitária.

235. Uso de acordo com a reivindicação 224, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Bunyaviridae.

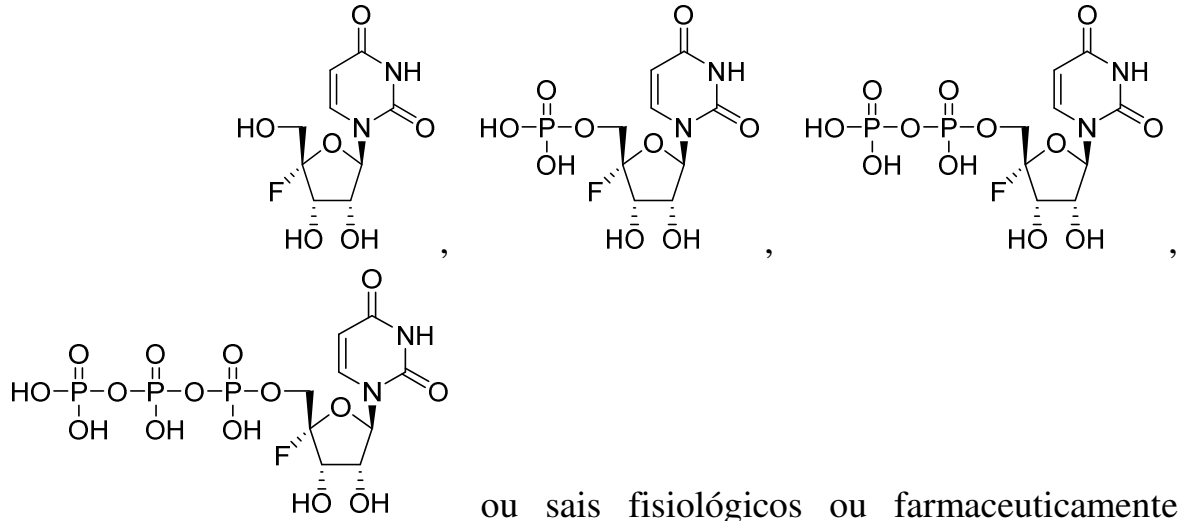
236. Uso de acordo com a reivindicação 235, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus da febre Rift Valley, vírus Punta Toro, vírus LaCrosse, vírus Maporal, vírus Heartland e vírus da Síndrome de Trombocitopenia de Febre Severa.

237. Uso de acordo com a reivindicação 224, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Picornaviridae.

238. Uso de acordo com a reivindicação 237, caracterizado pelo

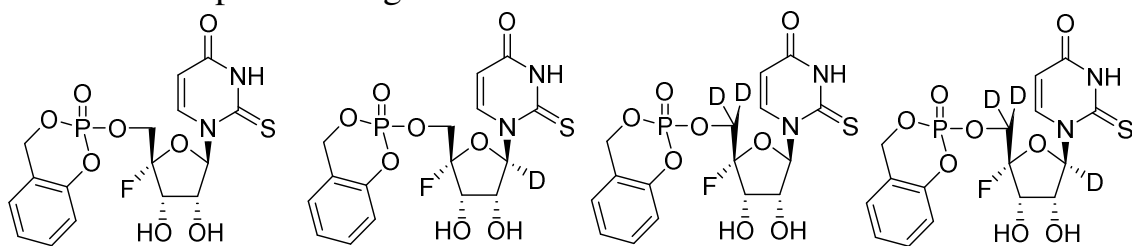
fato de que a infecção viral é poliovírus, vírus de Coxsackie, enterovírus.

239. Uso de uma quantidade eficaz de um composto com a estrutura:



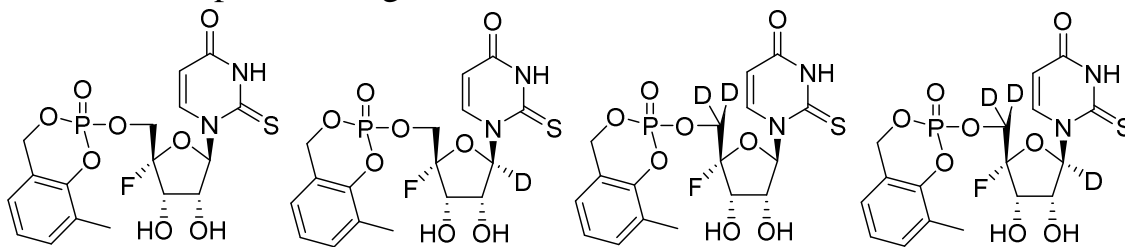
ou sais fisiológicos ou farmacologicamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar ou prevenir um coronavírus humano, coronavírus SARS, coronavírus MERS, vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus da Chicungunha, vírus Ross River, RSV, vírus influenza A, vírus influenza B, vírus Tacaribe, vírus Pichinde, vírus Junin, vírus da febre Lassa, vírus da Cariomeningite linfocitária, vírus da febre Rift Valley, vírus Punta Toro, vírus LaCrosse, vírus Maporal, vírus Heartland, e vírus da Síndrome de Trombocitopenia de Febre Severa, poliovírus, vírus de Coxsackie, infecção de norovírus ou enterovírus em um paciente.

240. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

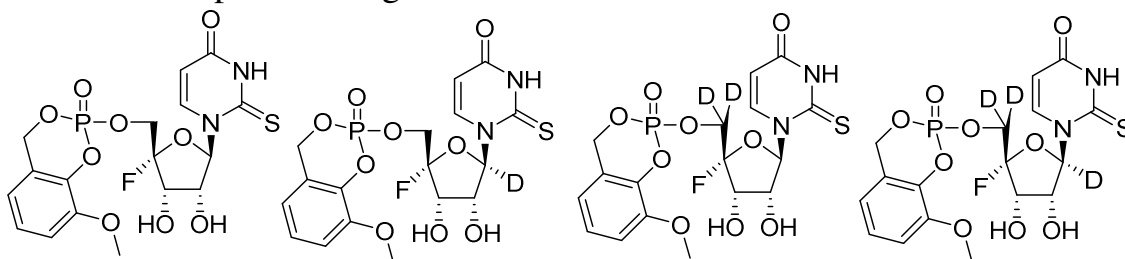


241. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que

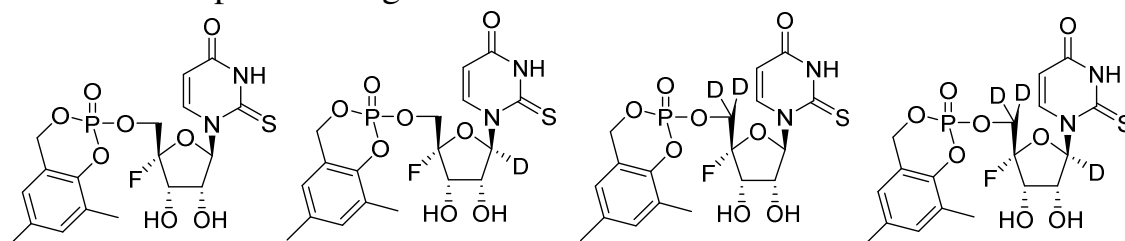
compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



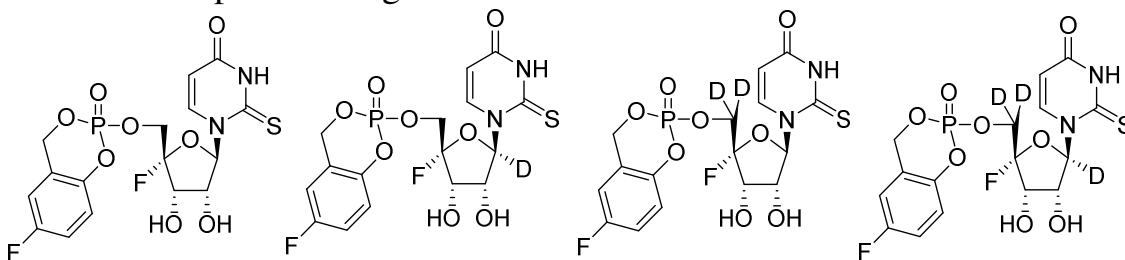
242. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



243. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



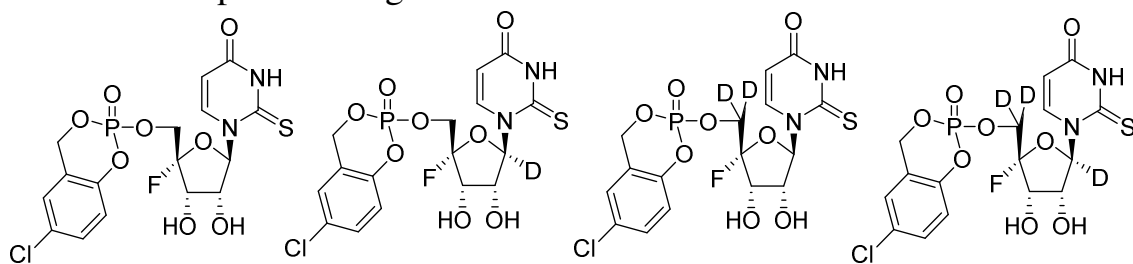
244. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



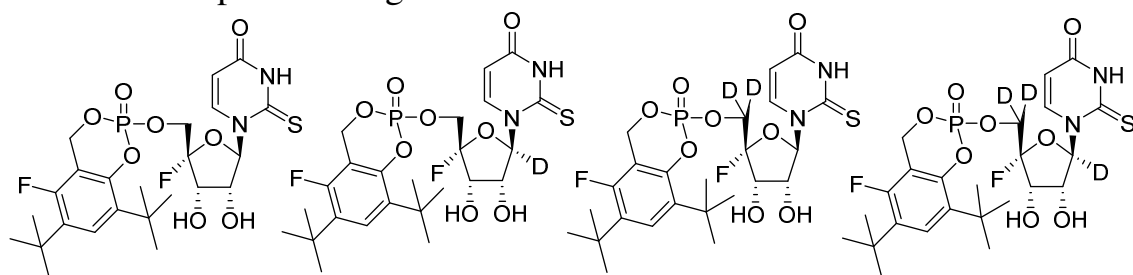
245. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto



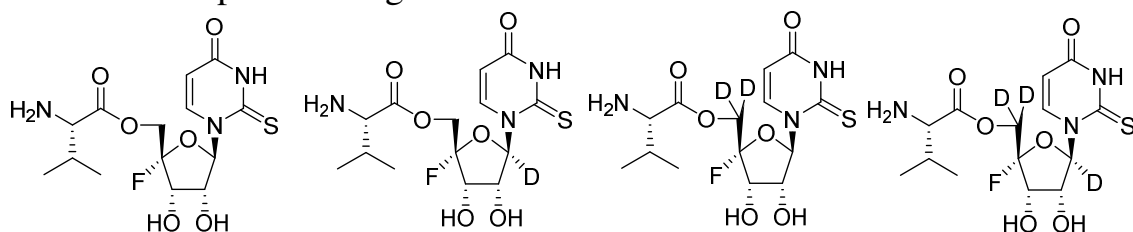
selecionado a partir do seguinte:



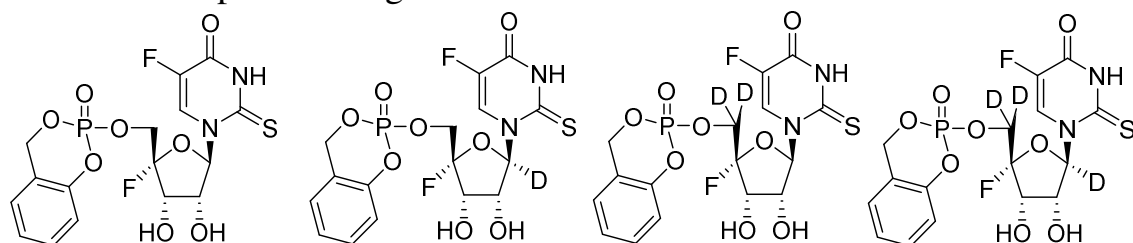
246. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



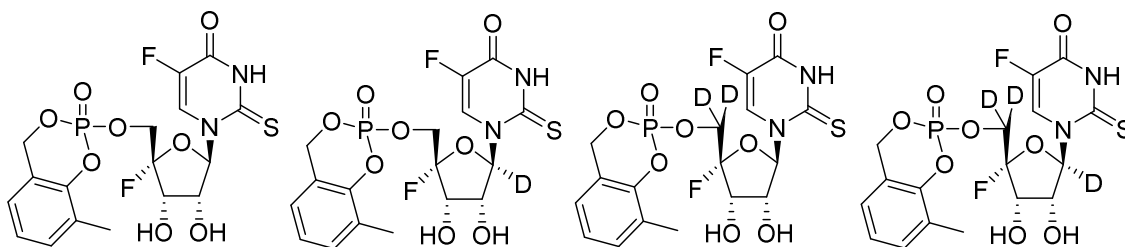
247. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



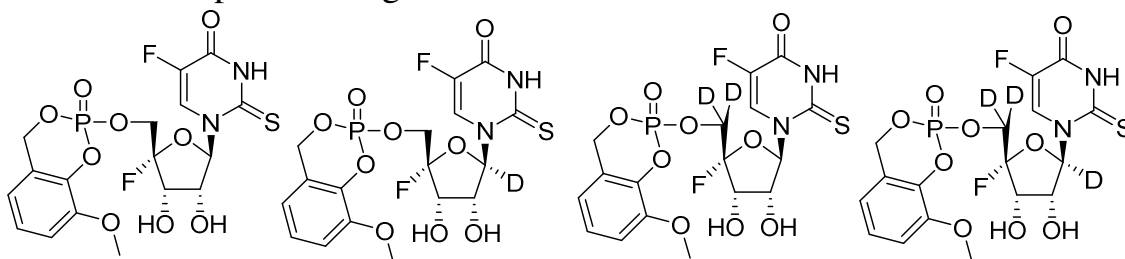
248. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



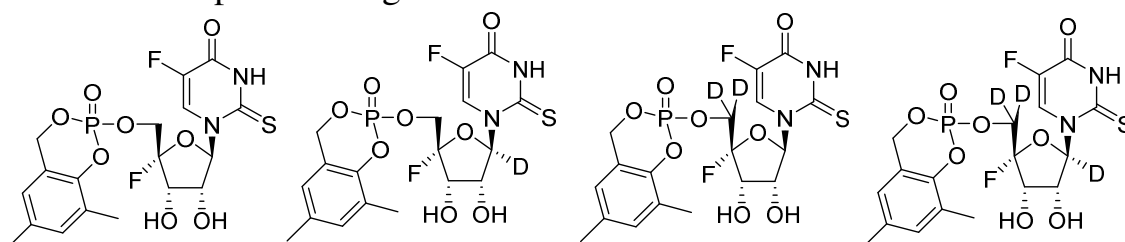
249. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



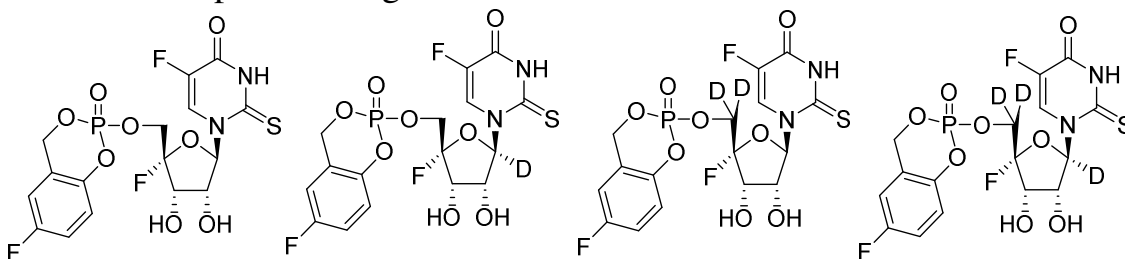
250. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



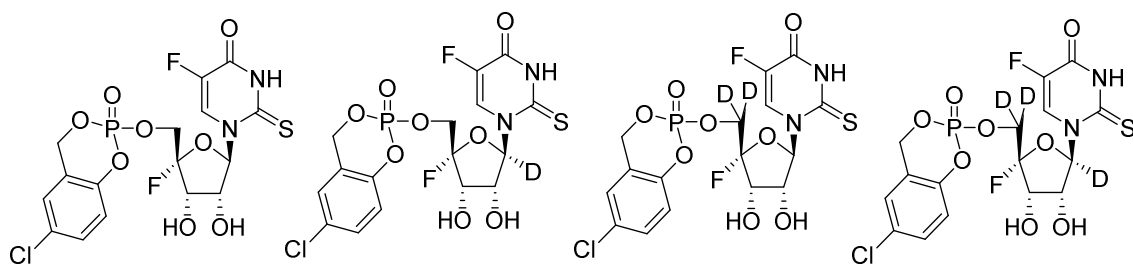
251. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



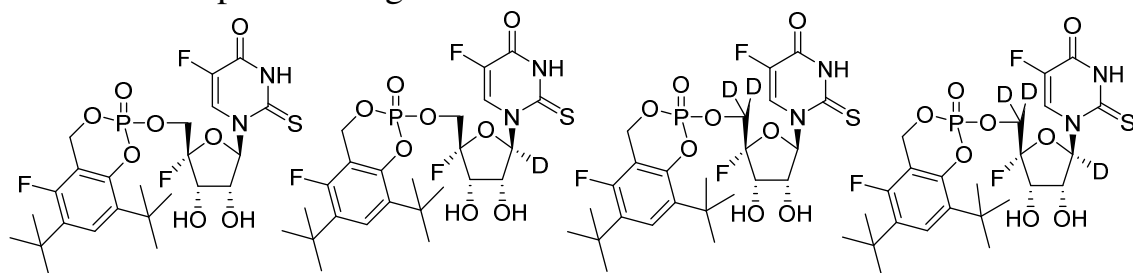
252. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



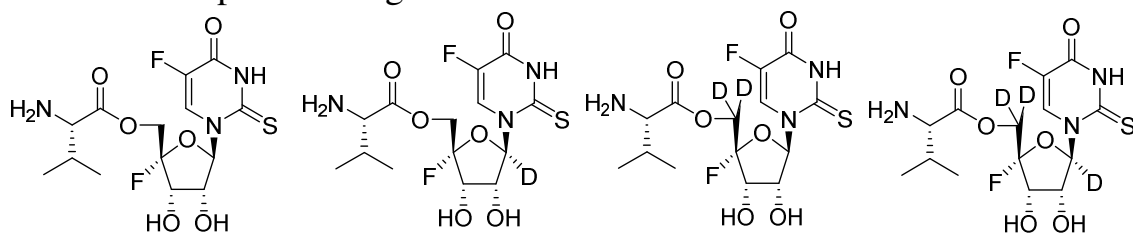
253. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



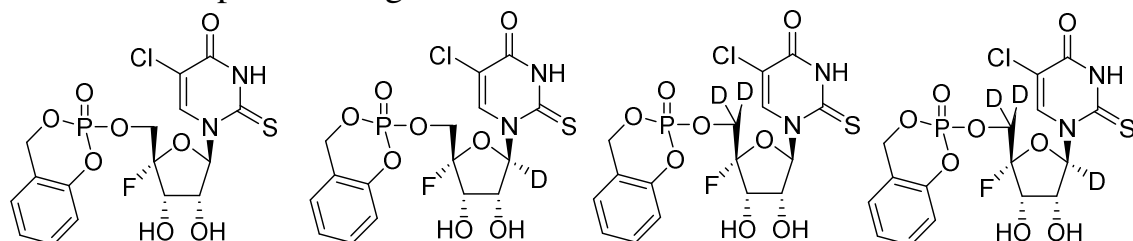
254. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



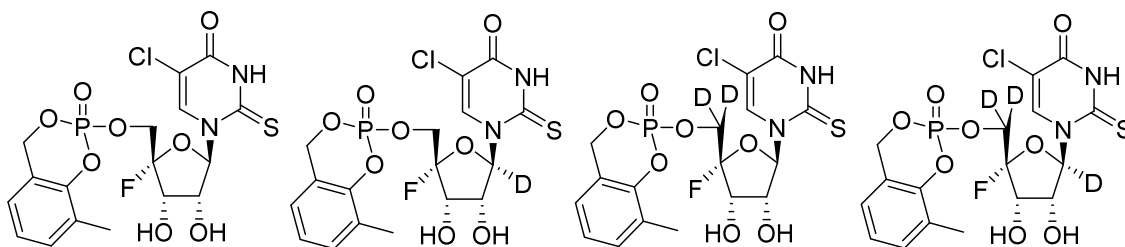
255. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



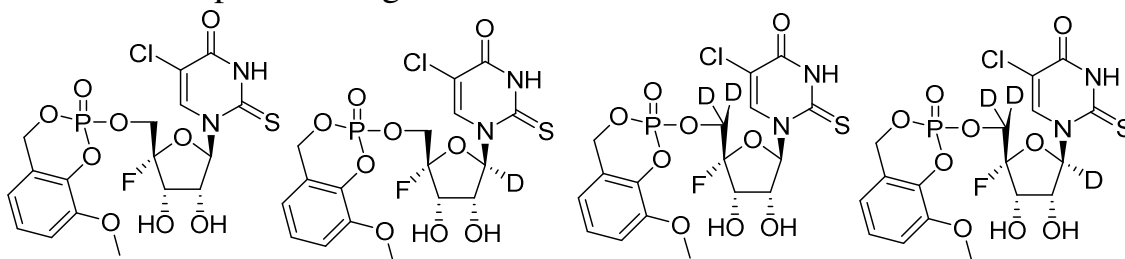
256. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



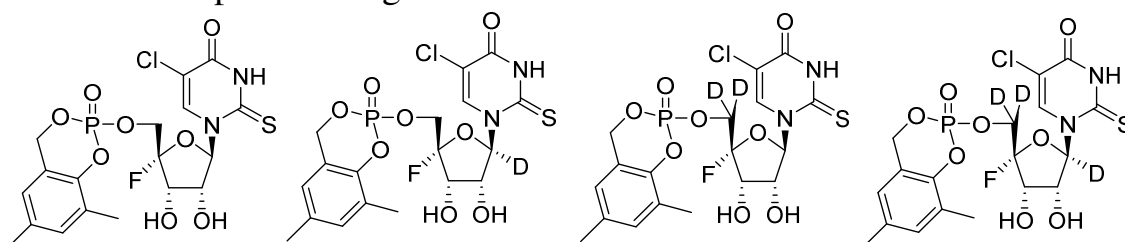
257. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



