

09

OK



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-131479

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131479-00000-0000

Fecha: 2010-10-22 16:49:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 197

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **ANÁLOGOS DE CARBA NUCLEÓSIDOS
PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 487/04**

71. SOLICITANTE **GILEAD SCIENCES, INC.**

DOMICILIO **FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **22 OCT 2010**

(FORMA P 10)

7.11.10
23.11.2010
WE

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131479- -00000-0000

Fecha: 2010-10-22 16:49:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 197

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: GILEAD SCIENCES, INC. Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; PARRISH Jay y XU, Jie. Dirección: 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040; 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070; 760 Bair Island Rd., #100, Redwood City, CA 94063 y 812 Rigel Lane, Foster City, CA 94404. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/041432</u> Fecha: <u>22/04/09</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/132123 A1</u> Fecha: <u>29/10/09</u>			
6 Título (54) <u>"ANÁLOGOS DE CARBA NUCLEÓSIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"</u> (202)			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 487/04 A61K 31/7052, A61P 31/12</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US US	(32) Fecha 23/04/08 19/12/08	(31) Número de Solicitud 61/047,263 61/139,449
9 Comprobante de Pago No. <u>10-67.606</u> Fecha: <u>Agosto 17 de 2010</u>			

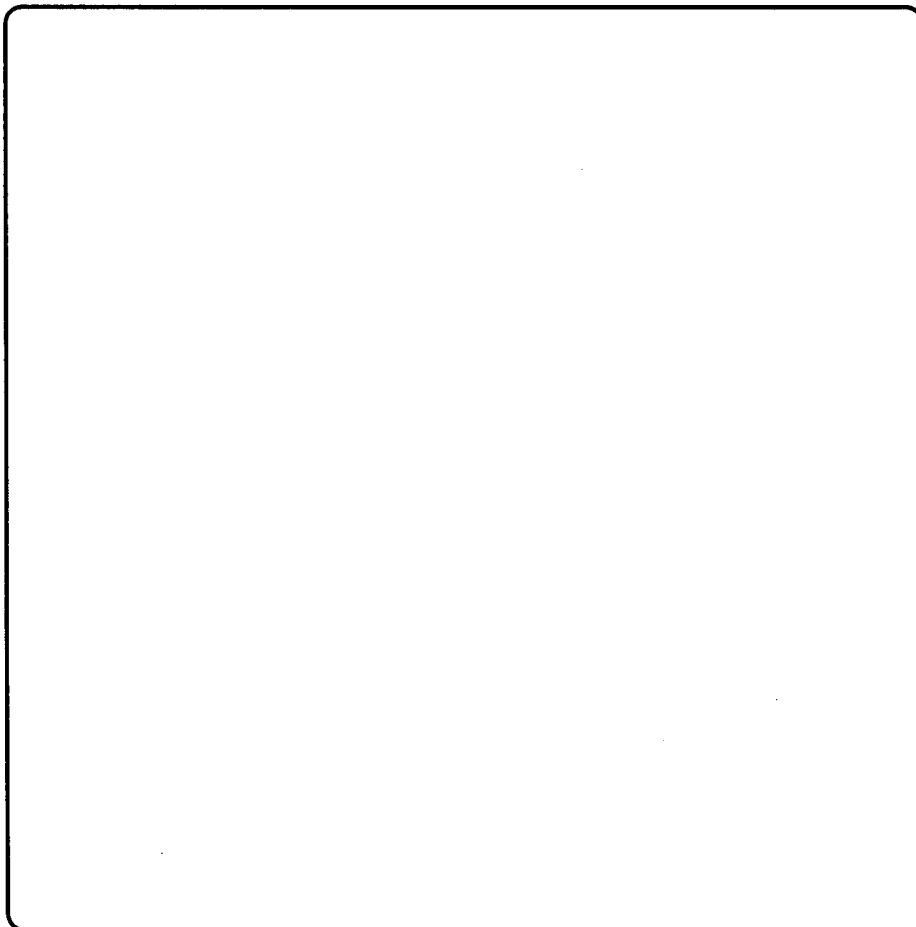
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 67,606
FECHA : AGOSTO 17 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131479-00000-0000
Fecha: 2010-10-22 16:49:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 197

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325651292	17/08/2010	20,738,200.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California
BOGOTÁ D.C.
DEFE DE LEGALIZACIONES

Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010647
Ayer (sccl)

2010 MAR 23 A 10:52
RELACIONES EXTERIORES
MINISTERIO DE

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 26 de febrero de 2010, ante mí, Robin Torres, Notario Público, compareció personalmente Frank P. Grassler,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

OPCIONAL

La información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser válida para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

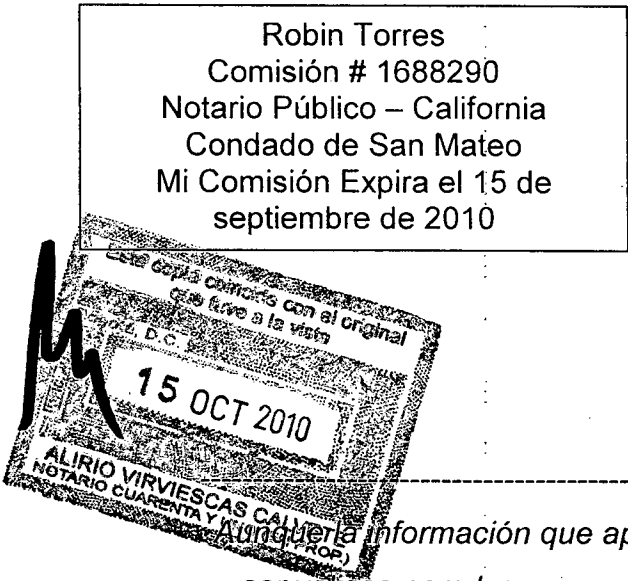
Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____



Gilead Sciences, Inc.
Certificado de Término de Cargo Oficial

Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

Nombre	Cargo	Firma
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: Brett A. Pletcher
Cargo: Vicepresidente, Asesor Legal General

Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: Gregg H. Alton
Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,
Asuntos Corporativos y Médicos



(JLLCCO: 216566.DOC v.1)4

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s): _____
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR DERECHO _____ Punta del pulgar acá



Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Firma Escobar
010948

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ, D.C.
JEFE DE LEGALIZACIONES
2010 MAR 23 A 10:53

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

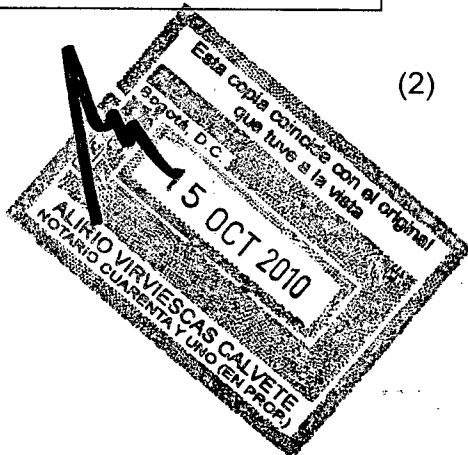
This image shows a blank sheet of white paper with six horizontal blue lines. On the left side of each line, there is a small black number indicating its position: 1., 2., 3., 4., 5., and 6. The lines are evenly spaced and extend across most of the width of the page.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

(y

Firma del Notario Público



Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

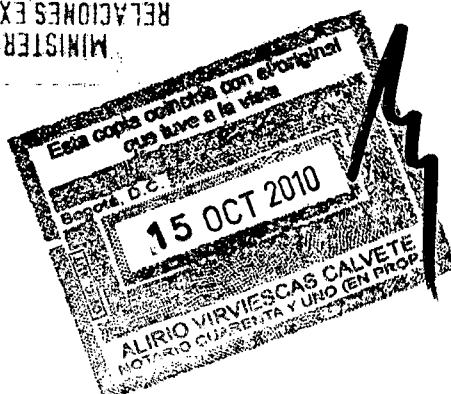
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
9 0 1 0 6 4 0

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 8

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

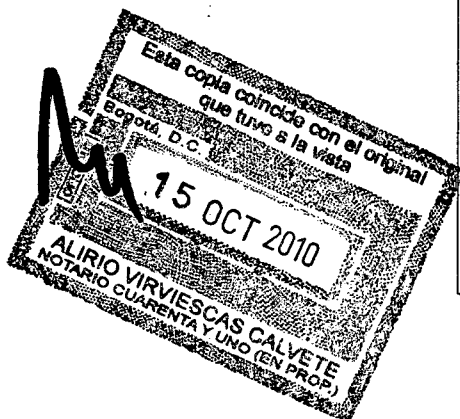
Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton



HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

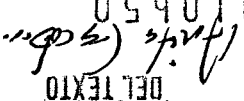
Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla
Oficina del Secretario de
Delaware
10. Firma: (ilegible)

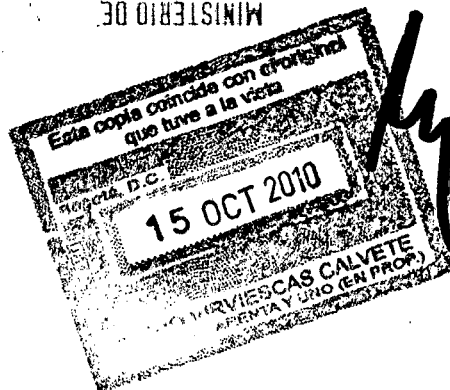
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

010650

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 10

CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

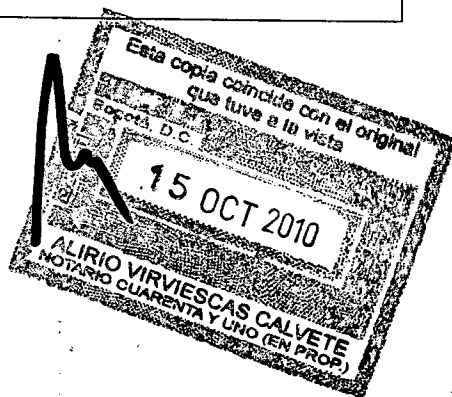
Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma (ilegible))

Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 – 2129876 REGISTRO

**CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.**

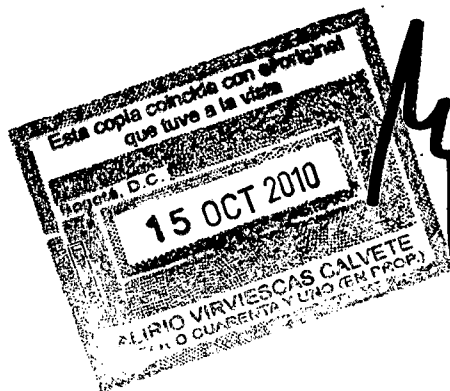
John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 1987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad:

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.



(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 12

DELAWARE

PAGINA 1

EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)

Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

100228125



AUTENTICACION: 7840196

FECHA: 03-01-10

ANEXO A
CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

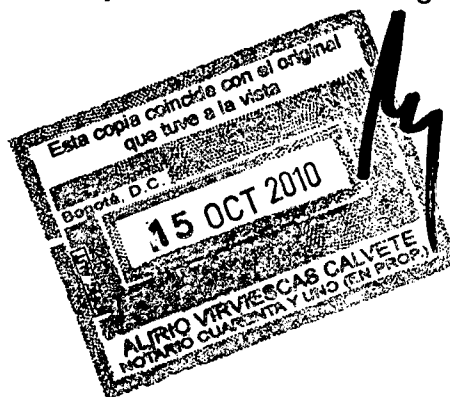
El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la



(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 14

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

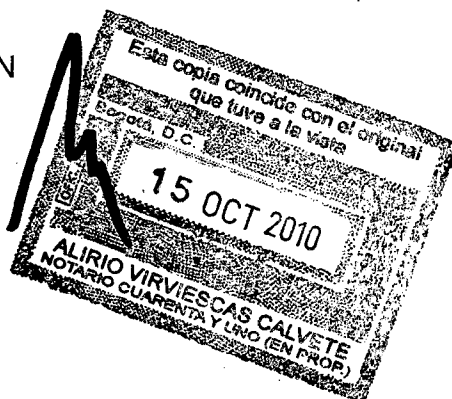
Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario

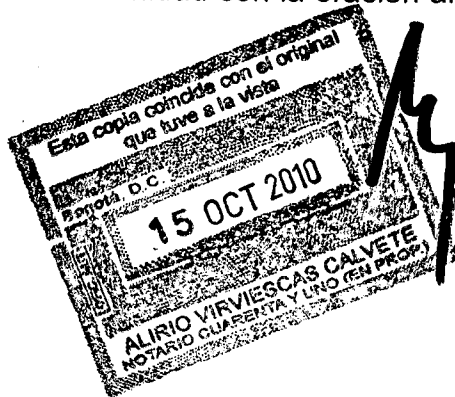


supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella, o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que



(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 15

constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

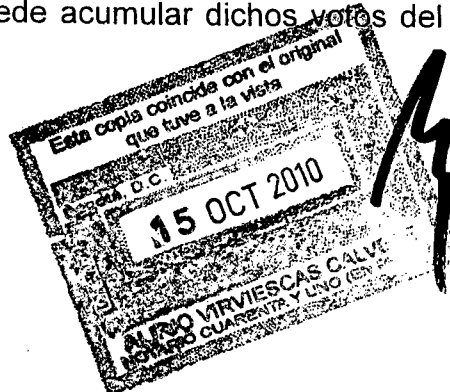


cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o



(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 17

más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL.

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelante y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.



(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

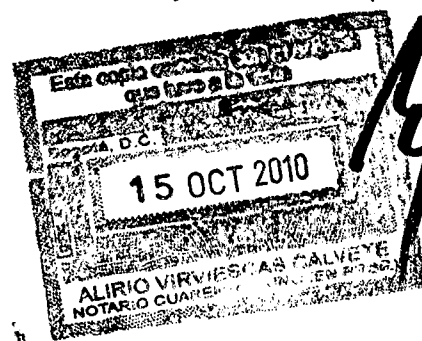
VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.



A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

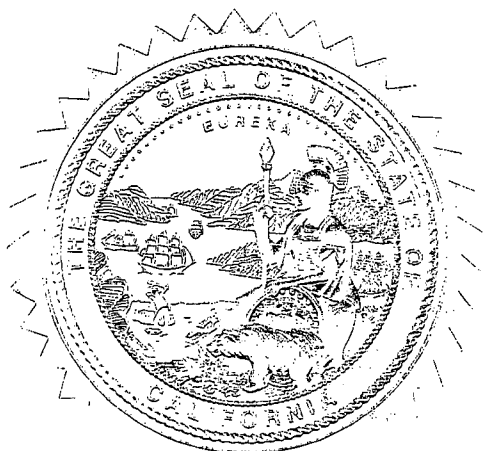
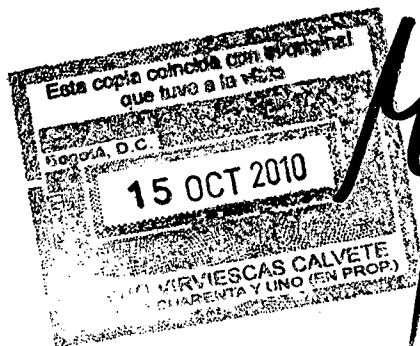
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Angela Macedo*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789640*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*

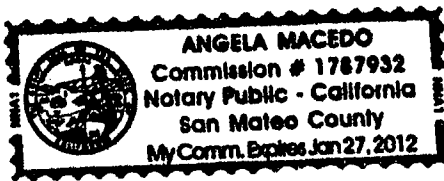
CALIFORNIA JURAT

State of California

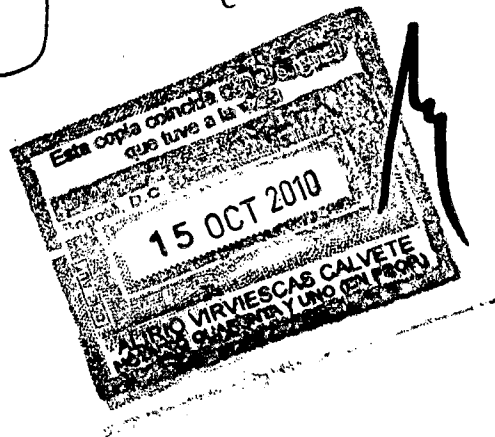
}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.



Angela Macedo
Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

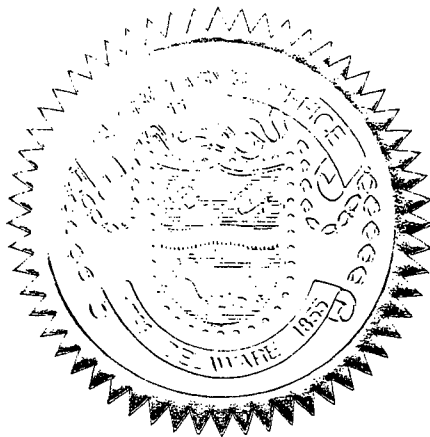
5. at Dover, Delaware

6. the first day of March, A.D. 2010

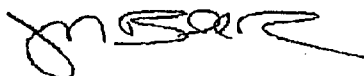
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:


Secretary of State

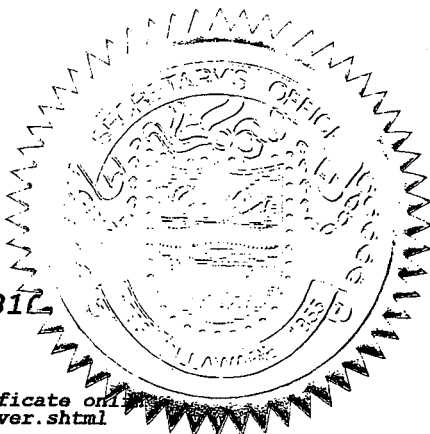


Delaware

PAGE 1

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 812

100228125

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

**RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.**

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

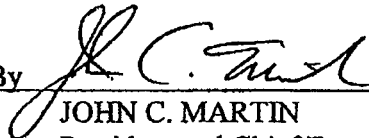
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:

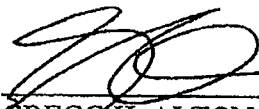

GREGG H. ALTON
Secretary



EXHIBIT A
RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

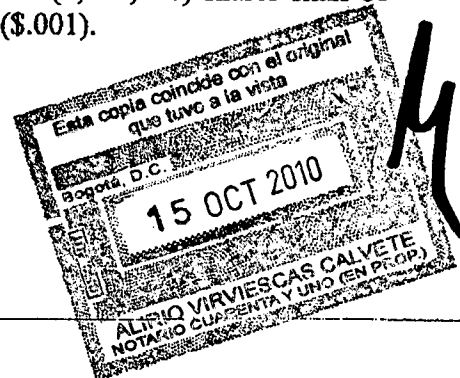
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001).



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

(a) **Management Of Corporation.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.



(c) **Vacancies.** Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

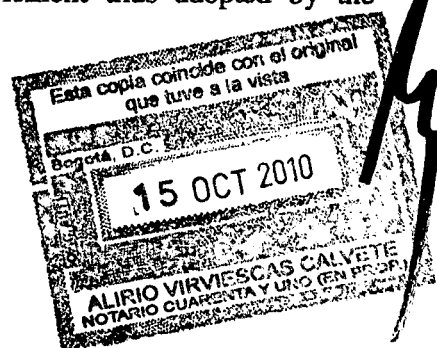
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, Estados Unidos de America.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

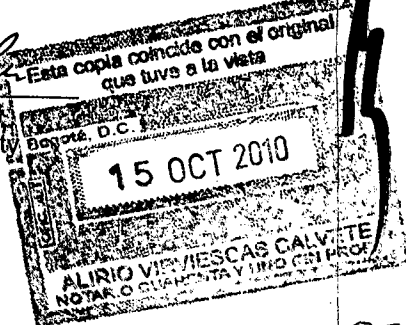
Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.

Given and signed this 26TH day of

February, 2010.

Frank P. Grassler
Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

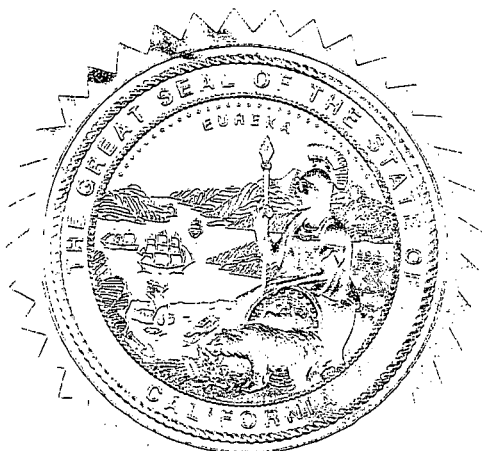
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Robin Torres
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789638
9. Seal/Stamp:



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *IAJ*



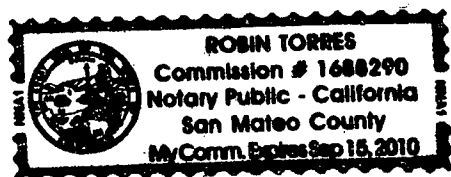
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public

personally appeared Frank P. Grasser



who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Robin Torres

Place Notary Seal Above

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

Document Date: February 26, 2010

Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: —

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

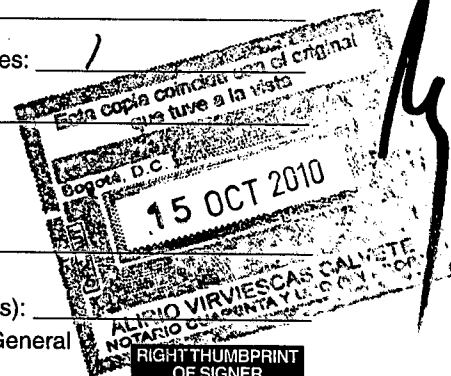
RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

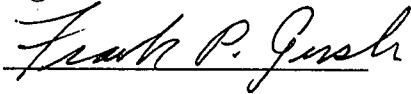
RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here



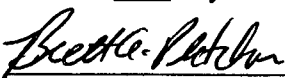
GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in GILEAD SCIENCES, INC., a Delaware corporation (the "Company"), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name	Office	Signature
Frank P. Grassler	Vice President, Intellectual Property	

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

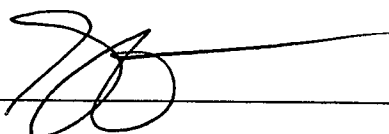
By: 

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: 

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

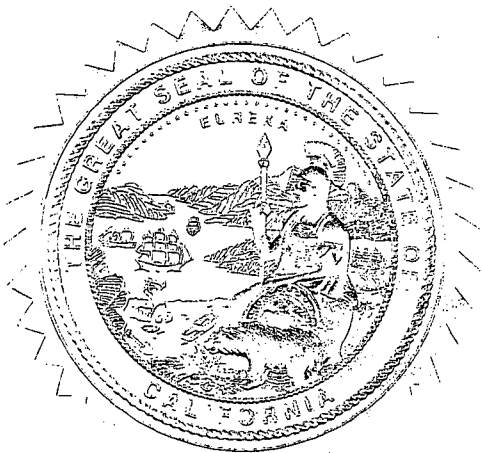
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789639*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

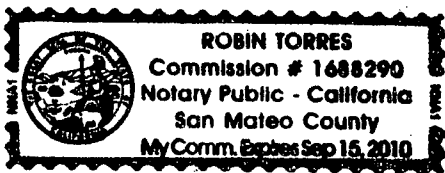
- See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)
See Statement Below (Lines 1-5 to be completed only by document signer[s], not Notary)

1
2
3
4
5
6

Signature of Document Signer No. 1 Signature of Document Signer No. 2 (If any)

State of California
County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this
26th day of February, 20 10, by
(1) Brett A. Fletcher
Name of Signer



proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(and
(2) _____
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me.)

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

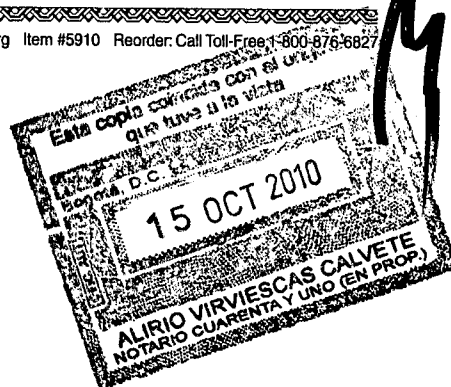
Though the information below is not required by law, it may prove
valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: Certificate of Incumbency
Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1
Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and
Gregg H. Alton

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #2
Top of thumb here

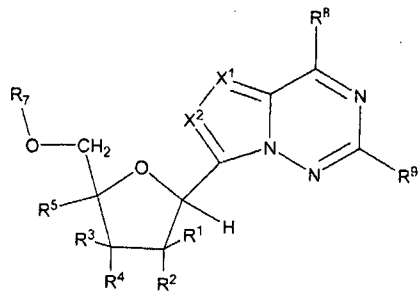


		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22-10-10 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/047,263 23-04-08 US 61/139,449 19-12-08 US		(51) Int Cl: C07D 487/04 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; PARRISH Jay y XU, Jie. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-09 No. de solicitud: PCT/US2009/041432		(87) Publicación internacional Fecha: 29-10-09 No. publicación: WO 2009/132123 A1	
(54) Título: ANÁLOGOS DE CARBA NUCLEÓSIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

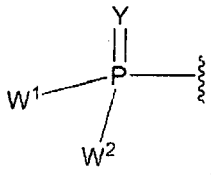
al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, o R⁵ es N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbocicilalquilo(C₄-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈)sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈) y cada R¹, R², R³, R⁴, o R⁵ restante es, independientemente, H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbocicloalquilo(C₄-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈)sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈) o cualquier dos R¹, R², R³, R⁴, o R⁵ sobre átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son - O(CO)O- o al ser tomados juntos con los átomos de carbono del anillo a los cuales están unidos forman un doble enlace;

cada n es independientemente 0, 1, ó 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈), carbocicilalquilo(C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹²;

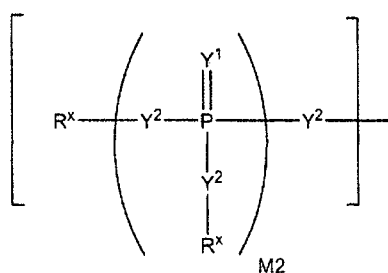
R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, - S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹²,

o



cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR), o N-NR₂;

W¹ y W², al ser tomados juntos, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-, o uno de W¹ o W² junto con ya sea R³ o R⁴ es -Y³- y el otro de W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Formula Ia

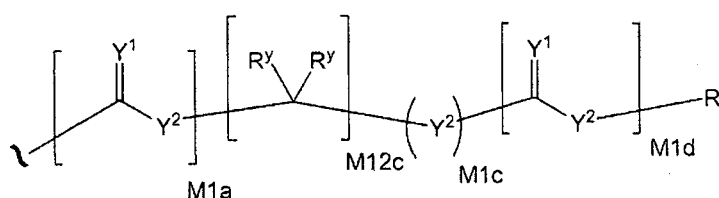
en donde:

cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, *N(O)(R), N(OR), *N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O), o S(O)₂;

cada Y³ es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 ó 2;

Cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:



en donde:

cada M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 ó 1 ;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)N(R)₂, -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)N(R)₂, -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, o W³ ; o al ser tomados juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en donde W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y;

cada X¹ o X² es independientemente C-R¹⁰ o N en donde por lo menos uno de X¹ o X² es N;

cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbocicilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo-C(=O)(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbocicilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a;

en donde cada alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo(C₁-C₈) puede ser opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o -NR^a.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 22-10-2010

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; PARRISH Jay y XU, Jie.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/047,263	23-04-08	US
	61/139,449	19-12-08	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23-11-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-09

No. de solicitud: **PCT/US2009/041432**

(87) Publicación internacional

Fecha: **29-10-09**

No. publicación: **WO 2009/132123 A1**

(54) Título: ANÁLOGOS DE CARBA NUCLEÓSIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22-10-2010

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.

(72) Inventor(es): CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; PARRISH Jay y XU, Jie.

(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/047,263	23-04-08	US
	61/139,449	19-12-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-09
No. de solicitud: **PCT/US2009/041432**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **29-10-09**

No. Publicación: **WO 2009/132123 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 X 6 cm

(4) Título: ANÁLOGOS DE CARBA NUCLEÓSIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL.

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 777 . PF	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/041432	International filing date (day/month/year) 22/04/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/04/2008
Applicant GILEAD SCIENCES, INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

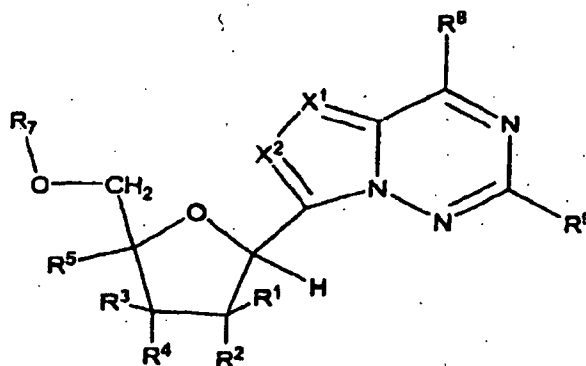
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/041432

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Provided are imidazol [1,5-f] [1,2,4]triazinyl, imidazol [1,2,4]triazinyl, and [1,2,4] triazolo [4,3-f] [1,2,4] triazinyl nucleosides, of formula I, nucleoside phosphates and prodrugs thereof. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment of Flaviviridae virus infections, particularly hepatitis C infections.



Formula I

wherein X^1 or X^2 is independently C- R^{10} or N and wherein at least one of X^1 or X^2 is N.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/041432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/395 A61K31/41 A61K31/4188 C07H19/23
A61K31/7052 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/005542 A (GILEAD SCIENCES INC [US]; BOOJAMRA CONSTANTINE G [US]; CHEN JAMES M [U] 10 January 2008 (2008-01-10) the whole document -----	1-28
Y	WO 02/057287 A (MERCK & CO INC [US]; ISIS PHARMACEUTICALS INC [US]; CARROLL STEVEN S [] 25 July 2002 (2002-07-25) the whole document -----	1-28
A	WO 00/56734 A (AVENTIS CROPSOURCE GMBH [DE]) 28 September 2000 (2000-09-28) -----	1-28
P,Y	WO 2008/141079 A (BIOCRYST PHARM INC [US]; BABU YARLAGADDA S [US]; CHAND POORAN [US]) 20 November 2008 (2008-11-20) the whole document ----- -/--	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2009

Date of mailing of the international search report

11/08/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/041432

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2008/089105 A (BIOCRYST PHARM INC [US]; BABU YARLAGADDA S [US]; CHAND POORAN [US]; KU) 24 July 2008 (2008-07-24) the whole document -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/041432

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008005542	A	10-01-2008	US 2008107628 A1	08-05-2008
WO 02057287	A	25-07-2002	AU 2002243600 B2	28-09-2006
			AU 2002243791 B2	29-06-2006
			BG 108000 A	31-08-2004
			BR 0206614 A	17-02-2004
			CA 2433878 A1	25-07-2002
			CA 2434386 A1	25-08-2002
			CN 1498221 A	19-05-2004
			CZ 20032005 A3	14-04-2004
			DE 60217465 T2	18-10-2007
			DK 1355916 T3	07-05-2007
			EE 200300338 A	15-10-2003
			EP 1539188 A2	15-06-2005
			EP 1355916 A2	29-10-2003
			ES 2278009 T3	01-08-2007
			HK 1066014 A1	12-01-2007
			HR 20030565 A2	30-06-2005
			HU 0400726 A2	28-06-2004
			IS 6860 A	25-06-2003
			JP 3914156 B2	16-05-2007
			JP 2004520367 T	08-07-2004
			JP 2004532184 T	21-10-2004
			JP 2007224045 A	06-09-2007
			MX PA03006514 A	02-12-2004
			NO 20033289 A	19-09-2003
			NZ 526703 A	24-12-2004
			PL 363216 A1	15-11-2004
			PT 1355916 E	30-04-2007
			SK 9322003 A3	02-12-2003
			TW 261056 B	01-09-2006
			WO 02057425 A2	25-07-2002
			YU 56903 A	03-03-2006
WO 0056734	A	28-09-2000	AT 290004 T	15-03-2005
			AU 779816 B2	10-02-2005
			AU 3810600 A	09-10-2000
			CA 2367921 A1	28-09-2000
			DE 19912636 A1	21-09-2000
			EP 1165563 A1	02-01-2002
			US 7368437 B1	06-05-2008
WO 2008141079	A	20-11-2008	NONE	
WO 2008089105	A	24-07-2008	NONE	



(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) C07H 19/23 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01) A61K 31/7052 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/041432

(22) International Filing Date:

22 April 2009 (22.04.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/047,263 23 April 2008 (23.04.2008) US
61/139,449 19 December 2008 (19.12.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
GILEAD SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHO, Aesop [US/US]; 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040 (US). KIM, Choung, U. [US/US]; 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070 (US). PARRISH, Jay [US/US]; 760 Bair Island Rd., #100, Redwood City, CA 94063 (US). XU, Jie [US/US]; 812 Rigel Lane, Foster City, CA 94404 (US).

(74) Agents: WARD, John et al.; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

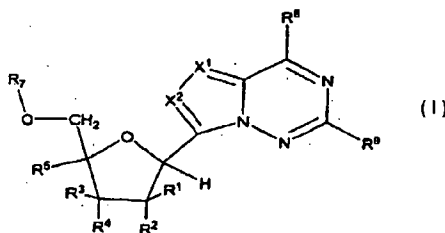
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CARBA-NUCLEOSIDE ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT



(57) Abstract: Provided are imidazol [1,5-f] [1,2,4]triazinyl, imidazol [1,2,4]triazinyl, and [1,2,4] triazolo [4,3-f] [1,2,4] triazinyl nucleosides of formula I nucleoside phosphates and prodrugs thereof. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment of Flaviviridae virus infections, particularly hepatitis C infections. Wherein X¹ or X² is indepently C-R¹⁰ or N and wherein at least one of X¹ or X² is N.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:		WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)	
see form PCT/ISA/220		Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2009/041432	International filing date (day/month/year) 22.04.2009	Priority date (day/month/year) 23.04.2008	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D487/04 A61K31/395 A61K31/41 A61K31/4188 C07H19/23 A61K31/7052 A61P31/12			
Applicant GILEAD SCIENCES, INC			
1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.			
Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Klein, Didier Telephone No. +49 89 2399-7896 

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/041432

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/041432

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	<u>28</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>---</u>
	No: Claims	<u>1-28</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	<u>---</u>

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2009/041432

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial
applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2008/005542 A (GILEAD SCIENCES INC [US]; BOOJAMRA
CONSTANTINE G [US]; CHEN JAMES M [U] 10 January 2008 (2008-01-10)
- D2: WO 02/057287 A (MERCK & CO INC [US]; ISIS PHARMACEUTICALS INC
[US]; CARROLL STEVEN S [U] 25 July 2002 (2002-07-25)
- D3: WO 00/56734 A (AVENTIS CROPSOURCE GMBH [DE]) 28 September
2000 (2000-09-28)
- D4: WO 2008/141079 A (BIOCRYST PHARM INC [US]; BABU YARLAGADDA S
[US]; CHAND POORAN [US]) 20 November 2008 (2008-11-20)
- D5: WO 2008/089105 A (BIOCRYST PHARM INC [US]; BABU YARLAGADDA S
[US]; CHAND POORAN [US]; KU) 24 July 2008 (2008-07-24)

1. Claims 21-26 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.
The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further use in a medical treatment.
2. **Novelty (art. 33(2) PCT) :**
 - a. The subject-matter of claims 1-27 concern antiviral nucleoside derivatives having modified nucleobases.
D1 and D2 do not seem to disclose the specific nucleobases depicted in formula (I) of claim 1, the subject-matter of claims 1-27 is considered new with regard to said documents.
D3 discloses identical nucleobases but fails to disclose the modification on the ribose part of the molecule (which basically requires that at least one of the substituents R1-R5 of Formula (I) is not -H or -O-R. The subject-matter of claims 1-27 is thus also considered new with regard to said document.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2009/041432

- b. Claim 28 is not considered new as hundreds of compounds as "...described herein" (see for ex. on page 91 of the description) are already known.

3. Inventive step (Art. 33(3) PCT) :

D1 which is considered to represent the closest prior art discloses many antiviral compounds bearing different modified nucleobases.

The claimed nucleobase of formula (I) does not seem to be disclosed or even suggested in D1 or D2 (D3 not relating to the same technical field and therefore being irrelevant). Thus, as bioisosterism in this specific field has not been demonstrated, the subject-matter of the present application could be considered inventive.

Nevertheless, it appears that the applicant has not made credible yet (has not demonstrated yet) that the claimed compounds possess the claimed activities. Indeed, at the end of the description, there are several procedures disclosed concerning how to test the antiviral activities of the claimed compounds, but no examples, that seriously demonstrate an activity, are given.

Remark :

- a. Table 30 on p. 140 is not considered relevant by this Authority as, first of all, it is not clear to exactly which compounds, examples No 1,5,6,7,11,17 refer (an example not being necessarily numbered according to the corresponding compound), and secondly, under **specific** conditions, a **specific** result must be obtained, not an broad range like "B represents IC₅₀ from 10 to 200 µM" (which scientifically has not much value)
- b. The same remark also applies for the determination of the HCV EC₅₀'s which according to the description on p. 140 are : " **Preferably** compounds described herein had EC₅₀'s **below** 1000 µM, **more preferably below** compound... had EC₅₀'s of **less than**..."

Thus, until the applicant has provided **rigorous and exact** data that render the tests relevant, no inventive step will be acknowledged.

Re Item VI

Certain documents cited

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2009/041432

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
D4	20.11.2008	08.05.2008	10.05.2007 25.05.2007
D5	24.07.2008	11.01.2008	12.01.2007

D4/D5 which are an intermediate documents, are not prior art according to the Chap II PCT proceedings. Further, their content will not affect the novelty of the regional European proceeding to come.

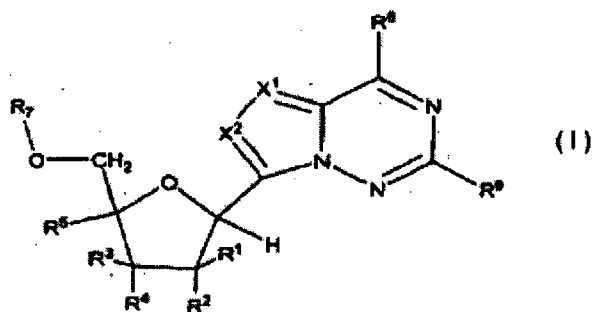
Nevertheless, the extensive examination of that document, on the question whether they constitute prior art or not, will depend essentially on the analysis of the claimed priority rights of the present application and will only be performed in the regional European proceedings to come.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

ANÁLOGOS DE CARBA NUCLEÓSIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



5

Se proveen fosfatos de nucleósidos de imidazol [1,5-f] [1,2,4]triazinil, imidazol [1,2,4]triazinil, y [1,2,4] triazolo [4,3-f] [1,2,4] triazinil de Fórmula I y pro fármacos de los mismos. Los compuestos, composiciones y métodos que se proveen son útiles para el tratamiento de infecciones por virus Flaviviridae, particularmente infecciones de hepatitis C. En donde X^1 o X^2 es independientemente C- R^{10} o N y en donde al menos uno de X^1 o X^2 es N.

10

ANÁLOGOS DE CARBA NUCLEÓSIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona de manera general con compuestos con actividad
5 anti-viral, más específicamente nucleósidos activos contra infecciones *Flaviviridae* y
más específicamente inhibidores de la polimerasa de ARN dependiente de ARN del
virus de la hepatitis C.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* involucran al menos a tres géneros
distinguibles incluyendo a los *pestivirus*, *flavivirus*, y *hepacivirus* (Calisher, et al., J.
Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). En tanto que los *pestivirus* son los causantes de
muchas enfermedades animales económicamente apreciables entre las cuales están
el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), virus de la fiebre clásica porcina (VFP,
15 cólera del cerdo) y enfermedad de la frontera en ovejas (EF), su ascendencia dentro
de las enfermedades humanas se encuentra caracterizada adecuadamente en
menor medida (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son
responsables de enfermedades humanas tales como el dengue y la fiebre amarilla,
en tanto que los *hepacivirus* son los responsables de ocasionar la hepatitis C en
20 humanos. Otras importantes infecciones virales causadas por la familia *Flaviviridae*
son el virus del Nilo Oeste (VNO), el virus de la encefalitis japonesa (VEJ), encefalitis
viral de la garrapata (EVG) virus de Jun-Jin, encefalitis del valle de Murray, la
encefalitis de St.Louis, la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus de Zika. Las
infecciones combinadas de la familia de los virus *Flaviviridae* causan una significativa
25 tasa de mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas a través del mundo. De allí
que sea ineluctable desarrollar tratamientos efectivos para las infecciones virales por
Flaviviridae.

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de de la enfermedad
hepática crónica en todo el planeta (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-1 12, 2000) por
30 lo que hay particular atención en la investigación actual en anti-virales encaminada al
desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de infecciones crónicas de VHC en
humanos (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B.R., Scientific American, Oct.: 80-85,
(1999); Gordon, C. P., et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat.

Rev. Micro. **2007**, 5(6), 453-463). Una variedad de tratamientos del VHC se hallan reseñados por Bymock en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

La polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) ha sido uno de los objetivos mejor estudiados para el desarrollo de agentes terapéuticos más
5 novedosos para el VHC. La NS5B polimerasa es un punto focal para los inhibidores en pruebas clínicas tempranas en humanos (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas han sido extensamente identificadas en un nivel bioquímico y estructural, con ensayos de selección para identificar inhibidores selectivos (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1 -10; De Clercq, E.
10 (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89). Objetivos bioquímicos, tales como NS5B son importantes en la evolución de terapias para VHC ya que VHC no se replica en el laboratorio y existen dificultades para en el desarrollo de ensayos con sustento en células y en sistemas pre-clínicos de animales.

En la actualidad se encuentran dos compuestos anti-virales principalmente
15 utilizados: Ribavirina, un análogo nucleósido e interferón alfa (α) (IFN); que se utilizan para el tratamiento de las infecciones por VHC en humanos. La ribavirinaa por su cuenta no es suficiente en reducir los niveles de ARN viral, tiene una significativa toxicidad y se le conoce por inducir a la anemia. La combinación de IFN y ribavirina ha sido reportada como efectiva para el manejo de la hepatitis C crónica
20 (Scott, L. J., et al. *Drugs* **2002**, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes a los que se les administró dicho tratamiento exhibieron una mejora sostenida. Otras solicitudes de patente que revelan el uso de de análogos de nucleósido para tratar la hepatitis C incluyen WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920 y WO 02/18404 pero tratamientos adicionales para las infecciones
25 del VHC no se han hecho disponibles para los pacientes. Por lo tanto, se requieren urgentemente fármacos que tienen propiedades anti-virales y fármaco-cinéticas mejoradas con actividad mejorada contra el desarrollo de la resistencia del VHC, incrementando la biodisponibilidad oral, una mayor eficacia, una reducción en los efectos colaterales y una extensión de su vida media *in vivo*. (De Francesco, R. et al.
30 (2003) *Antiviral Research* 58: 1 -16).

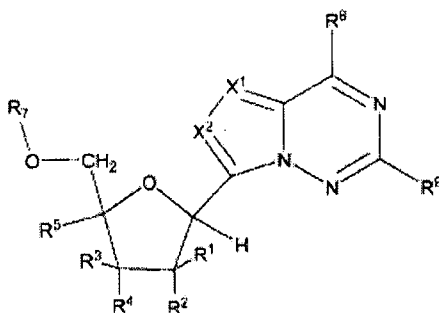
Ciertos ribósidos de las nucleobases pirrolo[1,2-f][1,,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina han sido reveladas en *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42;
35 Heterociclos (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1985, 3, 621-30; *J.*

Chem. Soc. Perkin Trans. I 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; Organic Letters (2001), 3(6), 839-842; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1999, 20, 2929-2936; y J. Med. Chem. 1986, 29(11), 2231-5. Sin embargo, estos compuestos no han sido revelados como útiles para el tratamiento del VHC. Babu, Y. S., WO2008/089105 y
5 WO2008/41079, revelan que los ribósidos de nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina con actividad anti-viral, anti-VHC y anti-RdRp.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención instantánea provee compuestos que inhiben los virus de la familia *Flaviviridae*. La invención también comprende compuestos que inhiben
10 polimerasas de ácidos nucleicos virales, en especial la polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) más que las polimerasas de ácidos nucleicos celulares. Por lo tanto, los compuestos de la invención son de utilidad para el tratamiento de las infecciones por *Flaviviridae* en humanos y otros animales.

En un aspecto, esta invención provee un compuesto de Fórmula I:



15

Fórmula I

O una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

en donde:

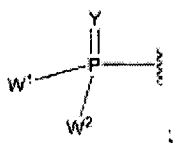
por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 es $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$,
20 halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alquinilo sustituido (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) y cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 remanente es,
independientemente, H , OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo
25 sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alquinilo sustituido (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8), o cualesquiera dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 sobre átomos de carbono adyacentes

cuando se toman juntos son $-\text{O}(\text{CO})\text{O}-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que se unen para formar un doble enlace;

cada n es independientemente 0, 1, ó 2;

5 cada R^a es independientemente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), carbocicliclilalquilo ($\text{C}_4\text{-C}_8$), $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^7 es H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, o

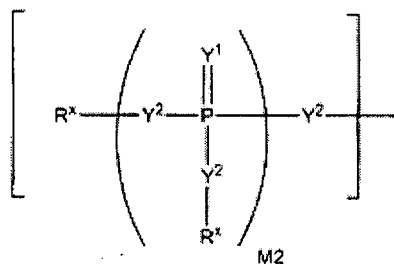


10

cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, o N-NR_2 ;

W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-\text{Y}^3(\text{C}(\text{R}^y)_2)_3\text{Y}^3-$; o uno de W^1 o W^2 juntos ya sea con R^3 o R^4 es $-\text{Y}^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:

15



Fórmula Ia

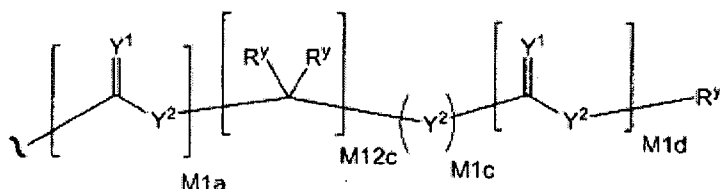
en donde:

20 cada $\text{Y}-$ es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, N-NR_2 , S, S-S, S(O), o $\text{S}(\text{O})_2$;

cada Y^3 es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 ó 2;

cada R^x es independientemente R^y o la Fórmula:



en donde: cada M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 ó 1;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

- 5 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, o W^3 ; o cuando se toman juntos, dos R^y sobre el mismo átomo de carbono forman un
- 10 anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alquinilo sustituido (C_2-C_8), arilo C_6-C_{20} , arilo sustituido C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo sustituido C_2-C_{20} , arilalquilo o arilalquilo sustituido;

- 15 W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en donde W^5 está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y ;

cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N en donde por lo menos uno de X^1 o X^2 es N;

- 20 cada R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-(C=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o
- 25 arilalquilo (C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

cada R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} , o SR^{11} ;

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} junto con un átomo de nitrógeno al cual ambos están unidos
5 forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$;

en donde cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} ó R^{12} está, independientemente,
10 opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) se pueden reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$.

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y de todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos, y formas
15 amorfas de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos novedosos de Fórmula I con actividad en contra de los virus *Flaviviridae*. Sin que esto se interprete como un compromiso teórico, los compuestos de la invención pueden inhibir la
20 polimerasa de ARN dependiente de ARN y por consiguiente inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano tal como hepatitis C.

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente solicitud provee el agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) Una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de
30 Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster del mismo; y

b) Una segunda composición farmacéutica que incluye al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-

glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepato-protectores, inhibidores no nucleósidos de VHC y otras drogas para el tratamiento de VHC.

En otra realización, la presente solicitud provee un método para inhibir la polimerasa del VHC que comprende poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o éster del mismo.

En otra realización, la presente solicitud provee un método para inhibir la polimerasa del VHC que comprende poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o éster del mismo, y al menos, un agente terapéutico adicional.

En otra realización, la presente solicitud provee un método para el tratamiento o la prevención de enfermedad causada por una infección viral en la cual dicha infección sea causada por un virus seleccionado del grupo del virus dengue, virus de la fiebre amarilla, virus del oeste del Nilo, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de la garrapata, virus Junjin, virus del valle de Murray, el virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de la diarrea viral bovina, virus Zika y el de la hepatitis C; al administrarse a un paciente que necesite, una cantidad terapéutica de un compuesto de Fórmula I o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la presente solicitud provee un método de tratamiento para tratar VHC en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o éster del mismo.

En otra realización, la presente solicitud provee un método de tratamiento para tratar VHC en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o éster del mismo, y al menos, un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método de tratamiento al VHC al paciente que compromete la administración a dicho paciente de una cantidad terapéutica aceptable de de soluto y/o ester de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la invención provee un método para el tratamiento o prevención para tanto síntomas como efectos de la infección del VHC en un animal en contagio la cual comprometa la administración para i.e tratamiento, dicho animal con una combinación farmacéutica o composición de Fórmula I que incluya una
5 cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I y un segundo compuesto que incluya propiedades anti-VHC.

En otro aspecto, la invención también provee un método para inhibir VHC que comprende administrar a un mamífero infectado con VHC una cantidad del compuesto de Fórmula I efectivo para la replicación del VHC en células infectadas de
10 dicho mamífero.

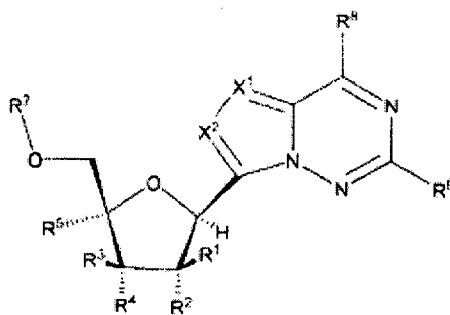
En otro aspecto, la invención también provee procesos y novedades inmediatas reveladas aquí mismo las cuales son útiles para preparar compuestos de Fórmula I de la invención.

En otros aspectos, se proveen métodos novedosos para la síntesis, análisis,
15 separación, aislamiento, purificación, caracterización y pruebas de los compuestos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES EJEMPLARES

20 Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales son ilustrados en las descripciones, estructuras y fórmulas acompañantes. En tanto que la invención será descrita en conjunto con las realizaciones enumeradas, se da por entendido que no se pretende que limiten la invención a dichas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas
25 las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidos en el rango de la presente invención.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I están representados por la Formula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

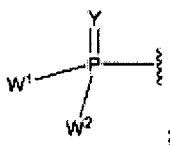
en donde:

5 por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 es $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alquinilo sustituido (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) y cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 remanente es,
 10 C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alquinilo sustituido (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8), o cualesquiera dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 sobre átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que se unen para formar un doble enlace;

15 cada n es 0, 1, ó 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

20 R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



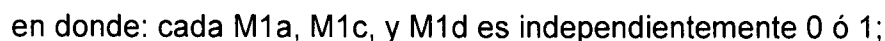
cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, o $N-NR_2$;

5



cada Y^3 es independientemente O, S, o NR:

cada R^x es independientemente R^y o la Fórmula:



cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo sustituido (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquenilo sustituido (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alquinilo sustituido

(C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, arilo sustituido C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo sustituido C₂-C₂₀, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en donde W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y;

cada X¹ o X² es independientemente C-R¹⁰ o N en donde por lo menos uno de X¹ o X² es N;

cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -(C=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O) alquilo (C₁-C₈), -S(O)_n alquilo (C₁-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹) OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹, o SR¹¹;

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O) alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈) o ariloalquilo(C₁-C₈); o R¹¹ o R¹² juntos con un átomo de nitrógeno al cual ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con -O-, -S- or -NR^a-;

en donde cada alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) o ariloalquilo(C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxí, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo(C₁-C₈) se puede reemplazar opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a-.

En una realización de Fórmula II, R¹ es alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈) o alquinilo(C₂-C₈). En otra realización R¹ es alquilo(C₁-C₈). En otra realización, R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo. En una realización preferida, R¹ es metilo. En otra realización preferida R¹ es H.

En una realización preferida de Fórmula II, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo sustituido(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), o alquinilo sustituido (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H, OH, NH_2 , N_3 , CN, o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^{11} es OR^a o F y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH, R^1 es H y por lo menos uno de R^3 o R^5 no es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es F y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es metilo. En un aspecto particularmente preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es metilo.

En una realización de Fórmula II, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En un aspecto de esta realización, R^3 es H o F. En un aspecto preferido de esta realización, R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 y R^1 son H, R^2 es OH y R^5 no es H.

En una realización de Fórmula II, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En un aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno, R^1 es H y R^5 no es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno, R^3 es H y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización R^4 es OR^a R^2 es OR^a o F, R^3 es H y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente OR^a , R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a y el otro de R^4 o R^2 es OH. En otro aspecto

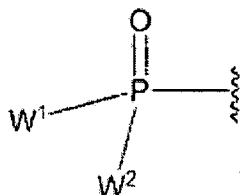
preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a en donde R^a no es H y el otro de R^4 o R^2 es OH, R^3 es H, y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 , juntos, son $-O(CO)O-$, R^3 es H y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo.

En una realización de Fórmula II, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^5 es H, N_3 , CN, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^5 es H, N_3 , CN, metilo, CH_2OH , etenilo o etinilo, R^4 es OR^a , y R^3 es H. En otro aspecto de esta realización, R^5 es H o N_3 , R^4 es OR^a , R^3 es H, y R^2 es F o OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^5 es H o N_3 , R^4 es OR^a , R^3 es H, R^2 es OR^a y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 y R^5 son H, R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a , y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 y R^5 son H, R^2 y R^4 son OH, y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización R^1 y R^3 son H, R^2 y R^4 son independientemente OR^a y R^5 es N_3 . En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 , juntos, son $-O(CO)O-$, R^3 es H y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo.

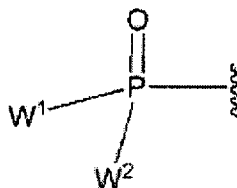
En una realización de Fórmula II, R^2 y R^4 son ambos OR^a y por lo menos uno de R^1 , R^3 o R^5 no es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), o alquinilo(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^3 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), o alquinilo(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^5 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), o alquinilo(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8).

En otra realización de Fórmula II, ambos R^1 y R^2 son H; uno de R^3 o R^4 es OR^a y el otro de R^3 o R^4 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), o alquinilo(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, uno de R^3 o R^4 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^5 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), o alquinilo(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8).

En una realización de Fórmula II, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $C(=O)SR^{11}$ o



En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ en donde R^{11} es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es



En una realización de Fórmula II, X^1 es N o CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X es N. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} y R^{10} es H, halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} y R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CH. En otro aspecto de esta realización, cada X^1 y X^2 es N. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} en donde R^{10} es H, halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} en donde R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es CH. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N; X^2 es CH; R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo; R^3 es H; y cada R^2 y R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, X^1 es N; X^2 es CH; R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo; cada R^3 y R^5 es H; y cada R^2 y R^4 es OR^a .

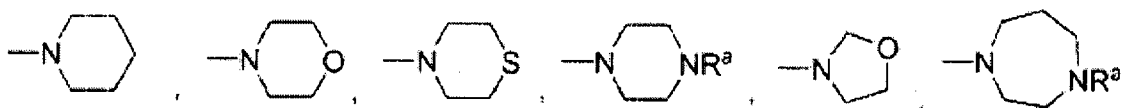
En otra realización de Fórmula II, X^2 es N o CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^2 es N y X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^2 es N y X^1 es CR^{10} en donde R^{10} es H, halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, X^2 es N y X^1 es CR^{10} en donde R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, X^2 es N y X^1 es CH.

En otra realización de Fórmula II, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, -

CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)N¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O) alquilo(C₁-C₈), - S(O)_n alquilo(C₁-C₈), arilo- alquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹. En otro aspecto de esta
5 realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹. En otro aspecto de esta realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹ y R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹²,
10 OR¹¹ o SR¹¹ y R⁹ es H, halógeno, o NR¹¹R¹². En otro aspecto de esta realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹ y R⁹ es H, halógeno, o NR¹¹R¹² y R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H o halógeno. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H o
15 halógeno y R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ y R⁹ son cada uno NH₂. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ y R⁹ son cada uno NH₂ y R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ es OH y R⁹ es NH₂. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ es OH y R⁹ es NH₂ y R¹ es metilo, CH₂OH,
20 CH₂F, etenilo, o etinilo.

En otra realización de Fórmula II, cada R¹⁰ es, independientemente, H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, --CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)N¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹. En otro aspecto de esta realización, cada R¹⁰ es H, halógeno, CN
25 o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una realización de Fórmula II, R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O) alquilo(C₁-C₈), - S(O)_n alquilo(C₁-C₈) o arilo- alquilo(C₁-C₈). En otra realización, R¹¹ y R¹² juntos con
30 un átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a-. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, el fragmento -NR¹¹R¹² se puede representar con los heterociclos:

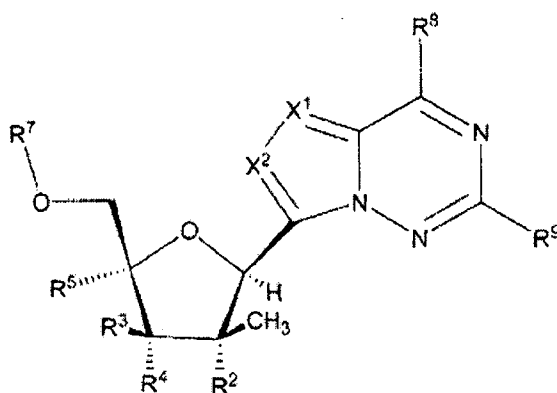


y similares.

En otra realización de Fórmula II, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilo-
 5 alquilo(C_1-C_8), en donde dicho alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilo- alquilo(C_1-C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxí, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a . Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} pueden representar fragmentos
 10 fragmentos tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.

En otra realización de Fórmula II, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} es alquilo(C_1-C_8) en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo(C_1-C_8) se puede reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} pueden representar
 15 fragmentos tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I se representan mediante la Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable, de la misma, en donde todas las variables se definen como para la Fórmula I.

En una realización de Fórmula III, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8),

alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), o alquinilo(C₂-C₈) sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R² es H, OH, NH₂, N₃, CN, o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R² es OR^a o halógeno. En un aspecto preferido de esta realización, R² es OH. En otro aspecto preferido de esta realización, R² es OH y por lo menos uno de R³ o R⁵ no es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R² es F. En otro aspecto preferido de esta realización, R² es OR^a. En otro aspecto preferido de esta realización, R² es OH.

En una realización de Fórmula III, R³ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈) o alquinilo(C₂-C₈). En un aspecto de esta realización, R³ es H o F. En un aspecto preferido de esta realización, R³ es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R³ es H y R² es OR^a o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R³ es H y R² es OR^a o F. En otro aspecto de esta realización, R³ es H y R² es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R³ es H y R² es OH. En otro aspecto de esta realización, R³ es H, R² es OH y R⁵ no es H.

En una realización de Fórmula III, R⁴ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈) o alquinilo(C₂-C₈). En un aspecto preferido de esta realización, R⁴ es OR^a. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁴ es OR^a y R² es OR^a o halógeno. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁴ es OR^a, R² es OR^a o halógeno, y R⁵ no es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁴ es OR^a, R² es OR^a o halógeno y R³ es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁴ es OR^a y R² es OR^a o F. En otro aspecto preferido de esta realización R⁴ es OR^a, R² es OR^a o F, y R³ es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁴ y R² son, independientemente, OR^a. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁴ y R² son, independientemente OR^a y R³ es H. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R⁴ o R² es OR^a y el otro de R⁴ o R² es OH. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R⁴ o R² es OR^a en donde R^a no es H y el otro de R⁴ o R² es OH y R³ es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁴ y R² son OH y R³ es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁴ y R², juntos, son -O(CO)O- y R³ es H.

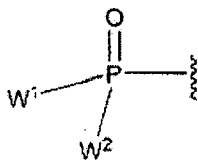
En una realización de Fórmula III, R⁵ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈) o alquinilo(C₂-C₈). En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H, N₃, CN, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈) o alquinilo(C₂-C₈). En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H, N₃, CN, metilo, CH₂OH, etenilo o etinilo, R⁴ es OR^a, y R³ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H o N₃, R⁴ es OR^a,

R^3 es H, y R^2 es F o OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^5 es H o N_3 , R^4 es OR^a , R^3 es H y R^2 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^3 y R^5 son H y R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^3 y R^5 son H y R^2 y R^4 son OH. En otro aspecto de esta realización R^3 es H, R^2 y R^4 son independientemente OR^a y R^5 es N_3 . En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 , juntos, son $-O(CO)O-$ y R^3 es H.

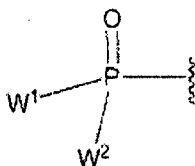
En una realización de Fórmula III, R^2 y R^4 son ambos OR^a y por lo menos uno de R^3 o R^5 no es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^3 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) sustituido o arilo- alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^5 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) sustituido o arilo- alquilo(C_1-C_8).

En otra realización de Fórmula III, R^2 es H; uno de R^3 o R^4 es OR^a y el otro de R^3 o R^4 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) sustituido o arilo- alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, uno de R^3 o R^4 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^5 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) sustituido o arilo- alquilo(C_1-C_8).

En una realización de Fórmula III, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^1$ o



En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ en donde R^{11} is alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es



En una realización de Fórmula III, X^1 es N o CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^1 es N. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} y R^{10} es H, halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} y R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CH.

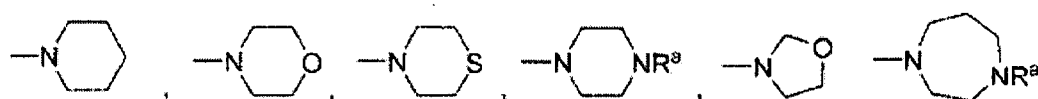
5 En otro aspecto de esta realización, cada X^1 y X^2 es N. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} en donde R^{10} es H, halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} en donde R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es CH. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N; X^2 es CH; R^3 es H; y cada R^2 y R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, X^1 es N; X^2 es CH; cada R^3 y R^5 es H; y cada R^2 y R^4 es OR^a .

En otra realización de Fórmula III, X^2 es N o CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^2 es N y X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, X^2 es N y X^1 es CR^{10} en donde R^{10} es H, halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, 15 X^2 es N y X^1 es CR^{10} en donde R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, X^2 es N y X^1 es CH.

En otra realización de Fórmula III, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^H$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, 20 $C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ -alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ -alquilo(C_1-C_8), arilo-alquilo(C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta realización, cada R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta realización, cada 25 R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} y R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 .