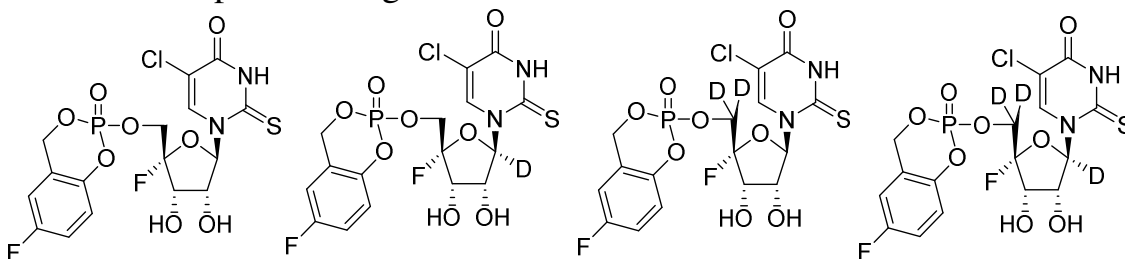
258. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



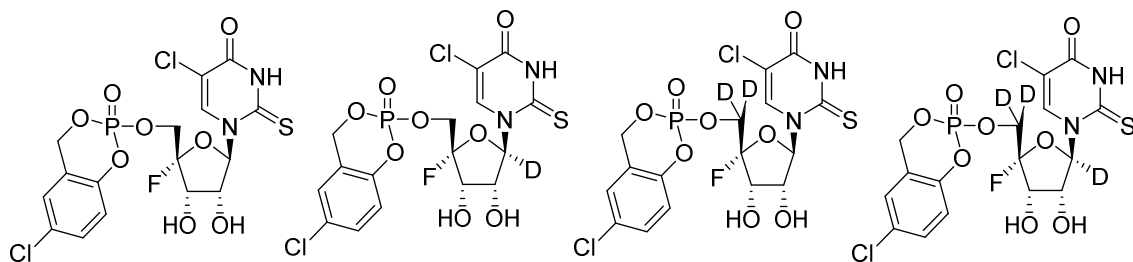
259. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



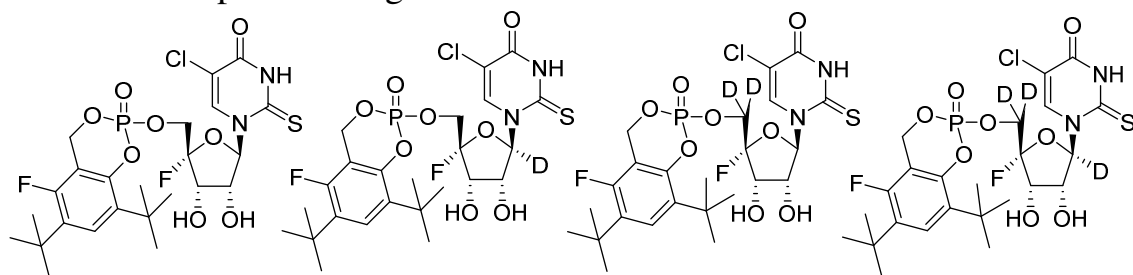
260. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



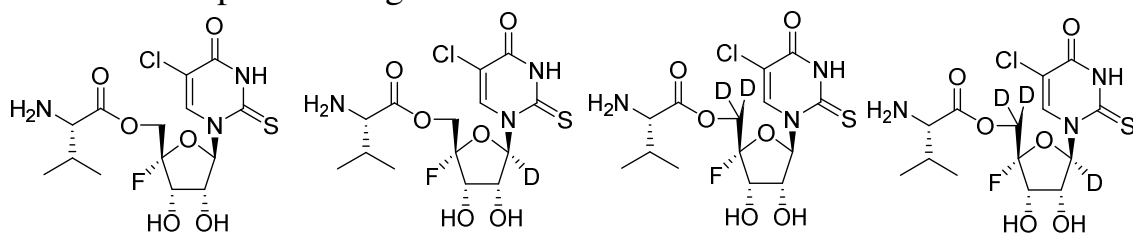
261. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



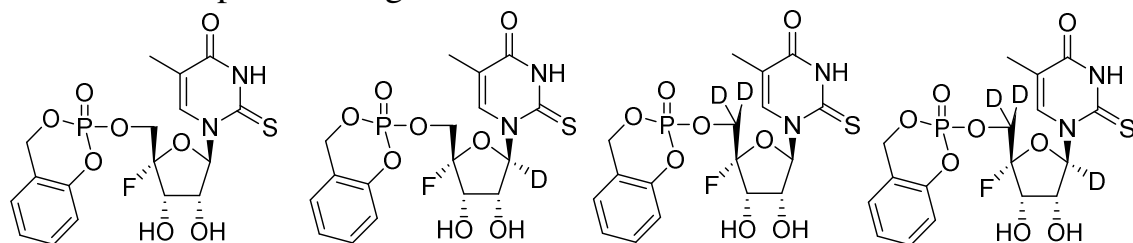
262. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



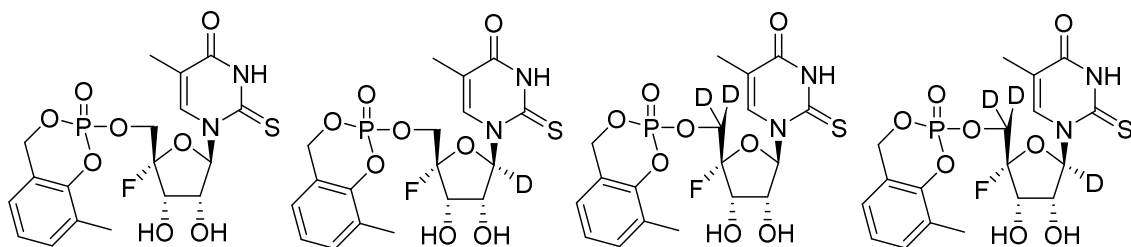
263. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



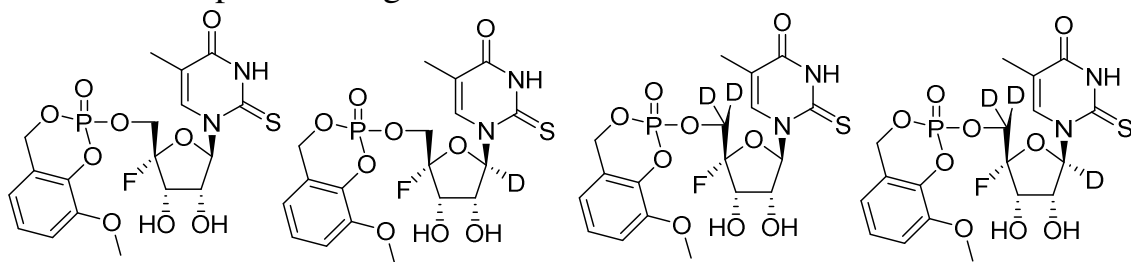
264. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



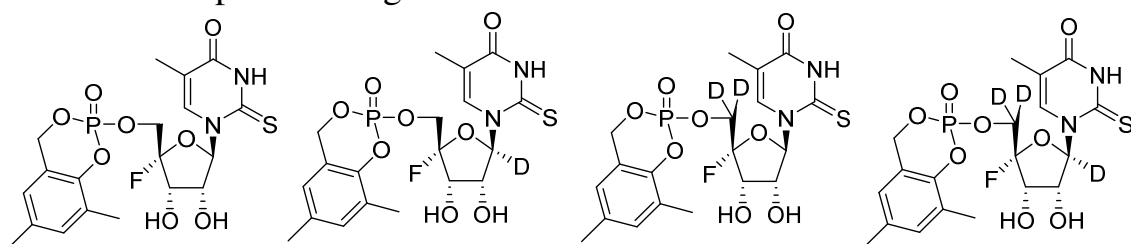
265. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



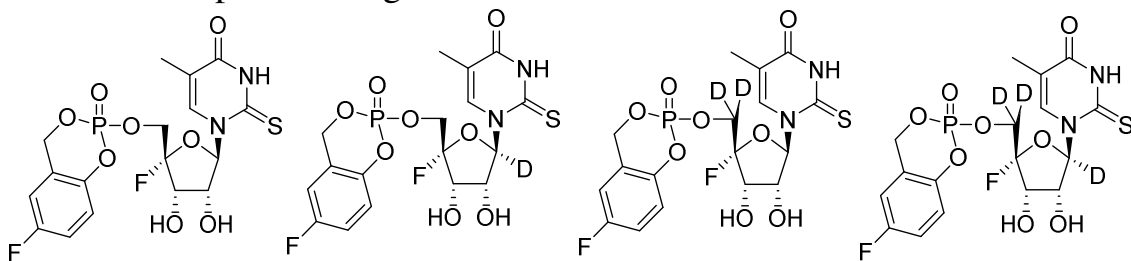
266. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



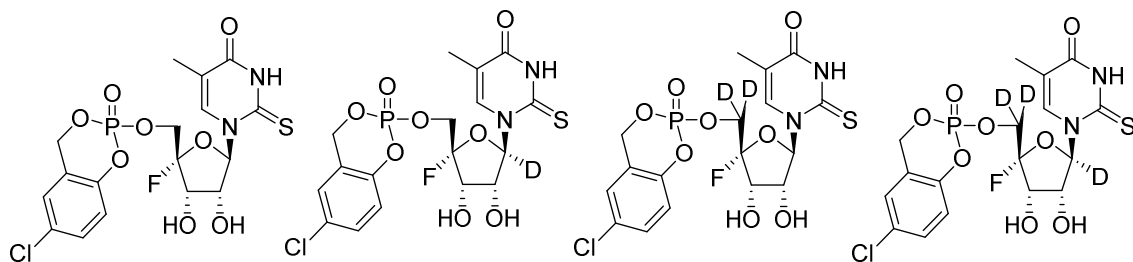
267. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



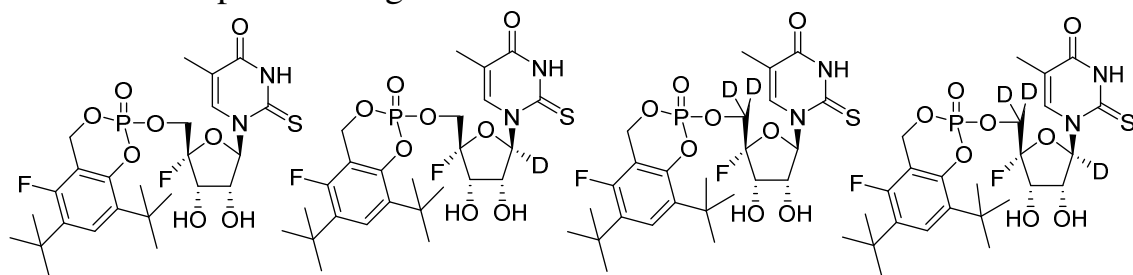
268. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



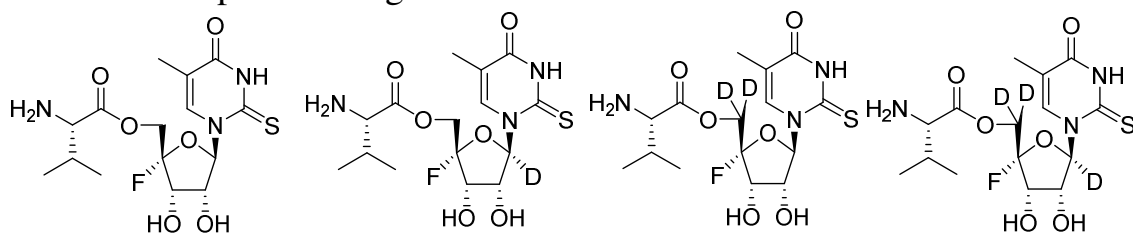
269. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



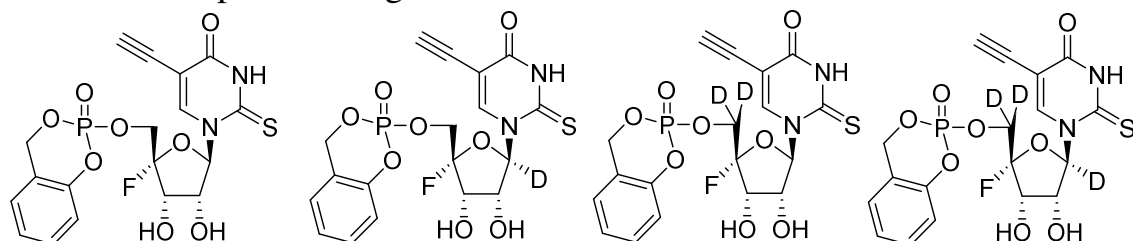
270. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



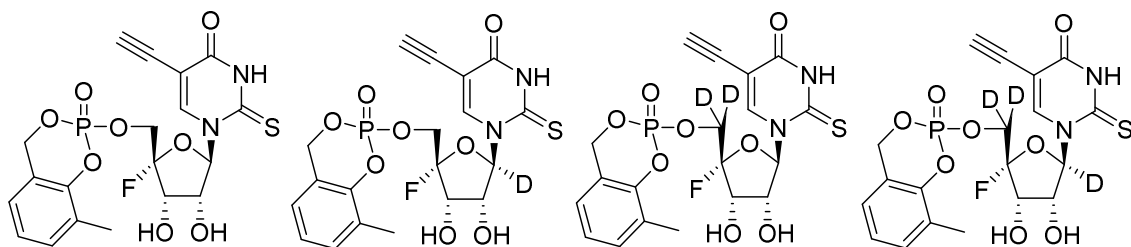
271. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



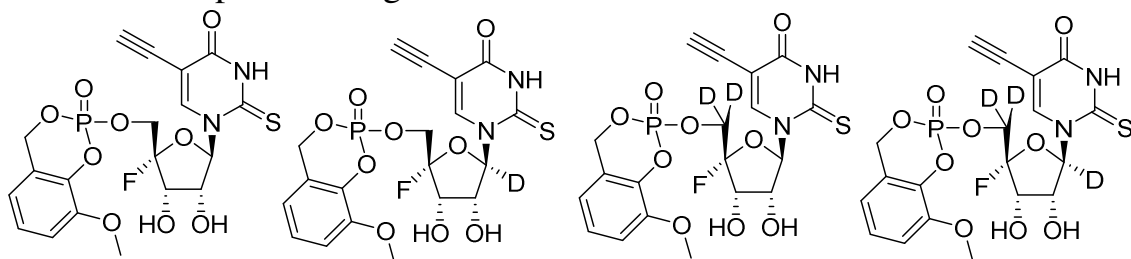
272. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



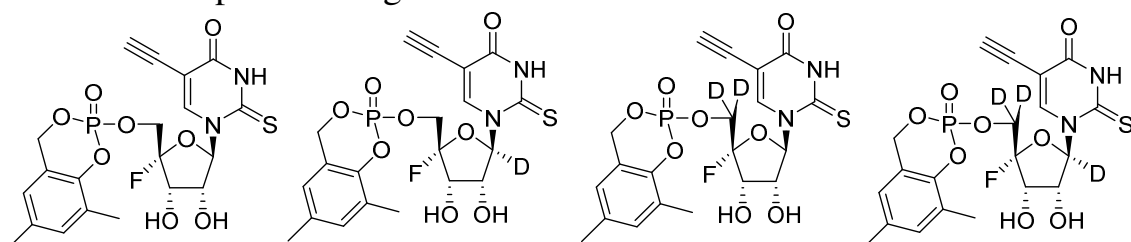
273. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



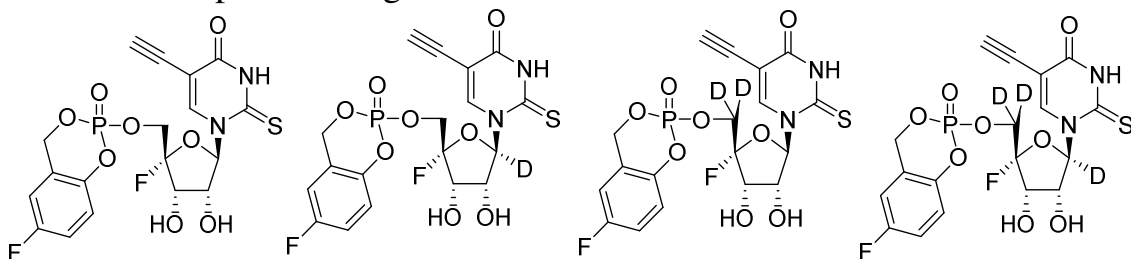
274. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



275. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

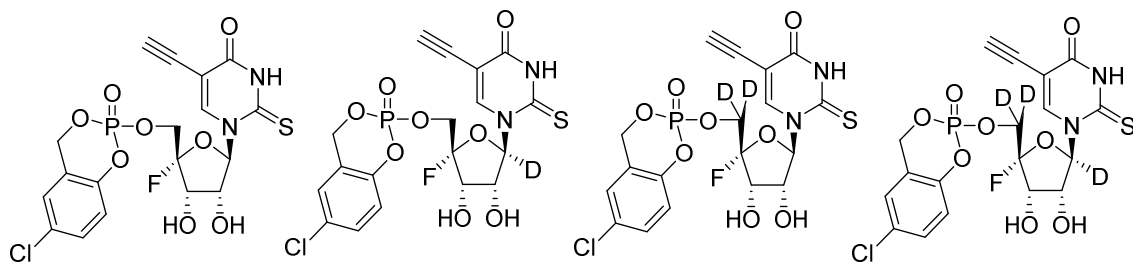


276. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

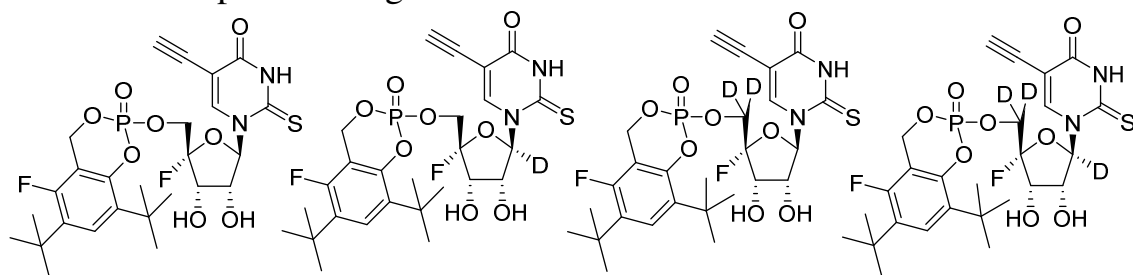


277. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

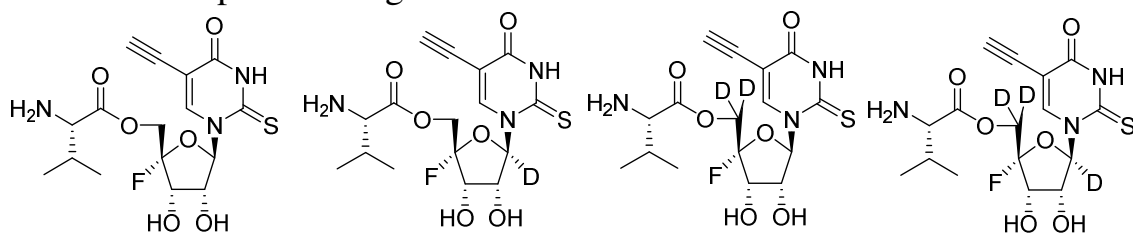




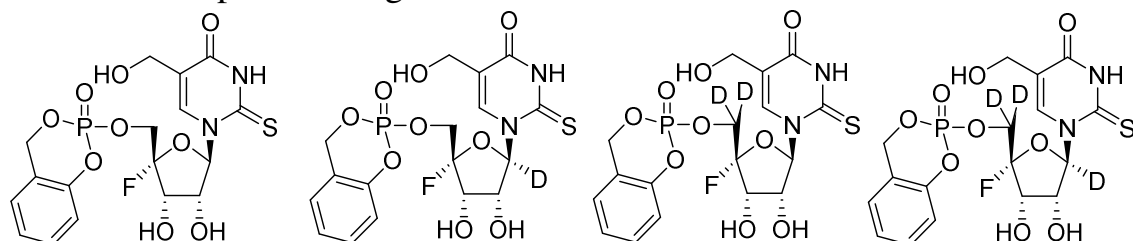
278. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



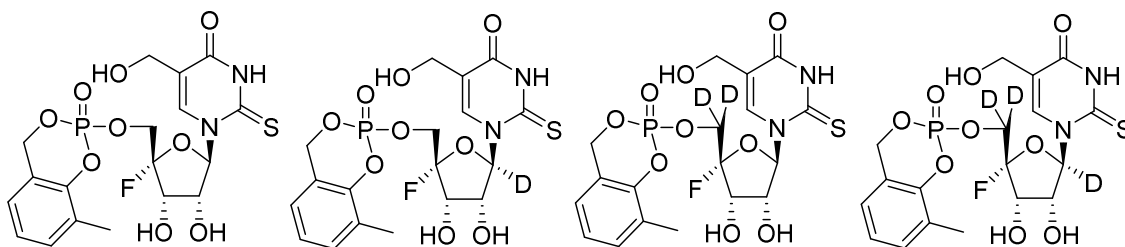
279. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



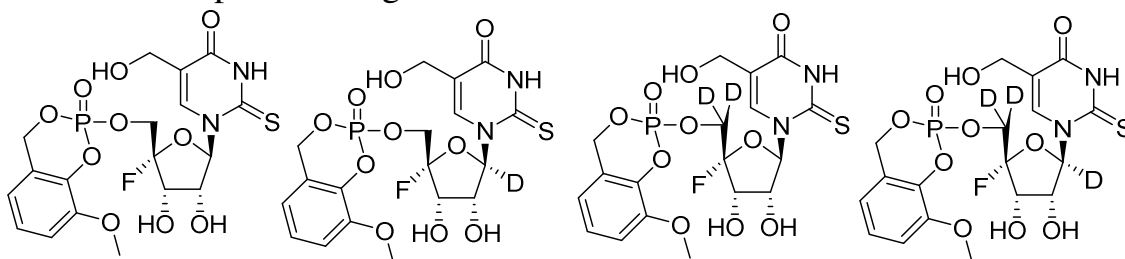
280. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