30 En otra realización de Fórmula III, cada R^{10} es, independientemente, H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta realización, cada R^{10} es H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una realización preferida de Fórmula III, R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilo- alquilo(C_1-C_8). En otra realización, R^{11} y R^{12} juntos con un átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, el fragmento $-NR^{11}R^{12}$ se puede representar mediante los heterociclos:

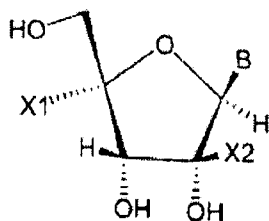


y similares.

En otra realización de Fórmula III, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) o arilo- alquilo(C_1-C_8), en donde dichos alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) o arilo- alquilo(C_1-C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a . Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} pueden representar fragmentos tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.

En otra realización de Fórmula III, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} es alquilo(C_1-C_8) en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo(C_1-C_8) se puede reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} pueden representar fragmentos tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.

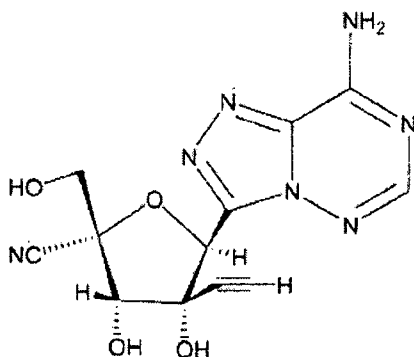
Todavía en otra realización, los compuestos de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III se nombran más adelante en un formato tabular (Tabla 6) como compuestos de Fórmula general IV:



Fórmula IV

en donde X1 y X2, representan sustituyentes enlazados al anillo
 5 tetrahidrofuranil como se define en las Tablas 1-2, más adelante; B es una purina
 definida en la Tabla 4, más adelante; y X3 representa un elemento de anillo de la
 base purina B como se describe en la Tabla 3, más adelante.

El punto de unión de la estructura central ribosa se indica en cada una de las
 estructuras de X1, X2, y B. El punto de unión de la estructura central purina se se
 10 indica en cada una de las estructuras X3. Cada estructura en las Tablas 1-4 se
 representa mediante un "código" alfanumérico. Cada estructura de un compuesto de
 Fórmula IV se puede diseñar por consiguiente, combinando el "código" que
 representa cada fragmento estructural utilizando la siguiente sintaxis: X1 .X2.X3.B.
 Entonces, por ejemplo, X1a.X2c.X3a.B1 representa la siguiente estructura:



15

Tabla 1: Estructuras X1

Código	Estructura
X1a	CN
X1b	H
X1c	N ₃

X1d	CH ₂ OH
-----	--------------------

Tabla 2: Estructuras X2

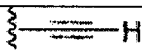
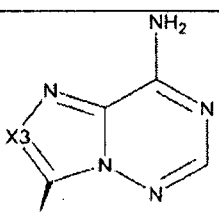
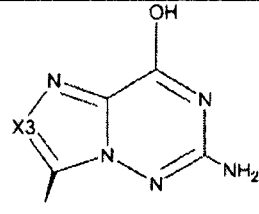
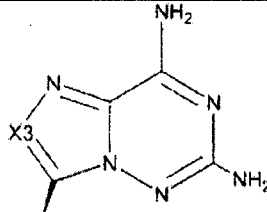
Código	Estructura
X2a	H
X2b	CH ₃
X2c	

Tabla 3: Estructuras X3

Código	Estructura
X3a	-N=
X3b	-CH=
X3c	-CF=

5 Tabla 4: B Estructuras

Código	Estructura
B1	
B2	
B3	

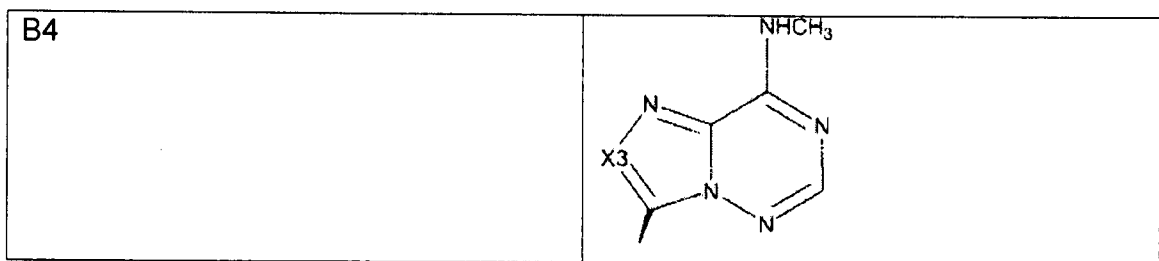
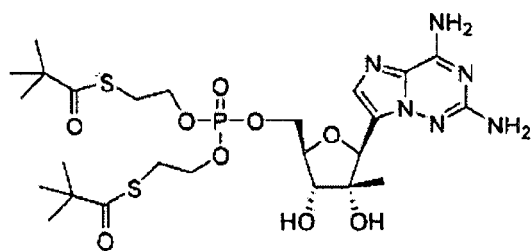
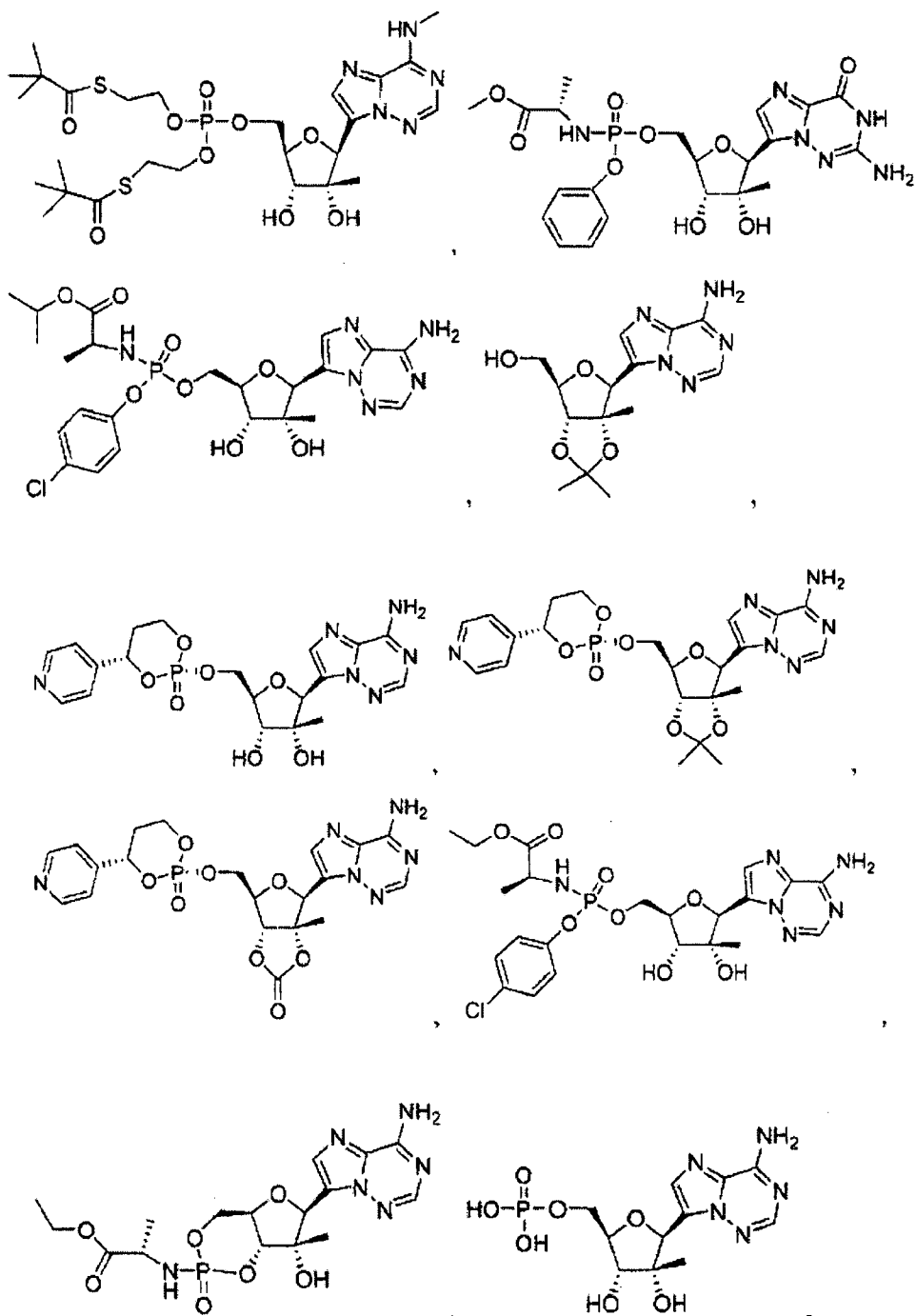


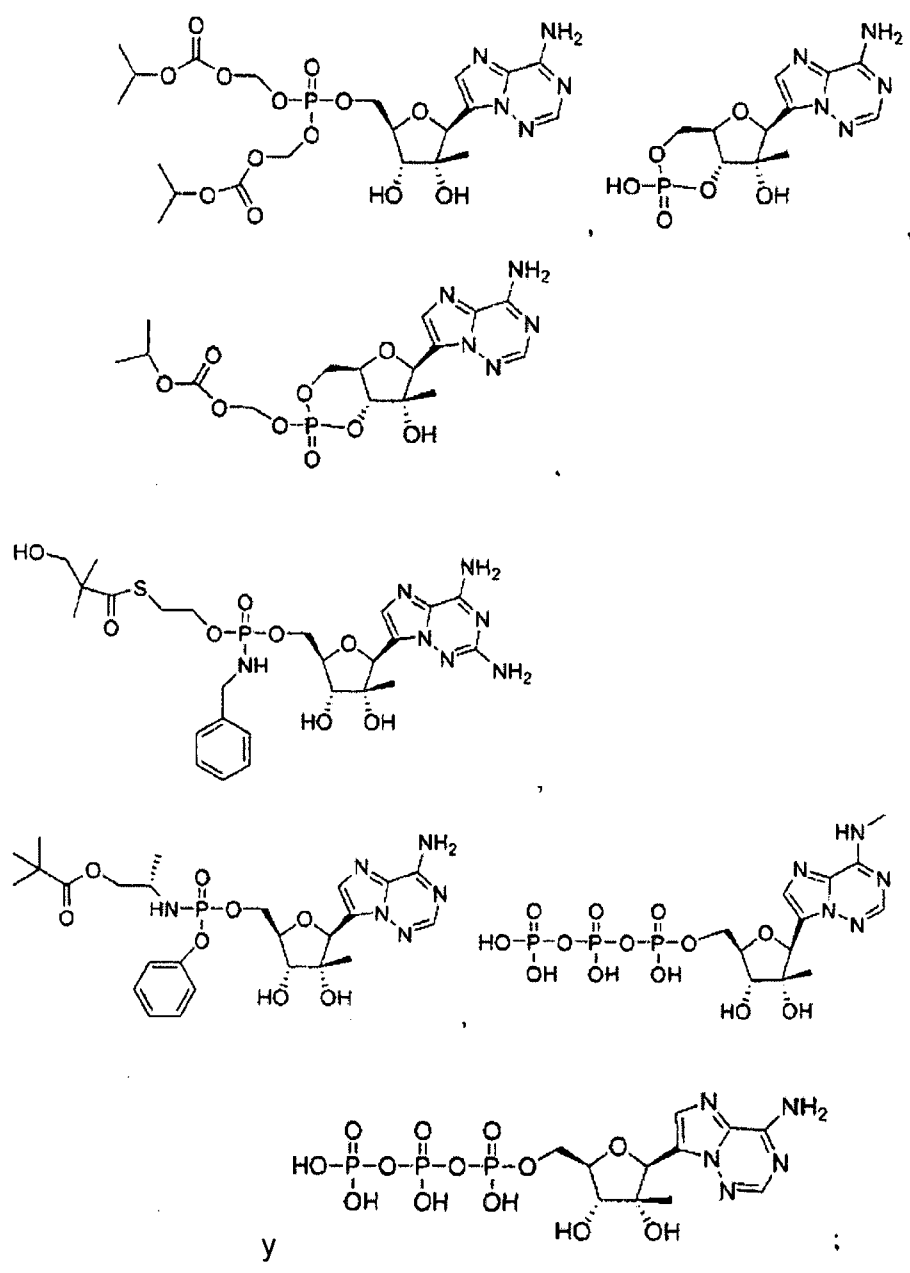
Tabla 6: Lista de compuestos de Fórmula IV

	X1a.X2b.X3a.B1,	X1a.X2b.X3a.B2,	X1a.X2b.X3a.B3,	X1a.X2b.X3a.B4,
	X1a.X2b.X3b.B1,	X1a.X2b.X3b.B2,	X1a.X2b.X3b.B3,	X1a.X2b.X3b.B4,
5	X1a.X2b.X3c.B1,	X1a.X2b.X3c.B2,	X1a.X2b.X3c.B3,	X1a.X2b.X3c.B4,
	X1a.X2c.X3a.B1,	X1a.X2c.X3a.B2,	X1a.X2c.X3a.B3,	X1a.X2c.X3a.B4,
	X1a.X2c.X3b.B1,	X1a.X2c.X3b.B2,	X1a.X2c.X3b.B3,	X1a.X2c.X3b.B4,
	X1a.X2c.X3c.B1,	X1a.X2c.X3c.B2,	X1a.X2c.X3c.B3,	X1a.X2c.X3c.B4,
	X1b.X2b.X3a.B1,	X1b.X2b.X3a.B2,	X1b.X2b.X3a.B3,	X1b.X2b.X3a.B4,
10	X1b.X2b.X3b.B1,	X1b.X2b.X3b.B2,	X1b.X2b.X3b.B3,	X1b.X2b.X3b.B4,
	X1b.X2b.X3c.B1,	X1b.X2b.X3c.B2,	X1b.X2b.X3c.B3,	X1b.X2b.X3c.B4,
	X1b.X2c.X3a.B1,	X1b.X2c.X3a.B2,	X1b.X2c.X3a.B3,	X1b.X2c.X3a.B4,
	X1b.X2c.X3b.B1,	X1b.X2c.X3b.B2,	X1b.X2c.X3b.B3,	X1b.X2c.X3b.B4,
	X1b.X2c.X3c.B1,	X1b.X2c.X3c.B2,	X1b.X2c.X3c.B3,	X1b.X2c.X3c.B4,
15	X1c.X2a.X3a.B1,	X1c.X2a.X3a.B2,	X1c.X2a.X3a.B3,	X1c.X2a.X3a.B4,
	X1c.X2a.X3b.B1,	X1c.X2a.X3b.B2,	X1c.X2a.X3b.B3,	X1c.X2a.X3b.B4,
	X1c.X2a.X3c.B1,	X1c.X2a.X3c.B2,	X1c.X2a.X3c.B3,	X1c.X2a.X3c.B4,
	X1c.X2b.X3a.B1,	X1c.X2b.X3a.B2,	X1c.X2b.X3a.B3,	X1c.X2b.X3a.B4,
	X1c.X2b.X3b.B1,	X1c.X2b.X3b.B2,	X1c.X2b.X3b.B3,	X1c.X2b.X3b.B4,
20	X1c.X2b.X3c.B1,	X1c.X2b.X3c.B2,	X1c.X2b.X3c.B3,	X1c.X2b.X3c.B4,
	X1c.X2c.X3a.B1,	X1c.X2c.X3a.B2,	X1c.X2c.X3a.B3,	X1c.X2c.X3a.B4,
	X1c.X2c.X3b.B1,	X1c.X2c.X3b.B2,	X1c.X2c.X3b.B3,	X1c.X2c.X3b.B4,
	X1c.X2c.X3c.B1,	X1c.X2c.X3c.B2,	X1c.X2c.X3c.B3,	X1c.X2c.X3c.B4,
	X1d.X2a.X3a.B1,	X1d.X2a.X3a.B2,	X1d.X2a.X3a.B3,	X1d.X2a.X3a.B4,
25	X1d.X2a.X3b.B1,	X1d.X2a.X3b.B2,	X1d.X2a.X3b.B3,	X1d.X2a.X3b.B4,
	X1d.X2a.X3c.B1,	X1d.X2a.X3c.B2,	X1d.X2a.X3c.B3,	X1d.X2a.X3c.B4,

En otra realización, la Fórmula I-III es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en







o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

DEFINICIONES

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos y frases como se usan aquí pretenden tener los siguientes significados:

10

Cuando se usan nombres de marcas aquí, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de marca, y el(los) ingrediente(s) farmacéuticos activos del producto de marca.

Como se usa aquí, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de
5 Fórmula 1" significa un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo. De modo similar, respecto a intermediarios aislables, la frase "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de esa Fórmula y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales,
10 secundarios o terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (i.e., alquilo C₁-C₂₀), 1 a 8 átomos de carbono (i.e., alquilo C₁-C₈), o 1 a 6 átomos de carbono (i.e., alquilo C₁-C₆).

Ejemplos de grupo alquilo apropiados incluyen, pero no están limitados a,
metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-
15 propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-
metilo-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -
CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -
CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-
metilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metilo-1-
20 butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-
CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-
CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-
pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-
metilo-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂),
25 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH₃)₃CH(CH₃)₂), 3,3-dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y
octilo (-CH₂)₇CH₃).

"Alcoxi" significa un grupo que tiene la Fórmula -O-alquilo, en donde un grupo
alquilo, como se definió anteriormente, está enlazado a la molécula padre vía un
átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener 1 a 20 átomos
30 de carbono (i.e., alcoxi C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (i.e., alcoxi C₁-C₁₂), o 1 a 6
átomos de carbono (i.e., alcoxi C₁-C₆). Ejemplos de grupos alcoxi apropiados
incluyen, pero no están limitados a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -
OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con un átomo de halógeno: La porción alquilo de un grupo haloalquilo pueden tener 1 a 20 átomos de carbono 1 a 20 átomos de carbono (i.e., alcoxi C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (i.e., alcoxi C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (i.e., alcoxi C₁-C₆). Ejemplos de grupos haloalquilo apropiados incluyen, pero no están limitados a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, i.e. un doble enlace carbono-carbono, sp². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (i.e., alquenilo C₂-C₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (i.e., alquenilo C₂-C₈), o 2 a 6 átomos de carbono (i.e., alquenilo C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquenilo apropiados incluyen, pero no están limitados a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, i.e. un triple enlace carbono-carbono, sp. Por ejemplo, un grupo alquinilo 2 a 20 átomos de carbono (i.e., alquenilo C₂-C₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (i.e., alquenilo C₂-C₈), o 2 a 6 átomos de carbono (i.e., alquenilo C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no están limitados a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

"Alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano padre. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquileno típicos incluyen, pero no están limitados a, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno padre. Por ejemplo, un grupo alquenileno grupo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de

carbono. Radicales alquenileno típicos incluyen, pero no están limitados a, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquino padre. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquinileno típicos incluyen, pero no están limitados a, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

"Amino" se refiere generalmente a un radical de nitrógeno que se puede considerar un derivado de amoníaco, que tiene la Fórmula $-\text{N}(\text{X})_2$, en donde cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del átomo de nitrógeno es aproximadamente sp^3 . Tipos no limitantes de amino incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{carbociclilo})$, $-\text{N}(\text{heterociclilo})_3$, $-\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})_2$, $-\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})(\text{heteroarilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{heteroarilo})$, etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, $-\text{NH}(\text{bencilo})$, $-\text{N}(\text{bencilo})_2$, etc. Alquilamino sustituido se refiere generalmente grupos alquilamino, como se definió anteriormente, en donde al menos un alquilo sustituido, como se define aquí, está unido átomo de nitrógeno del amino. Ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluyen $-\text{NH}(\text{alquilenilo}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{alquilenilo}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilenilo}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{alquilenilo}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo})_2$, etc.

"Arilo" significa radical hidrocarburo aromático derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático padre. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 12 átomos de carbono. Grupos arilo típicos incluyen, pero no están limitados a, radicales derivados de benceno (e.g., fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical arilo. Grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo,

naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, e.g., el fragmento alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el fragmento arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Arilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo revelados aquí, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo revelados aquí. El grupo arilalquenilo puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, e.g., el fragmento alquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el fragmento arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Arilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo revelados aquí, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo revelados aquí. El grupo arilalquinilo puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, e.g., el fragmento alquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el fragmento arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenilo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente típico no hidrógeno. Sustituyentes típicos incluyen, pero no están limitados a, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o fragmento de profármaco. Los grupos alquilenilo, alquenileno, y alquinileno también

pueden estar similarmente sustituidos. A menos que se indique de otra manera, cuando el término "sustituido" se usa en conjunto con grupos tales como arilalquilo, que tienen dos o más fragmentos capaces de sustitución, los sustituyentes se pueden unir al fragmento arilo, el fragmento alquilo, o ambos.

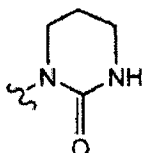
5 El término "profármaco" como se usa aquí se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia del fármaco, i.e., ingrediente activo, como resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) químicas catalizadas por enzimas, fotólisis, y/o reacción(es) químicas metabólicas. Un profármaco es por consiguiente un análogo modificado de forma
10 covalente o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

Una persona versada en la material reconocerá que los sustituyentes y otros fragmentos de los compuestos de Fórmula I-III se deberían seleccionar para proveer un compuesto que lo suficientemente estable para proveer un compuesto farmacéuticamente útil que se puede formular en una composición farmacéutica
15 aceptable. Los compuestos de Fórmula I-III que tienen dicha estabilidad se consideran dentro del alcance de la presente invención.

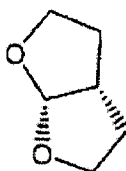
"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo al que está unido a la molécula padre se reemplaza con un heteroátomo (e.g., O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (e.g., -OCH₃, etc.), un grupo amino (e.g., -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o un grupo tioalquilo (e.g., -SCH₃). Si un átomo no terminal de carbono del grupo alquilo que no está unido a la molécula padre se reemplaza con un heteroátomo (e.g., O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son,
20 respectivamente, un alquil éter (e.g., -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), un alquil amino (e.g., -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.), o un tioalquil éter (e.g., -CH₂-S-CH₃). Si un átomo terminal de carbono del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (e.g., O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (e.g., -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (e.g., -CH₂NH₂), o un grupo alquil
25 tiol (e.g., -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. A grupo heteroalquilo C₁-C₆ significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa aquí incluye a manera de ejemplo y
35 no limitación aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of

Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 al presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una
 5 realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define aquí, en donde uno o más (e.g. 1, 2, 3, ó 4) átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo (e.g. O, N, o S). El término "heterociclo" o "heterociclilo" incluye anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (i.e., anillos heteroaromáticos). Heterociclilos sustituidos incluyen, por
 10 ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes revelados aquí incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Ejemplos de heterociclos incluyen a manera de ejemplo y no limitación piridilo,
 15 dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanoilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranoilo, tianaftalenilo, indolilo, indolnilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4- piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,
 20 decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadinilo, 2H,6H-1,5,2- ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranoilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazoly, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH- carbazolilo,
 25 carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, phenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranoilo:



A manera de ejemplo y no limitación, los heterociclos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidine, posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 ó 3 de una aziridina, posición 2, 3, ó 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una isoquinolina. Todavía más típicamente, los heterociclos enlazados a carbono incluyen 2- piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5- piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4- tiazolilo, ó 5-tiazolilo.

A manera de ejemplo y no limitación, los heterociclos enlazados a nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2- pirrolina, 3- pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3 -imidazolina, pirazol, pirazolone, 2-pirazoline, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Todavía más típicamente, los heterociclos enlazados a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedito, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1 - pirazolilo, y 1 -piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclilo (i.e., un fragmento heterociclilo-alquileno). Grupos heterociclil alquilo incluyen, pero no están limitados a heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, en donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Una persona versada en la material también entenderá que el grupo heterociclilo se puede unir a la porción alquilo del heterociclil alquilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante es químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, e.g., la porción alquilo portion del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el fragmento heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono. Ejemplos of heterociclilalquilos incluyen a manera de ejemplo y no limitación heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc,

heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno
5 de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical heterociclilo (i.e., un fragmento heterociclilalquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos aquí, incluíro aquellos descritos en Principles of Modern
10 Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo revelados aquí. Una persona versada en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquenilo del heterociclilalquenilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante es químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, e.g., la
15 porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el fragmento heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinil" se refiere a un radical alquinil acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de
20 carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical heterociclilo (i.e., un fragmento heterociclilalquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquinil incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos aquí, incluíro aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinil del grupo heterociclilalquinil incluye cualquiera de los grupos
25 alquinil revelados aquí. Una persona versada en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinil del heterociclilalquinil mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante es químicamente estable. El grupo heterociclilalquinil comprende 6 a 20 átomos de carbono, e.g., la porción alquinil
30 del grupo heterociclilalquinil es de 1 a 6 átomos de carbono y el fragmento heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Ejemplos no limitantes de heteroátomos apropiados que se pueden incluir en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre, y nitrógeno. Ejemplos
35 no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos aquellos listados en la definición de

"heterociclilo", incluido piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinyl, furanoilo, tienilo, benzofuranoilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

5 "Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (i.e., cicloalquilo), parcialmente insaturado (e.g., cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta alrededor de 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos en el anillo, Todavía más típicamente 5
10 ó 6 en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anillo, e.g., organizados como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 ó 10 átomos en el anillo organizados como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espiro fusionados. Ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-
15 ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, y fenilo. Ejemplos no limitantes de biciclo carbociclos incluyen naftilo.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquil acíclico en la que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono se reemplaza con un radical carbociclilo como se describe aquí. Ejemplos típicos, pero no limitantes de grupos
20 carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

"Ariheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define aquí, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido a un átomo de carbono o a un heteroátomo) se reemplaza con un grupo arilo como se define aquí. Los grupos arilo
25 pueden estar enlazados a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, dado que el grupo ariheteroalquilo resultante provee un fragmento químicamente estable. Por ejemplo, un grupo ariheteroalquilo puede tener las Fórmulas generales -alquileno-O-arilo, -alquileno-O-alquileno-arilo, -alquileno-NH-arilo, -alquileno-NH-alquileno-arilo, -alquileno-S-arilo, -alquileno-S-
30 alquileno-arilo, etc. Adicionalmente, cualquiera de los fragmentos alquileno en las Fórmulas generales anteriores puede estar sustituido adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados aquí.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo heteroarilo como se define
35 aquí. Ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-

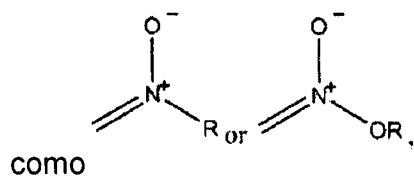
pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanoilo, -
 CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-
 imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-
 quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-
 5 piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-
 isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanoilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-
 benzofuranoilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo,
 -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -
 CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -
 10 CH(CH₃)-pirazilo, etc.

El término "opcionalmente sustituido" en referencia a un fragmento particular
 del compuesto de Fórmula I-III (e.g., un grupo arilo opcionalmente sustituido) se
 refiere a un fragmento en donde todos los sustituyentes son hidrógeno o en donde
 uno o más de los átomos de hidrógeno del fragmento se puede reemplazar con tales
 15 como aquellos listados bajo la definición de "sustituido".

El término "opcionalmente reemplazado" en referencia a un fragmento
 particular del compuesto de Fórmula I-III (e.g., los átomos de carbono de dicho
 alquilo (C₁-C₈) pueden estar opcionalmente reemplazados por -O-, -S-, o -NR^a-)
 significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C₁-C₈) se pueden
 20 reemplazar por 0, 1, 2, o más de los grupos especificados (e.g., -O-, -S-, o -NR^a-).

El término "átomo(s) de carbono no terminales" en referencia a un fragmento
 alquilo, alquenilo, alquínil, alquileno, alquenileno, o alquínileno se refiere a los átomos
 de carbono en el fragmento que interviene entre el primer átomo de carbono del
 fragmento y el último átomo de carbono en el fragmento. Por lo tanto, a manera de
 25 ejemplo y no limitación, en el fragmento alquilo -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ o fragmento
 alquileno -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂- los átomos C^{*} se podrían considerar como los
 átomos de carbono no terminales.

Ciertos Y y Y¹ alternativos son óxidos de nitrógeno tales como ⁺N(O)(R) o
⁺N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestra aquí unidos a un átomo de
 30 carbono, también pueden estar representados por grupos con carga separada tales

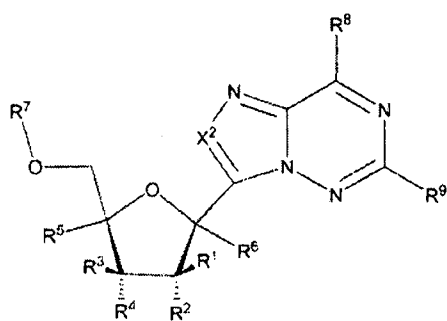


respectivamente, y se pretende que sean equivalentes a las representaciones mencionadas anteriormente para propósitos de describir esta invención.

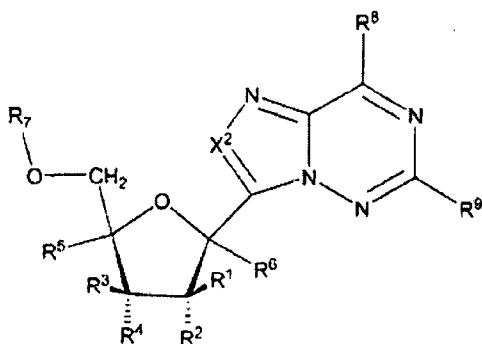
"Enlazador" o "enlace" significa un fragmento químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlazadores incluyen unidades repetidas de alquiloxi (e.g. polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquiloamino (e.g. polietilenamino, Jeffamine™); y ésteres diácidos y aminas incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato, y caproamida.

Términos tales como "unido a oxígeno", "unido a nitrógeno", "unido a carbono", "unido a azufre", o "unido a fósforo" significan que si se puede formar un enlace entre dos fragmentos utilizando más de un tipo de átomo en un fragmento, entonces el enlace formado entre los fragmentos es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido unido a nitrógeno estaría enlazado a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en vez de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

A menos que se especifique de otra manera, se pretende que los átomos de carbono de esta invención tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones químicas de estructuras en donde los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, se debe asumir que los sustituyentes remanentes necesarios para proveer una valencia de cuatro son hidrógeno. Por ejemplo,



tiene el mismo significado que



"Grupo protector" se refiere a un fragmento de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades de un compuesto como un todo. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermediario en la síntesis de una sustancia de fármaco parental. Los grupos protectores químicos y las estrategias para protección/desprotección son bien conocidos en el arte. Ver: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W, Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Los grupos protectores se utilizan frecuentemente para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para asistir en la eficiencia de reacciones químicas deseadas, e.g. hacer y romper enlaces químicos en una forma ordenada y planeada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir mediante herramientas analíticas comunes. Los intermediarios químicos protegidos pueden ser ellos mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden mostrar propiedades alteradas, y en algunos casos, optimizadas in vitro e in vivo, tal como el pasaje a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación enzimática o secuestro. En este papel, los compuestos protegidos con pretendidos efectos terapéuticos se pueden referir como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco padre en un profármaco, a través del cual el fármaco padre se libera después de la conversión del profármaco in vivo. Dado que los profármacos se pueden absorber más efectivamente que el fármaco padre, los profármacos pueden poseer mayor potencia in vivo que el fármaco padre. Los grupos protectores se remueven ya sea in vitro, en la instancia de intermediarios químicos, o in vivo, en el caso de profármacos. Con intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, e.g. alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

"Fragmento Profármaco" significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibitorio durante el metabolismo, sistemáticamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, clivaje enzimático, o mediante otros procesos (Bundgaard, Hans, "Design and Application of profármacos" en Textbook of Fármaco Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 1 13- 191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármaco de fosfonato incluyen, pero no están limitados a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Los fragmentos profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, absorcion y lipofilicidad para optimizar la administración, biodisponibilidad y eficacia del fármaco.