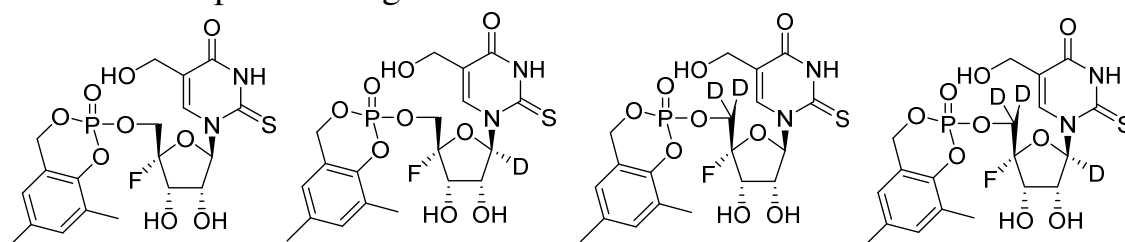
281. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



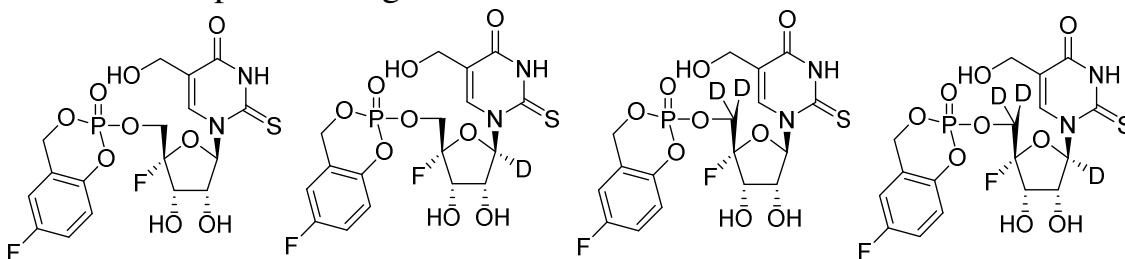
282. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



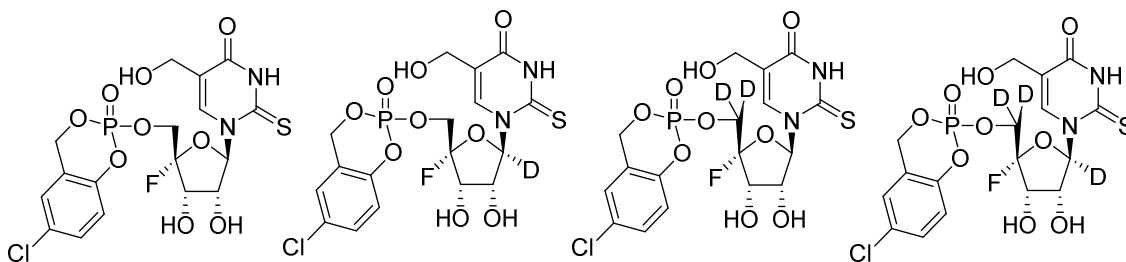
283. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



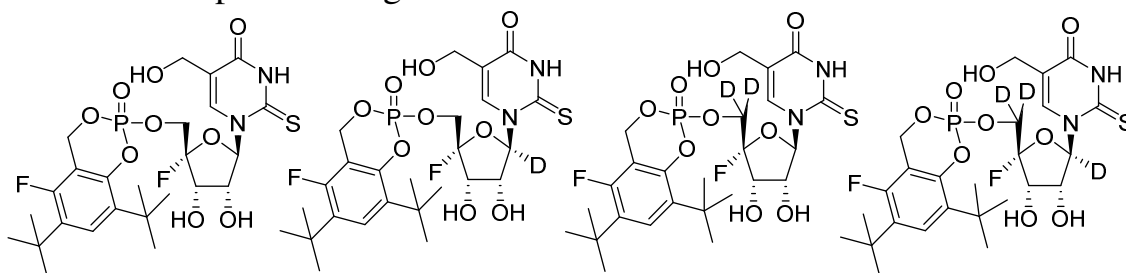
284. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



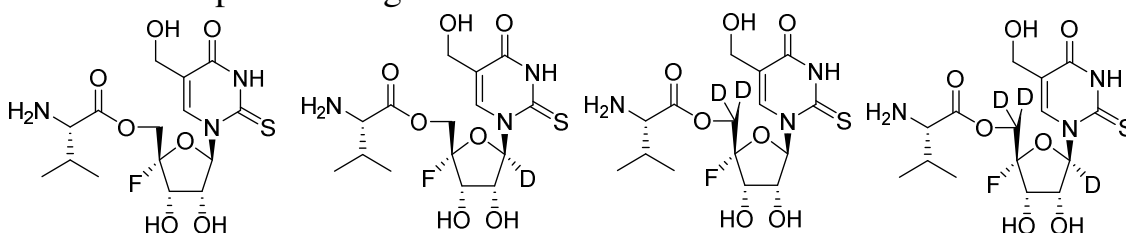
285. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



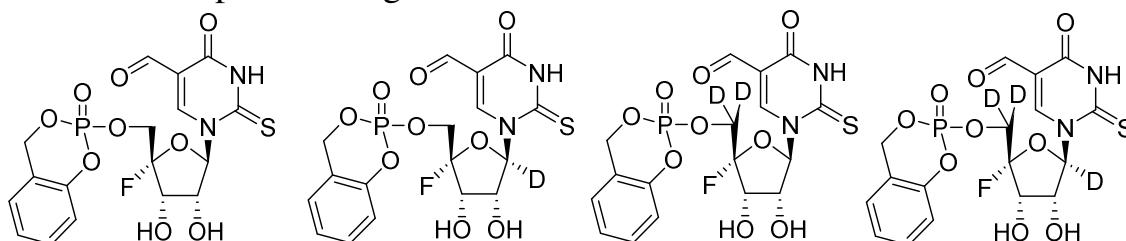
286. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



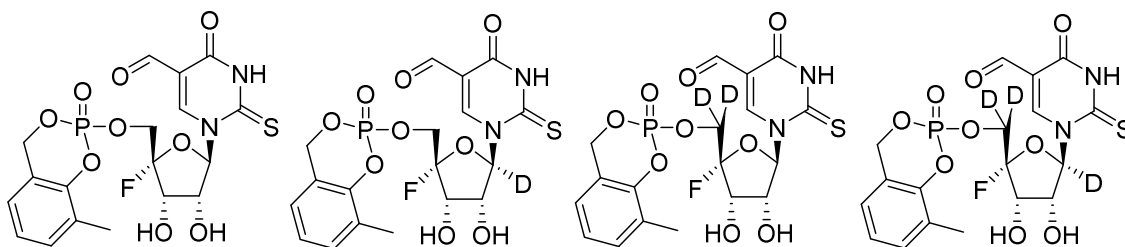
287. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



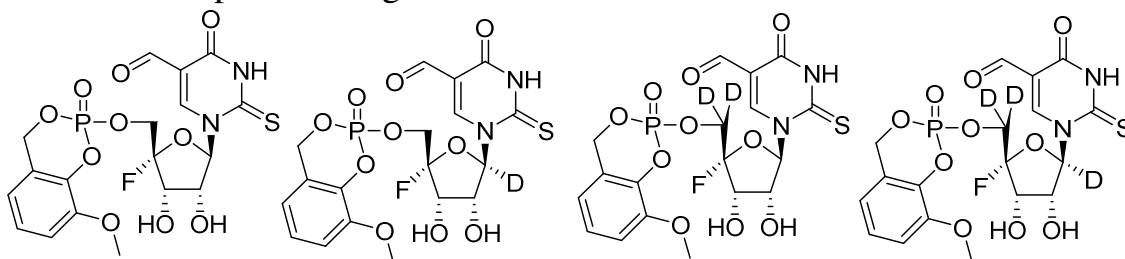
288. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



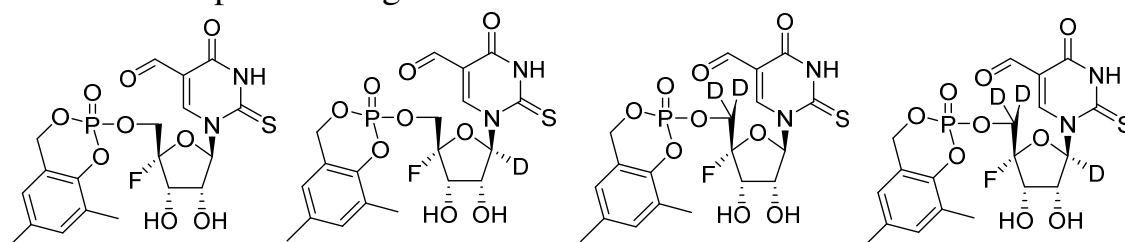
289. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



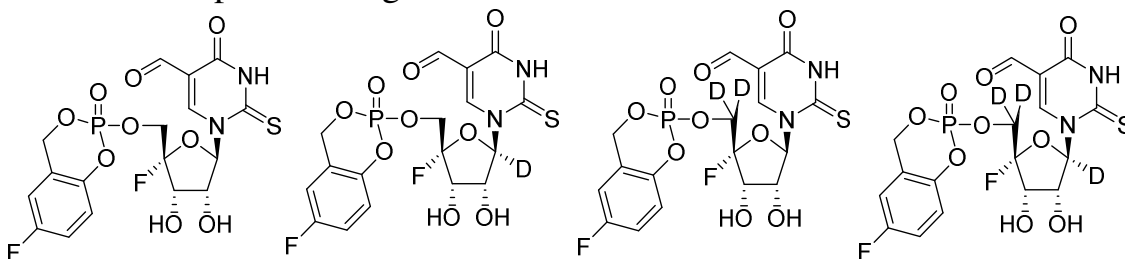
290. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



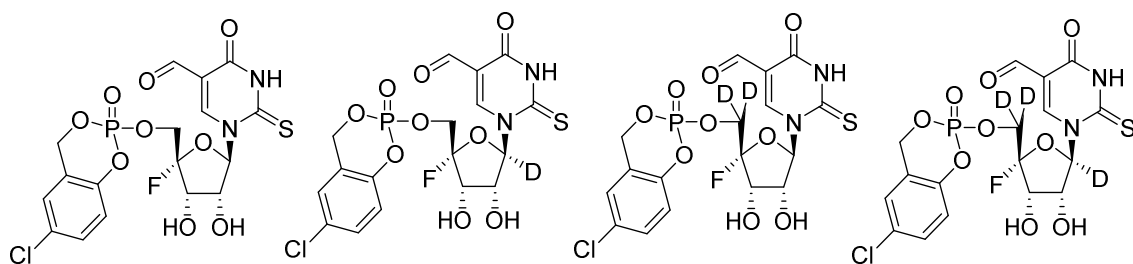
291. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



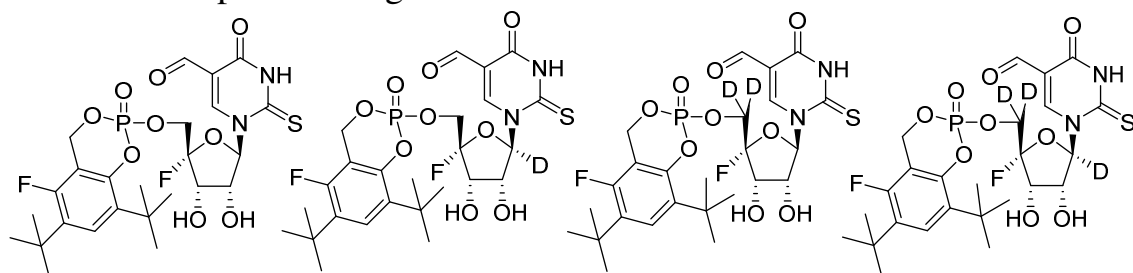
292. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



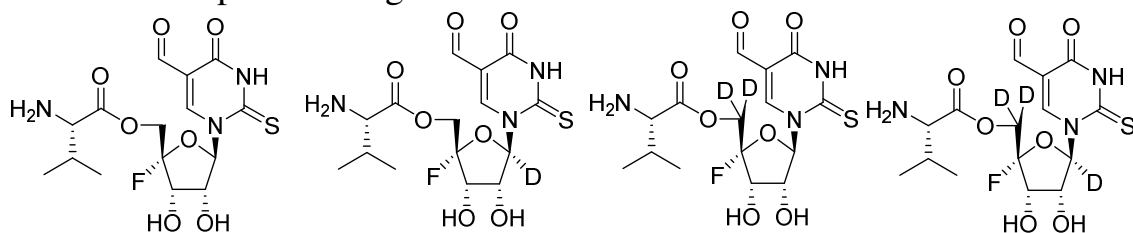
293. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



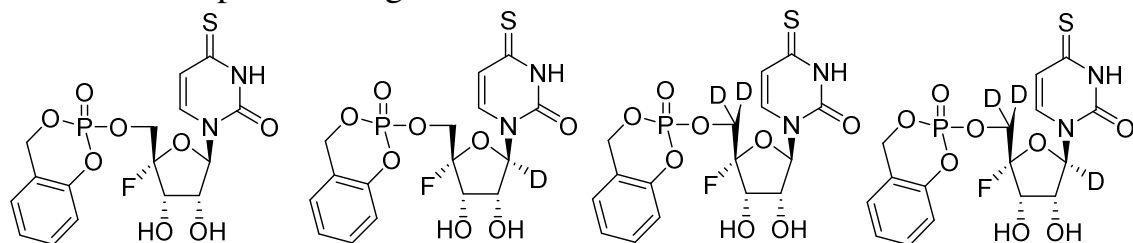
294. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



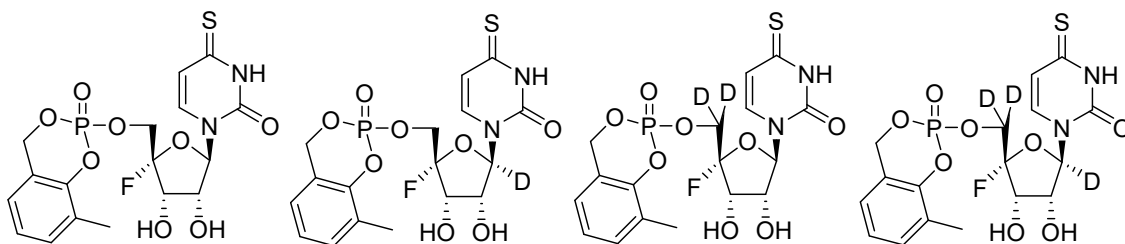
295. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



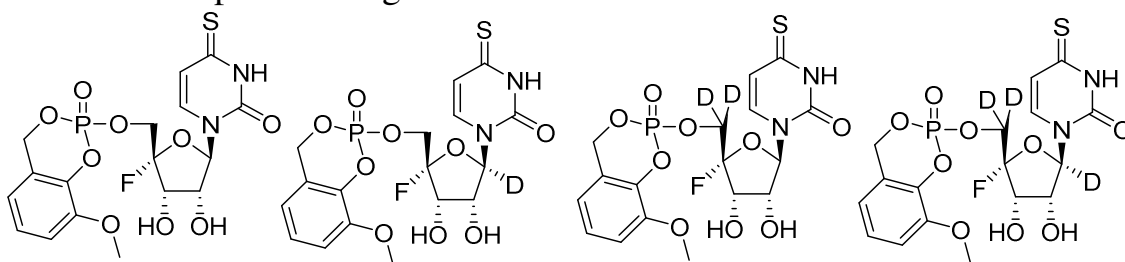
296. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



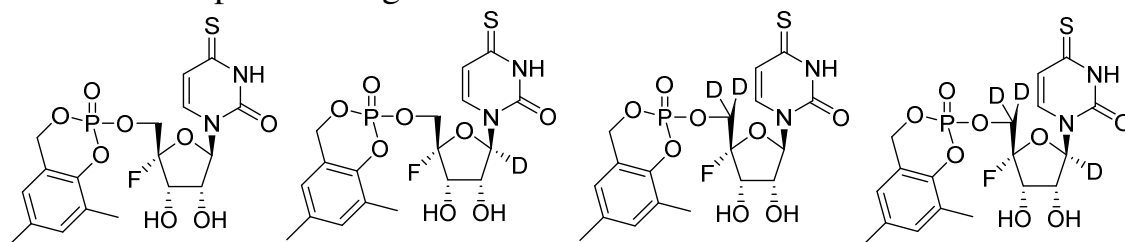
297. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



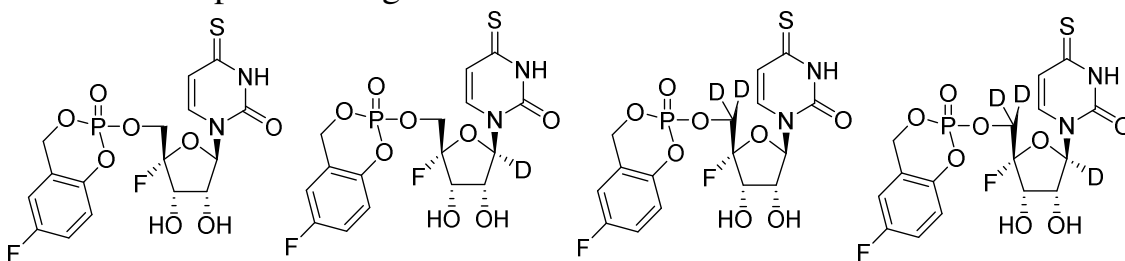
298. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



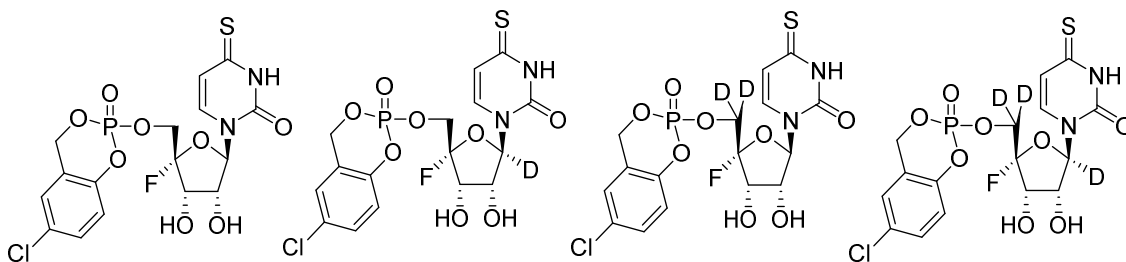
299. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



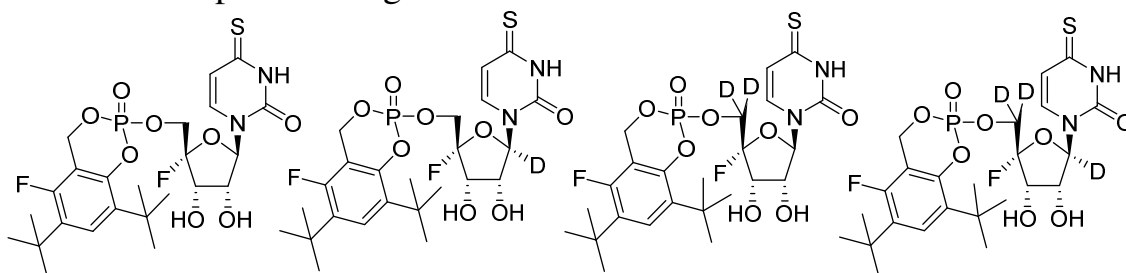
300. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



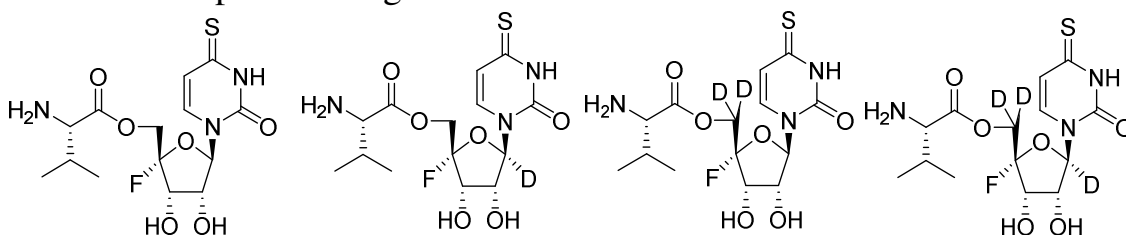
301. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



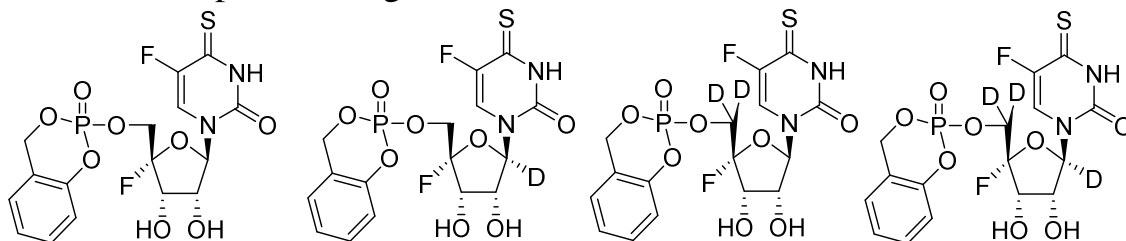
302. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



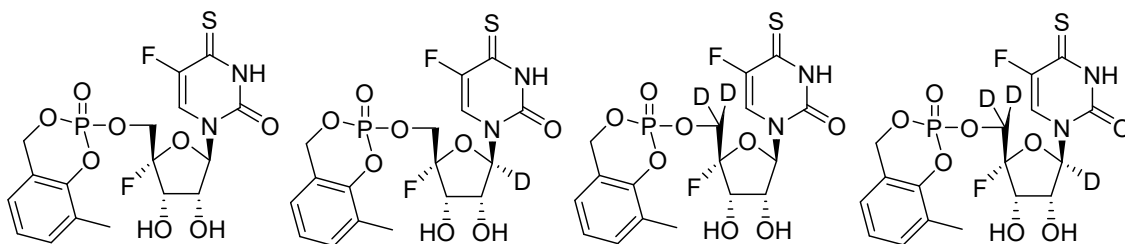
303. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



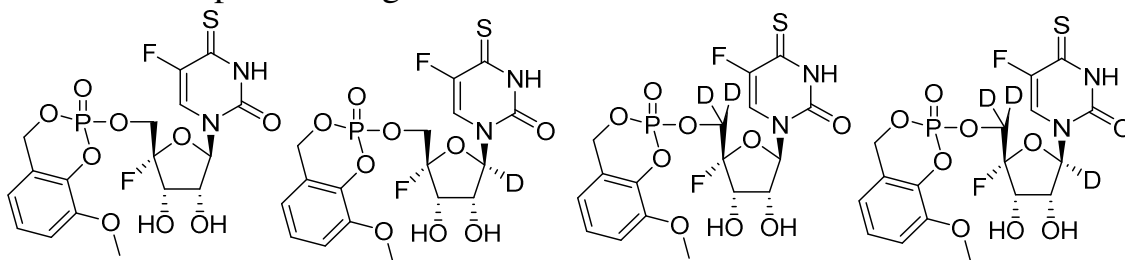
304. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



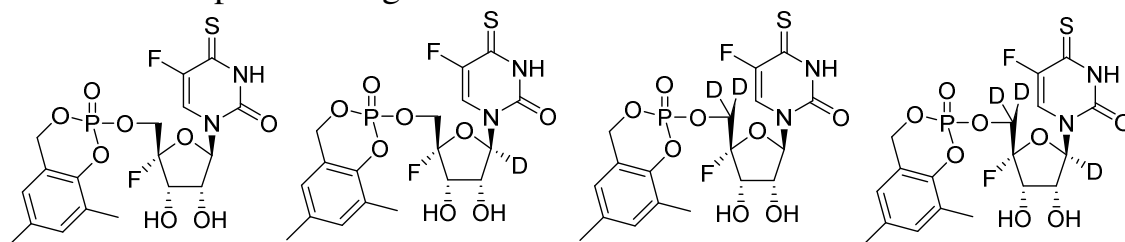
305. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



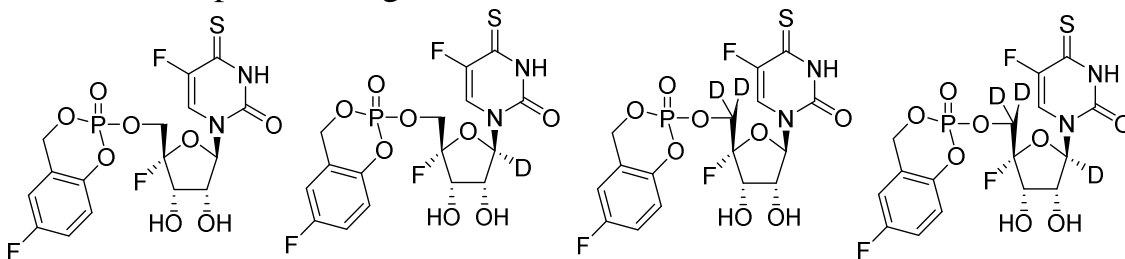
306. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



307. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

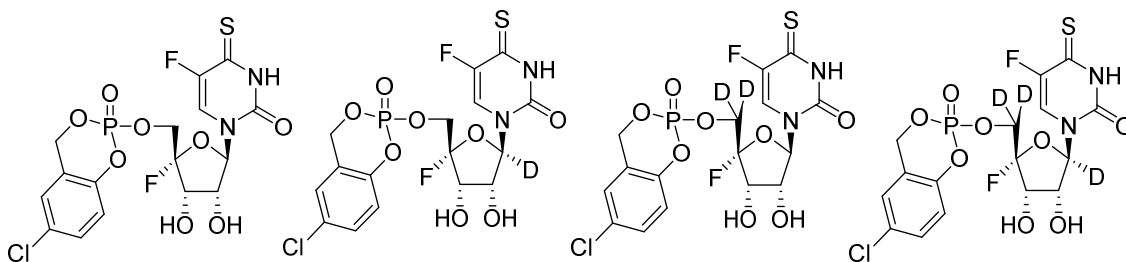


308. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

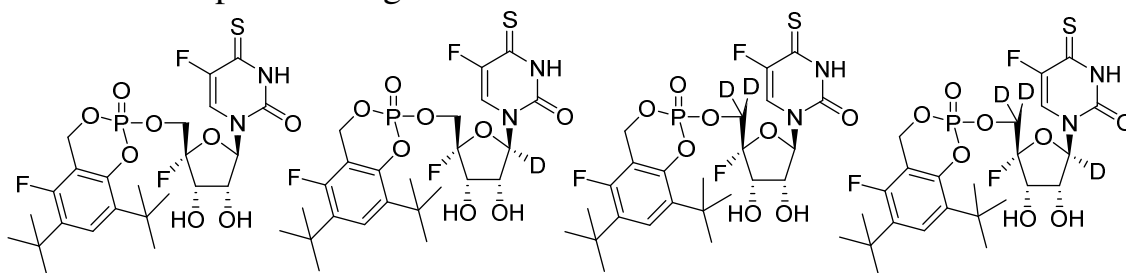


309. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

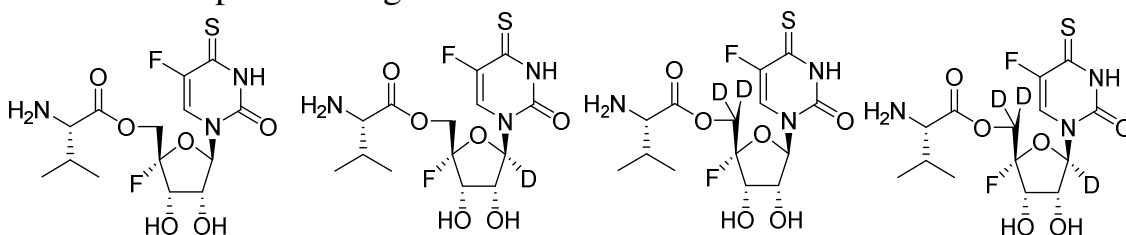




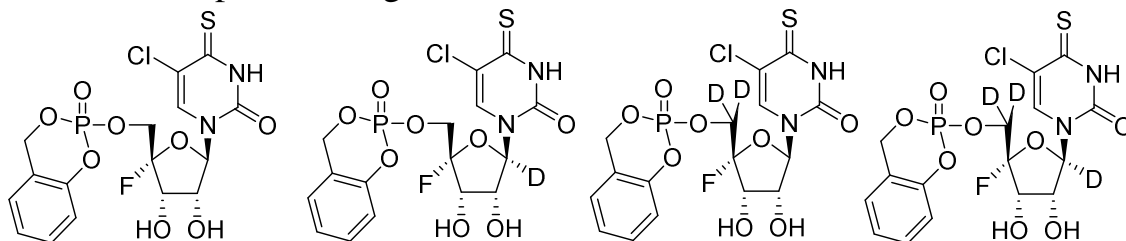
310. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



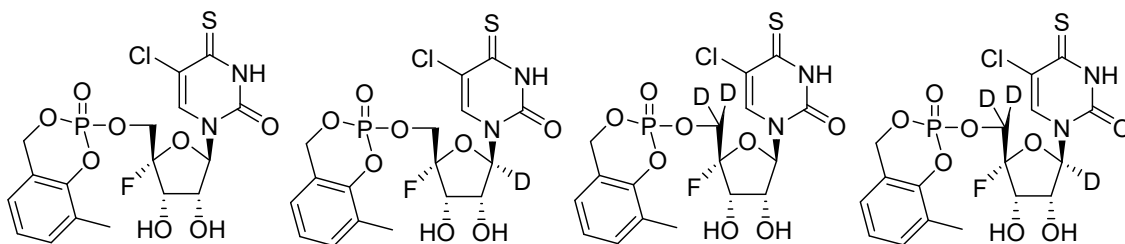
311. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



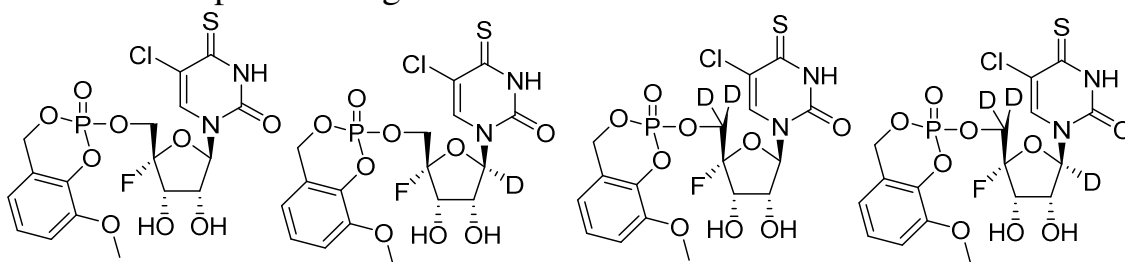
312. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



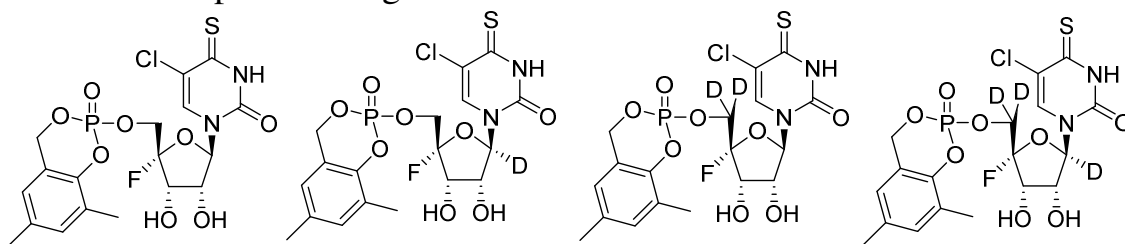
313. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



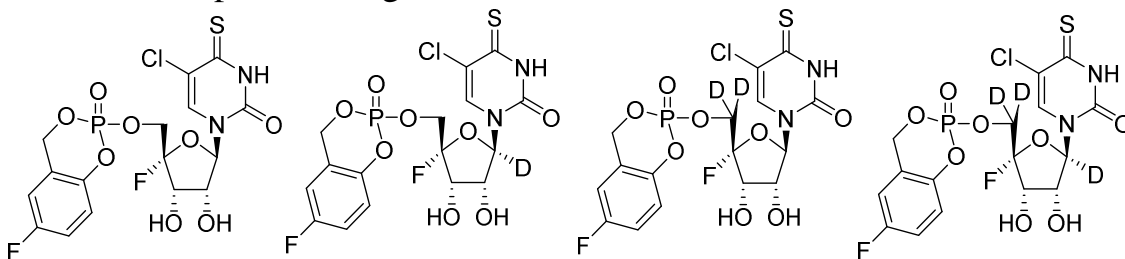
314. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



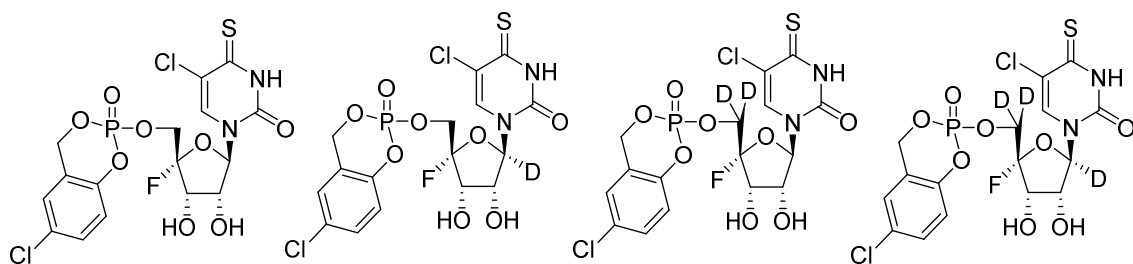
315. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



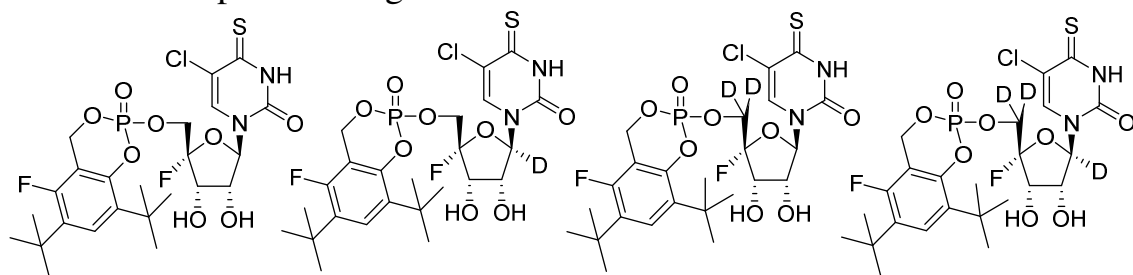
316. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



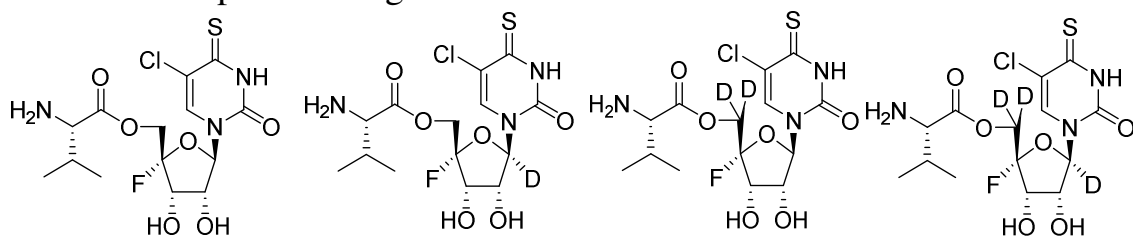
317. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



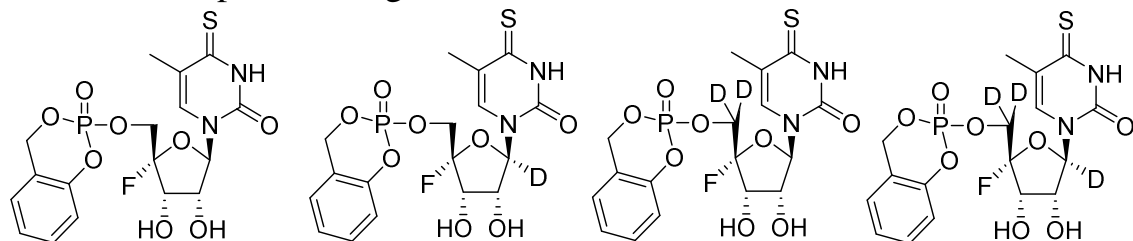
318. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



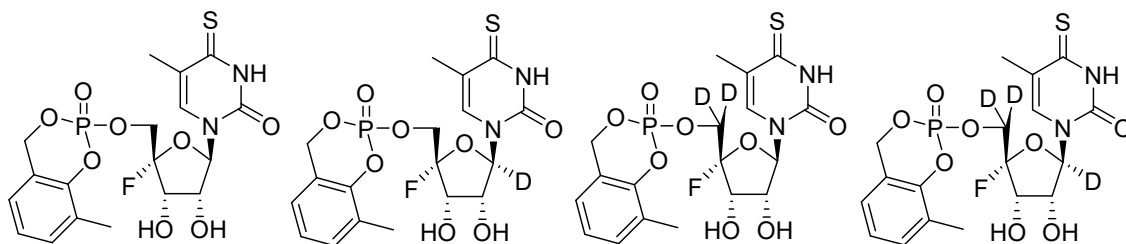
319. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



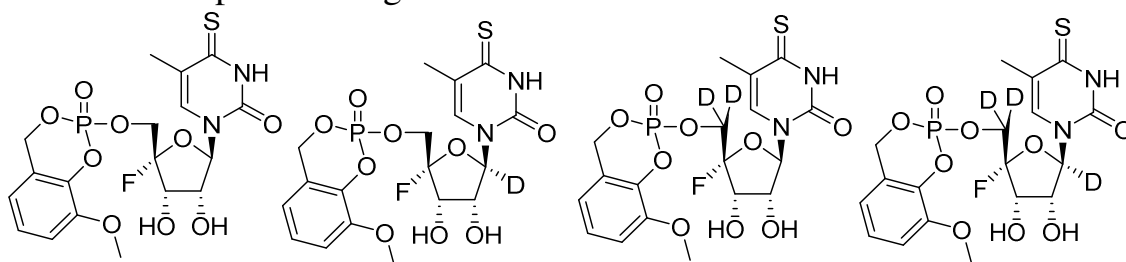
320. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



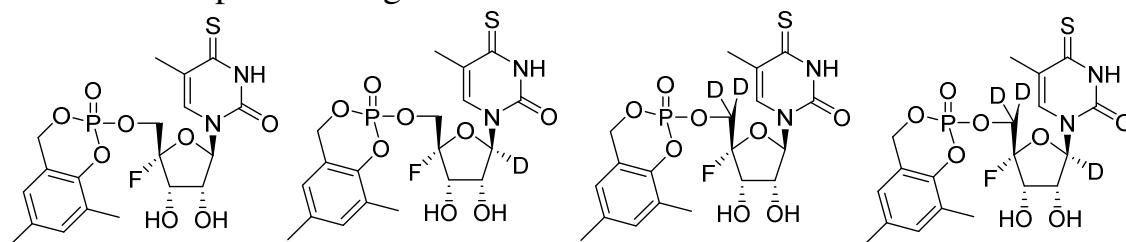
321. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



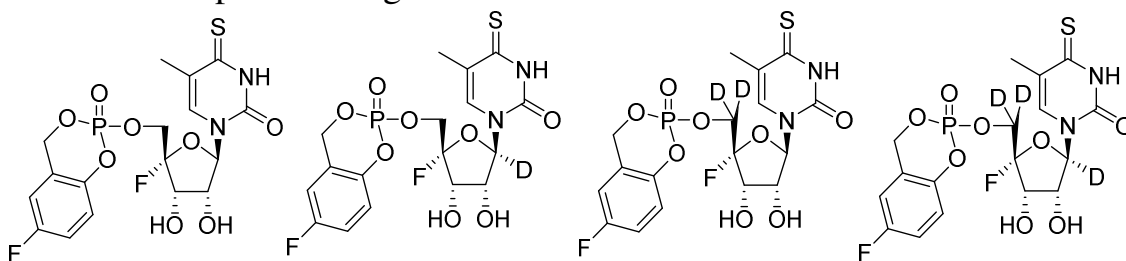
322. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



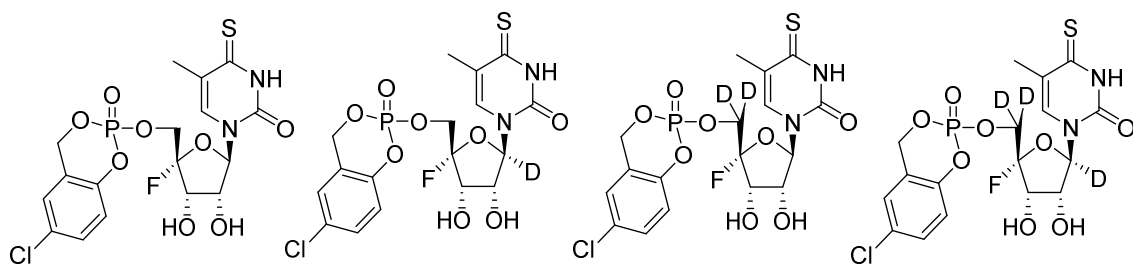
323. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



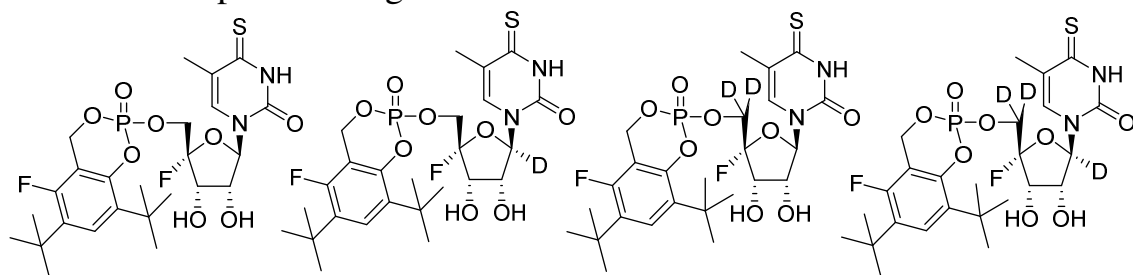
324. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



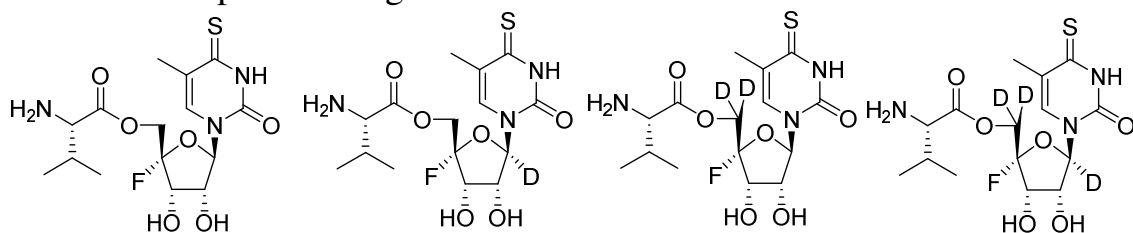
325. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



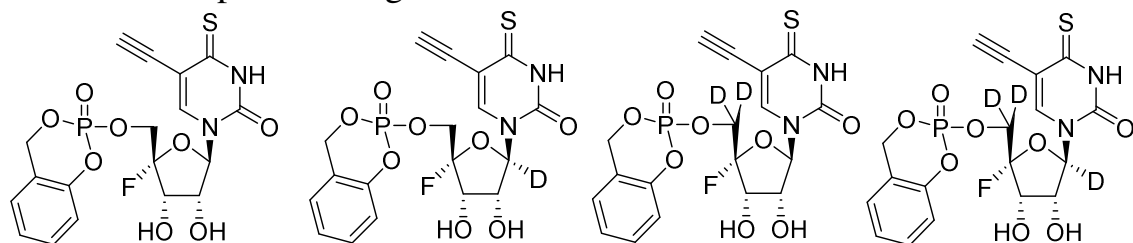
326. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



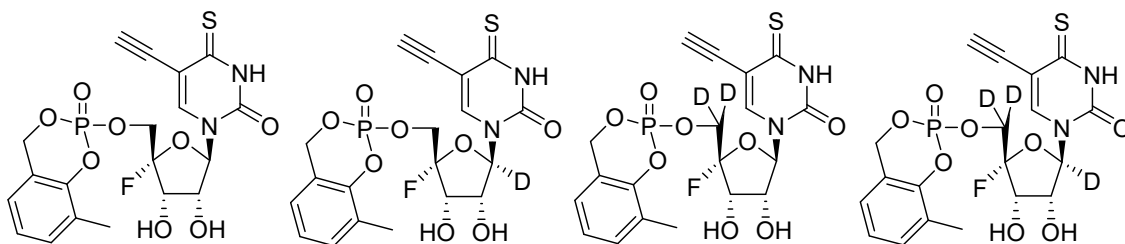
327. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