Un fragmento profármaco puede incluir un metabolito activo del fármaco mismo. Fragmentos profármaco ejemplares incluyen los ésteres de aciloximetilo - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y carbonatos de aciloximetilo - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ sensibles o lábiles hidrolíticamente donde R^{30} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo sustituido $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo sustituido $\text{C}_6\text{-C}_{20}$. El ester de aciloxialquilo se utilizó como estrategia de profármaco de ácidos carboxílicos y luego se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et. al (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también las Patentes de E.U. Nos. 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, un fragmento profármaco es parte de un grupo fosfato. El éster de aciloximetilo se puede utilizar para administrar acidos fosfóricos a lo largo de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cerrada del éster de aciloxialquilo, el éster de alcoxicarboniloxialquilo (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como un fragmento profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM), - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un fragmento profármaco de carbonato aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El grupo fosfato puede ser un fragmento profármaco fosfato. El fragmento profármaco puede ser sensible a hidrólisis, tal como, pero no limitado a aquellos que comprenden un grupo pivaloiloximetilcarbonato (POC) o POM. Alternativamente, el fragmento profármaco puede ser sensible a clivaje potenciado enzimático, tal como un éster lactato de un grupo fosfonamido-éster.

Se reporta que los ésteres de arilo de los grupos fosforosos, especialmente los ésteres de fenilo, mejoran la biodisponibilidad oral (DeLambert et. al. (1994) J.

Med. Chem. 37: 498). Los ésteres de fenilo que contienen un éster carboxílico orto al fosfato también han sido descritos (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-41 15). Se reporta que los ésteres de bencilo generan el ácido fosfónico padre. En algunos casos, los sustituyentes en la posición orto o para pueden
5 acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, e.g. esterasas, oxidasas, etc., que a su vez sufren clivaje en el enlace benciloico C-O para generar el ácido fosfórico y el intermediario quinona metido. Ejemplos de esta clase de profármacos son descritos por Mitchell et. al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin
10 Trans. /2345; Brook et. al. WO 91/19721. Todavía se han descrito otros profármacos bencilicos que contienen un grupo éster carboxílico unido al metileno bencilico (Glazier et. al. WO 91/19721). Se reporta que los profármacos que contienen tio- son útiles para la administración intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el que el grupo tiol está o esterificado con un grupo acilo
15 o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La deesterificación o reducción del disulfuro genera el intermediario tio libre que subsecuentemente se rompe en el ácido fosfórico y episulfuro (Puech et. al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et. al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Los ésteres de fosfonato cíclicos también han sido descritos como profármacos de compuestos que contienen
20 fósforo (Erion et. al., US Patent No. 6312662).

Se debe notar que todos los enantiómeros, diastereómeros, y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se abarcan en la presente invención. Todas las mezclas
25 de dichos enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa aquí, polimorfismo cristalino significa la habilidad de un compuesto cristalino para existir en
30 diferentes estructuras de cristal. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo por empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa aquí, pseudopolimorfismo cristalino significa la habilidad de un hidrato o solvato de un compuesto para existir
35 en diferentes estructuras de cristal. Los pseudopolimorfos de la invención instantánea pueden existir debido a diferencias en empaquetamiento cristalino

(pseudopolimorfismo por empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La invención instantánea comprende todos polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir como un sólido amorfo. Como se usa aquí, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay orden en rango largo de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición aplica cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Los aditivos, incluyendo solventes, se pueden utilizar para crear las formas amorfas de la invención instantánea. La invención instantánea comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

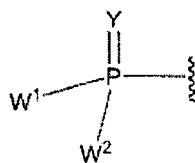
Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-III están presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede recitar otra instancia de sí mismo. Dada la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, teóricamente, un número grande de compuestos puede estar presente en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R. R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprender sustituyentes que comprenden R^y . Una persona versada en la material de la química medicinal entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitada por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Dichas propiedades incluyen, a manera de ejemplo y no limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra el blanco pretendido, y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.

A manera de ejemplo y no limitación, W^3 y R^y son sustituyentes recursivos en ciertas realizaciones. Típicamente, cada sustituyente recursivo puede estar independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, ó 0, veces en una realización dada. Más típicamente, cada sustituyente recursivo puede estar independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Incluso más típicamente, cada sustituyente recursivo puede estar independientemente 3 o menos veces en una realización dada. Por ejemplo, W^3 estará 0 a 8 veces, R^y estará 0 a 6 veces en una realización dada. Incluso más típicamente, W^3 estará 0 a 6 veces y R^y estará 0 a 4 veces en una realización dada.

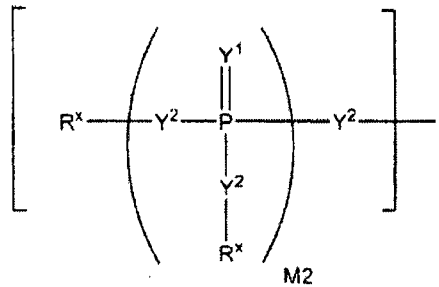
Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido de la invención. Una persona versada en la materia de la química medicinal entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. Al grado que los sustituyentes recursivos están presentes en una realización de la invención, el número total se determinará según lo establecido anteriormente.

El modificador "aproximadamente" utilizado en conexión con una cantidad es inclusive del valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (e.g., incluye el grado de error asociado con la medida de la cantidad particular).

Los compuestos de Fórmula I-III pueden comprender un grupo fosfato como R^7 ,



que puede ser un fragmento profármaco en donde cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, o N-NR₂; W^1 y W^2 , cuando están juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:



en donde:

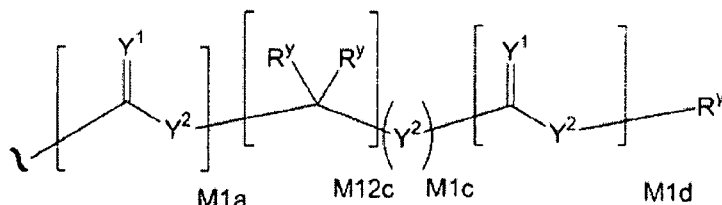
cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O), o S(O)₂;

cada Y^3 es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)$

(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, o -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, un grupo protector o W³; o cuando están juntos, dos R^y sobre el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono; cada R^x es independientemente R^y, un grupo protector, o la Fórmula:



en donde:

M1a, M1c, y M1d son independientemente 0 ó 1;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

10 cada R es H, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilo sustituido (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquenilo sustituido (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alquinilo sustituido (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, arilo sustituido C₆-C₂₀, heterociclo C₂-C₂₀, heterociclilo sustituido C₂-C₂₀, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo protector;

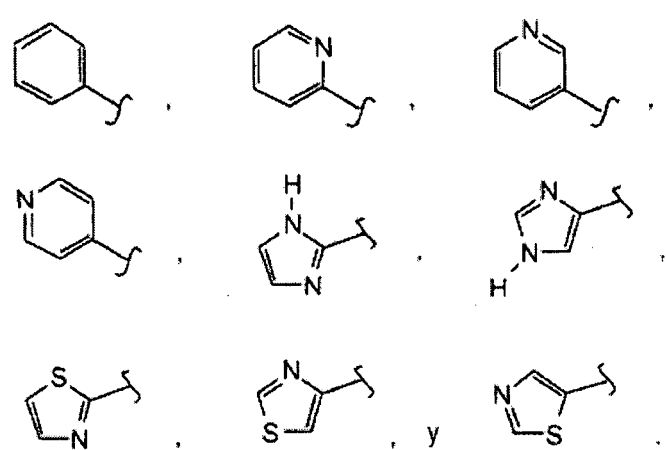
15 W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en donde W está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y.

20 Los carbociclos W⁵ y los heterociclos W⁵ pueden estar independientemente sustituidos con 0 a 3 grupos R^y, W⁵ puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático ring que comprende un carbociclo o heterociclo mono o bicíclico. W⁵ puede tener 3 a 10 átomos en el anillo, e.g., 3 a 7 átomos en el anillo. Los anillos W⁵ están saturados cuando contienen 3 átomos en el anillo, saturados o mono-insaturados cuando contienen 4 átomos en el anillo, saturados, o mono- o di-insaturados cuando contienen 5 átomos en el anillo, y saturados, mono- o di-insaturados, o aromático cuando contienen 6 átomos en el anillo.

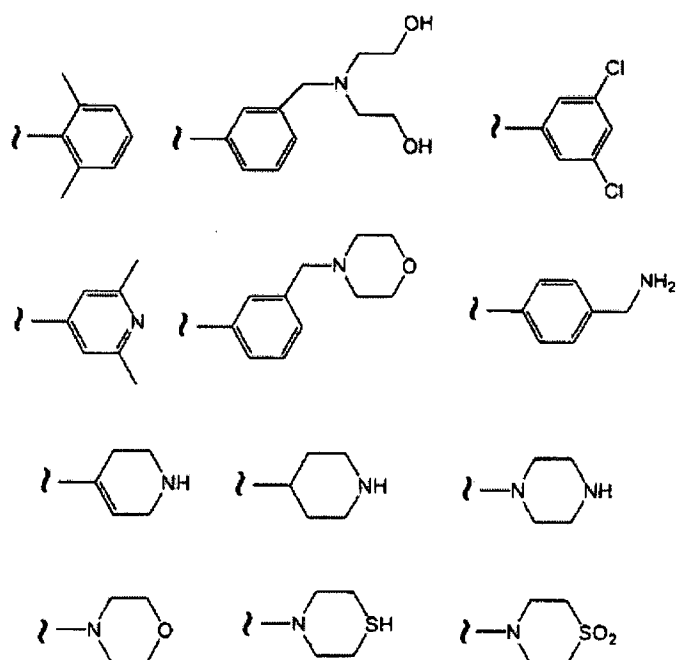
25 Un heterocicloW⁵ puede ser un monociclo que tiene 3 a 7 miembros de anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S) o un biciclo que tiene 7 a 10 miembros de anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S). Los monociclos heterocíclicos W⁵ pueden tener 3 a 6 átomos en el anillo (2 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S); ó 5 ó 6 átomos en el anillo (3 a 5 átomos

de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S). Los biciclos heterocíclicos W^5 tienen 7 a 10 átomos en el anillo (6 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S) organizados como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]; o 9 a 10 átomos en el anillo (8 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S) organizados como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El heterociclo W^5 puede estar enlazado a Y^2 a través de un átomo de carbono, nitrógeno, azufre u otro átomo mediante un enlace covalente estable.

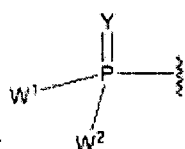
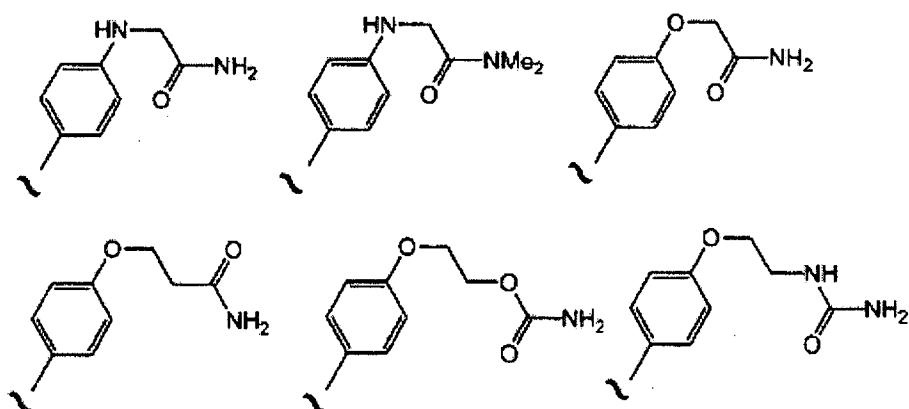
Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanoilo, tiofuranoilo, tienilo, y pirrolilo. W^5 también incluye, pero no está limitado a, ejemplos tales como:



Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden estar independientemente sustituidos con 0 a 3 grupos R, como se definió anteriormente. Por ejemplo, carbociclos sustituidos W^5 incluyen:

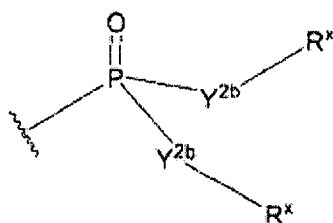


Ejemplos de carbociclos fenilo sustituidos incluyen:

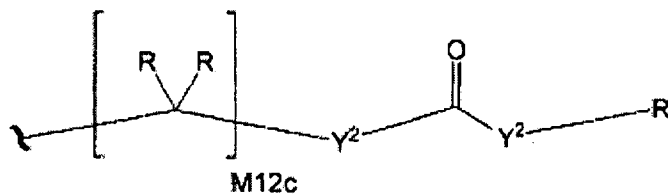


Realizaciones de de compuestos de Fórmula I-III incluyen

5 subestructuras tales como:

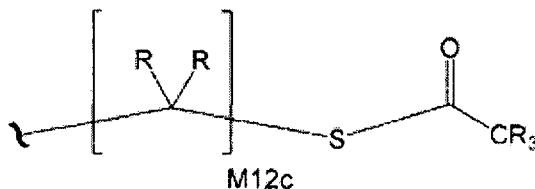


en donde cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En un aspecto preferido de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

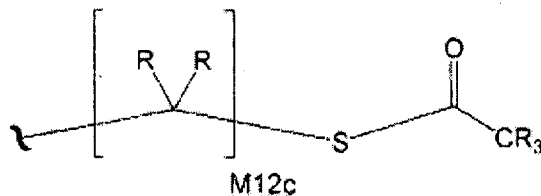


en donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S.

- 5 En otro aspecto preferido de esta realización, un $Y^{2b}-R^x$ es NH(R) y el otro $Y^{2b}-R^x$ es O- R^x en donde R^x es:

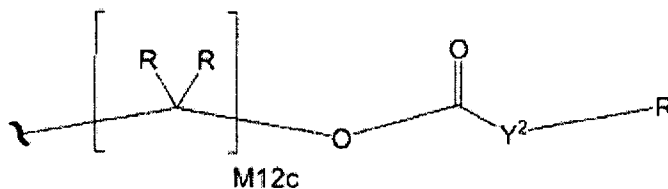


en donde M12c es 2. En otro aspecto preferido de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

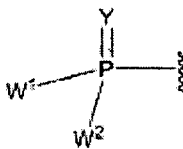


10

en donde M12c es 2. En otro aspecto preferido de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



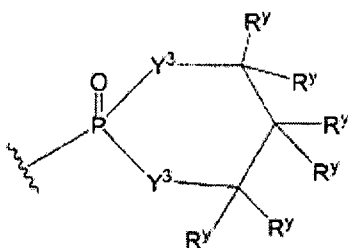
en donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .



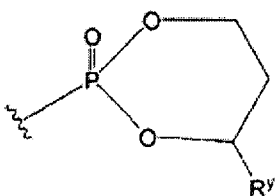
15

Otras realizaciones de subestructuras tales como:

de compuestos de Fórmulas I-III incluyen

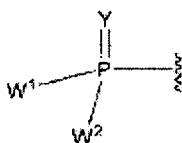


en donde cada Y es, independientemente, O o N(R). En un aspecto preferido de esta realización, cada Y^3 es O. En otro aspecto preferido de esta realización, la subestructura es:



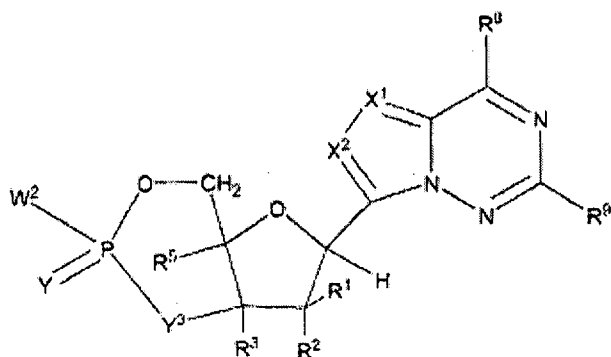
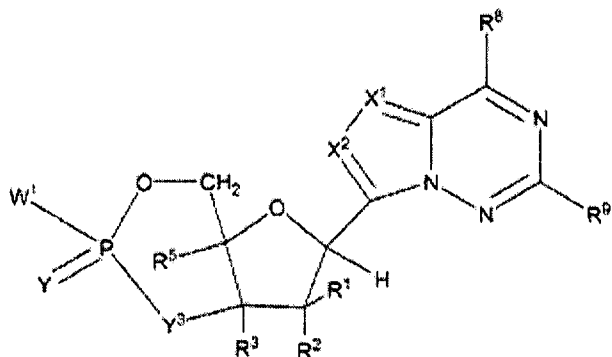
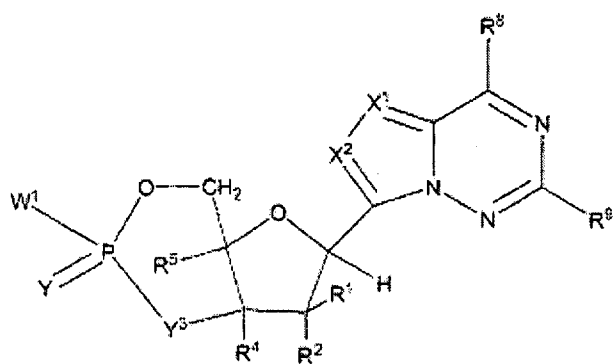
5

en donde R^y es W como se define aquí.



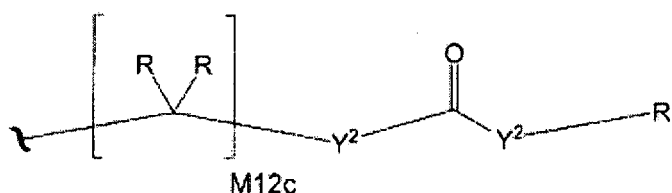
Otra realización de de compuestos de Fórmulas I-III incluye las subestructuras en donde uno de W^1 o W^2 juntos ya sea con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia. Dicha realización está representada por un compuesto de Fórmula Ib seleccionado de:

10

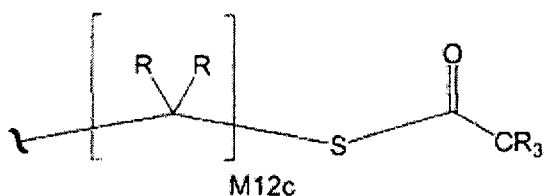


Fórmula Ib

En un aspecto preferido de la realización de Fórmula Ib, cada Y y Y³ es O. En otro aspecto preferido de la realización de Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:

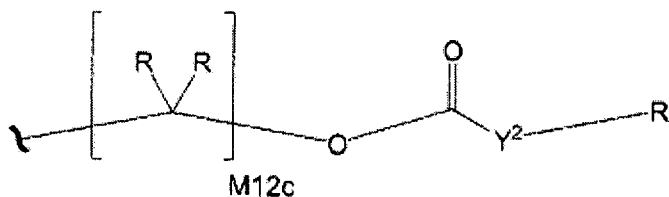


en donde M12c es 1, 2 ó 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, o S.
En otro aspecto preferido de la realización de Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y,
Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:

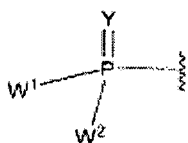


5

en donde M12c es 2. En otro aspecto preferido de la realización de Fórmula Ib, W¹ o
W es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:



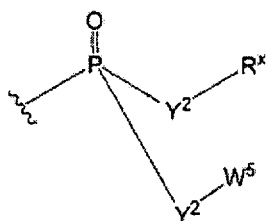
en donde M12c es 1 y Y² es un enlace, O, o CR₂.



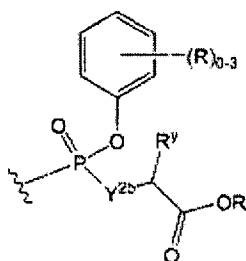
10

Otra realización de
subestructura:

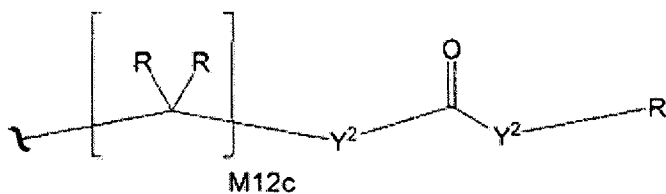
de compuestos de Fórmula I-III incluye una



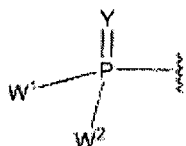
en donde W⁵ es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. En otro
aspecto de esta realización, la subestructura es:



en donde Y^{2b} es O o N(R) y el fenil carbociclo está sustituido con 0 a 3 grupos R. En otro aspecto de esta realización de la subestructura, R^x es:

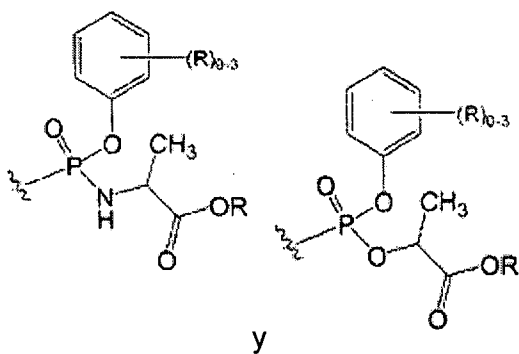


- 5 en donde M12c es 1, 2 ó 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S.

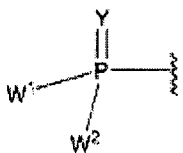


Otra realización de

de Fórmula I-III incluye subestructuras:

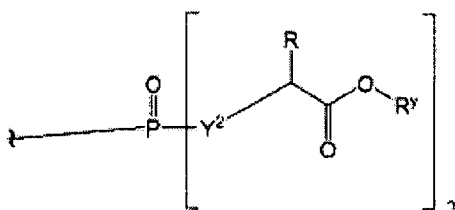


- 10 El átomo de carbono quiral del aminoácido y los fragmentos de lactato pueden estar en configuración R o S de la mezcla racémica.

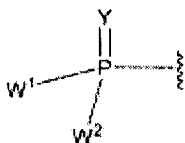


Otra realización de

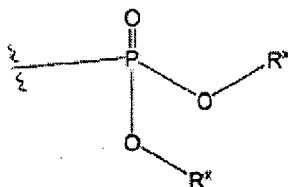
de Fórmula I-III es la subestructura



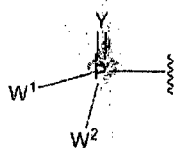
- en donde cada Y^2 es, independientemente, -O- o -NH-. En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo sustituido (C_2-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo sustituido (C_2-C_8); y R es CH_3 . En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo sustituido (C_2-C_8); R es CH_3 ; y cada Y^2 es -NH-. En un aspecto preferido de esta realización, W^1 y W^2 están, independientemente, unidos a nitrógeno, aminoácidos de ocurrencia natural o ésteres de aminoácidos de ocurrencia natural. En otro aspecto preferido de esta realización, W^1 y W^2 son, independientemente, 2-hidroxi ácidos carboxílicos de ocurrencia natural o ésteres de 2-hidroxi ácidos carboxílicos de ocurrencia natural en donde el ácido o éster está unido a P a través del grupo 2-hidroxi.



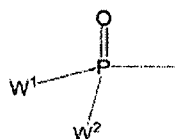
Otra realización de de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III es la subestructura:



- En un aspecto preferido de esta realización, cada R^x es, independientemente, alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, cada R^x es, independientemente, arilo C_6-C_{20} o arilo sustituido C_6-C_{20} .



Otra realización de de Fórmulas I-III es



en donde W^1 y W^2 son independientemente seleccionados de una de las fórmulas en las Tablas 20.1 -20.37 y la Tabla 30.1 más adelante. Las variables utilizadas en las Tablas 20.1-20.37 (e.g., W^{23} , R^{21} , etc.) conciernen sólo a las Tablas 20.1-20.37, a menos que se indique de otra manera.

Las variables utilizadas en las Tablas 20.1 a 20.37 tienen las siguientes definiciones:

cada R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1-C_8);

10 cada R^{22} es independientemente H, R^{21} , R^{23} o R^{24} en donde cada R^{24} está independientemente sustituido con 0 a 3 R^{23} ;

cada R^{23} es independientemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} o R^{23d} , proveído que cuando R^{23} está unido a un heteroátomo, entonces R^{23} es R^{23c} o R^{23d} ;

cada R^{23a} es independientemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 o $-NO_2$;

15 cada R^{23b} es independientemente Y^{21} ;

cada R^{23c} es independientemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, o $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

20 cada R^{23d} es independientemente $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

cada R^{2x} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^x juntos con un átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente

con -O-, -S- o -NR²¹ -; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho (C₁-C₈) se puede reemplazar opcionalmente con -O-, -S- o -NR²¹-;

5 cada R²⁴ es independientemente alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈);

cada R²⁵ es independientemente R²⁴ en donde cada R²⁴ está sustituido con 0 a 3 grupos R²³;

10 cada R^{25a} es independientemente alquileno (C₁-C₈), alquenileno (C₂-C₈),, o alquinileno (C₂-C₈), cualquiera de los cuales dicho alquileno (C₁-C₈), alquenileno (C₂-C₈),, o alquinileno (C₂-C₈) está sustituido con 0-3 grupos R²³;

cada W²³ es independientemente W²⁴ o W²⁵;

cada W²⁴ es independientemente R²⁵, -C(=Y²¹)R²⁵, -C(=Y²¹)W²⁵, -SO₂R²⁵, o -SO₂W²⁵;

15 cada W²⁵ es independientemente carbociclo o heterociclo en donde W²⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R²²; y

cada Y²¹ es independientemente O o S.

Tabla 20.1

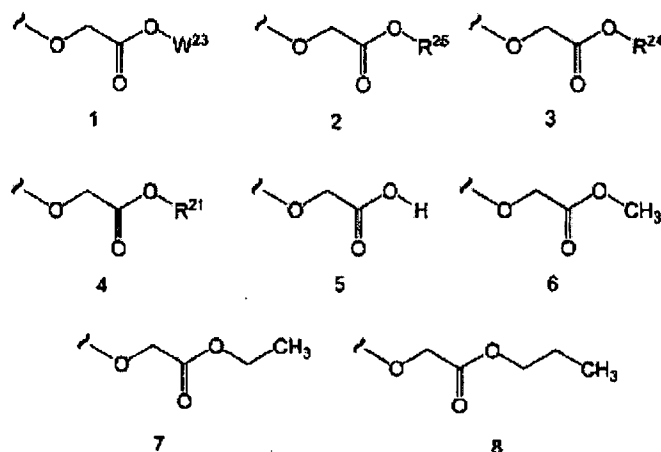


Tabla 20.2

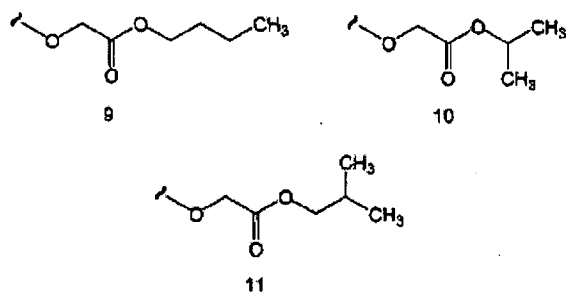


Tabla 20.3

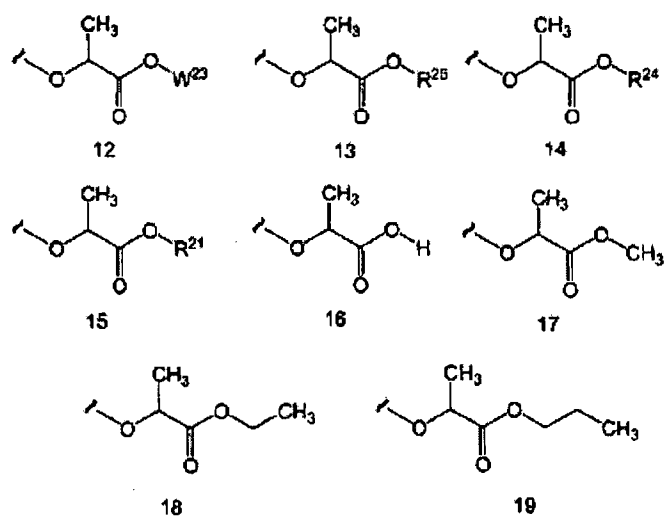


Tabla 20.4

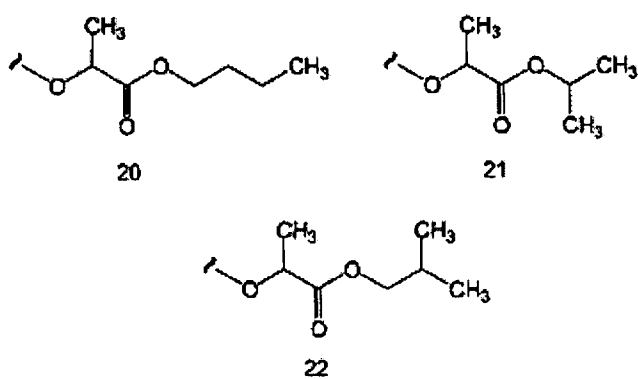


Tabla 20.5

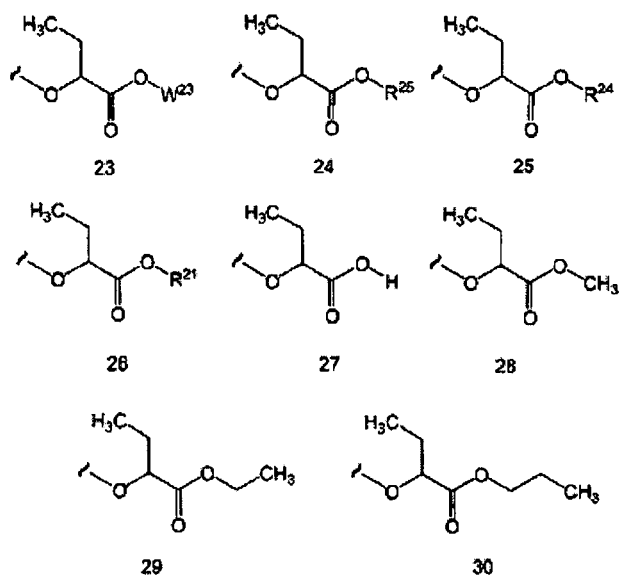


Tabla 20.6

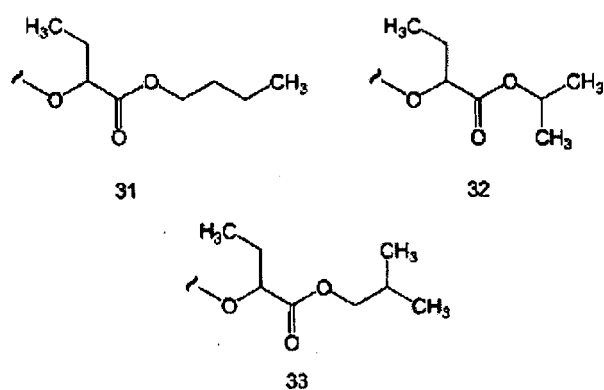


Tabla 20.7

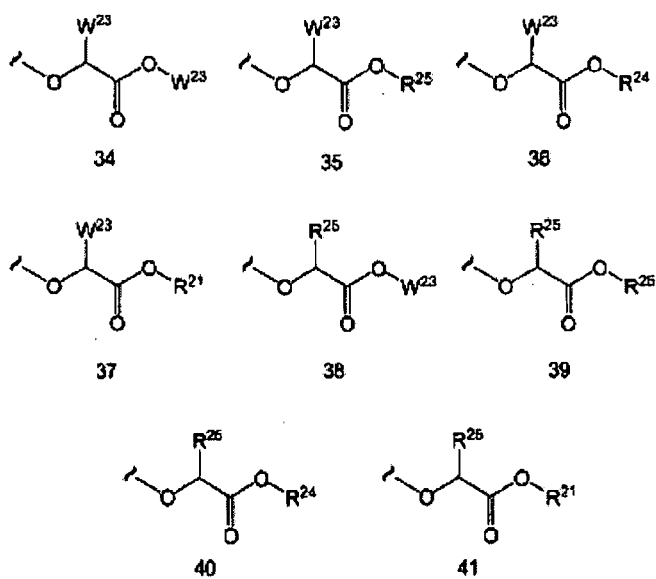


Tabla 20.8

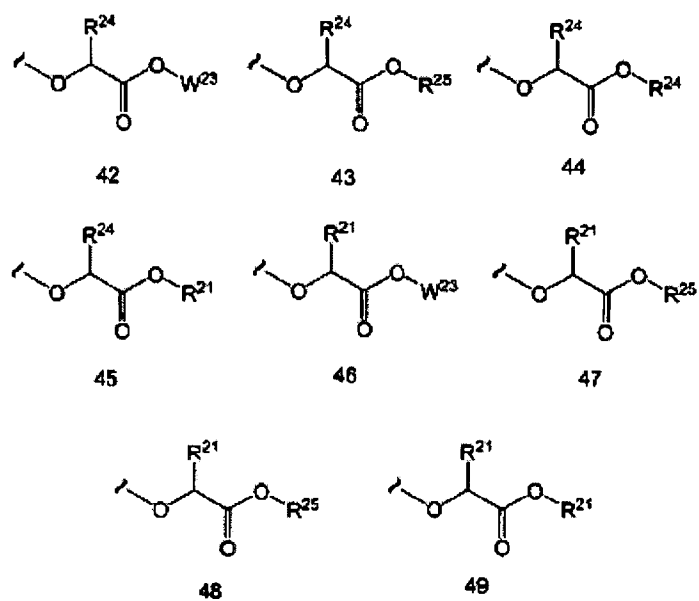
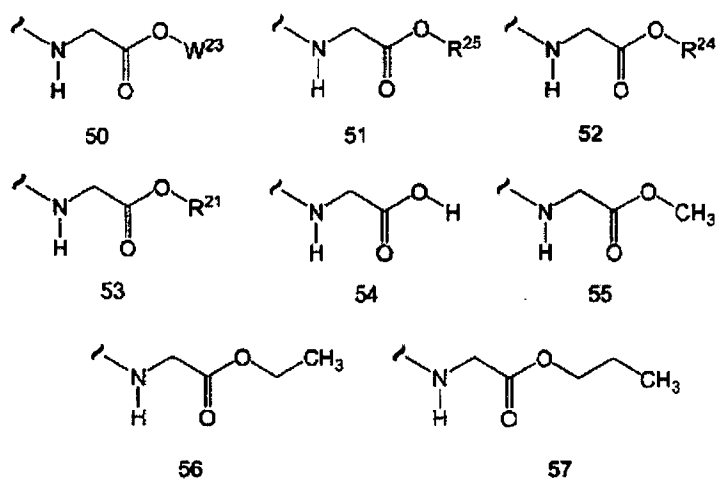


Tabla 20.9



5 Tabla 20.10

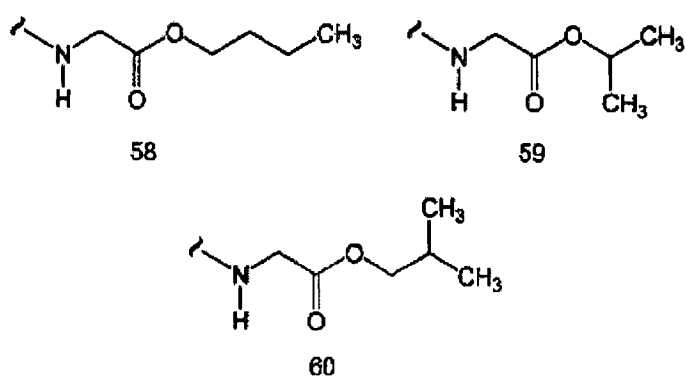


Tabla 20.11

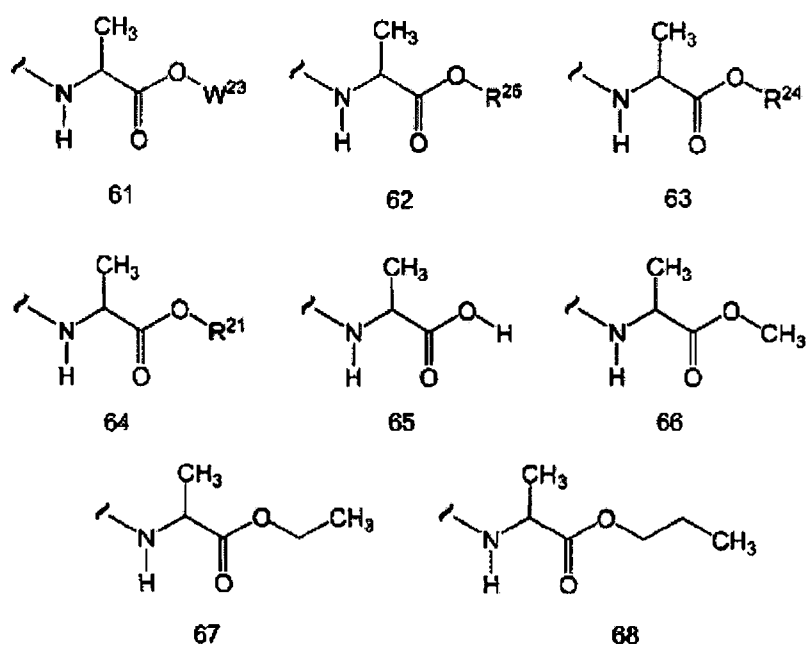
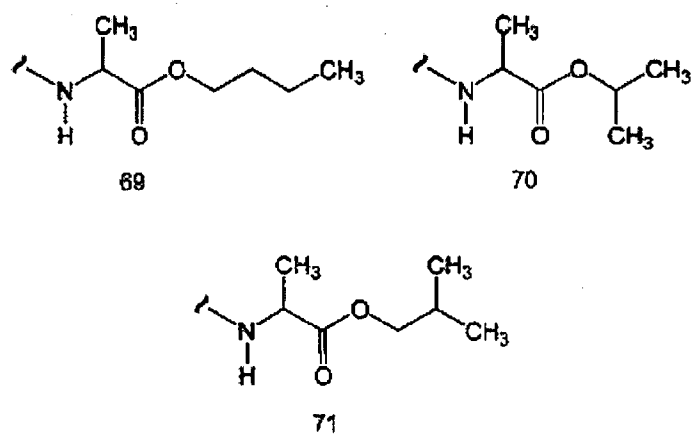


Tabla 20.12



5 Tabla 20.13

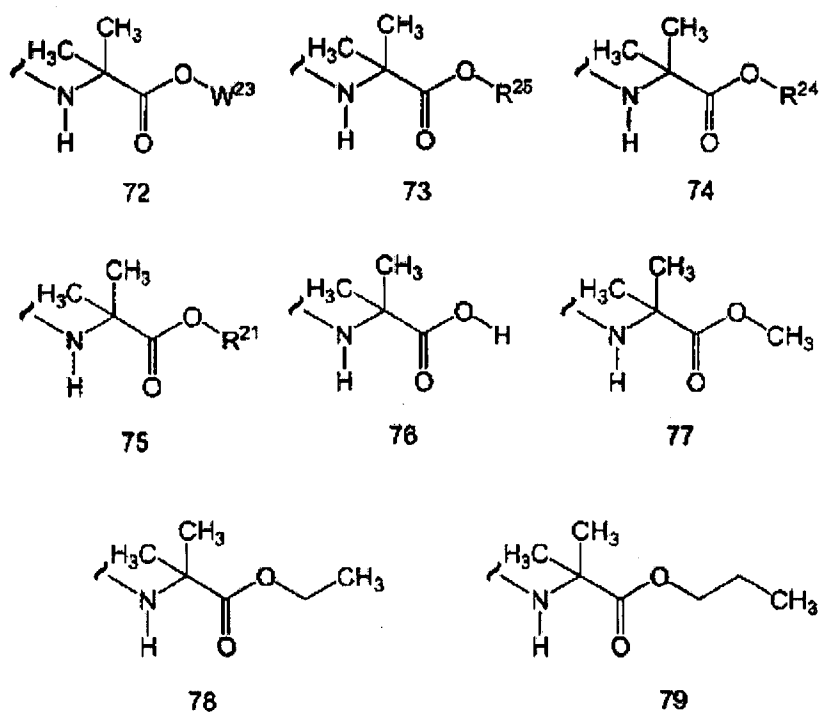


Tabla 20.14

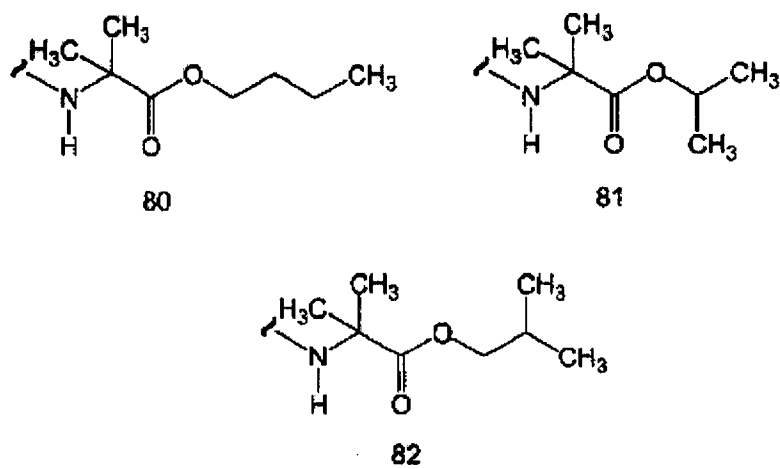


Tabla 20.15

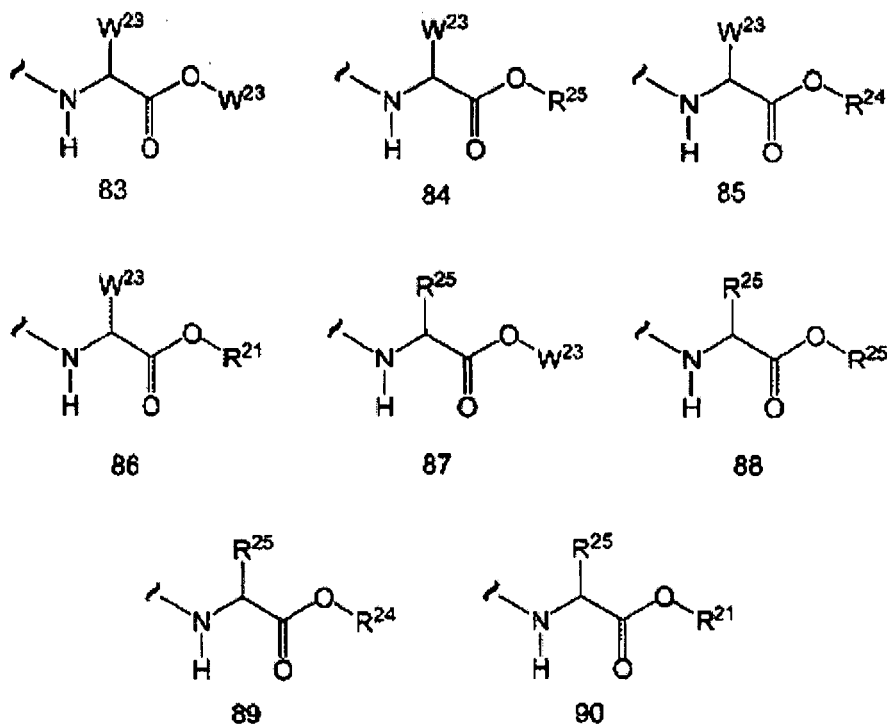


Tabla 20.16

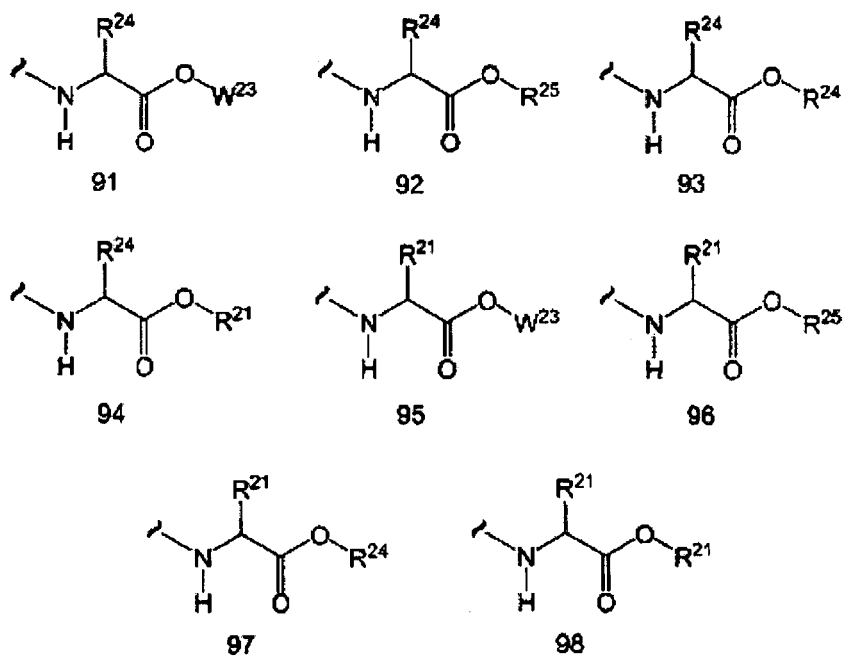


Tabla 20.17

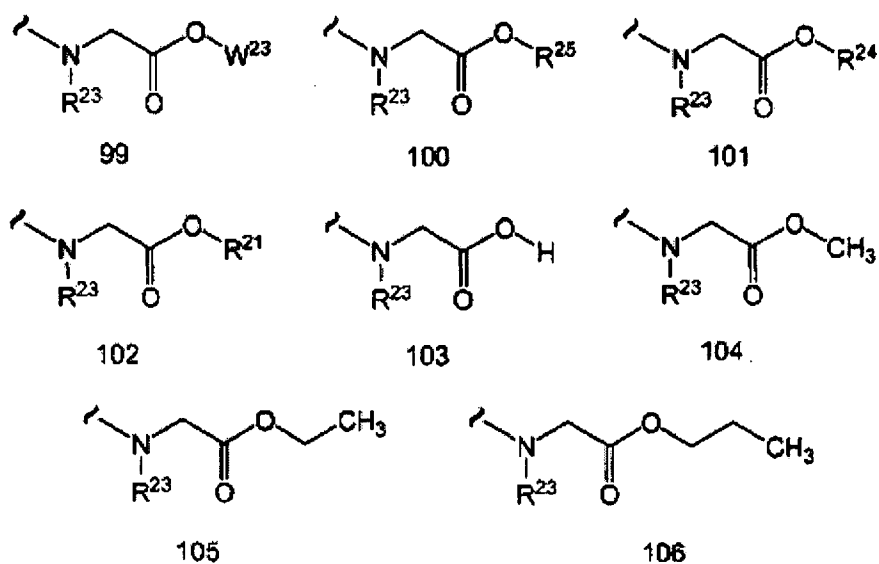


Tabla 20.18

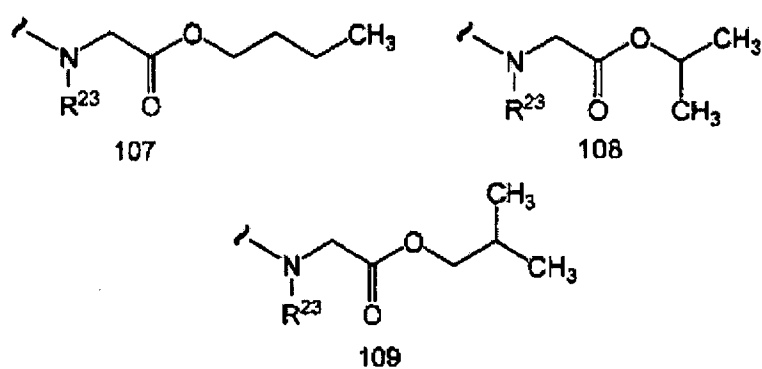
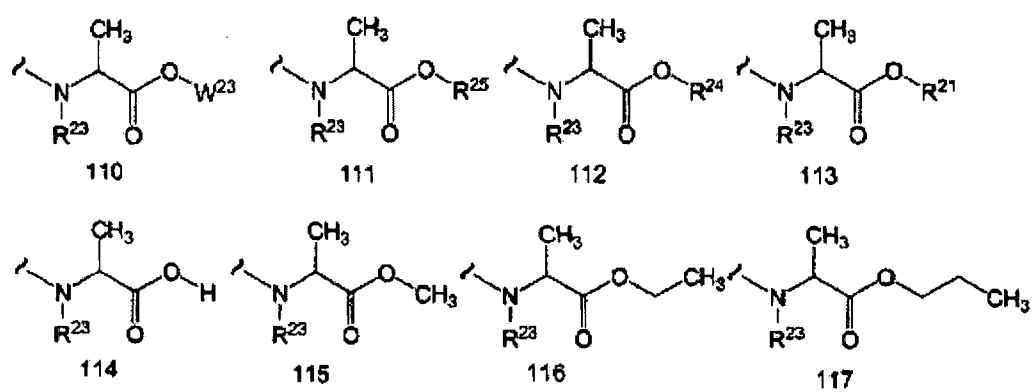


Tabla 20.19



5

Tabla 20.20

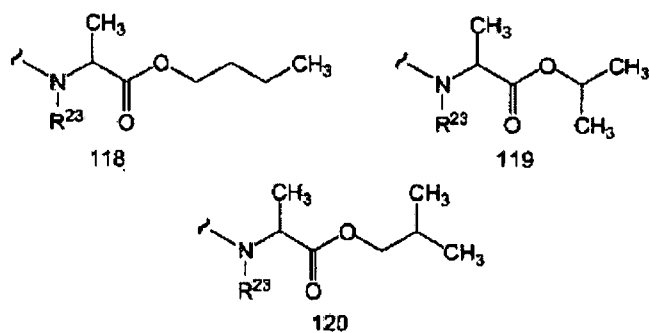


Tabla 20.21

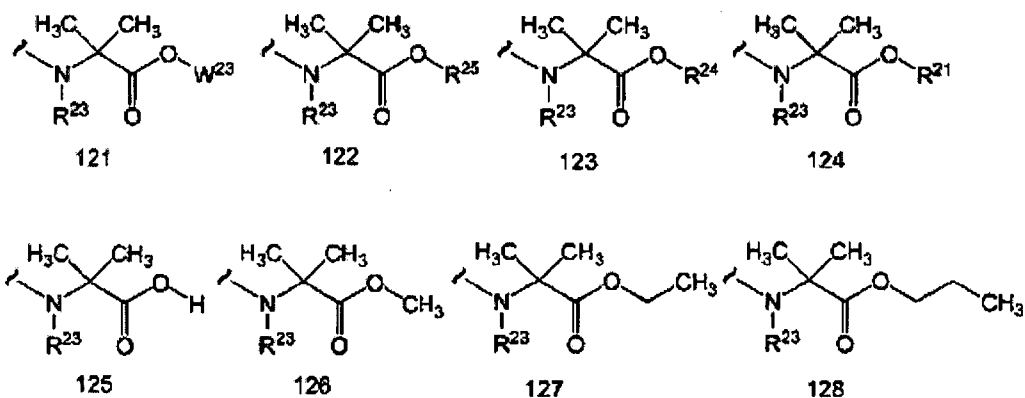
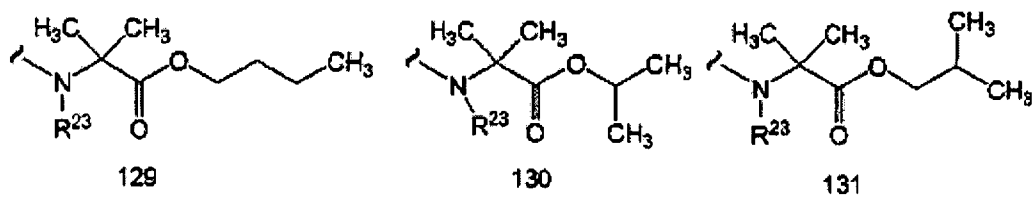


Tabla 20.22



5

Tabla 20.23

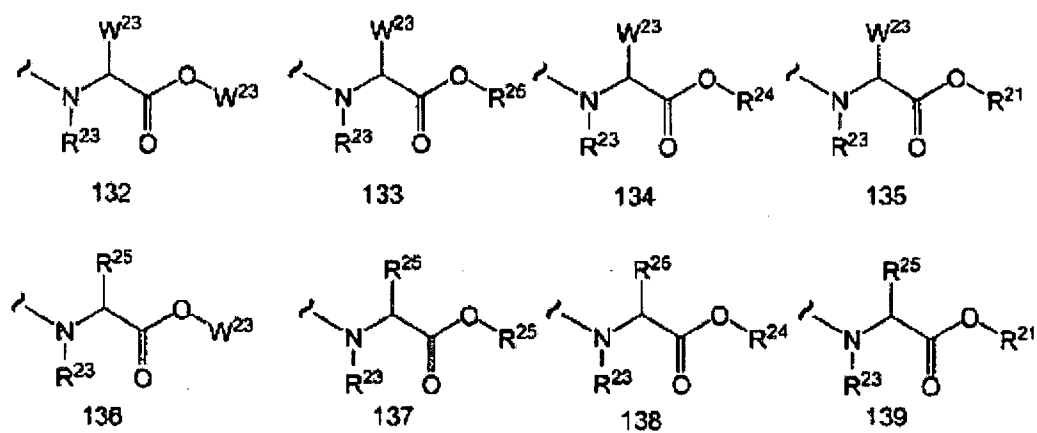


Tabla 20.24

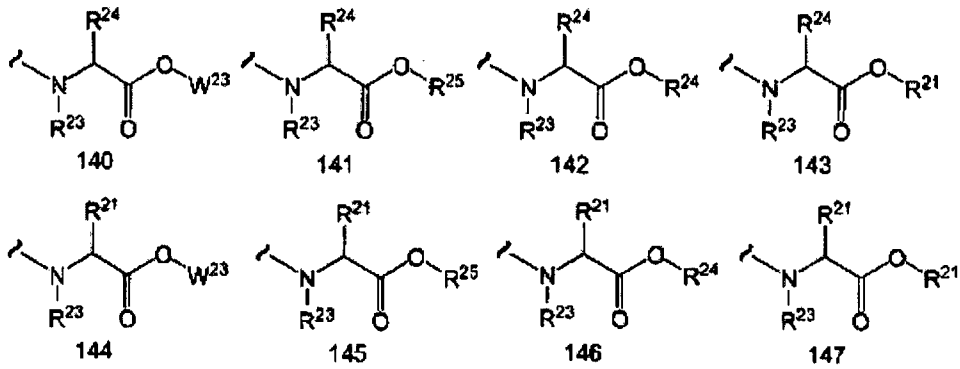
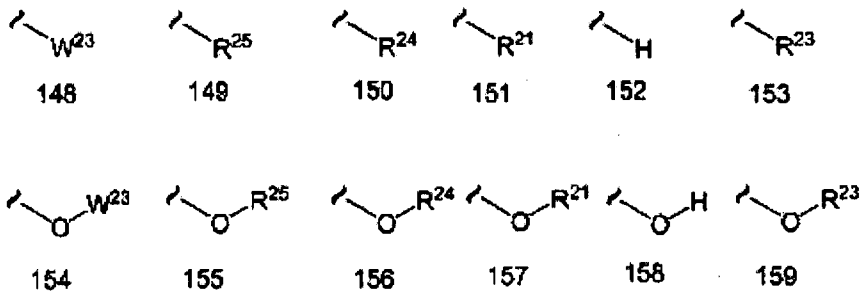


Tabla 20.25



5 Tabla 20.26

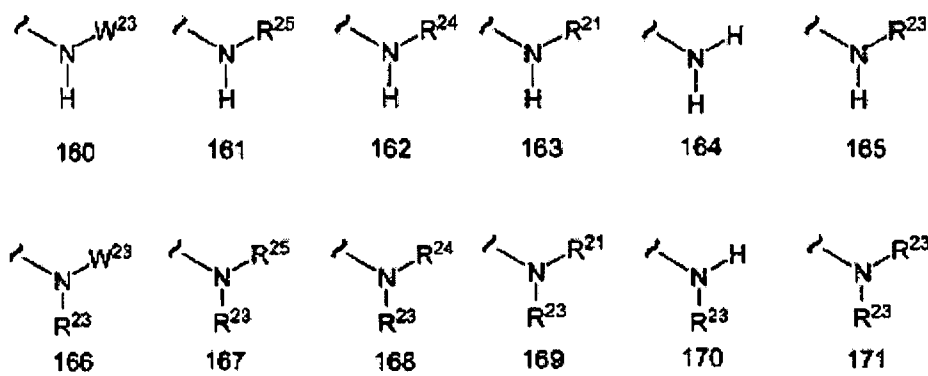


Tabla 20.27

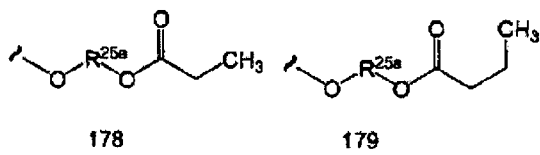
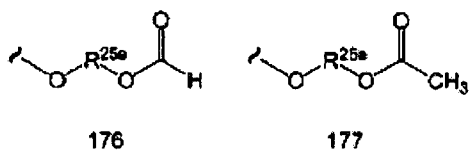
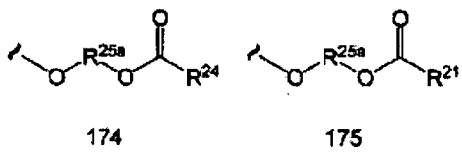
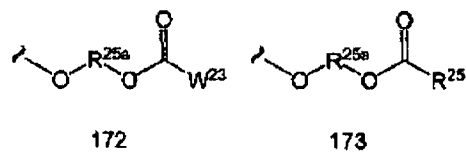