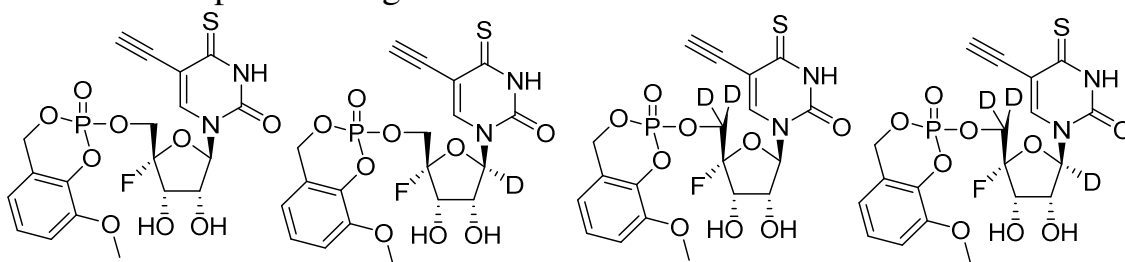
328. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



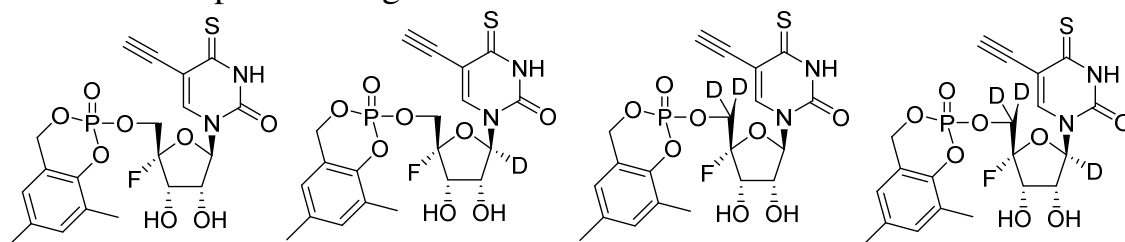
329. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



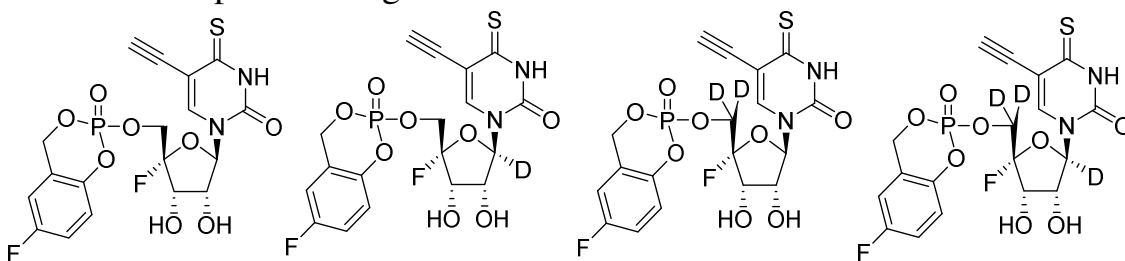
330. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



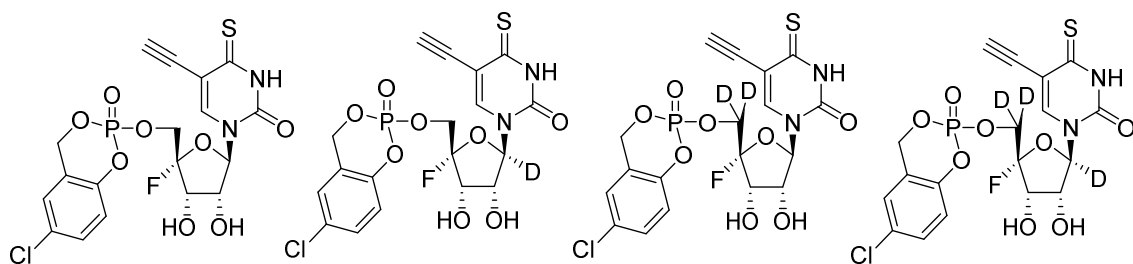
331. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



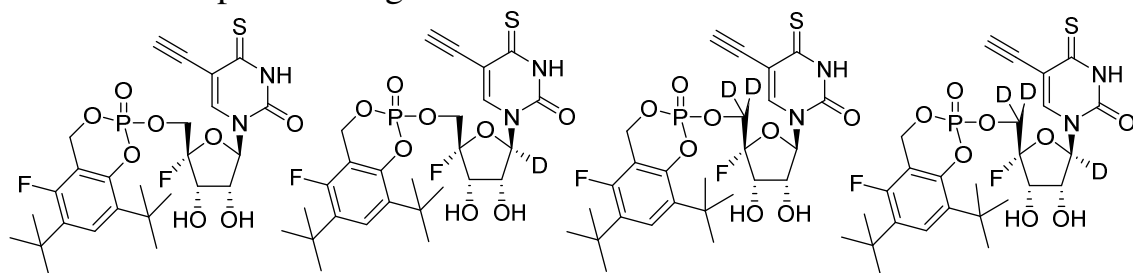
332. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



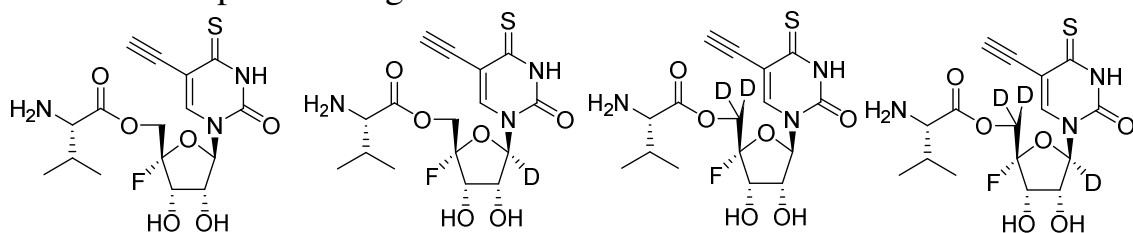
333. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



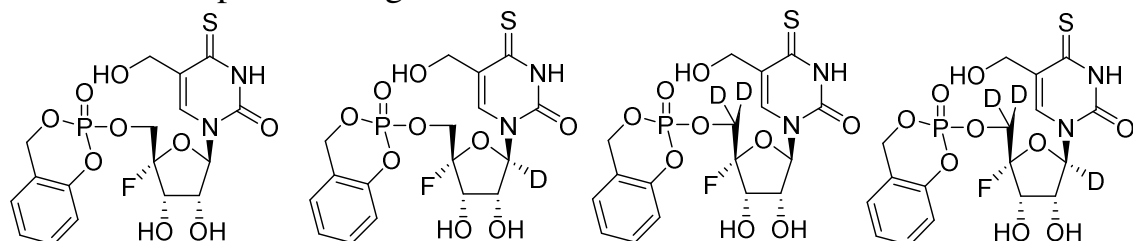
334. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



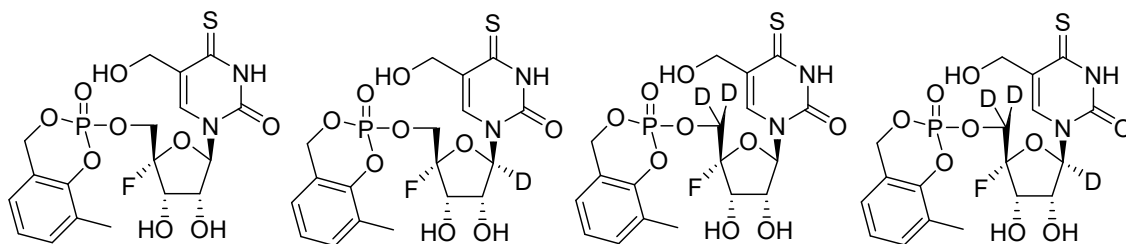
335. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



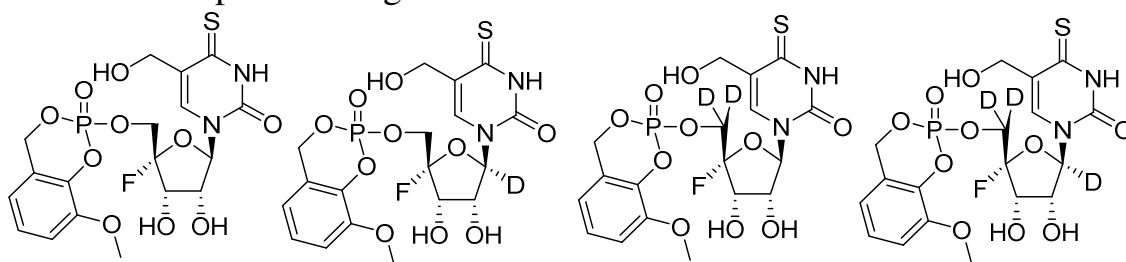
336. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



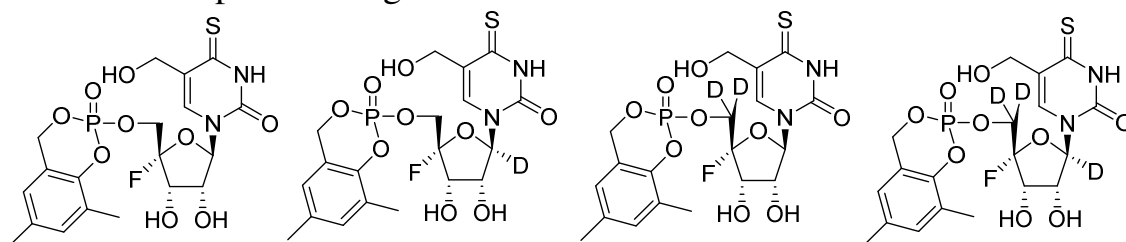
337. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



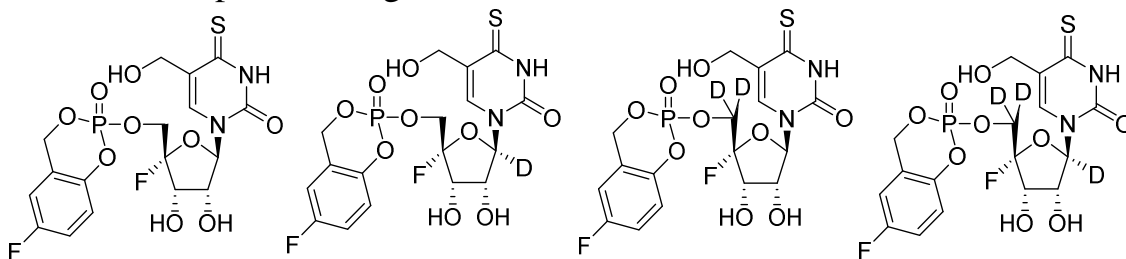
338. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



339. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

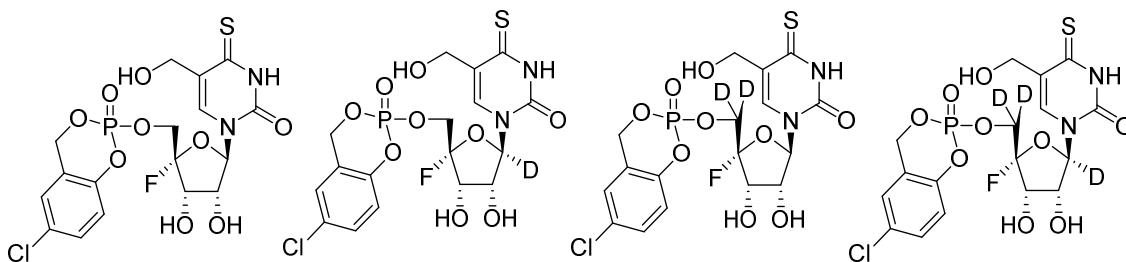


340. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

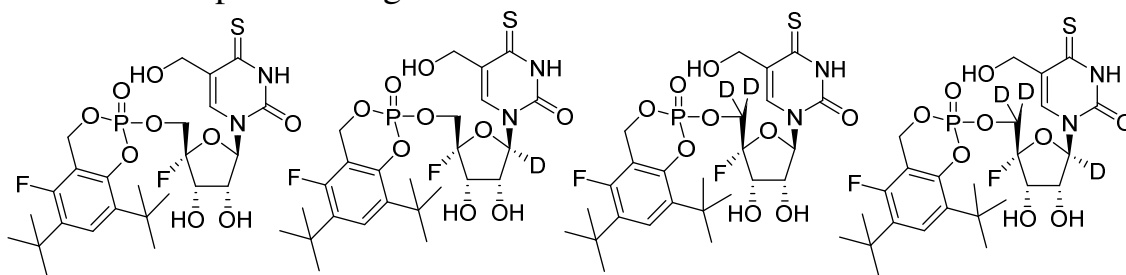


341. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

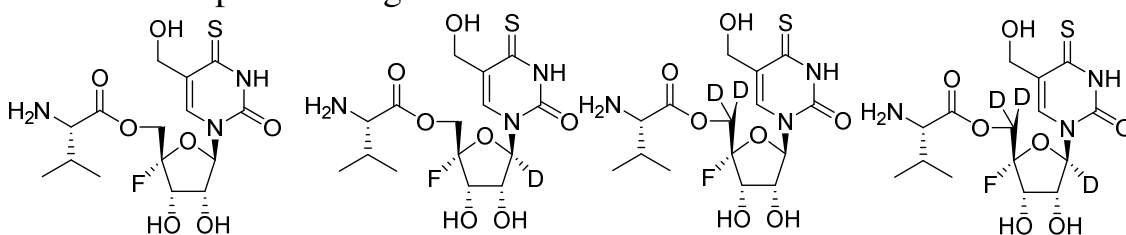




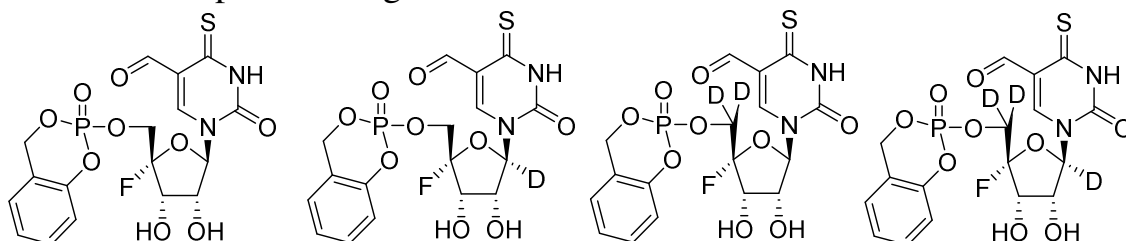
342. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



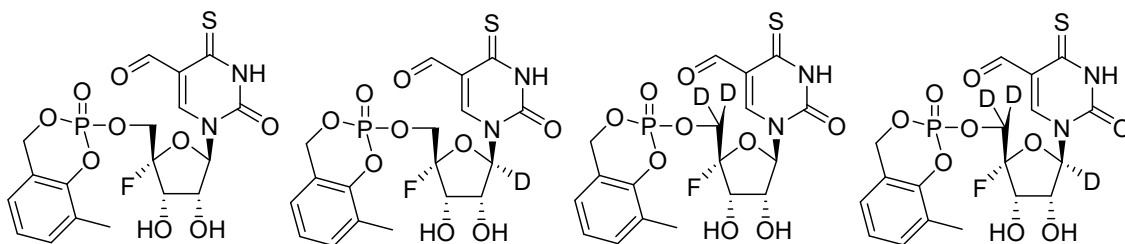
343. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



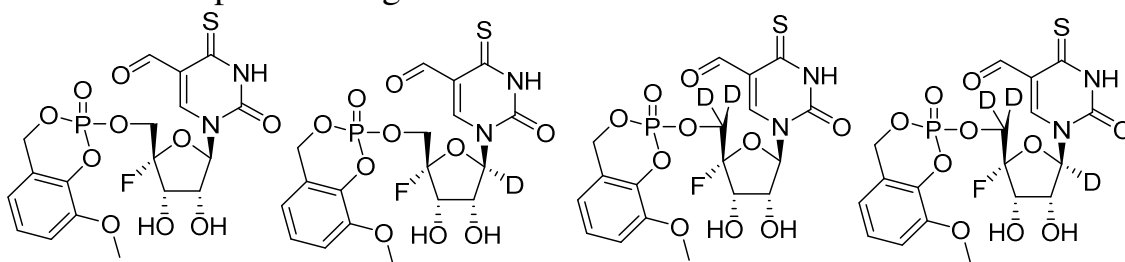
344. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



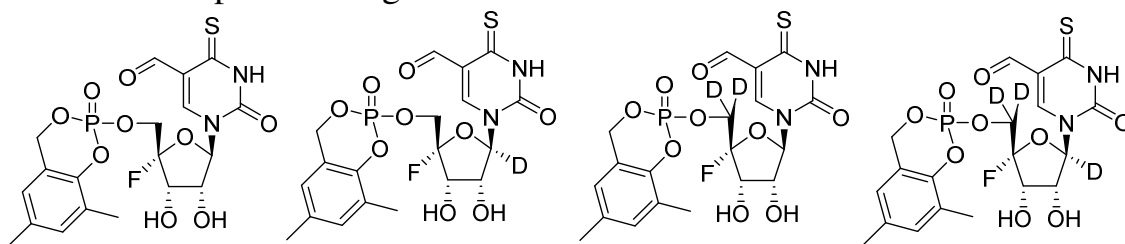
345. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



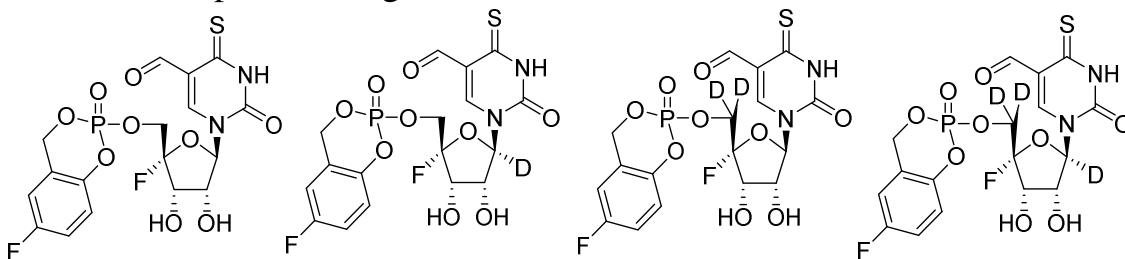
346. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



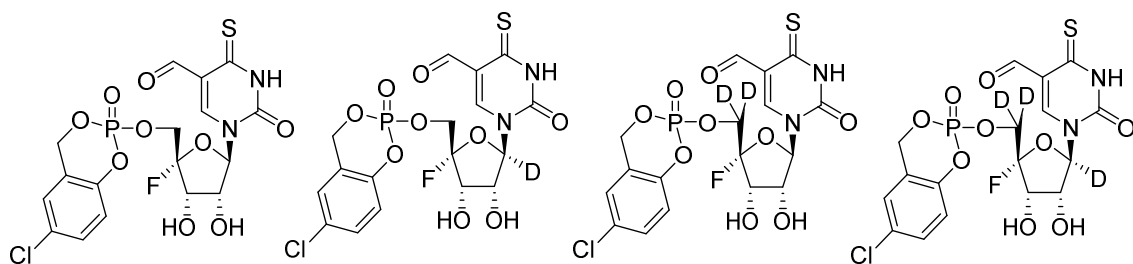
347. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



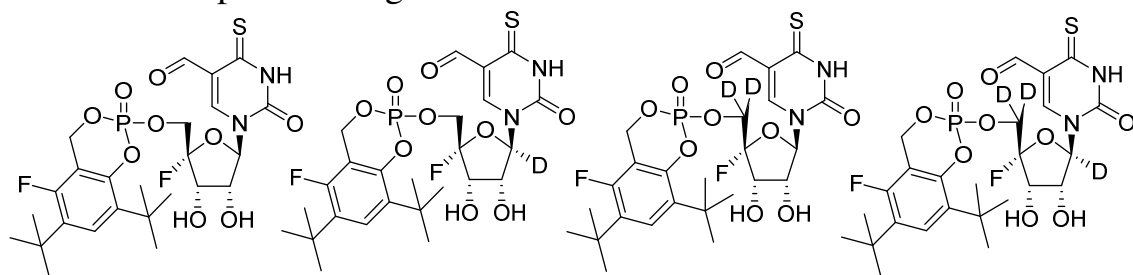
348. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



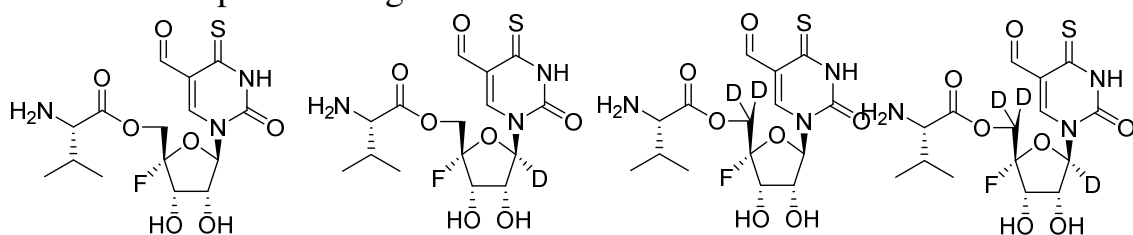
349. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



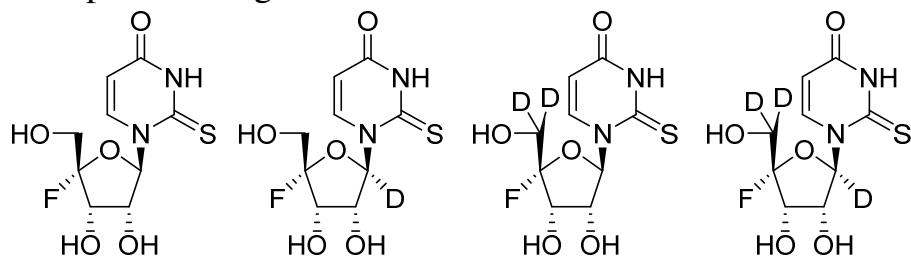
350. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



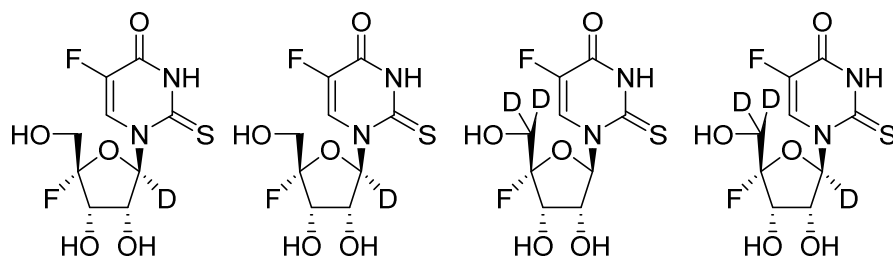
351. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



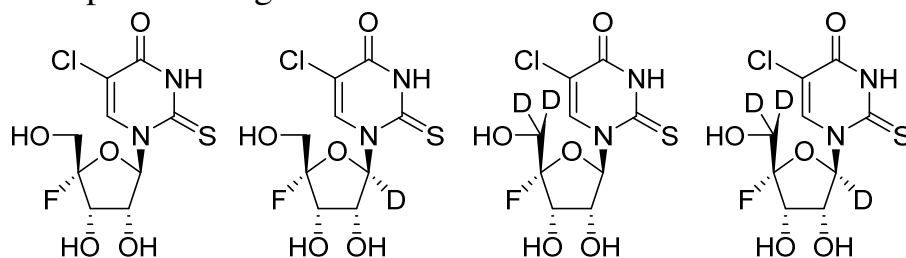
352. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



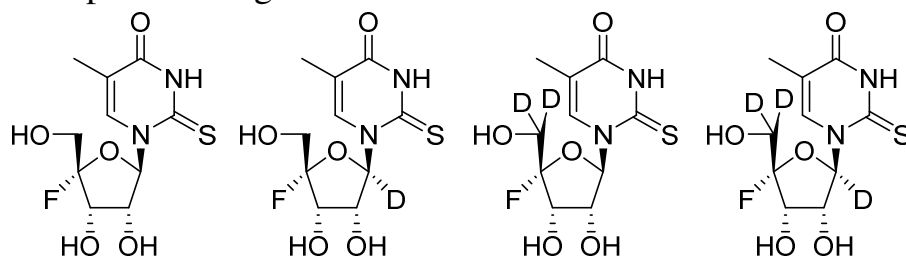
353. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



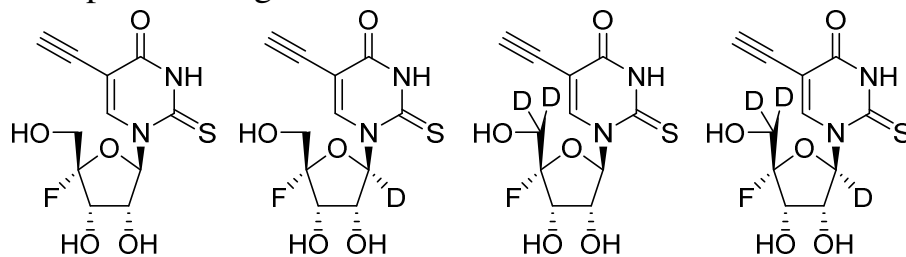
354. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



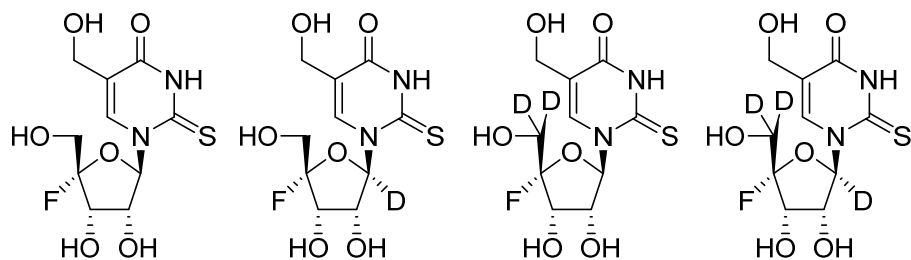
355. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



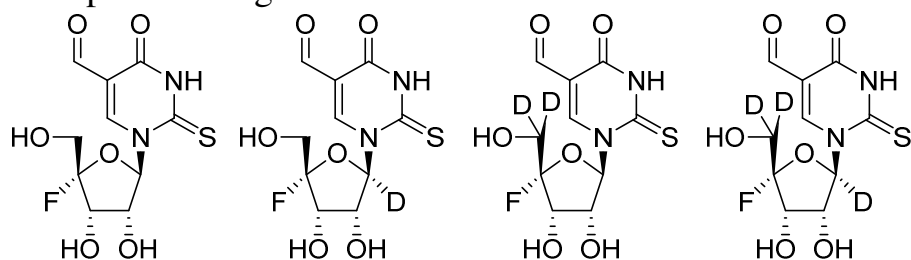
356. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



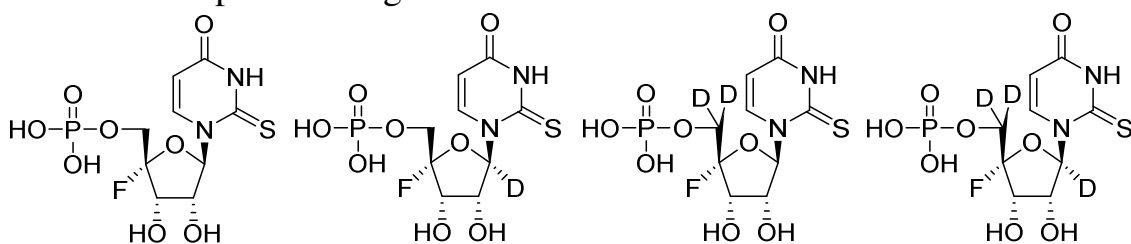
357. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



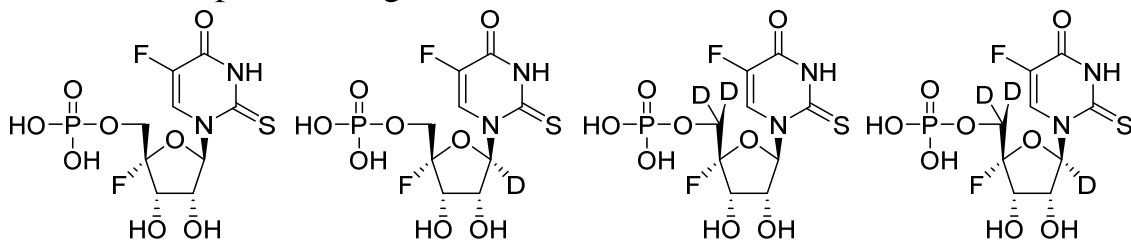
358. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



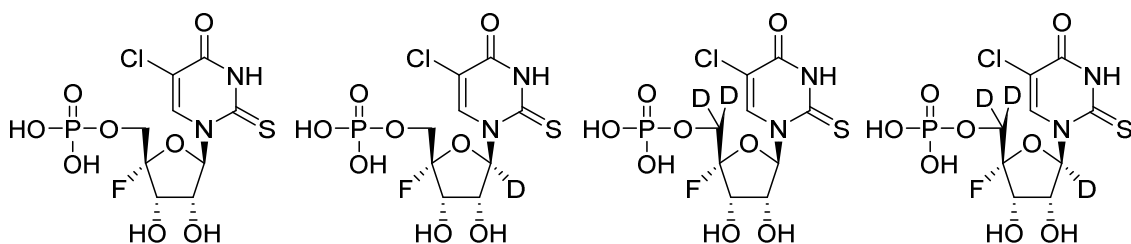
359. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



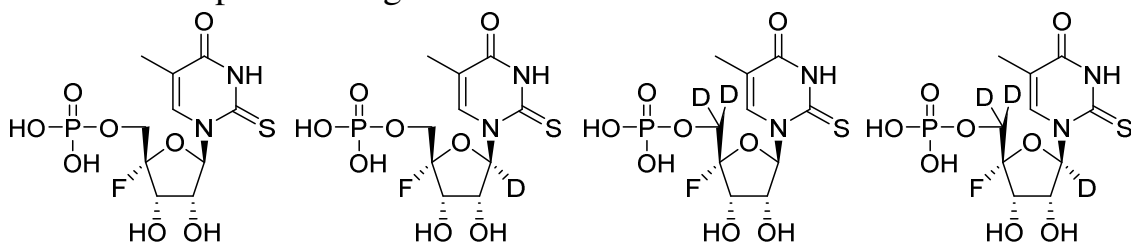
360. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



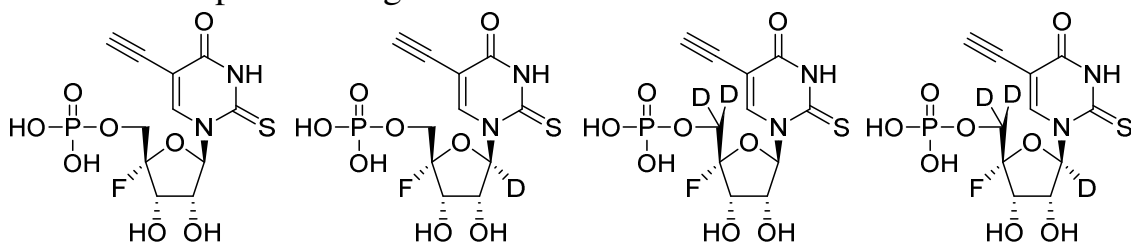
361. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



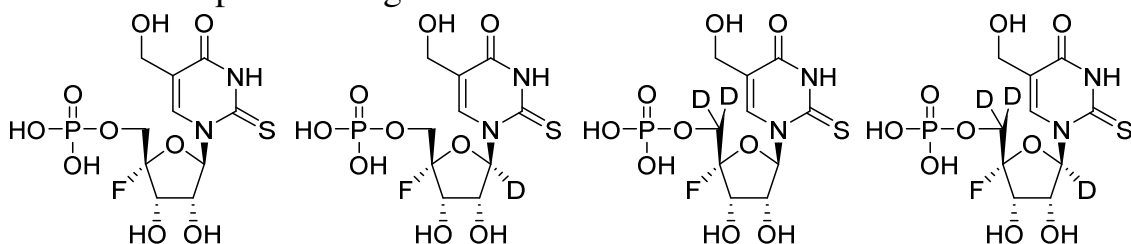
362. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



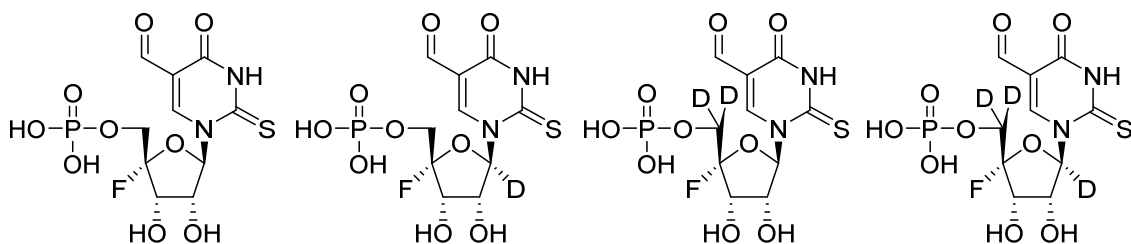
363. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



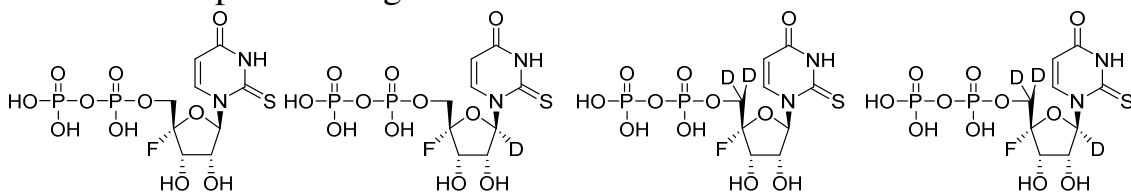
364. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



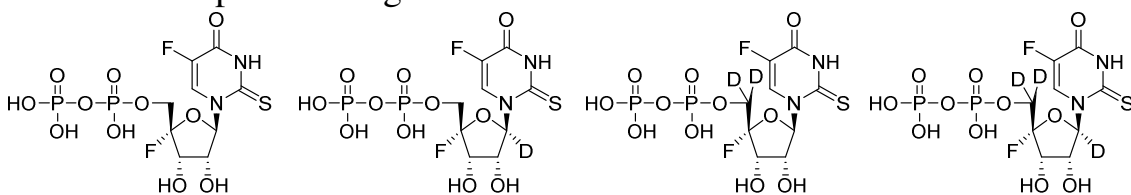
365. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



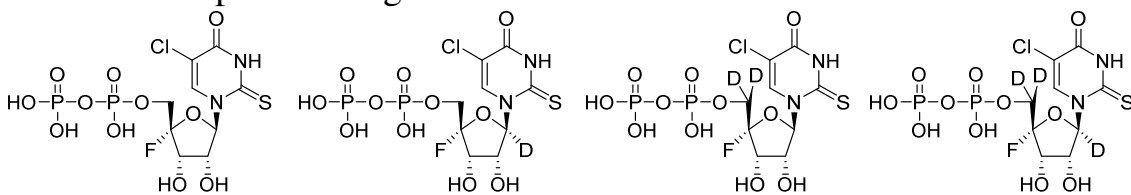
366. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



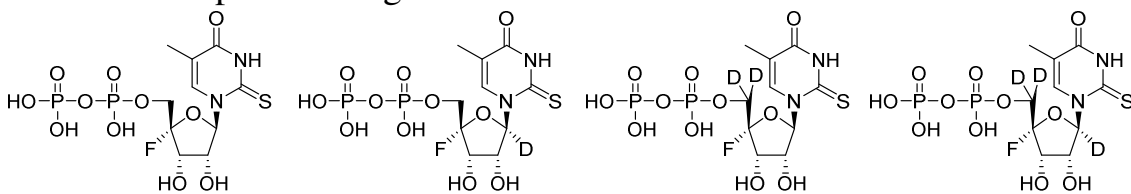
367. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



368. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

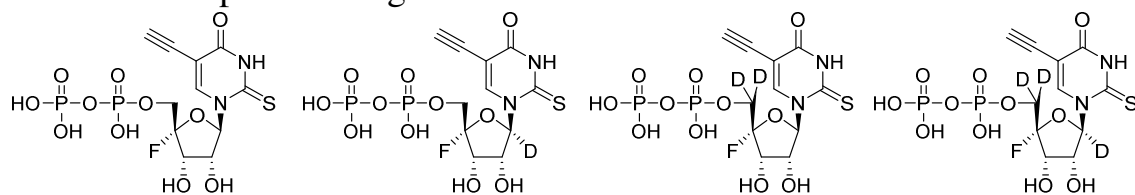


369. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

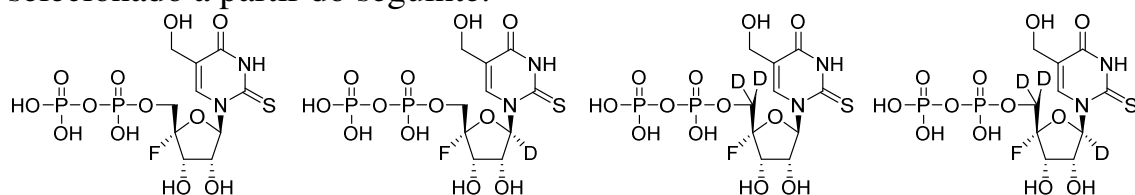


370. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto

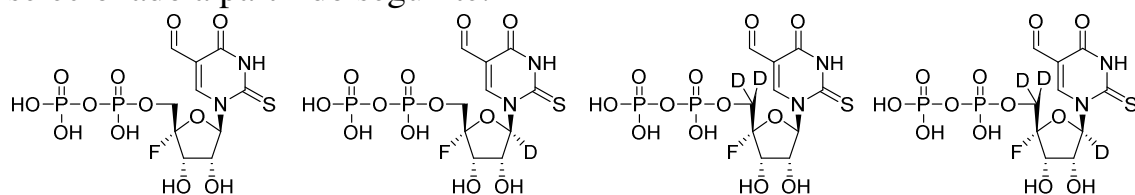
selecionado a partir do seguinte:



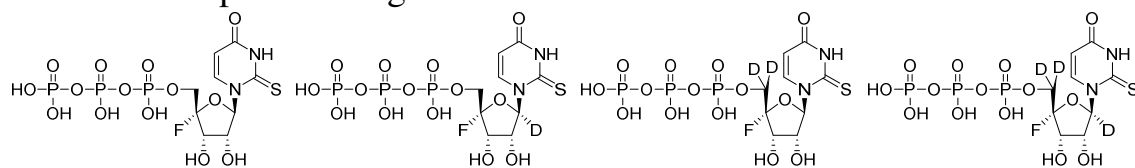
371. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



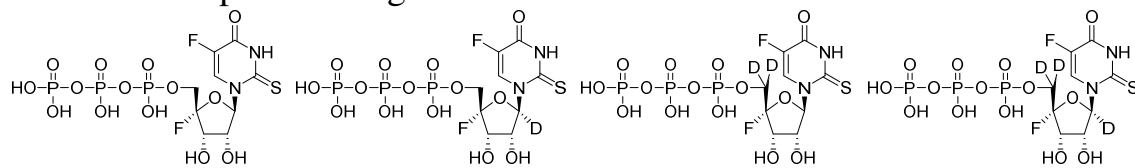
372. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



373. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



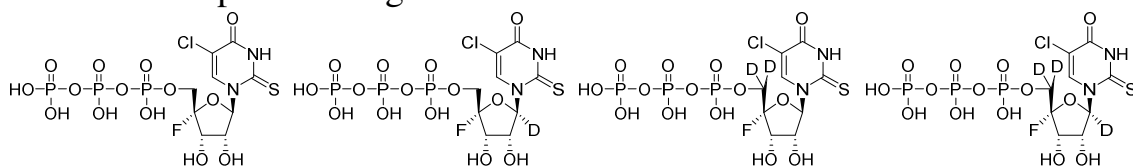
374. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



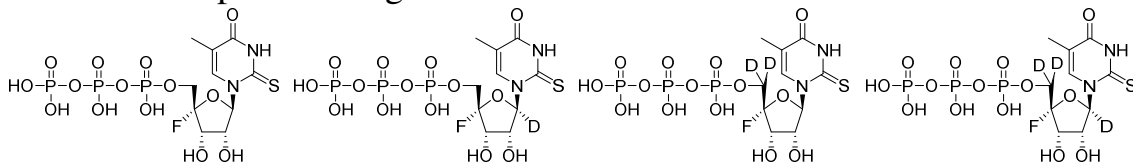
375. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto



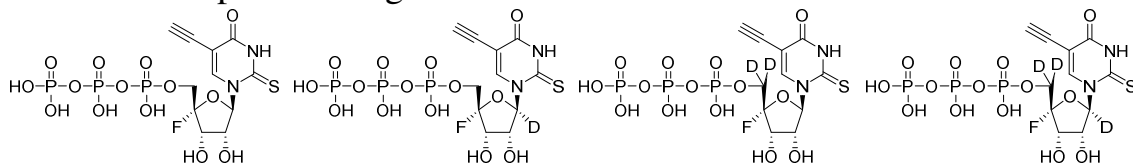
selecionado a partir do seguinte:



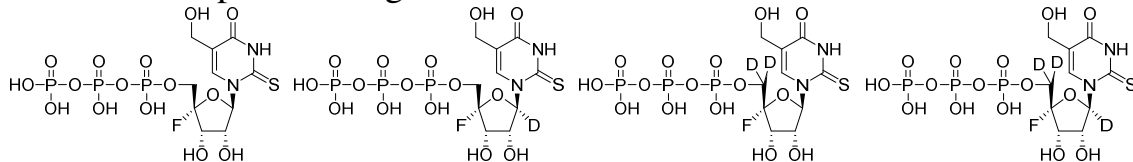
376. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



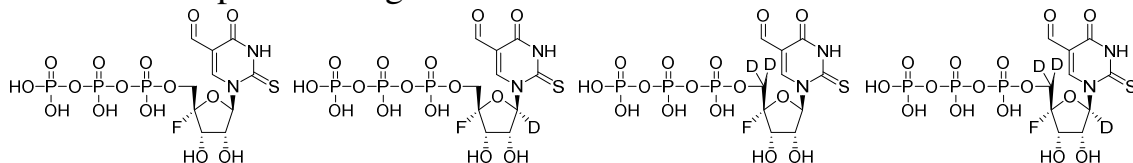
377. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



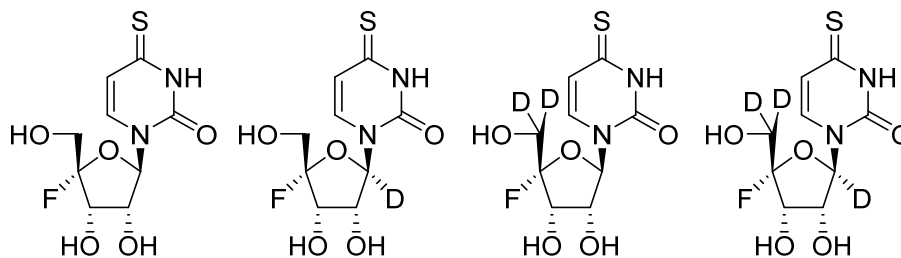
378. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



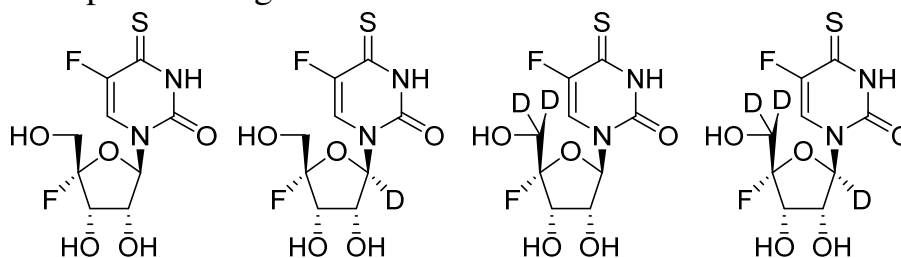
379. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



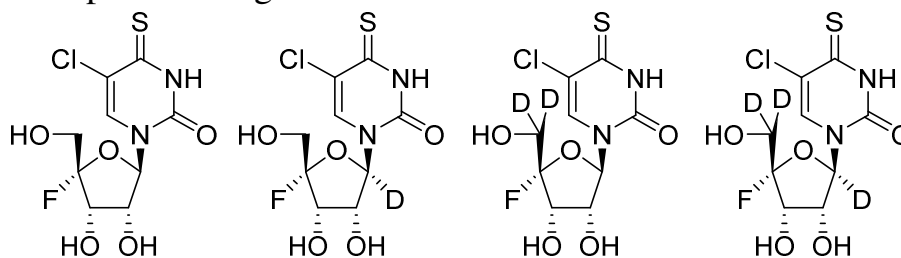
380. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