Tabla 20.28

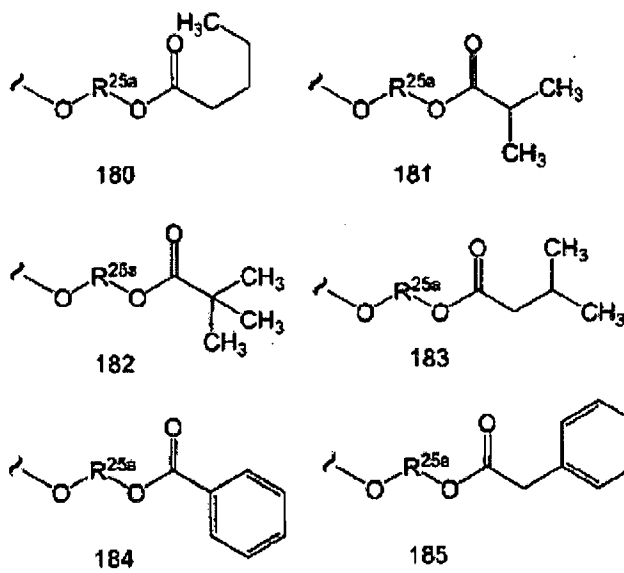


Tabla 20.29

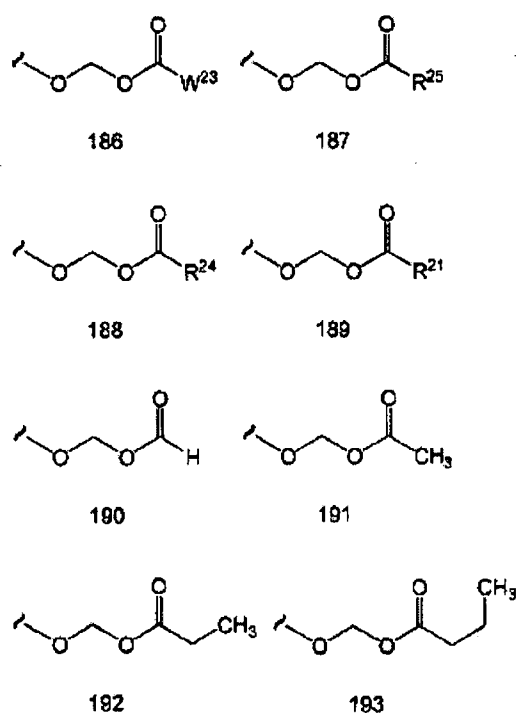


Tabla 20.30

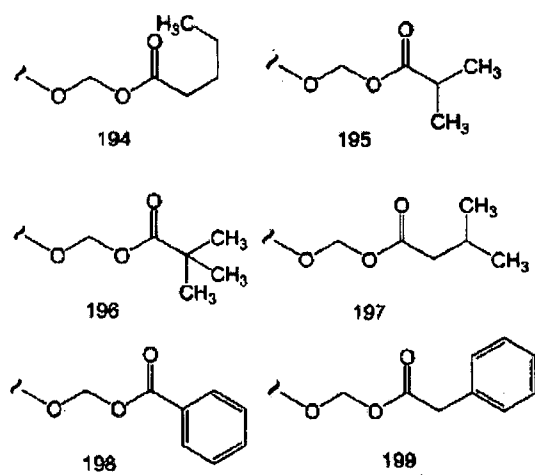


Tabla 20.31

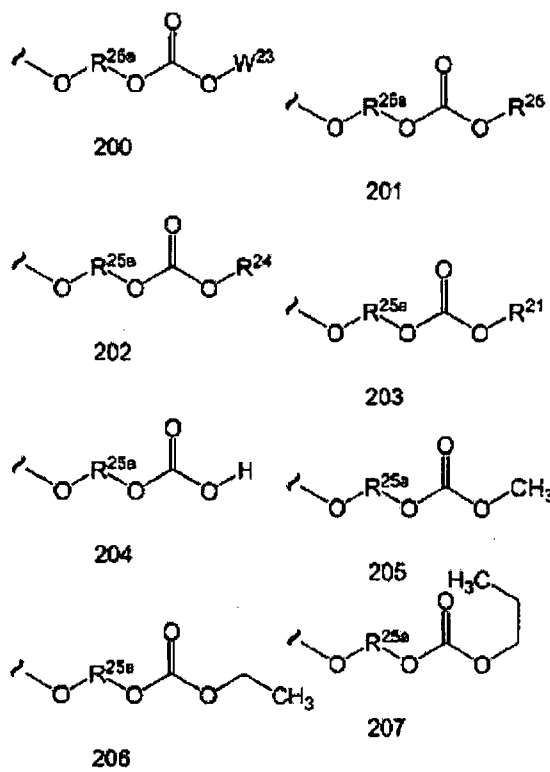


Tabla 20.32

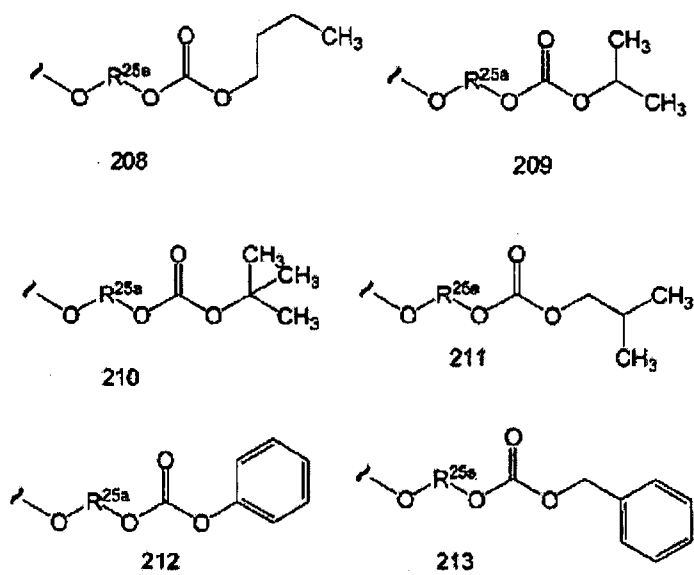


Tabla 20.33

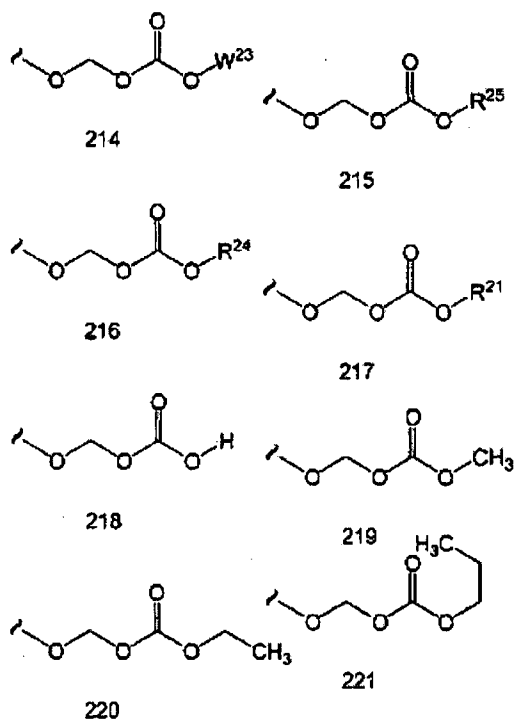


Tabla 20.34

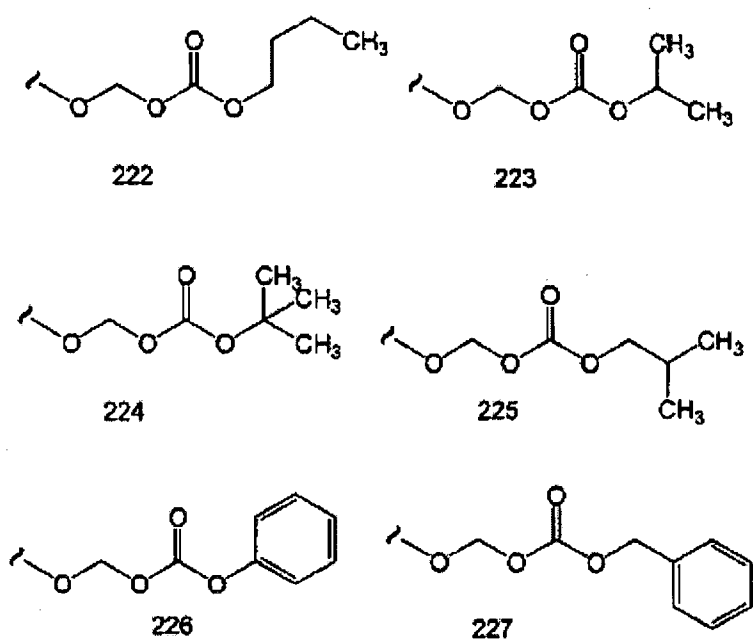


Tabla 20.35

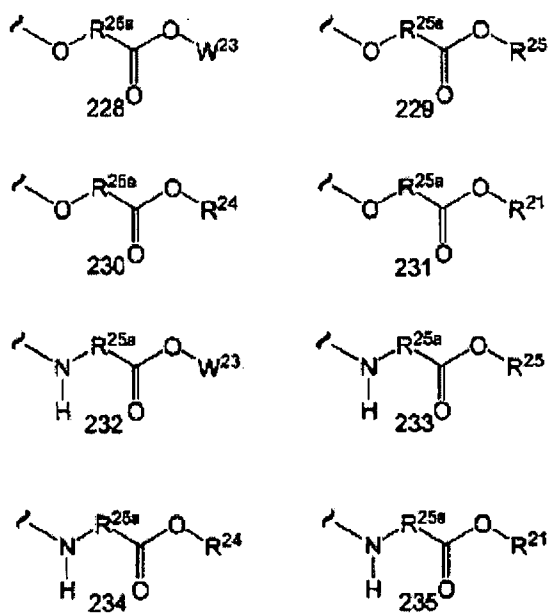


Tabla 20.36

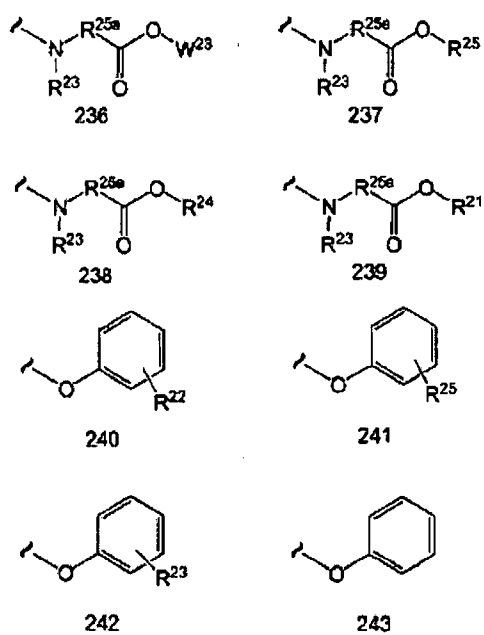


Tabla 20.37

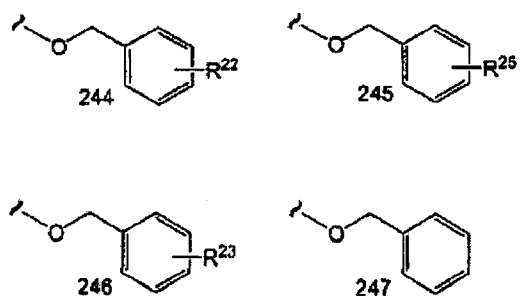
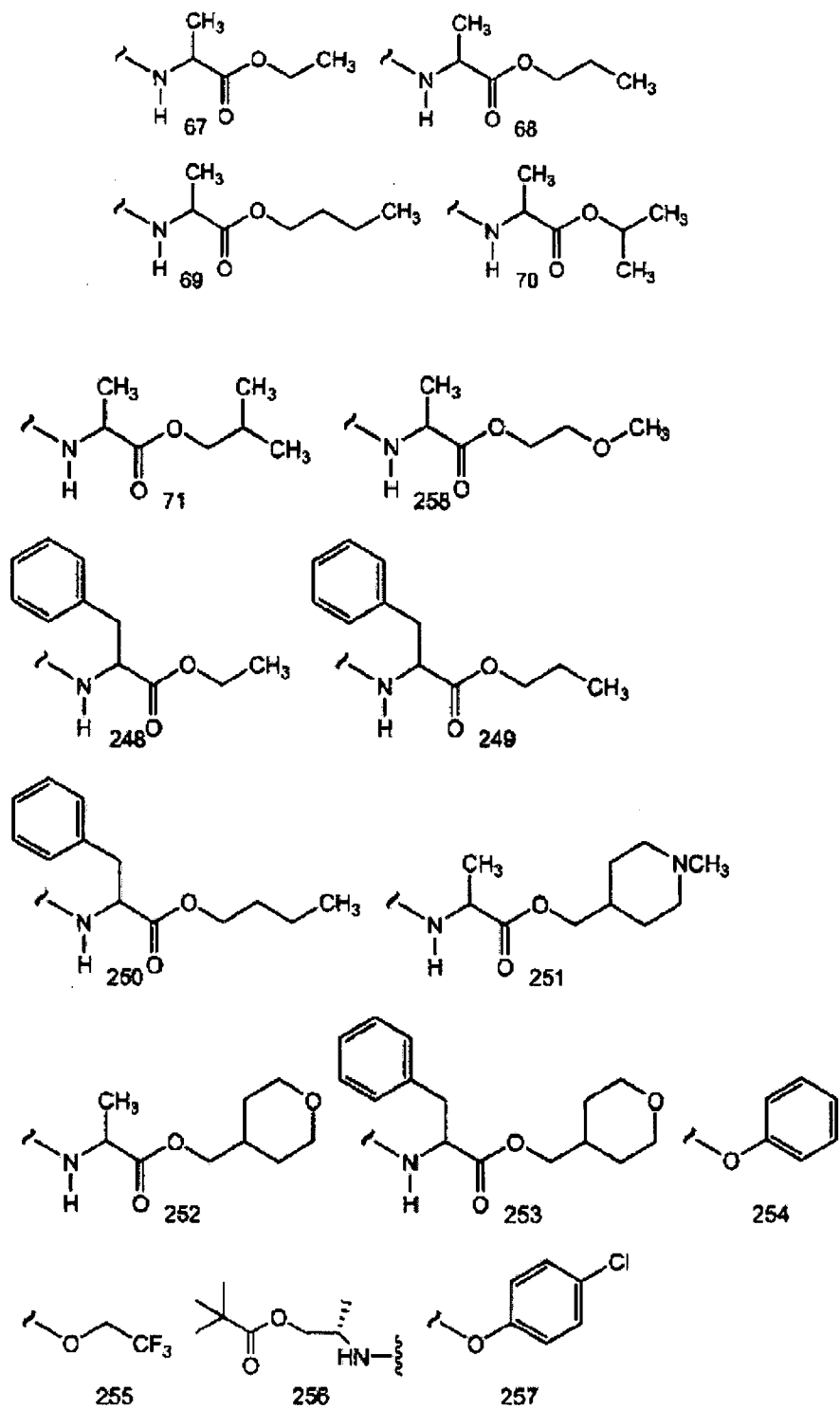
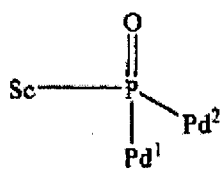


Tabla 30.1



Realizaciones Fosfato de los Compuestos de Fórmula I-III

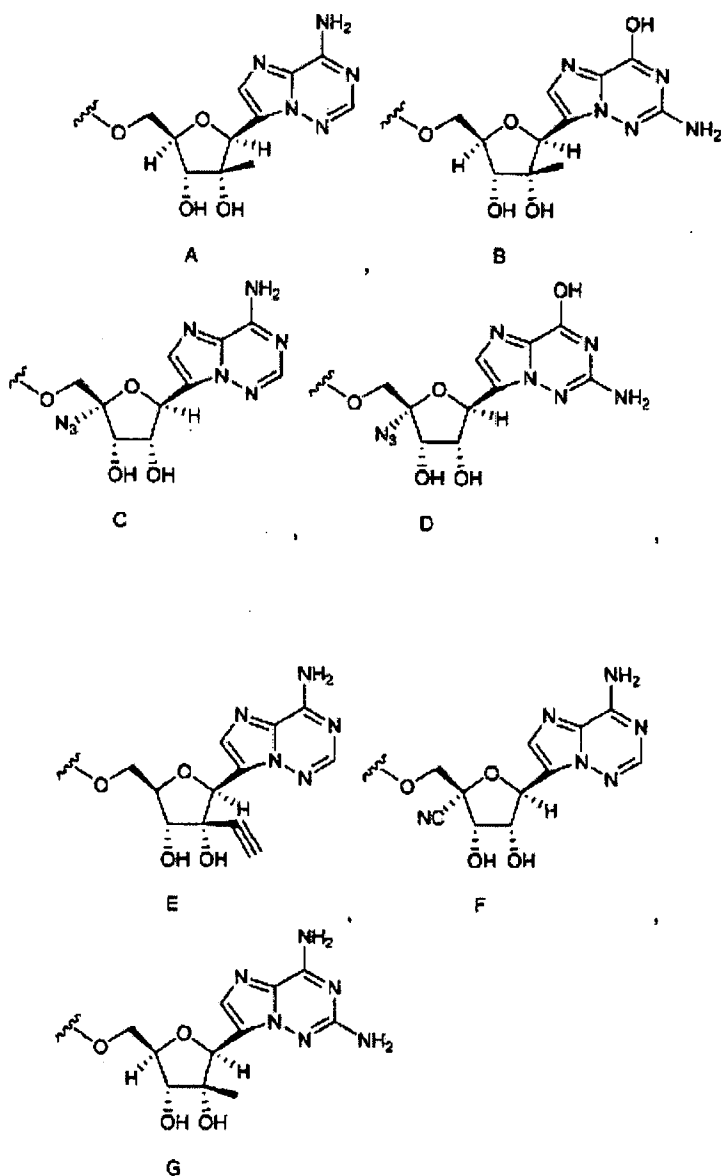
5 A manera de ejemplo y no limitación, las realizaciones fosfato de Fórmula I-III pueden estar representadas por la Fórmula general "MBF":



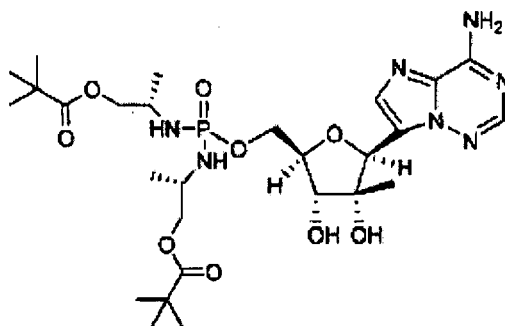
MBF

Cada realización de MBF se describe como un núcleo sustituido (Sc). Sc está descrito en las Fórmulas A-G de la Tabla 1.1 más adelante, en donde Sc es una Fórmula genérica para un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III y el punto de unión a $-\text{P}(\text{O})\text{Pd}^1\text{Pd}^2$ se indica con una línea ondulada.

Tabla 1.1



Las combinaciones de "Sc" y Pd¹ y Pd², independientemente seleccionados de la Tabla 30.1, se pueden expresar en la forma de ScPd¹.Pd², donde Sc se representa mediante la respectiva letra A-G de la Tabla 1.1 y Pd¹ y Pd² se representan mediante el respectivo número de la Tabla 30.1. Por consiguiente,
 5 A.256.256 representa el siguiente compuesto:



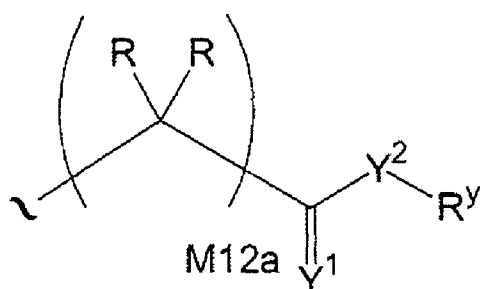
Por lo tanto, la Tabla 7 lista muchos ejemplos específicos de profármacos de fosfato de Fórmula I- III.

10 Tabla 7: Lista de Compuestos de MBF

A.254.67, A.254.68, A.254.69, A.254.70, A.254.71, A.254.258, A.254.248, A.254.249,
 A.254.250, A.254.251, A.254.252, A.254.253, B.254.67, B.254.68, B.254.69,
 B.254.70, B.254.71, B.254.258, B.254.248, B.254.249, B.254.250, B.254.251 ,
 15 B.254.252, B.254.253, C.254.67, C.254.68, C.254.69, C.254.70, C.254.71,
 C.254.258, C.254.248, C.254.249, C.254.250, C.254.251, C.254.252, C.254.253,
 D.254.67, D.254.68, D.254.69, D.254.70, D.254.71, D.254.258, D.254.248,
 D.254.249, D.254.250, D.254.251, D.254.252, D.254.253, E.254.67, E.254.68,
 E.254.69, E.254.70, E.254.71, E.254.258, E.254.248, E.254.249, E.254.250,
 20 E.254.251 , E.254.252, E.254.253, F.254.67, F.254.68, F.254.69, F.254.70, F.254.71,
 F.254.258, F.254.248, F.254.249, F.254.250, F.254.251, F.254.252, F.254.253,
 G.254.67, G.254.68, G.254.69, G.254.70, G.254.71, G.254.258, G.254.248,
 G.254.249, G.254.250, G.254.251, G.254.252, G.254.253, A.255.67, A.255.68,
 A.255.69, A.255.70, A.255.71, A.255.258, A.255.248, A.255.249, A.255.250,
 25 A.255.251, A.255.252, A.255.253, B.255.67, B.255.68, B.255.69, B.255.70, B.255.71,
 B.255.258, B.255.248, B.255.249, B.255.250, B.255.251, B.255.252, B.255.253,
 C.255.67, C.255.68, C.255.69, C.255.70, C.255.71, C.255.258, C.255.248,
 C.255.249, C.255.250, C.255.251, C.255.252, C.255.253, D.255.67, D.255.68,

D.255.69, D.255.70, D.255.71, D.255.258, D.255.248, D.255.249, D.255.250,
 D.255.251, D.255.252, D.255.253, E.255.67, E.255.68, E.255.69, E.255.70,
 E.255.71, E.255.258, E.255.248, E.255.249, E.255.250, E.255.251, E.255.252,
 E.255.253, F.255.67, F.255.68, F.255.69, F.255.70, F.255.71, F.255.258, F.255.248,
 5 F.255.249, F.255.250, F.255.251, F.255.252, F.255.253, G.255.67, G.255.68,
 G.255.69, G.255.70, G.255.71, G.255.258, G.255.248, G.255.249, G.255.250,
 G.255.251, G.255.252, G.255.253, A.67.67, A.68.68, A.69.69, A.70.70, A.71.71, ,
 A.258.258, A.248.248, A.249.249, A.250.250, A.251.251, A.252.252, A.253.253,
 B.67.67, B.68.68, B.69.69, B.70.70, B.71.71, B.258.258, B.248.248, B.249.249,
 10 B.250.250, B.251.251, B.252.252, B.253.253, C.67.67, C.68.68, C.69.69, C.70.70,
 C.71.71, C.258.258, C.248.248, C.249.249, C.250.250, C.251.251, C.252.252,
 C.253.253, D.67.67, D.68.68, D.69.69, D.70.70, D.71.71, D.258.258, D.248.248,
 D.249.249, D.250.250, D.251.251, D.252.252, D.253.253, E.67.67, E.68.68, E.69.69,
 E.70.70, E.71.71, E.258.258, E.248.248, E.249.249, E.250.250, E.251.251,
 15 E.252.252, E.253.253, F.67.67, F.68.68, F.69.69, F.70.70, F.71.71, F.258.258,
 F.248.248, F.249.249, F.250.250, F.251.251, F.252.252, F.253.253, G.67.67,
 G.68.68, G.69.69, G.70.70, G.71.71, G.258.258, G.248.248, G.249.249, G.250.250,
 G.251.251, G.252.252, G.253.253, A.256.257, B.256.257, C.256.257, D.256.257,
 E.256.257, F.256.257, G.256.257, A.256.254, B.256.254, C.256.254, D.256.254,
 20 E.256.254, F.256.254, G.256.254, A.256.250, B.256.250, C.256.250, D.256.250,
 E.256.250, F.256.250, G.256.250, A.256.69, B.256.69, C.256.69, D.256.69,
 E.256.69, F.256.69, G.256.69, A.256.71, B.256.71, C.256.71, D.256.71, E.256.71,
 F.256.71, G.256.71, A.256.255, B.256.255, C.256.255, D.256.255, E.256.255,
 F.256.255, G.256.255.

25 Realizaciones de R^x incluyen ésteres, carbamatos, carbonatos, tioésteres,
 amidas, tioamidas, y grupos úrea:



y

Finalmente, debe entenderse que las composiciones aquí descritas comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

5 Los compuestos de la invención, ejemplificados mediante la Fórmula I-III pueden tener centros quirales, e.g. átomos de fósforo o carbono quirales. Los compuestos de la invención incluyen por lo tanto mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diasterómeros, y atropisómeros. Adicionalmente, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos
10 enriquecidos o resueltos en cualquier o todos los átomos asimétricos, quirales. En otras palabras, los centros quirales que son evidentes a partir de las representaciones se proveen como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Las mezclas racémicas y diasteroméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o
15 diasteroméricas, se encuentran todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas ampliamente conocidas tales como, por ejemplo, la separación de las sales diasteroméricas formadas con adjuntos ópticamente activos, e.g., ácidos o bases seguidas de la conversión de vuelta a las
20 sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado es sintetizado mediante reacciones esteroespecíficas, iniciando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se
25 refiere a moléculas que pueden superponerse sobre su pareja imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diasterómero" se refiere al estereoisómero con dos o más centros de
30 quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares el uno del otro. Los diasterómeros tienen diferentes propiedades físicas, e.g. puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diasterómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles uno del otro.

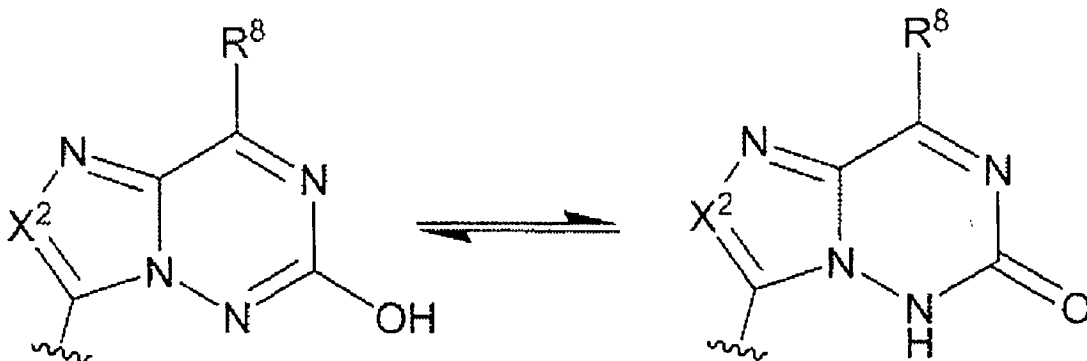
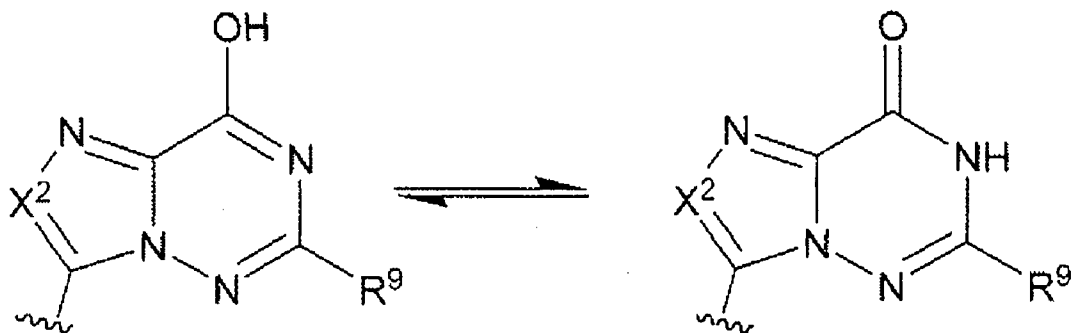
Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas aquí por lo general corresponden a las de S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, i.e., tienen la habilidad de rotar el plano de la luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada por el compuesto, S, (-), o l significa que el compuesto es levorotatorio mientras que un compuesto con prefijo R, (+), o d es dextrorotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares el uno del otro. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero, y a menudo se le llama mezcla enantiomérica a la mezcla de tales isómeros. Se hace referencia a una mezcla 50:50 de enantiómeros como mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir donde no ha habido estereoselección o esteroespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

Cuando un compuesto aquí descrito está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, e.g., "R" o "R¹", entonces se entenderá que los grupos pueden ser los mismos o diferentes, i.e., cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas, , indican el sitio de uniones de enlace covalente a las subestructuras, grupos, fragmentos, o átomos contiguos.

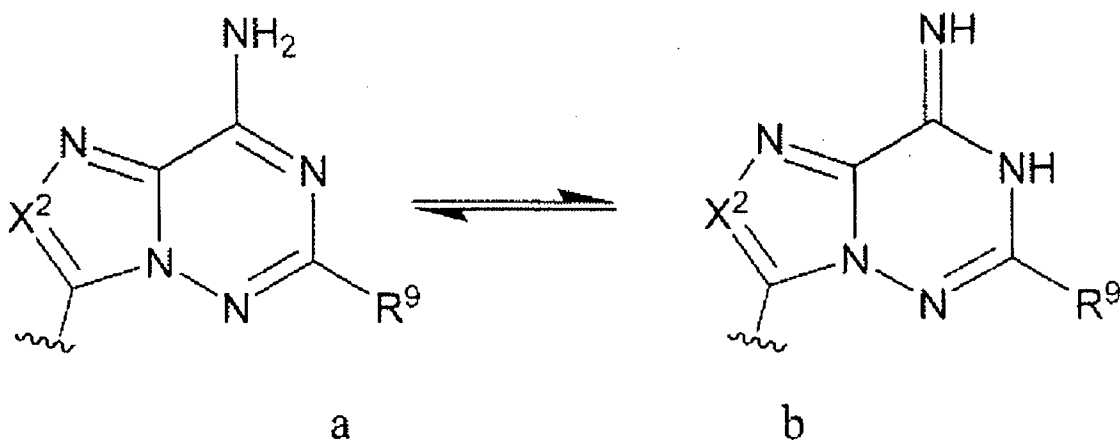
Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque puede representarse solo una estructura de resonancia deslocalizada, todas esas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros ene-amina para sistemas purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y tetrazol y todas sus formas tautoméricas posibles se encuentran dentro del alcance de la invención.

Una persona versada en la materia reconocerá que los heterociclos imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina e imidazo[1,2-

f)[1,2,4]triazina pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautoméricas equivalentes como se muestra a continuación:



5



Todas las formas tautoméricas posibles de los heterociclos en todas las realizaciones se encuentran dentro del alcance de la invención.

Métodos de Inhibición de la VHC polimerasa

10

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para inhibir la actividad de la VHC polimerasa que comprenden el paso de tratar una muestra que se sospecha contiene VHC con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la VHC polimerasa, como intermediarios para tales inhibidores o tener otras utilidades como se describe más adelante. Los inhibidores se unirán a sitios en la superficie o en una cavidad de la VHC polimerasa que tiene una geometría única de la VHC polimerasa.

5 Las composiciones que se unen a la VHC polimerasa pueden unirse con grados variables de reversibilidad. Aquellos compuestos que se unen de manera sustancialmente irreversible son candidatos ideales para uso en este método de la invención. Una vez marcadas, las composiciones que se unen de manera sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección de la VHC
10 polimerasa. De manera acorde, la invención se relaciona con métodos para detectar la VHC polimerasa en una muestra que se sospecha contiene VHC polimerasa que comprende los pasos de: tratar una muestra que se sospecha contiene VHC polimerasa con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un agente de marcación; y observar el efecto de la muestra en la actividad
15 del agente de marcación. Los agentes de marcación adecuados son bien conocidos en el campo diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos aquí son marcados de modo convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amino.

20 Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha contienen VHC polimerasa incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestra biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos y similares); muestras de laboratorio; muestras de
25 comida, agua, o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. De manera típica, se sospechará que la muestra contiene un organismo que produce VHC polimerasa, frecuentemente un organismo patogénico tal como el VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y
30 mezclas de solvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como humanos, y materiales hechos por el hombre tales como cultivos celulares.

El paso de tratamiento de la invención comprende adicionar la composición de la invención a la muestra o comprende adicionar un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende cualquier método de administración como se
35 describió anteriormente.

Si se desea, puede observarse la actividad de la VHC polimerasa después de la aplicación de la composición mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar la actividad de la VHC polimerasa. Se contemplan los métodos cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos para determinar la actividad de la VHC polimerasa. De manera típica se aplica uno de los métodos de detección descritos anteriormente, sin embargo, también puede aplicarse cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Los organismos que contienen VHC polimerasa incluyen el virus VHC. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de las infecciones por VHC en animales o en el hombre.

Sin embargo, al seleccionar los compuestos capaces de inhibir los virus de inmunodeficiencia humana, debe tenerse en mente que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionarse con los ensayos de cultivo celular. Entonces, un ensayo basado en células debe ser la herramienta de selección principal.

Selección de inhibidores de la VHC polimerasa.

Se evalúa la actividad inhibitoria frente a la VHC polimerasa de las composiciones de la invención mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. Dentro del contexto de esta invención, de manera típica primero se evalúa la inhibición de la VHC polimerasa *in vitro* de las composiciones y las composiciones que muestran actividad inhibitoria son posteriormente evaluadas con respecto a la actividad *in vivo*. Se prefieren las composiciones que tienen K_i (constantes de inhibición) *in vitro* de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, de manera típica menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y preferiblemente menos de aproximadamente 5×10^{-8} M para uso *in vivo*.

Las evaluaciones *in vitro* útiles se han descrito en detalle y no se ahondará en eso aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos *in vitro* adecuados.

Formulaciones Farmacéuticas

Los compuestos de esta invención son formulados con portadores y excipientes convencionales, los cuales se seleccionarán de acuerdo con la práctica común. Las tabletas contendrán excipientes, aditivos 'glidan', agentes de relleno, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y

cuando se quiera una administración diferente a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán de manera opcional excipientes tales como aquellos establecidos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextran, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones se encuentra en el rango de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero de manera común es por lo general 7 a 10.

Aunque es posible que los ingredientes activos sean administrados solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, para uso veterinario o animal, de la invención comprenden por lo menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables para estos, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. El(los) portador(es) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos a su recipiente.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las anteriores rutas de administración. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran por lo general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen el paso de poner en asociación el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y posteriormente, de ser necesario, dándole forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, píldoras o tabletas conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo puede ser administrado también como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta se prepara mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo

libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente en mezcla con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservativos, agente activo de superficie o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden opcionalmente estar recubiertas o ranuradas y son
5 opcionalmente formuladas como para proveer una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

Para las infecciones del ojo u otros tejidos externos e.g. boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como un ungüento o crema tópica que
10 contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p (incluyendo el(los) ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0.1% y 20% en incrementos de 0.1% p/p tal como 0.6% p/p, 0.7% p/p, etc.), preferiblemente 0.2 a 15% p/p y más preferiblemente 0.5 a 10% p/p. Al ser formulados como un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de ungüento ya sea
15 parafínica o miscible con agua. De manera alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, i.e. un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y
20 polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

25 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos en una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsificante (conocido de otra manera como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de por lo menos un emulsificante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite.
30 Preferiblemente, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico que actúa como un estabilizante. También es preferido incluir un aceite y una grasa. Juntos, el(los) emulsificante(s) con o sin estabilizante(s) componen la llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la llamada base ungüento emulsificante que forma la fase dispersa oleosa de las
35 formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, miristil alcohol, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La selección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en
5 lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar escapes de los tubos u otros contenedores. Pueden usarse alquilesteres de cadena lineal o ramificada, mono- o dibásicos tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diester de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo,
10 oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los esteres preferidos. Estos pueden ser usados solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. De manera alternativa, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanca suave y/o parafina
15 líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente
20 activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Al ser empleadas para uso oral por ejemplo, pueden prepararse tabletas, pastillas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones que se pretenden para uso oral pueden prepararse de acuerdo con
25 cualquier método conocido en el arte de la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes, con el fin de proveer una preparación de sabor agradable. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos
30 farmacéuticamente aceptables que son adecuadas para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como algodón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales
35 como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no estar recubiertas o estar recubiertas mediante técnicas conocidas incluyendo

microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y suministrar de esta manera una acción sostenida durante un mayor periodo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o gliceril diestearato solo o con una cera.