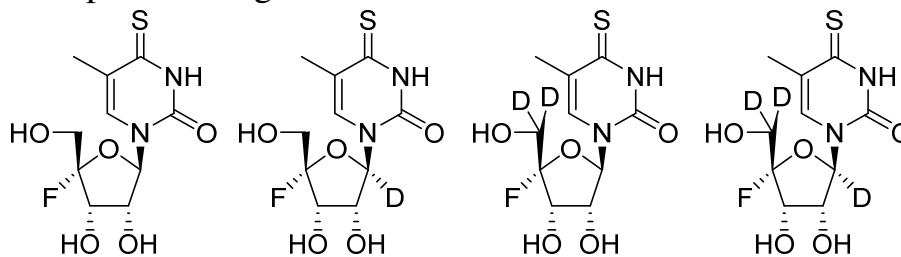
381. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



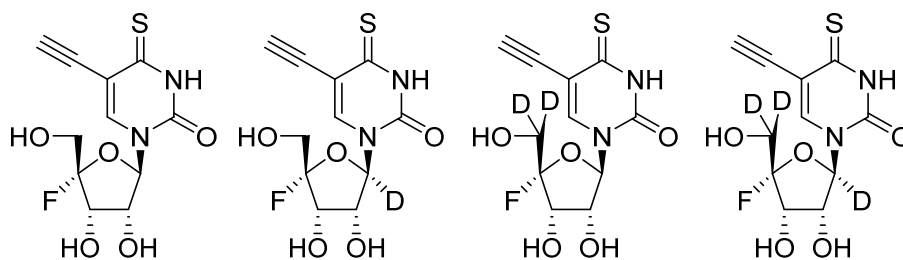
382. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



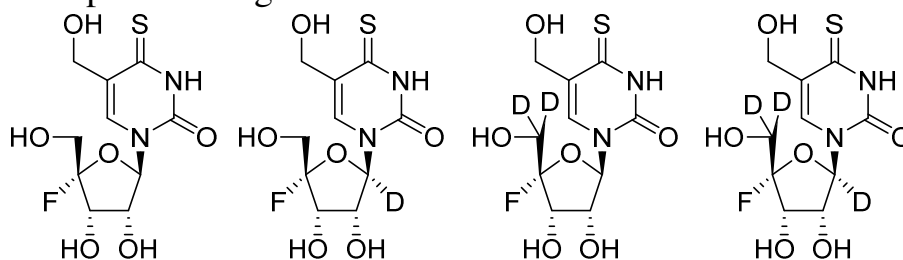
383. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



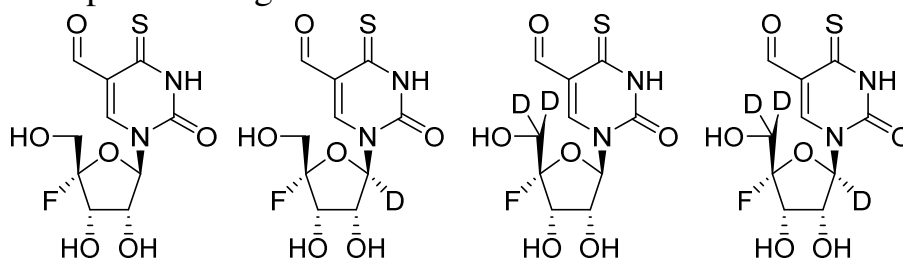
384. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



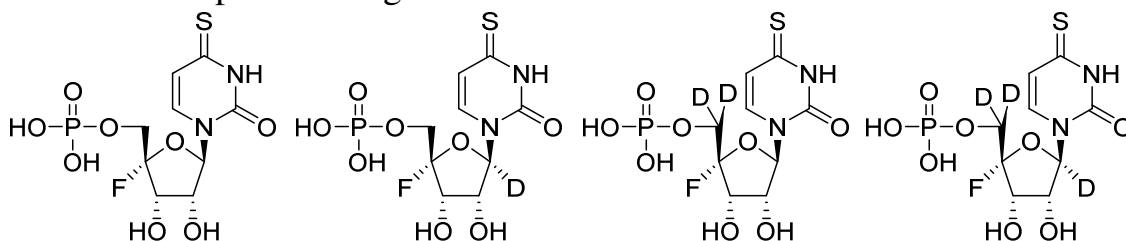
385. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



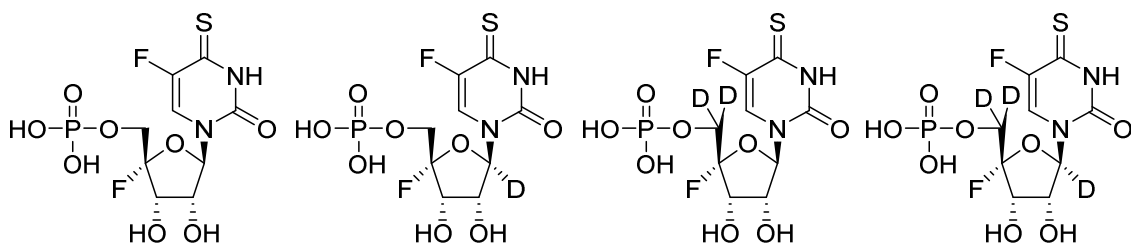
386. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



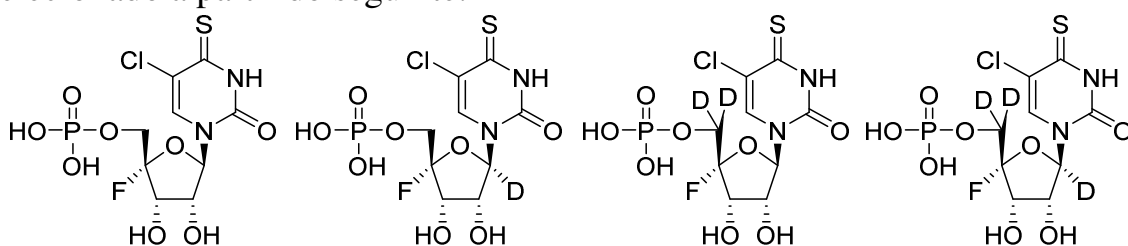
387. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



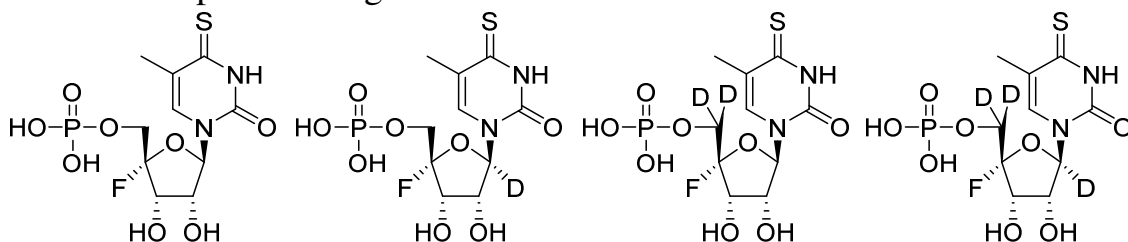
388. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



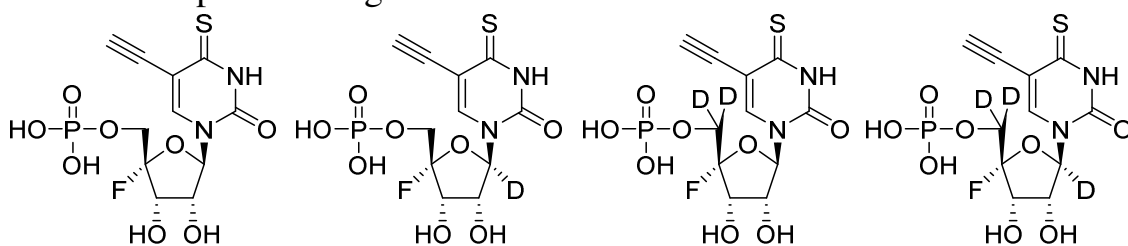
389. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



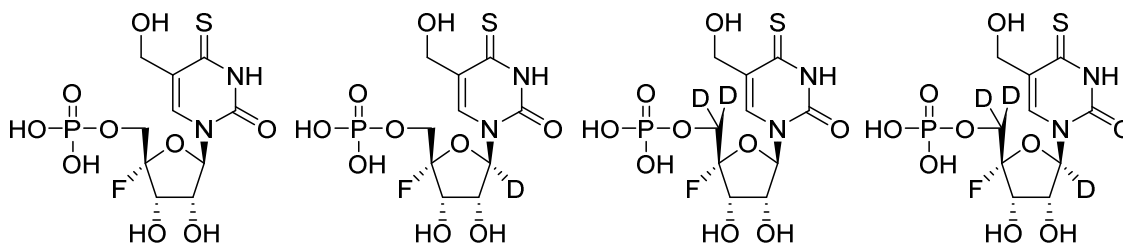
390. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



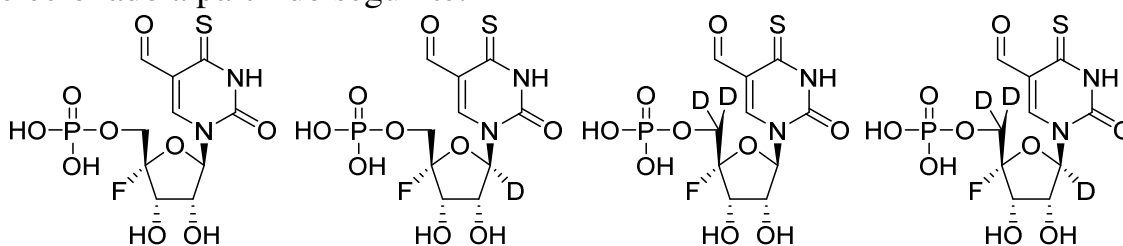
391. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



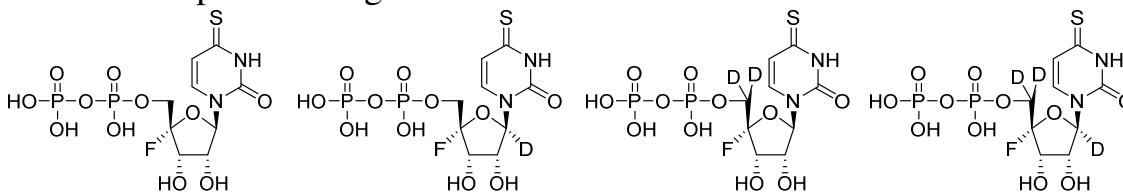
392. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



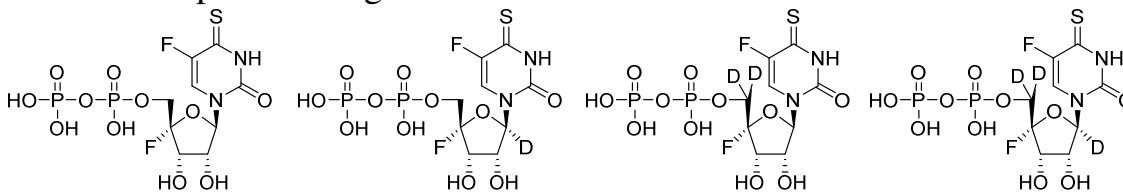
393. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



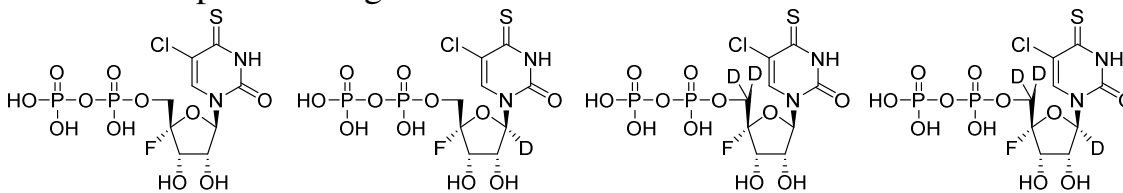
394. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



395. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

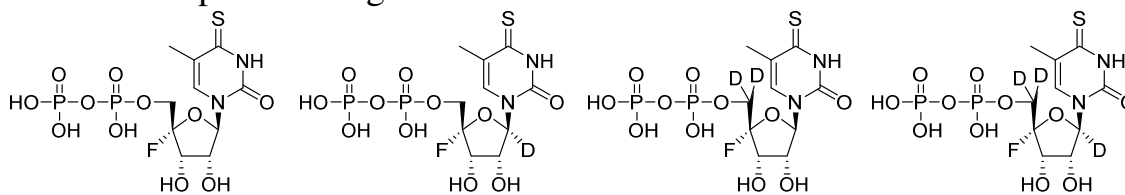


396. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

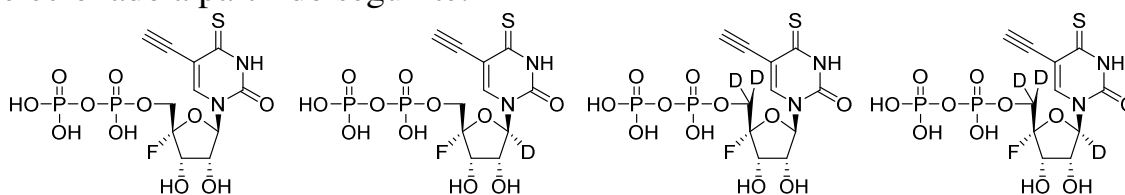


397. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que

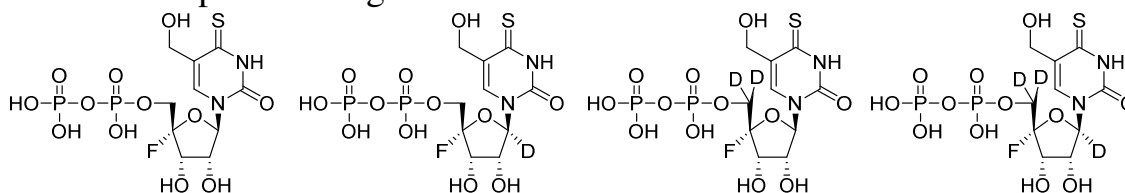
compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



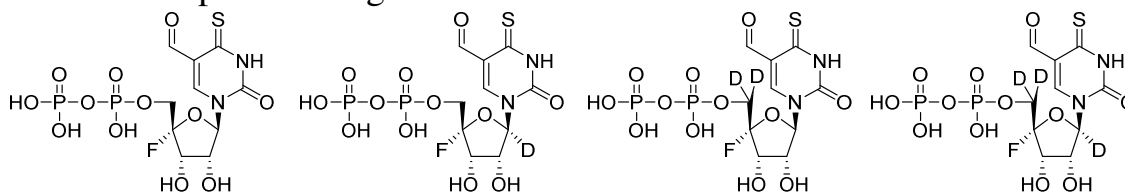
398. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



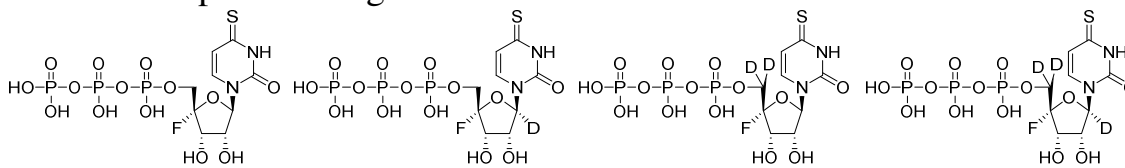
399. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



400. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

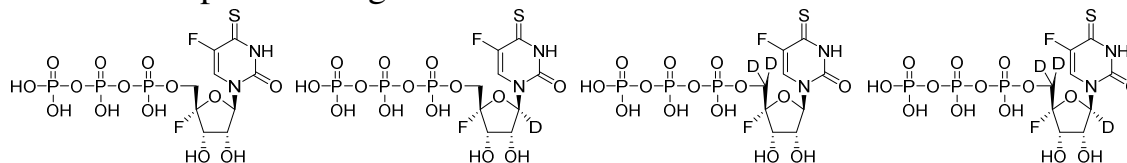


401. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:

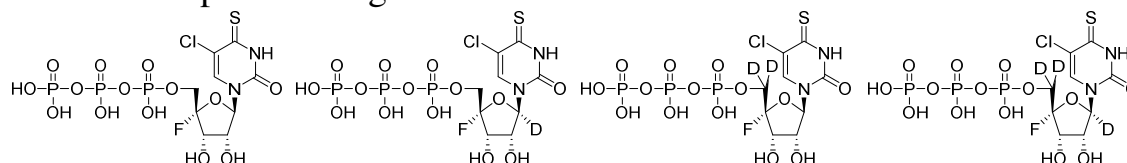


402. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que

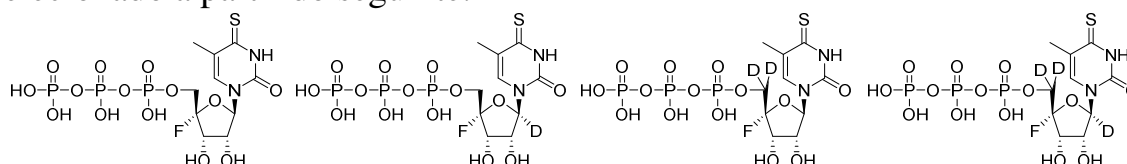
compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



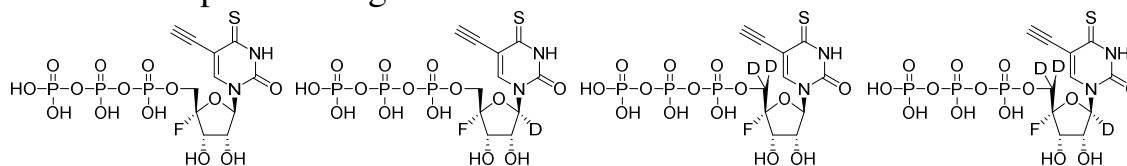
403. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



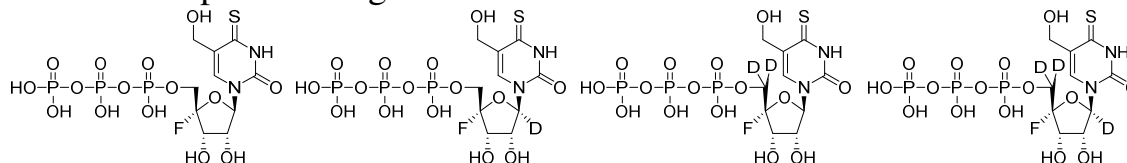
404. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



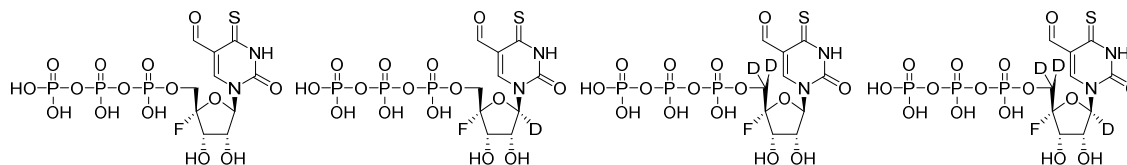
405. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



406. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



407. Composição farmacológica caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto selecionado a partir do seguinte:



408. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 240 a 407, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um propulsor.

409. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 408, caracterizada pelo fato de que o propulsor é ar comprimido, etanol, nitrogênio, dióxido de carbono, óxido nítrico, hidrofluoroalcanos (HFA), 1,1,1,2,-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ou combinações dos mesmos.

410. Recipiente pressurizado caracterizado pelo fato de que compreende uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 240 a 407.

411. Recipiente de acordo com a reivindicação 410, caracterizado pelo fato de que é um aspersor de bomba manual, inalador, inalador dosado por medidor, inalador de pó seco, nebulizador, nebulizador de malha vibratória, nebulizador por jato ou nebulizador de onda ultrassônica.

412. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 240 a 407, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar ou prevenir uma infecção viral em um indivíduo que necessita do mesmo.

413. Uso de acordo com a reivindicação 412, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Togaviridae.

414. Uso de acordo com a reivindicação 413, caracterizado pelo fato de que o vírus é selecionado a partir de vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus da Chicungunha e vírus Ross River.

415. Uso de acordo com a reivindicação 412, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Coronaviridae.



416. Uso de acordo com a reivindicação 415, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é um coronavírus humano, coronavírus SARS e coronavírus MERS.

417. Uso de acordo com a reivindicação 412, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é um vírus Orthomyxoviridae.

418. Uso de acordo com a reivindicação 417, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus influenza A e vírus influenza B.

419. Uso de acordo com a reivindicação 412, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Pneumoviridae.

420. Uso de acordo com a reivindicação 419, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é RSV.

421. Uso de acordo com a reivindicação 412, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é uma Arenaviridae.

422. Uso de acordo com a reivindicação 421, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus Tacaribe, vírus Pichinde, vírus Junin, vírus da febre Lassa e vírus da Cariomeningite linfocitária.

423. Uso de acordo com a reivindicação 412, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Bunyaviridae.

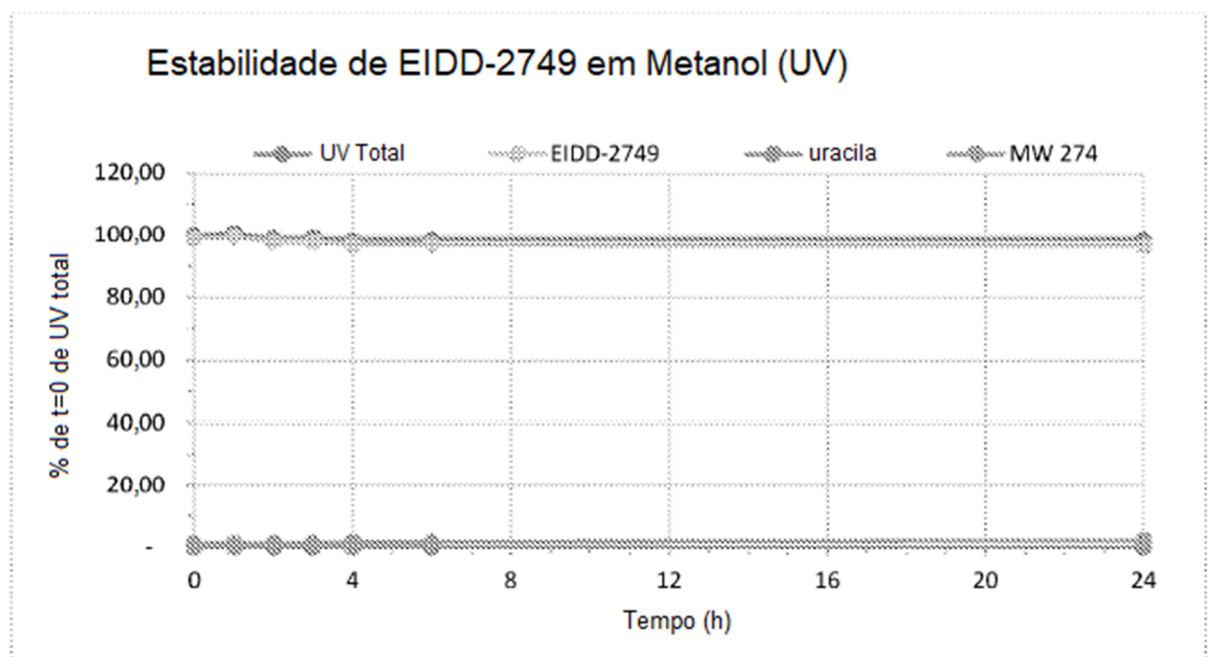
424. Uso de acordo com a reivindicação 423, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é vírus da febre Rift Valley, vírus Punta Toro, vírus LaCrosse, vírus Maporal, vírus Heartland e vírus da Síndrome de Trombocitopenia de Febre Severa.

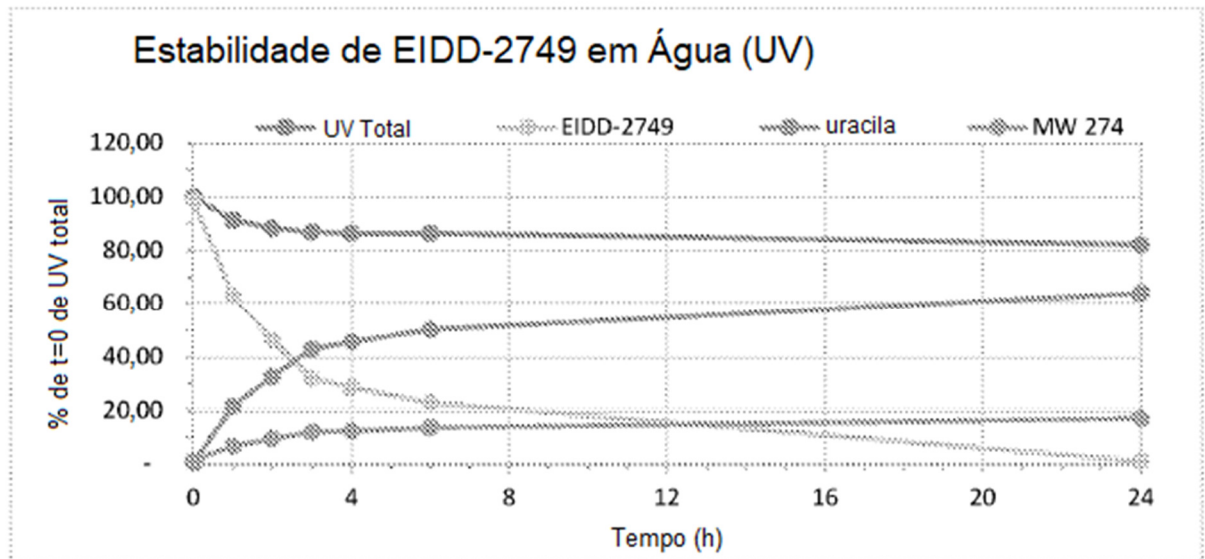
425. Uso de acordo com a reivindicação 412, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Flaviviridae.

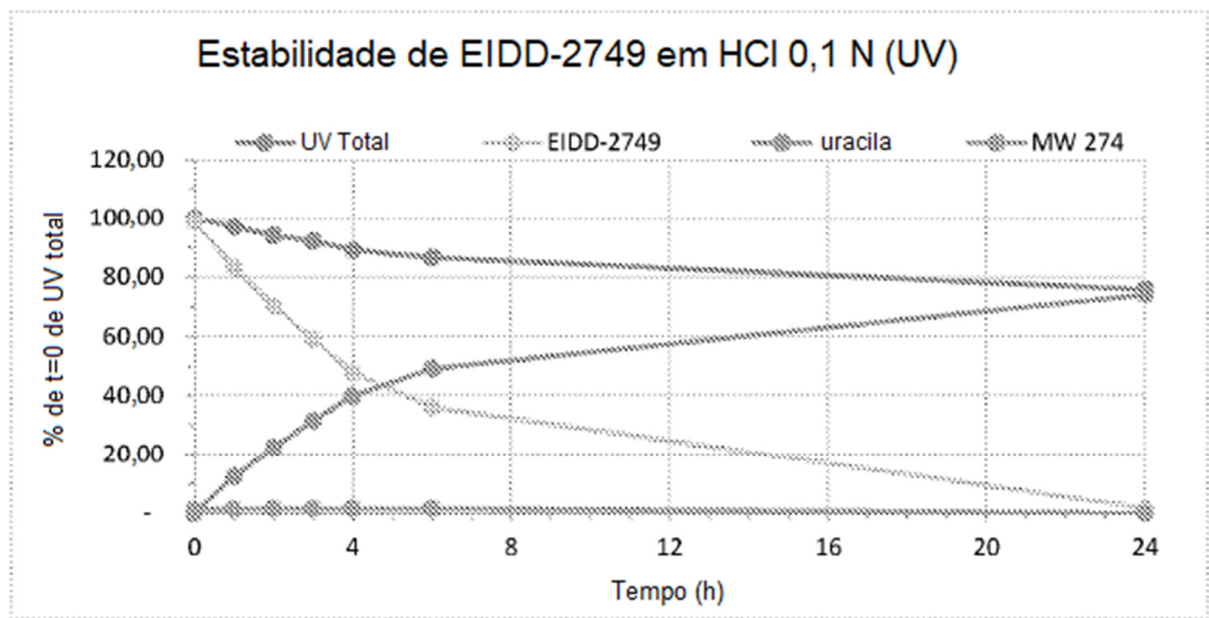
426. Uso de acordo com a reivindicação 425, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Zika vírus, vírus da Dengue 1, vírus da Dengue 2, vírus da Dengue 3, vírus da Dengue 4, vírus do Nilo Ocidental, vírus da febre amarela, vírus da encefalite japonesa, vírus Powassen, vírus Usutu e vírus da encefalite transmitida por carrapatos.

427. Uso de acordo com a reivindicação 412, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é Picornaviridae.

428. Uso de acordo com a reivindicação 427, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é poliovírus, vírus de Coxsackie, enterovírus.

**FIG. 1**

**FIG. 2**

**FIG. 3**

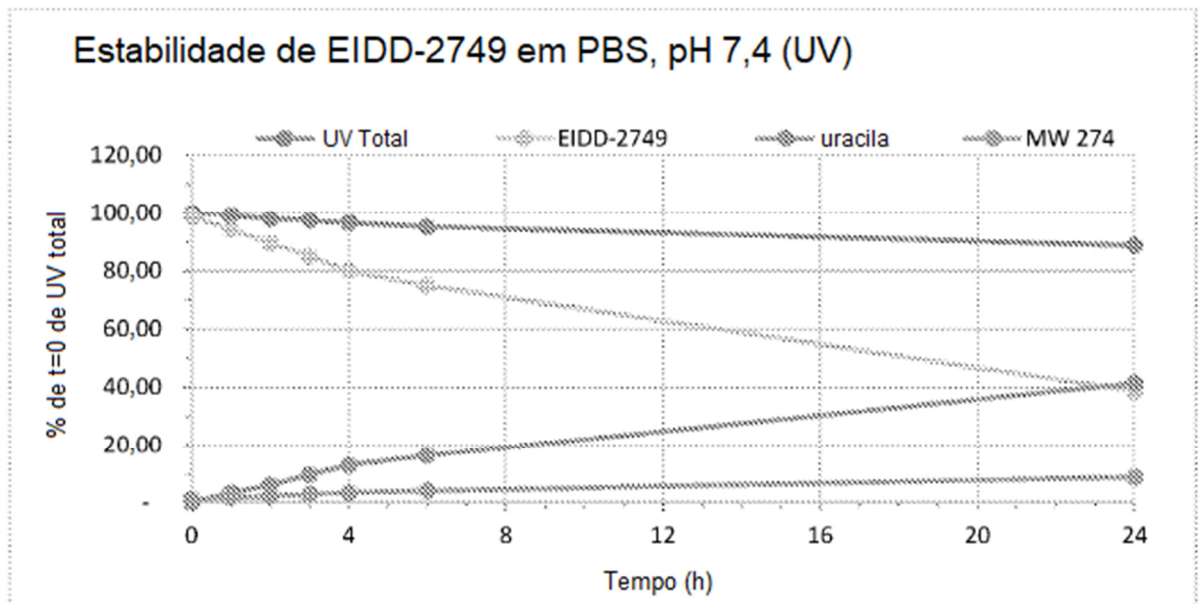


FIG. 4

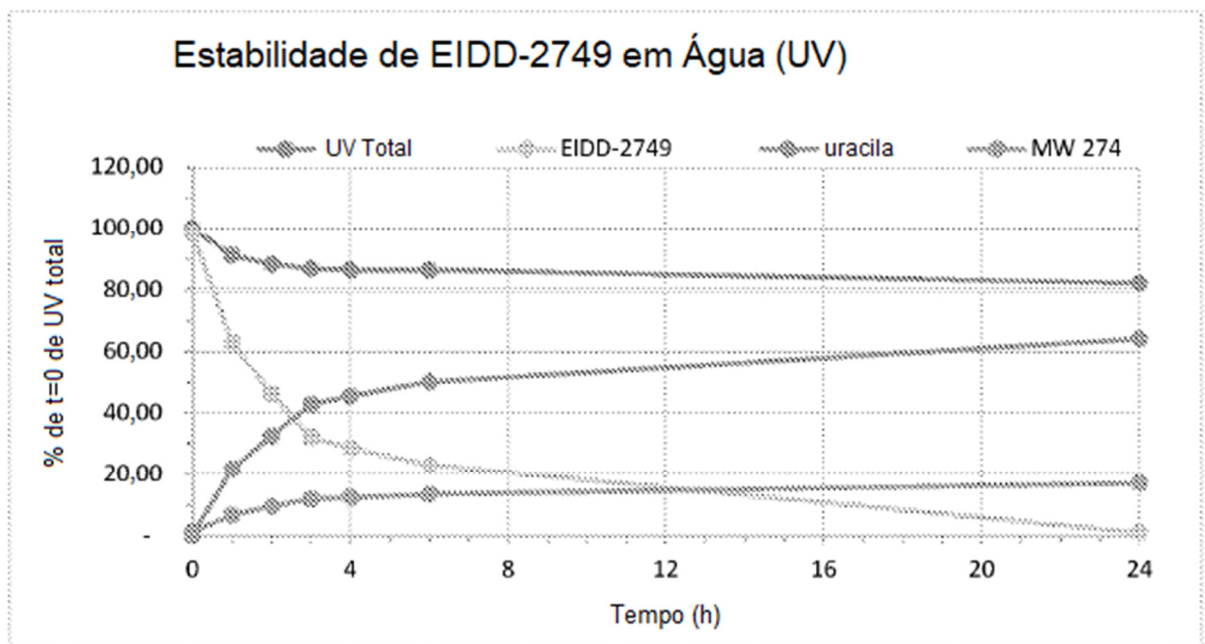


FIG. 5

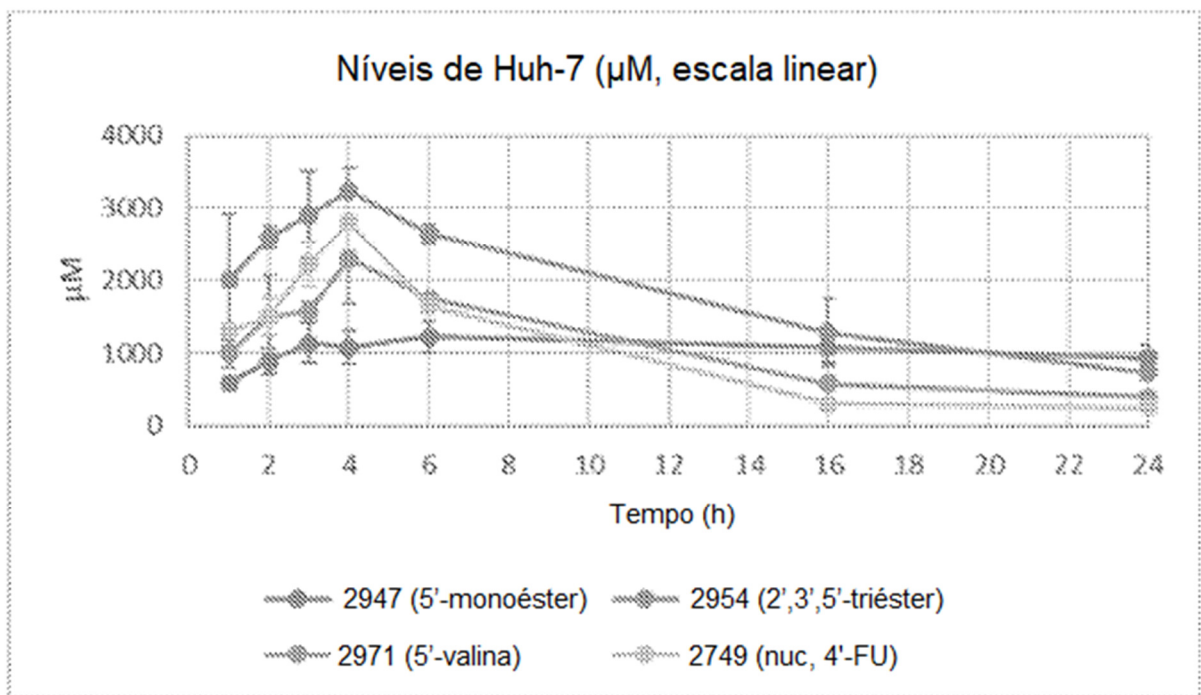
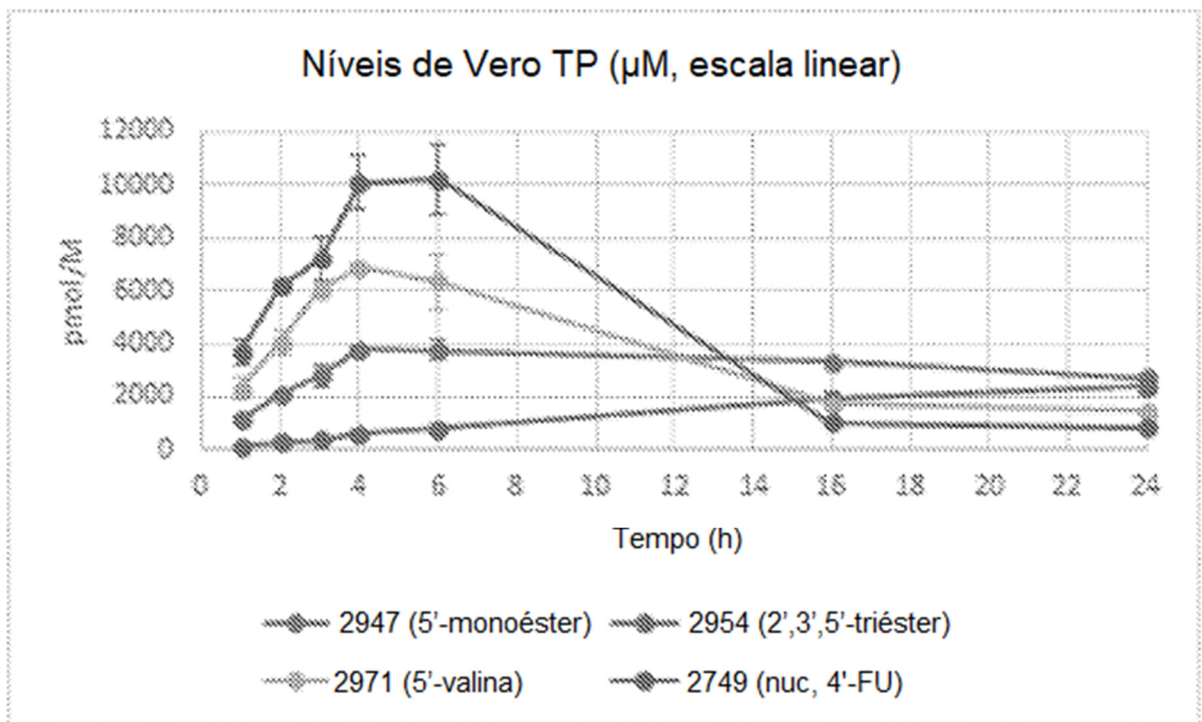


FIG. 6



**FIG. 7**

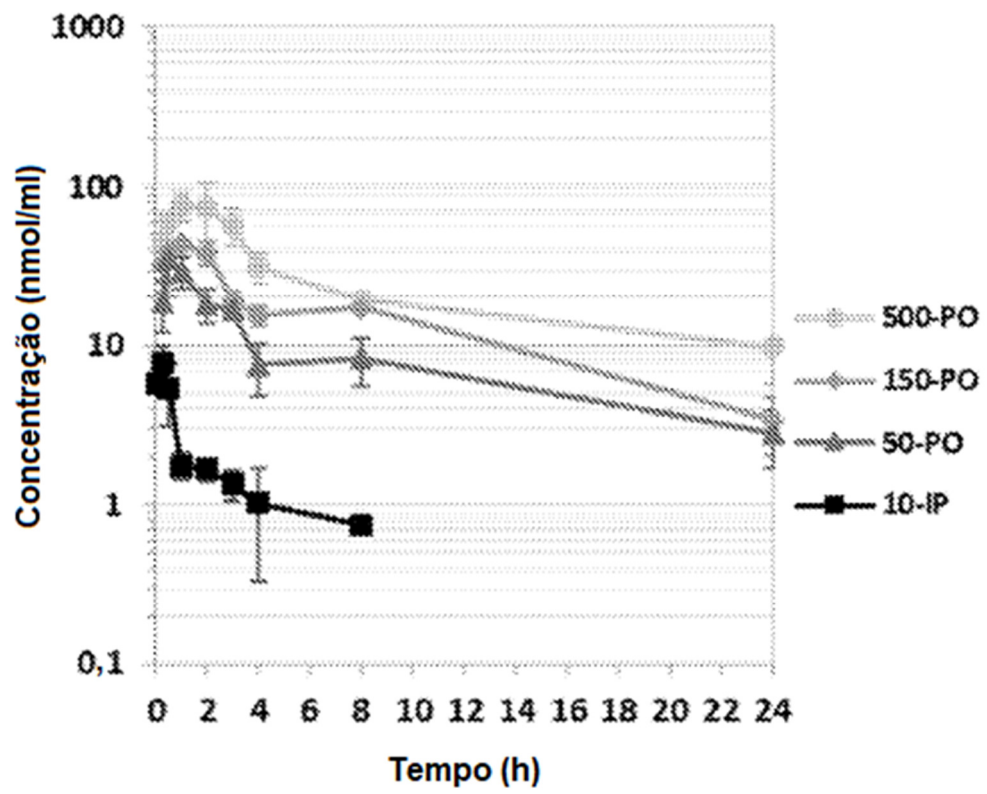


FIG. 8

## Tolerabilidade em Camundongos AG129

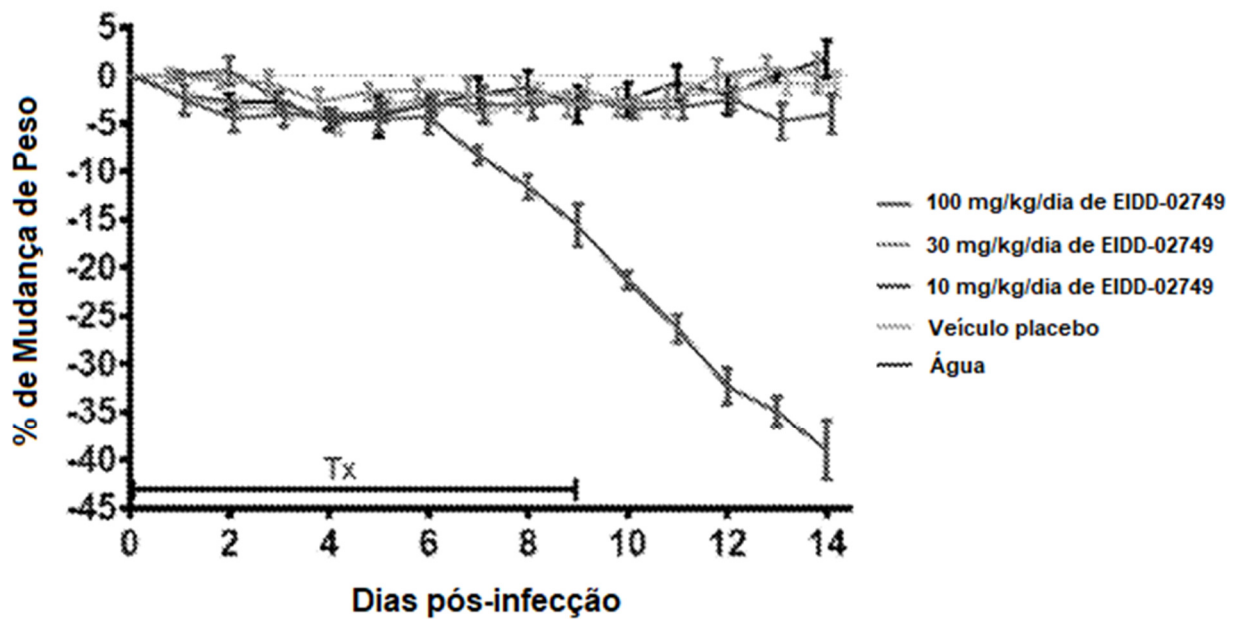


FIG. 9

RESUMO**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NUCLEOSÍDEO E NUCLEOTÍDEO CONTENDO HALOGÊNIO, RECIPIENTE PRESSURIZADO, E, USO DE UM COMPOSTO**

Trata-se de composições terapêuticas de nucleosídeo e nucleotídeo contendo halogênio e usos relacionados às mesmas. Em determinadas modalidades, a divulgação se refere ao tratamento ou profilaxia de infecções virais. Tais infecções virais podem incluir infecções de vírus tongaviridae, bunyaviridae, arenaviridae, coronaviridae, flaviviridae, picornaviridae, Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), febre da Chicungunha (CHIK), Ebola, Influenza, RSV e Zika.