5 Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolin, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como
15 un fosfatido que existe en la naturaleza (e.g., lecitina), un producto de condensación de un alquilenóxido con un ácido graso (e.g., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (e.g., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un ester parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol
20 (e.g., monooleato de polioxietileno sorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservativos tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones de aceite pueden formularse suspendiendo el ingrediente
25 activo en un aceite vegetal, tal como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden adicionarse agentes endulzantes, tales como aquellos señalados anteriormente, y agentes saborizantes para proveer
30 una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proveen el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de
35 suspensión, y uno o más preservativos. Agentes dispersantes o humectantes y

agentes de suspensión adecuados son ejemplificados por aquellos anteriormente revelados. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden también estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de arachis, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estas. Agentes emulsificantes adecuados incluyen gomas que existen en la naturaleza, tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidos que existen en la naturaleza, tales como lecitina de soya, esteres o esteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como sorbitan monooleato, y productos de condensación de estos esteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitan. La emulsión puede también contener agentes endulzantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes endulzantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un preservativo, un agente saborizante o colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con el arte conocido usando aquellos agentes de suspensión y agentes dispersantes o humectantes adecuados que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados, se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, pueden emplearse de manera convencional aceites no volátiles estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, pueden usarse también ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosis unitaria variará dependiendo del hospedero tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo que se pretende para administración oral a

humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo preparado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proveer
5 cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa que se pretende para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 mL/h.

10 Las formulaciones adecuadas para administración tópica a los ojos también incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, de manera ventajosa 0.5 a 10%,
15 y particularmente aproximadamente 1.5% p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen tabletas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y
20 enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

25 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0.1 a 500 micrones, tal como 0.5, 1, 30, 35 etc., las cuales son administradas mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca de tal manera que alcancen los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones
30 acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta el momento en el tratamiento o profilaxis de las infecciones por el VHC como se describe más adelante.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo los portadores que en el arte se sabe que son apropiados.

5 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor; y suspensiones estériles acuosas y no-acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

10 Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición liofilizada requiriendo solo la adición de un líquido portador estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos
15 y tabletas estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, como se señaló anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

Debe entenderse que adicional a los ingredientes mencionados de manera
20 particular anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en el arte que respecta al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención provee además composiciones veterinarias que comprenden por
25 lo menos un ingrediente activo como se definió anteriormente con un portador veterinario para éste.

Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son inertes o aceptables en el arte veterinario y son compatibles con el ingrediente
30 activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse de manera oral, parenteral o mediante cualquier otra ruta deseada.

Los compuestos de la invención se usan para proveer formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o

más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del ingrediente activo se controla y regula para permitir menor frecuencia de dosificación o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo dado.

5 La dosis efectiva del ingrediente activo depende por lo menos de la naturaleza de la condición a tratar, la toxicidad, si el compuesto está siendo usado de manera profiláctica (menores dosis) o contra una infección viral activa, el método de administración, y la formulación farmacéutica, y será determinado por el médico tratante usando estudios convencionales de escalamiento de dosis. Puede esperarse
10 que sea de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; de manera típica, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; de manera más típica, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por
15 ejemplo, la dosis diaria candidata para un adulto humano de aproximadamente 70 kg de peso corporal estará en el rango de 1 mg a 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis unitaria o múltiple.

Rutas de Administración

20 Uno o más compuestos de la invención (a los que se hace referencia aquí como los ingredientes activos) se administran mediante cualquier ruta apropiada para la condición a ser tratada. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con por ejemplo la condición del
25 receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son oralmente biodisponibles y pueden dosificarse oralmente.

Terapia de Combinación

30 Las composiciones de la invención también son usadas en combinación con otros ingrediente activos. Preferiblemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos son interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no-nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC.

Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III se seleccionan de manera típica con base en la condición a tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, al tratar una infección (e.g., VHC), las composiciones de la invención se combinan con
5 otros agentes terapéuticos activos (tales como aquellos aquí descritos).

Los agentes o ingredientes terapéuticos activos adecuados que pueden combinarse con los compuestos de Fórmula I-III pueden incluir interferones, e.g., rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta
10 pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon; análogos de ribavirina, e.g., rebetol, copegus, VX- 497, y viramidina (taribavirina); inhibidores de NS5a, e.g., A-831, A-689 y BMS-790052; inhibidores de la polimerasa NS5b, e.g., NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107,
15 R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125; inhibidores de la proteasa NS3, e.g., SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065; inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, e.g., MX-3253 (celgosivir) y UT-231B; hepatoprotectores, e.g., IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451; inhibidores no-nucleósidos del VHC, e.g., derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-
20 tiadiazina, y derivados de fenilalanina; y otros fármacos para tratar el VHC, e.g., zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811.

25 En incluso otra realización, la presente solicitud revela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico al ser usado en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser interferones, análogos de ribavirina,
35 inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa

1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no-nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC.

En otra realización, la presente solicitud provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, rebetol, copegus, VX-497, viramidina (taribavirina), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanid, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee un agente de combinación farmacéutica que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, o ester farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC, y combinaciones de los mismos.

Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III y agentes terapéuticos activos adicionales se pueden seleccionar para tratar pacientes infectados con el VHC y otras condiciones tales como infecciones por VIH. De manera acorde, los compuestos de Fórmula I-III pueden combinarse con uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, por ejemplo los compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC.

Más específicamente, pueden combinarse uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de 1) inhibidores de la proteasa del VIH, e.g., amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, e.g., capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, e.g., zidovudina, emtricitabina, didanosina, stavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH, e.g., tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, e.g., curcumina, derivados de curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, ester fenético del ácido caféico, derivados del ester fenético del ácido caféico, trifostin, derivados de trifostin, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, e.g., enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-

1144, SPC3, DES6, Sitio gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, e.g., AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, e.g., SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, e.g., BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, e.g., immunitin, 10) un inhibidor de CCR5, e.g., aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, y maraviroc, 11) un interferon, e.g., rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alpha 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon, 12) análogos de ribavirina, e.g., rebetol, copegus, VX-497, y viramidina (taribavirina) 13) inhibidores de NS5a, e.g., A-831, A-689 y BMS- 790052, 14) inhibidores de la polimerasa NS5b, e.g., NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, e.g., SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, e.g., MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, e.g., IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, e.g., derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VHC, e.g., zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811, 19) mejoradores farmacocinéticos, e.g., BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de la ARNsa H, e.g., ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, e.g., VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, y PA-1050040.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosis unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de manera secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La co-administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos por lo general se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de tal manera que cantidades terapéuticamente efectivas del

compuesto de la invención y uno o más de los otros agentes terapéuticos activos estén presentes en el cuerpo de un paciente.

La co-administración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención dentro de los segundos, minutos u horas siguientes a la administración de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, puede administrarse primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido en segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. De manera alternativa, puede administrarse primero una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos, seguidos de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido, después de un periodo de horas (e.g., 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos, seguido, después de un periodo de horas (e.g., 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proveer "sinergia" y "sinérgico", i.e. el efecto que se logra cuando los ingredientes activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos de manera separada. Puede obtenerse un efecto sinérgico cuando los ingrediente activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados de manera simultánea en una formulación combinada; (2) administrados de manera alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Al ser administrados en una terapia alternada, puede obtenerse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o entregan de manera secuencial, e.g. en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra de manera secuencial, i.e. serial, una dosis efectiva de cada ingrediente activo, mientras que en la terapia de combinación, se administran dosis efectivas de dos o más ingrediente activos en conjunto. Un efecto antiviral sinérgico denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos aditivos que se predicen a partir de los compuestos individuales de la combinación.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee métodos para inhibir la VHC polimerasa en una célula, que comprende: poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I-III, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante lo cual se
5 inhibe la VHC polimerasa.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee métodos para inhibir la VHC polimerasa en una célula, que comprende: poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I-III, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un
10 agente terapéutico activo adicional, mediante el cual se inhibe la VHC polimerasa.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee métodos para inhibir la VHC polimerasa en una célula que comprende: poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I-III, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un
15 agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glicosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no-nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee métodos para tratar el
20 VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-III, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad
25 terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-III, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, mediante el cual se inhibe la VHC polimerasa.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad
30 terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-III, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-

glicosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee el uso de un compuesto de la presente invención, o un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una infección por VHC en un paciente.

Metabolitos de los Compuestos de la Invención

Dentro del alcance de esta invención también caen los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos aquí descritos, al punto que tales productos son
10 novedosos y no obvios frente al arte previo. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. De manera acorde, la invención incluye compuestos novedosos y no obvios producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta
15 invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo. Tales productos son identificados de manera típica preparando un compuesto de la invención radiomarcado (e.g. ^{14}C o ^3H), administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (e.g. mayor que aproximadamente 0.5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, conejillo de
20 indias, mono, o a un hombre, dándole el tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (de manera típica aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son aislados fácilmente dado que están marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopes que
25 subsisten en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, e.g. mediante análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace de la misma manera que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos que son bien conocidos por la persona versada en la materia. Los productos de conversión, en la medida en la que no sean encontrados
30 de cualquier manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso en el caso en el que no posean actividad inhibidora propia de la VHC polimerasa.

Las recetas y los métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales surrogadas son conocidos. Los compuestos se
35 definen aquí como estables en el tracto gastrointestinal cuando menos de

aproximadamente el 50 por ciento en moles de los grupos protegidos son desprotegidos en surrogado intestinal o jugo gástrico tras la incubación durante 1 hora a 37°C. Solo porque los compuestos sean estables al tracto gastrointestinal no significa que no puedan ser hidrolizados *in vivo*. Los profármacos de la invención 5 serán de manera típica estables en el sistema digestivo pero pueden ser hidrolizados sustancialmente al fármaco padre en el lumen digestivo, el hígado u otro órgano metabólico, o en las células en general.

Ejemplos

Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos al describir los detalles 10 experimentales. Aunque la mayoría de estos serán entendidos por una persona versada en la materia, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de esas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

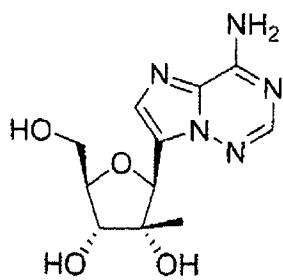
Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	Bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	Cloruro de benzoilo
CDI	Carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-5
DCA	Dicloroacetamida
DCC	Diciclohexilcarbodiimida

DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	Cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMF	Dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
ESI	Ionización por electro spray
HMDS	Hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LDA	Diisopropilamida litio
LRMS	Espectro de masas de baja revolución
MCPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	Relación masa a carga
MH ⁺	Masa más 1
MH ⁻	Masa menos 1
MsOH	Ácido metanosulfónico
EM o em	Espectro de masa
NBS	N-bromosuccinimida
rt o r.t.	Temperatura ambiente

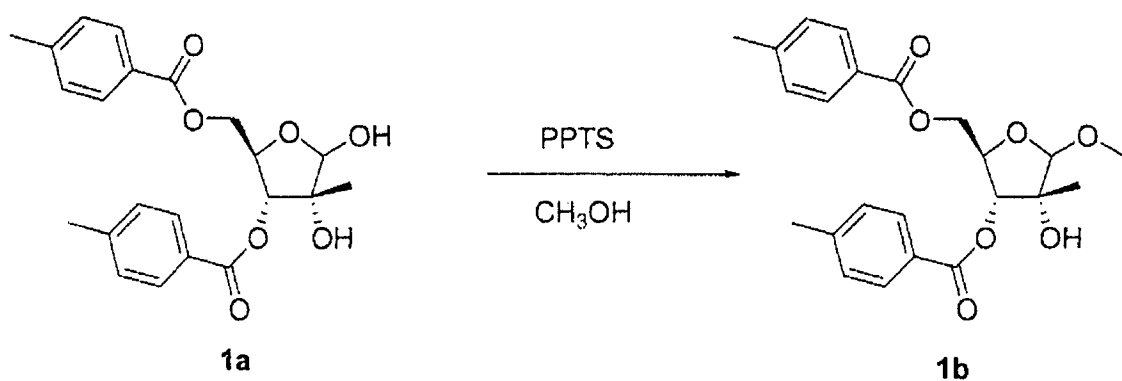
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCI	Clorotrimetilsilano
TMSBr	Bromotrimetilsilano
TMSI	Yodotrimetilsilano
TEA	Trietilamina
TBA	Tributilamina
TBAP	Pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	Cloruro de t-butildimetilsilil
TEAB	Bicarbonato de trietilamonio
TFA	Acido de trifluoroacético
TLC o tlc	Cromatografía de capa fina
Tr	Trifenilmetil
Tol	4-metilbenzoilo
□	Partes por millón en campo bajo tetrametilsilano

Preparación de Compuestos

Compuesto 1

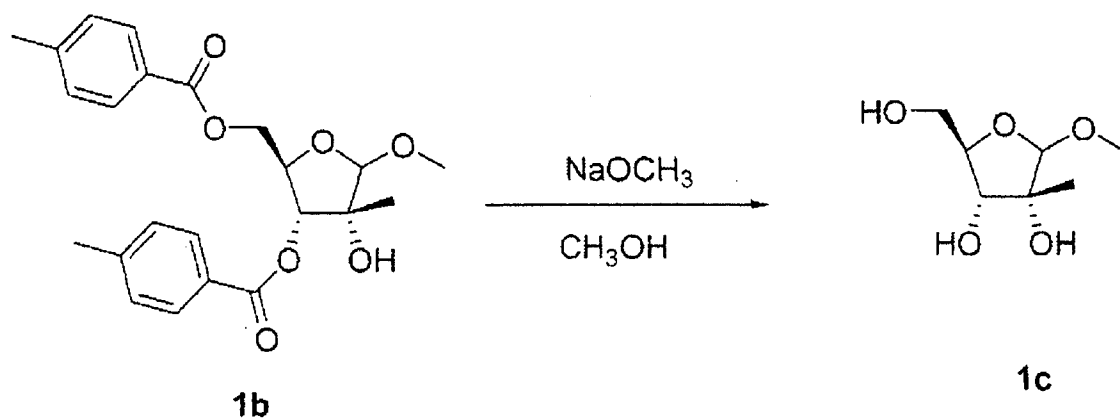


1



A una solución de **1a** (22.0 g, 54.9 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en *J.O.C.*, **2004**, 6257) en metanol (300 mL) se adicionó gota a gota cloruro de acetilo (22 mL) a 0°C usando un embudo de adición durante un periodo de 30 min, y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró, se re-disolvió en acetato de etilo (400 mL), se lavó con NaOH 2 N enfriado con hielo, y se concentró a sequedad, dando el metileter crudo **1b** como un aceite.

EM = 437.2 (M+Na⁺).

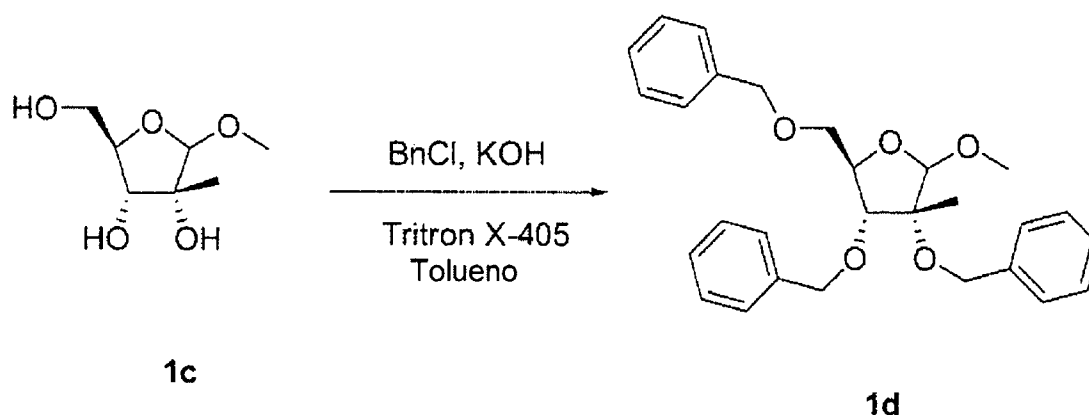


10

A una solución de **1b** (obtenido en el paso previo) en metanol (300 mL) se adicionó una solución de metóxido de sodio 0.5 M en metanol (20 mL, 10 mmol), y se

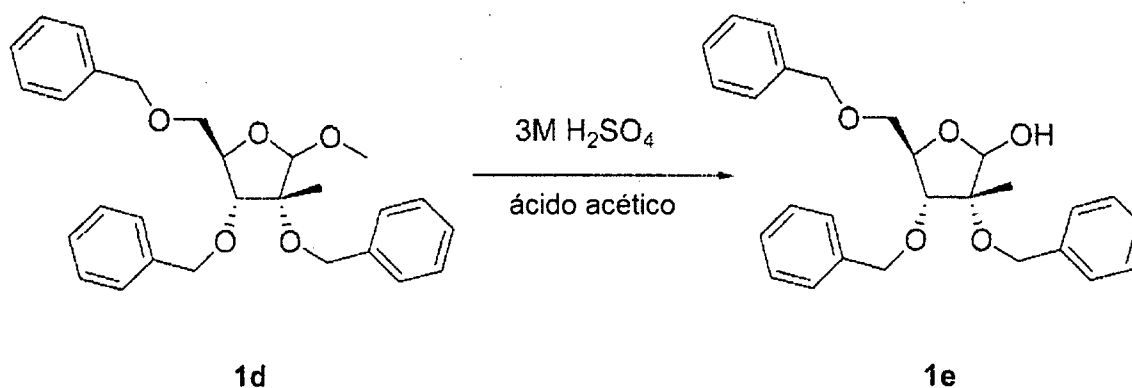
agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con una solución de HCl 4.0 N en dioxano (2.5 mL, 10 mmol). La mezcla se concentró, dando **1c** crudo.

EM = 201.0 (M+Na⁺).



Se calentó a reflujo una mezcla de **1c** (obtenido en el paso previo), Triton X-405 (70% en agua, 6.0 g), KOH 50% (en agua, 85 g) en tolueno (500 mL) con una trampa Dean-Stark acoplada. Después de 1h recolectando ~25 mL de agua, se adicionó cloruro de bencilo (33 g, 260 mmol) y se continuó el reflujo con agitación durante 16 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (400 mL) y agua (300 mL). La capa orgánica se lavó con agua (300 mL), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (~20% EtOAc / hexanos), dando el metileter **1d** como un aceite (22.0 g, 89% en tres pasos).

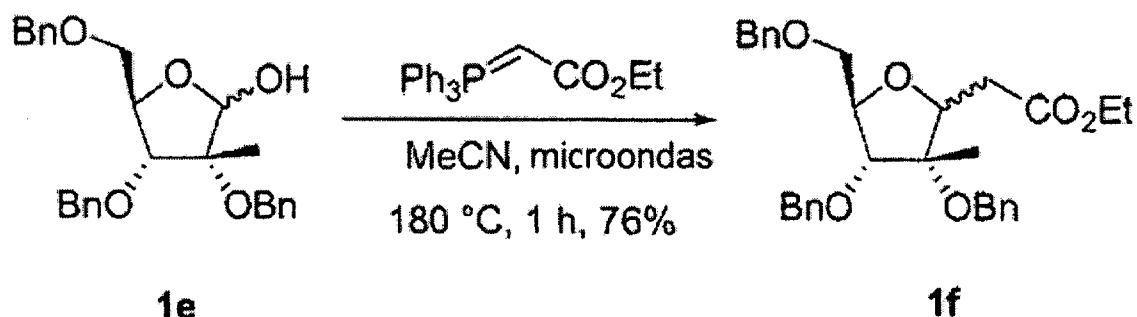
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).



A una solución de **1d** (22.0 g, 49.0 mmol) en ácido acético (110 mL) se adicionó ácido sulfúrico ~ 3 M (preparado mezclando 4.8 g de ácido sulfúrico concentrado con

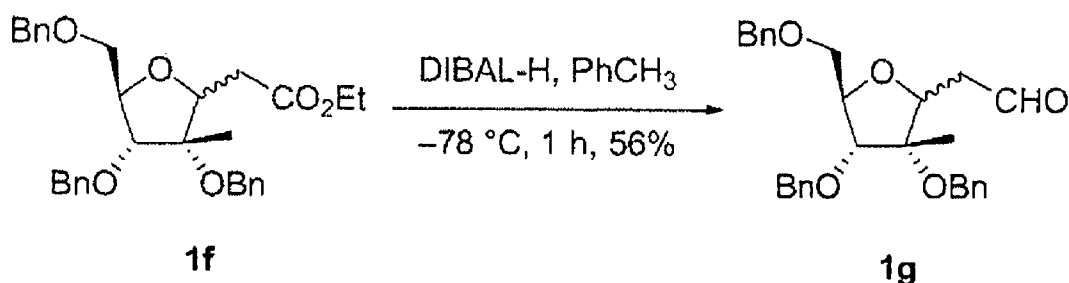
24 mL de agua) y se agitó a 70°C durante 8 h. La mezcla se concentró a un volumen de ~20 mL, y se repartió entre acetato de etilo y NaOH 2N enfriado con hielo. La capa de acetato de etilo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (~35% EtOAc / hexanos), dando **1e** como un aceite (17.0 g, 80%).

EM = 457.2 (M+Na⁺).



Se disolvió **1e** (4.58 g, 10.6 mmol) en MeCN (7 mL), y la solución se transfirió a un tubo de microondas. El tubo se cargó con (carbetoximetileno)trifenilfosforano (7.33 g, 21.2 mmol) y se selló bajo argón. La mezcla se sometió a calentamiento con microondas a 180°C durante 1 h. El solvente se removió al vacío y la mezcla se agitó con Et₂O (50 mL) durante 15 min. El sólido resultante se filtró y se lavó con Et₂O (3 x 10 mL), y el solvente se removió al vacío. La mezcla se trató a 120 g de SiO₂ cromatografía en columna Combiflash (gradiente 0-30% EtOAc-hexanos) dando **1f** (4.04 g, 76%) como una mezcla de isómeros: aceite claro.

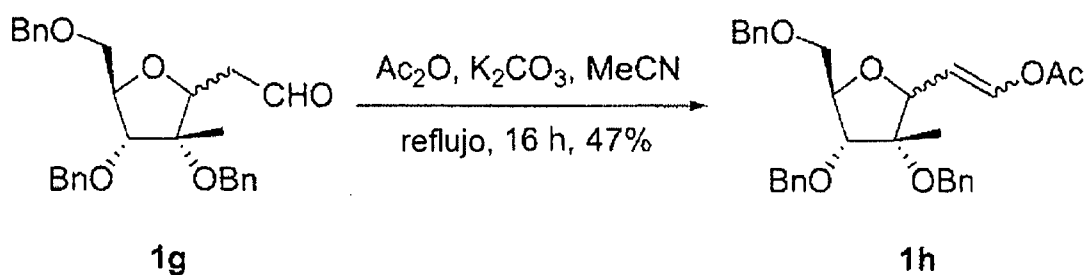
EM (ESI) m/z 527 [M + Na⁺].



Se enfrió **1f** (69.18 g, 137 mmol) en PhCH₃ (540 mL) a -78 °C y se trató con DIBAL-H (1.0 M en hexanos, 151 mL, 151 mmol). La solución se agitó durante 1h, se adicionó MeOH (500 mL), y se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celita y los sólidos se lavaron con Et₂O (3 x

100 mL). El solvente se removió al vacío y la mezcla se filtró a través de filtro de vidrio con fritas gruesas. La mezcla se trató a 330 g de SiO₂ en cromatografía en columna Combiflash (gradiente 0-30% EtOAc-hexanos) dando **1g** (35.46 g, 56%) como una mezcla de isómeros (datos para ambos isómeros): aceite claro.

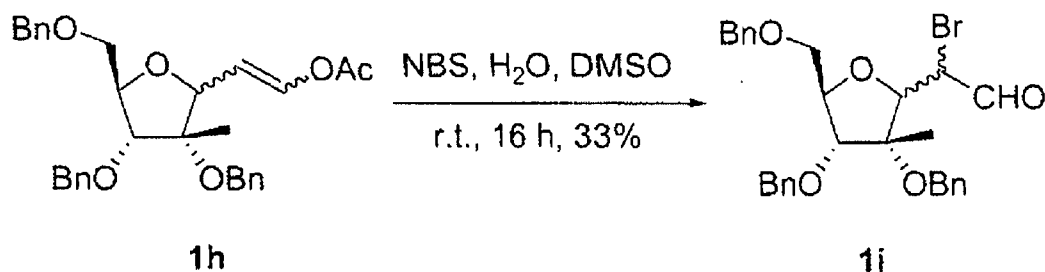
- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 9.76 (s, 1/2H), 9.73 (s, 1/2H), 7.26 (br m, 15H), 4.86 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.50 (m, 13H), 4.21 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.60 (m, 5H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.36 (s, 3/2H), 1.19 (s, 3/2H).



- Se trató **1g** (20.0 g, 43.4 mmol) en MeCN (200 mL) con K₂CO₃ (24.0 g, 173 mmol) y Ac₂O (16.4 mL, 173 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de vidrio con fritas gruesas y los sólidos se lavaron con MeCN (3 x 25 mL). El solvente se removió al vacío y la mezcla se suspendió en DCM (100 mL) y se filtró a través de un filtro de vidrio con fritas medias. La mezcla se trató a 330 g de SiO₂ en cromatografía en columna Combiflash (gradiente 0-30% EtOAc-hexanos) dando **1h** (10.3 g, 47%) como una mezcla de isómeros (datos para todos los isómeros): aceite claro.

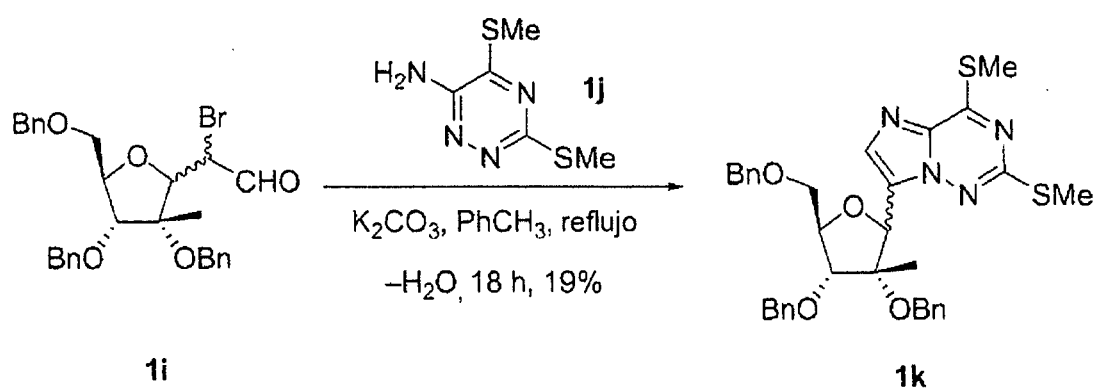
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7.30 (br m, 15H), 5.44 (m, 1H), 4.99 (br m, 1H), 4.60 (m, 7H), 4.21 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (2, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)

- 20 EM (ESI) *m/z* 501 [M - H]⁻.



Se trató **1h** (12.6 g, 25.1 mmol) en DMSO (100 mL) con H₂O (904 µL, 50.2 mmol) y se recrystalizó en NBS (8.93 g, 50.2 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ (50 mL) saturado, y la solución se extrajo con EtOAc (250 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 50 mL) y se secó sobre
 5 MgSO₄. El solvente se removió al vacío y la mezcla se trató a 330 g de SiO₂ en cromatografía en columna Combiflash (gradiente 0-25% EtOAc-hexanos) dando **1i** (4.53 g, 33%) como una mezcla de isómeros (datos para todos los isómeros): aceite amarillo.

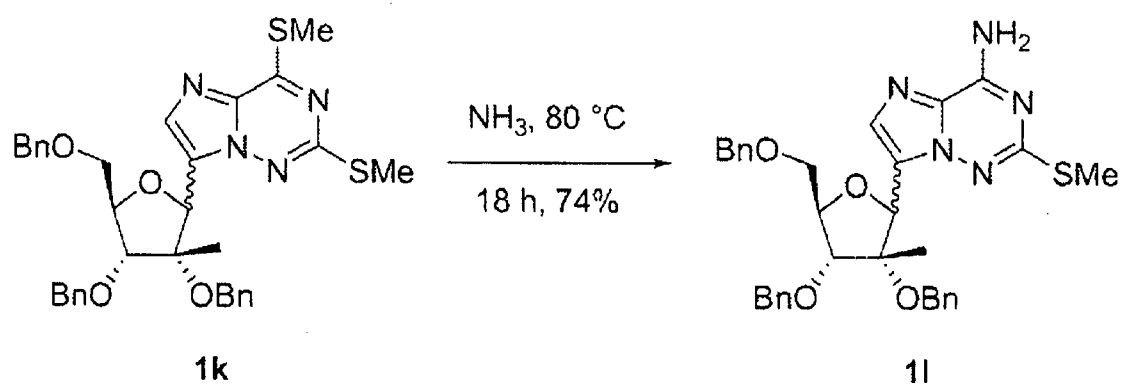
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 9.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1/2H), 9.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1/2H), 9.27
 10 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 3.50-4.61 (m complejo, 12H), 1.32 (s, 3/2H), 1.25 (s, 3/2H).



Se trató **1i** (4.5 g, 8.3 mmol) en PhCH₃ (250 mL) con **1j** (1.6 g, 8.3 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento que se encuentra en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2929-2936) y K₂CO₃ (1.4 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a
 15 reflujo con remoción de agua durante 16 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de vidrio de fritas media y los sólidos se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). El solvente se removió al vacío y la mezcla se trató a 120 g de SiO₂ en cromatografía en columna Combiflash (gradiente 0-40% EtOAc-hexanos) dando **1k** (1.0 g, 19%)
 20 como una mezcla de isómeros (datos para el β-isómero principal): sólido Amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7.78 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 5.71 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.59 (m, 4H), 4.35 (br m, 1H), 4.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

25 EM (ESI) *m/z* 629 [M + H]⁺.

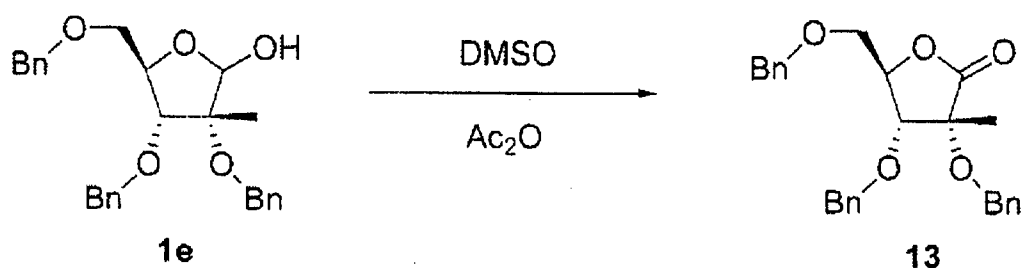


Se trató **1k** (1.0 g, 1.59 mmol) con NH_3 líquido (20 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h en una bomba de acero. La mezcla se enfrió, se removió el NH_3 , y la mezcla se trató a 120 g de SiO_2 en cromatografía en columna Combiflash (gradiente 0-70% EtOAc-hexanos) dando **1l** (707 mg, 74%) como una mezcla de isómeros (datos para el β -isómero principal): sólido amarillo pálido.

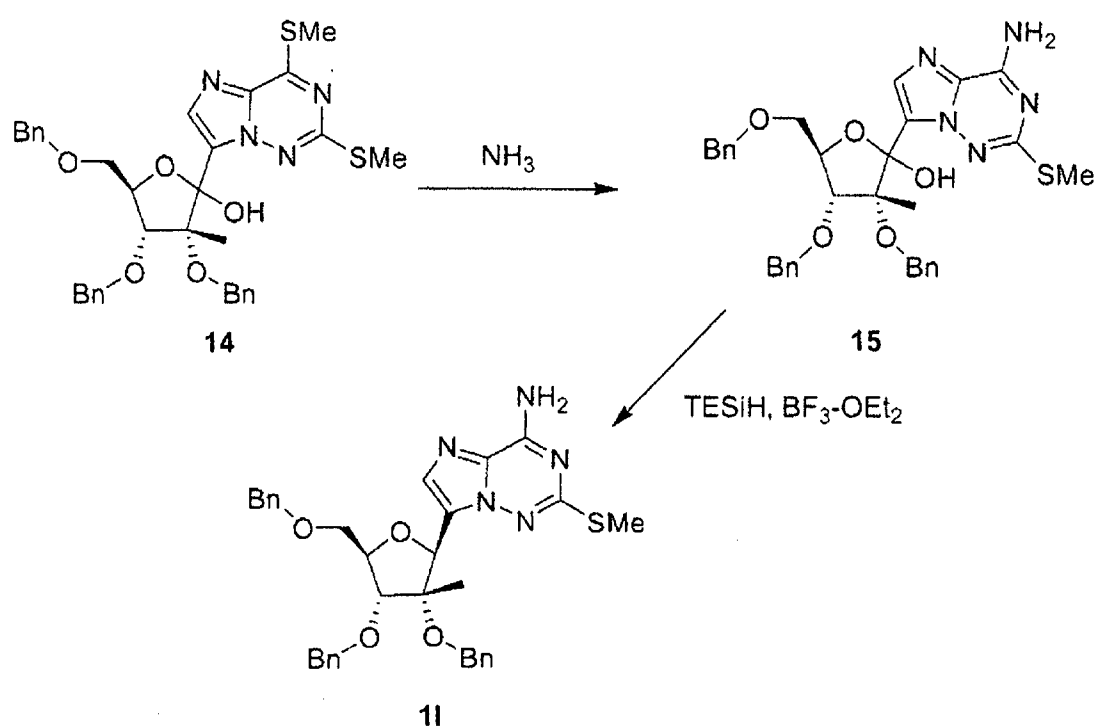
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 7.81 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 5.71 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.58 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

10 EM (ESI) m/z 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Síntesis alternativa de **1l**



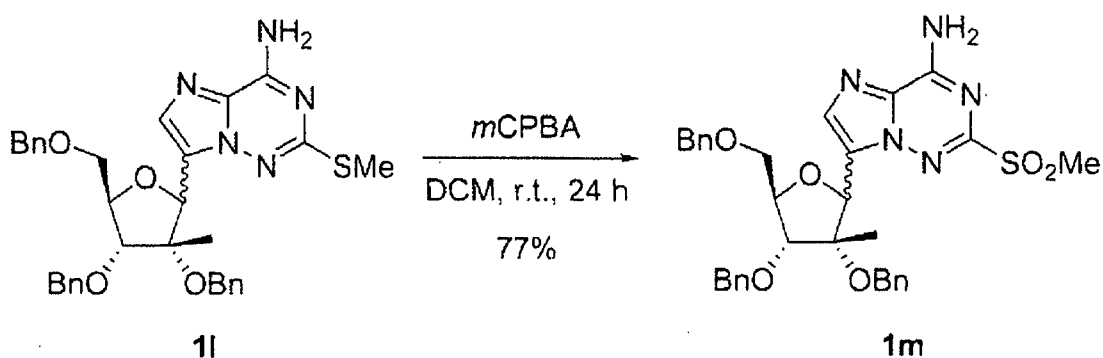
A una matraz de fondo redondo seco purgado con argón (100 mL) se adicionaron DMSO anhidro (6 mL) y anhídrido acético anhidro (4 mL, 42.4 mmol). Posteriormente se adicionó el compuesto **1e** (1.0 g, 2.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición total del material de partida. Después de 17 h, el matraz se puso en un baño de hielo y se adicionó NaHCO_3 sat. (6 mL) para neutralizar la reacción. El material orgánico se extrajo usando EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO_4 . El solvente se removió bajo presión reducida y el material crudo se purificó



Se transfirió el compuesto **14** (2.0 g, 3.10 mmol) a un reactor de bomba de acero y se enfrió a -78°C . Se recolectó amoníaco líquido (~20 mL) a -78°C y se adicionó al reactor de bomba. El reactor de bomba se selló y se llevó a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 50°C durante 20 h. La reacción se completó. Después de que el gas se ventiló, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos), dando **15** como un sólido amarillo pálido (1.78 g, 94%). Al producto en CH_2Cl_2 (15 mL) a -78°C se adicionó trifluoruro de boro dietil eterato (2.2 mL, 17.4 mmol) y trietilsilano (2.8 mL, 17.4 mmol). La mezcla se agitó de 0 a 10°C durante 3 h. Se adicionó lentamente NaHCO_3 acuoso saturado para detener la reacción, y posteriormente se adicionó CH_2Cl_2 para diluir la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~50% EtOAc / hexanos), dando **11** como un sólido blanco (0.81 g, 47%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 15H), 5.77 (s, 1H), 4.80-4.92 (m, 2H), 4.57-4.72 (m, 4H), 4.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

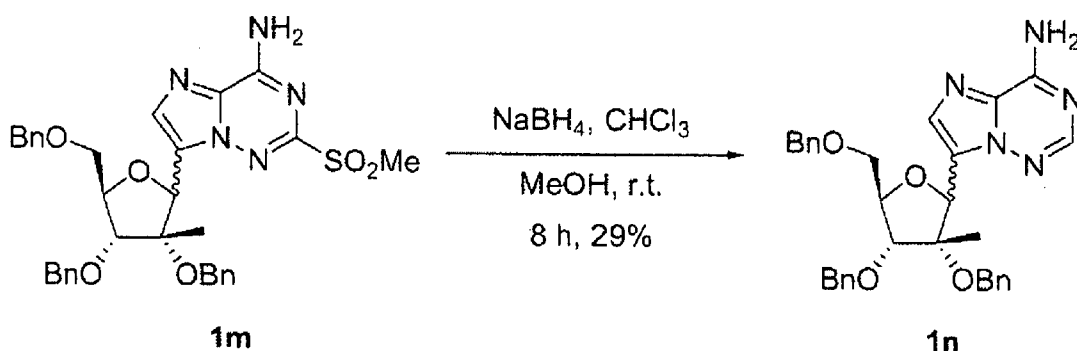
EM = 598.3 ($M + \text{H}^+$).



Se trató **1l** (707 mg, 1.18 mmol) en DCM (20 mL) con *m*CPBA (460 mg, 2.66 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. Se adicionó más *m*CPBA (203 mg, 1.18 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 h. La mezcla se trató con NaHCO_3 saturado (10 mL), y la solución se extrajo con EtOAc (250 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (10 mL) y salmuera (10 mL) y se secó sobre MgSO_4 . El solvente se removió al vacío y la mezcla se trató a 40 g SiO_2 en cromatografía de columna Combiflash (gradiente 0-100% EtOAc-hexanos) dando **1m** (571 mg, 77%) como una mezcla de isómeros (datos para el β -isómero principal): solido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 7.77 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 5.61 (s, 1H), 4.59 (m, 6H), 4.35 (br m, 1H), 4.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

EM (ESI) m/z 630 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

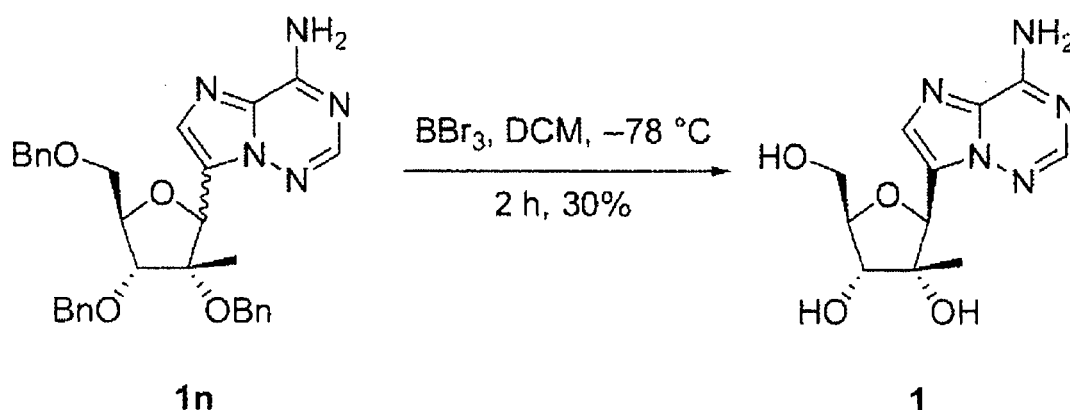


Se trató **1m** (565 mg, 0.90 mmol) en MeOH-CHCl_3 1:1 (18 mL) con NaBH_4 (68 mg, 1.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se adicionó más NaBH_4 (170 mg, 4.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se adicionó más NaBH_4 (340 mg, 9.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se trató con H_2O (10 mL), y la solución se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (10 mL) y salmuera (2 x 10 mL) y se secó sobre MgSO_4 . El solvente se removió al vacío y la mezcla se trató a 40 g de SiO_2 mediante cromatografía en

columna Combiflash (gradiente 0-100% EtOAc-hexanos) dando **1n** (144 mg, 29%) como una mezcla de isómeros (datos para el β -isómero principal): sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 5.63 (s, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.62 (m, 6H), 4.36 (br m, 1H), 4.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.07 (s, 3H).

EM (ESI) m/z 552 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

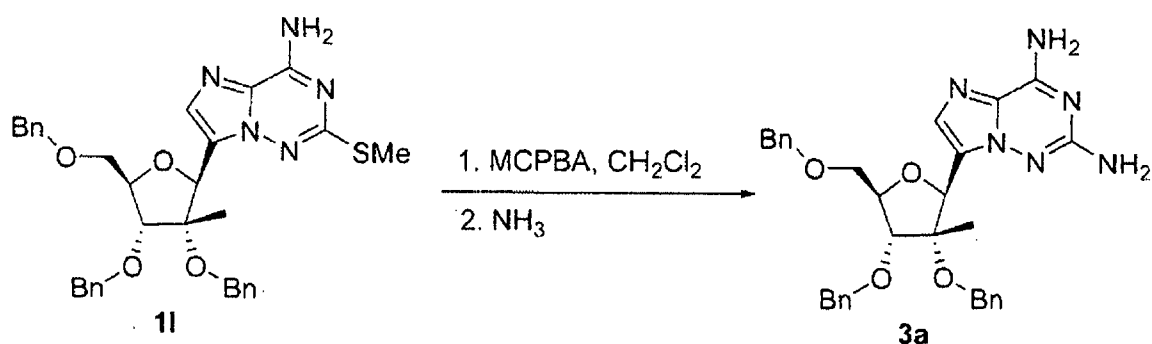
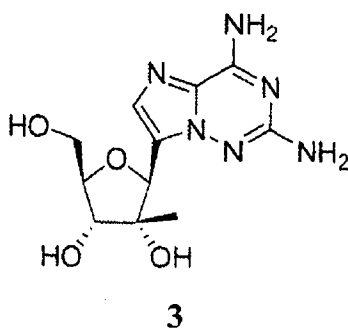


Se enfrió **1n** (144 mg, 0.26 mmol) en DCM (5.2 mL) a -78°C y se trató con BBr_3 (1.0 M en DCM, 1.3 mL, 1.3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se trató con 4:1 MeOH-piridina (500 μL) y la solución se llevó a temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío y la mezcla se trató con NH_4OH concentrado (2 mL) seguido de la remoción del solvente (x3). La mezcla se trató a HPLC de fase reversa (gradiente 0-95% MeCN- H_2O) dando **1** (21 mg, 30%): sólido blanco.

RMN ^1H (D_2O , 300 MHz) 7.85 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H), 0.81 (s, 3H).

EM (ESI) m/z 282 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

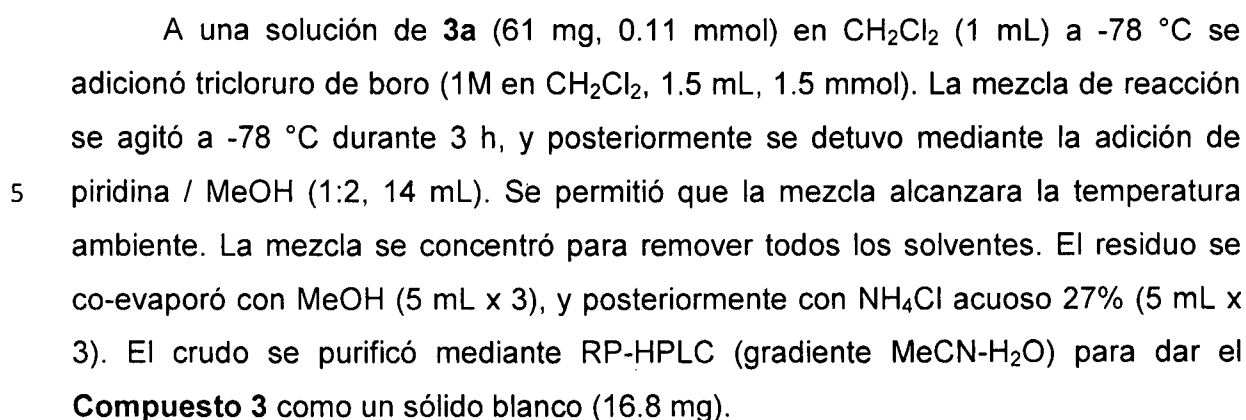
Compuesto 3



A una solución de **1I** (0.81 g, 1.36 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL) a 0°C se adicionó MCPBA (610 mg, 2.72 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. Se adicionó Na₂S₂O₃ 1M en H₂O (2 mL) para detener la reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (10mL x 2), salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se transfirió a un reactor de bomba de acero y se enfrió a -78°C. Se recolectó amoníaco líquido (~10 mL) a -78 °C y se adicionó al reactor de bomba. El reactor de bomba se selló y se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 110°C durante 48 h. La reacción se completó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (100% EtOAc / hexanos), dando **3a** como un sólido blanco (0.63 g, 74%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 15H), 5.65 (s, 1H), 4.50-4.82 (m, 6H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H).

EM = 567.3 (M + H⁺).


$$EM = 297.2 (M + H^+).$$

1. MeNH_2 , THF
2. TESiH , $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$

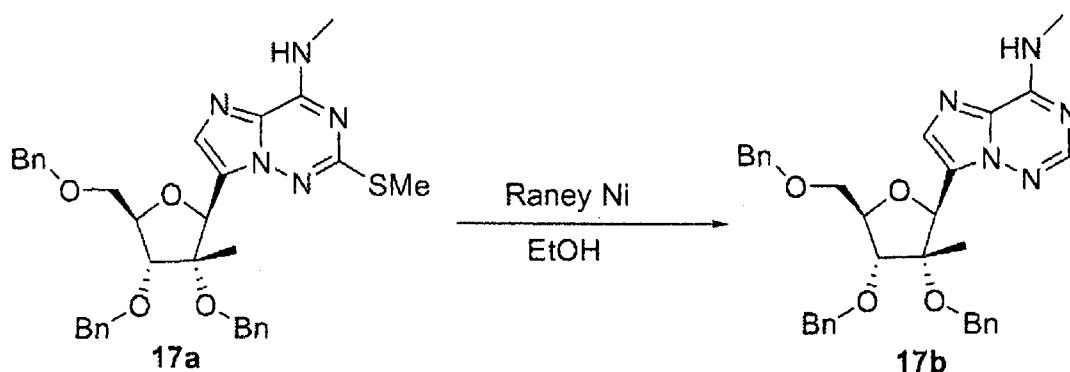
14 **17a**

152

dejó en agitación de 0 a 10°C durante 3 h. Se adicionó lentamente NaHCO₃ acuoso saturado para detener la reacción, y posteriormente se adicionó CH₂Cl₂ para diluir la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~50% EtOAc / hexanos), dando **17a** como un sólido blanco (74 mg, 67% en dos pasos).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (b, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 15H), 5.76 (s, 1H), 4.80-4.92 (m, 2H), 4.57-4.72 (m, 4H), 4.42 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

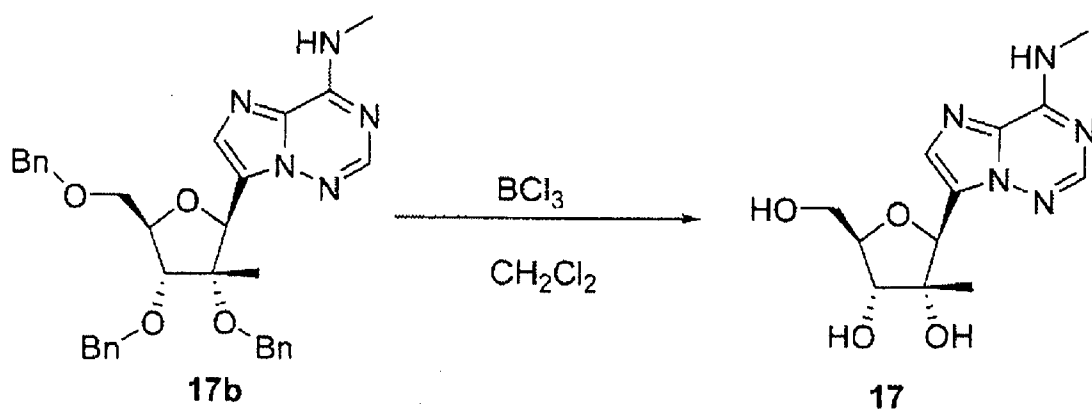
EM = 612.3 (M + H⁺).



Al compuesto **17a** (180 mg, 0.29 mmol) en etanol (10 mL) se adicionó Raney Ni (~500 mg) el cual se neutralizó lavando con agua. La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. El catalizador se removi6 mediante filtraci6n y se lav6 con MeOH (5 mL x 6). El filtrado se concentr6 al vaci6. El residuo se purific6 mediante cromatograf6a en columna de gel de s6lice (~50% EtOAc / hexanos), dando **17b** como un s6lido blanco (118 mg, 71 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 15H), 5.69 (s, 1H), 4.54-4.80 (m, 6H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

20 EM = 566.3 (M + H⁺).

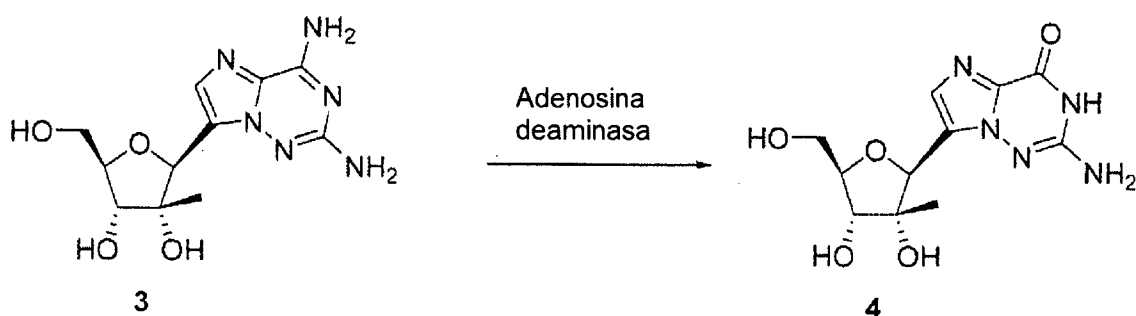


A una solución de **17b** (117 mg, 0.207 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a -78°C se adicionó tricloruro de boro (1 M en CH_2Cl_2 , 3.2 mL, 3.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h, y posteriormente se detuvo mediante la adición de piridina / MeOH (1:2, 20 mL). La mezcla se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para remover todos los solventes. El residuo se co-evaporó con MeOH (10 mL x 3), y posteriormente con NH_4Cl acuoso 27% (10 mL x 3). El crudo se purificó mediante RP-HPLC (gradiente MeCN- H_2O) para dar el **Compuesto 17** como un sólido blanco (45 mg, 74%).

10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.90-4.00 (m, 3H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

EM = 296.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 4

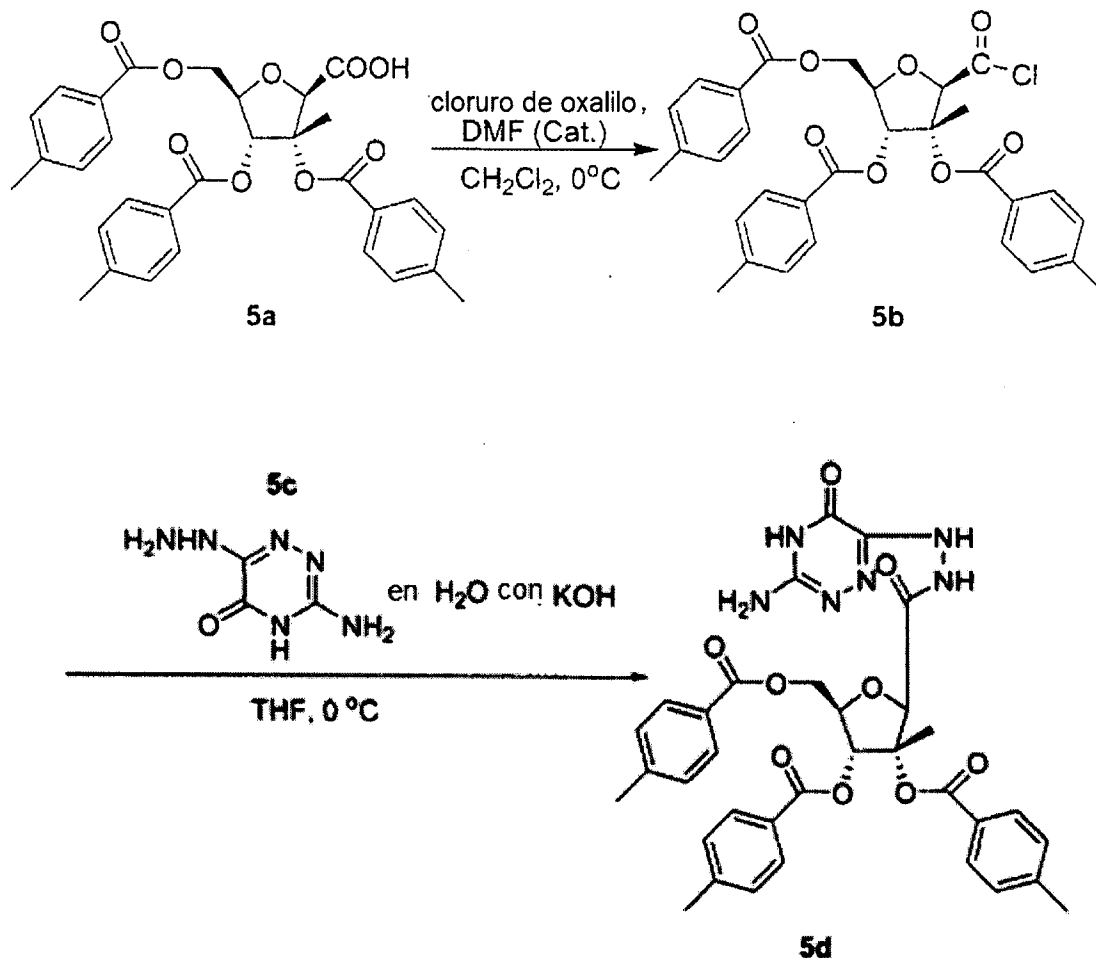


15 Se trató una solución de **3** (220 mg) en aproximadamente 1000 mL de agua con adenosina deaminasa tipo IX de bazo de bovino (0.125 unidades/mL, Sigma) a 37°C durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante RP-HPLC para dar el **Compuesto 4** (152 mg).

20 RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7.34 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.82-3.87 (m, 3H), 3.70 (d, 1H), 0.93 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

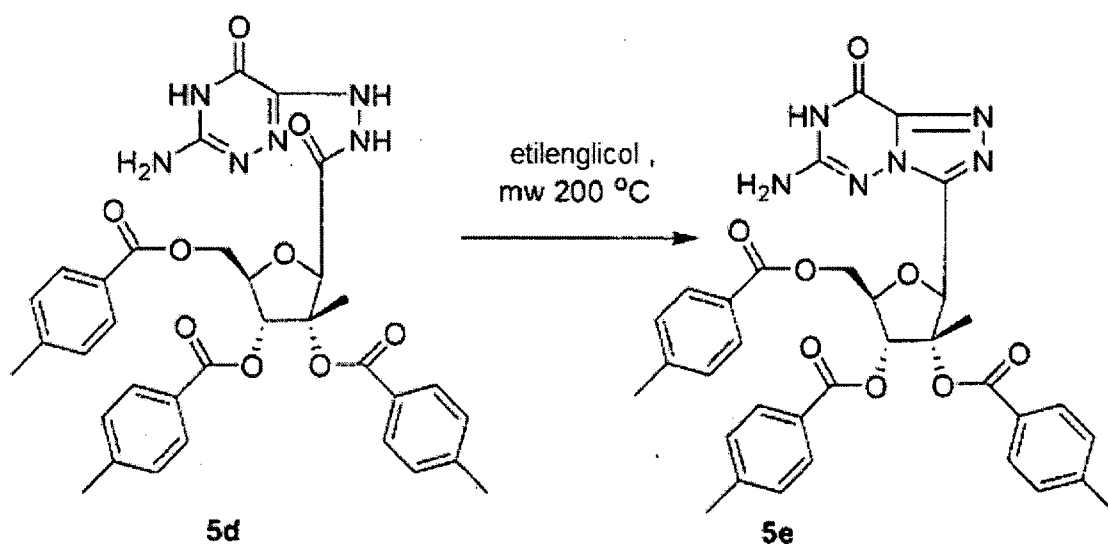
EM = 298.1 (M + H⁺).

Compuesto 5



- 5 A una solución de **5a** (1.27 g, 2.32 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos similares descritos en *Synthetic Communications*, **1992**, 2815) en diclorometano (30 mL) a 0°C se adicionó gota a gota cloruro de oxalilo (275 µl), seguido de la adición de 3 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Los solventes se removieron al vacío. El residuo se co-
- 10 evaporó con tolueno. El crudo **5b** se disolvió en THF anhidro (43 mL) y se adicionó gota a gota a una solución fría (0-5 °C) de **5c** en agua (4.3 mL) que contenía hidróxido de potasio (278 mg, 4.2 mmol) durante un periodo de 30 min con agitación. Se adicionó cloroformo para extraer la mezcla. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante RP HPLC (acetonitrilo/agua), dando **5d** (0.41
- 15 g, 34%) como un sólido blanco.

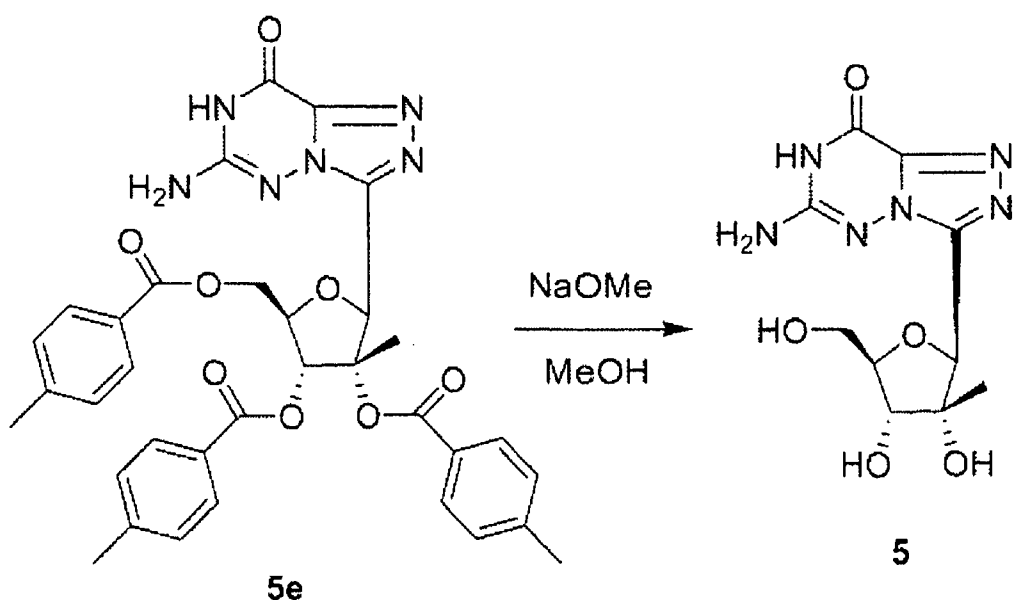
EM = 671.5 (M + H⁺).



Se sometió una solución de **5d** (200 mg, 0.30 mmol) en etilenglicol (5.5 mL) en un tubo de microondas sellado a microondas a 200 °C durante 2.5 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó mediante RP HPLC (acetonitrilo/agua), dando **5e** (80 mg, 41%) como un sólido blanco.

RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.72- 4.84 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

EM = 653.5 (M + H⁺).

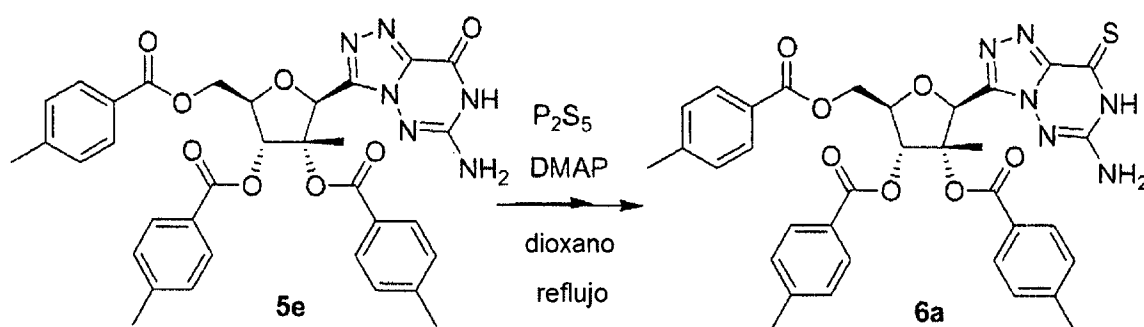


A una solución de **5e** (80 mg, 0.12 mmol) en metanol anhidro (4 mL) se adicionó una solución de metóxido de sodio 1M en metanol (150 μ l), y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se adicionó una solución acuosa de HCl 1.0 N para ajustar el pH a 7. La mezcla se purificó mediante RP HPLC (acetonitrilo/agua), dando **5** (30 mg, 84%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 5.28 (s, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.86 (d, J = 8.7Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 0.93 (s, 3H).

EM = 299.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 6



10

A un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (100 mL) se adicionaron **5e** (220 mg, 0.34 mmol) y dioxano anhidro (20 mL). Posteriormente se adicionaron P_2S_5 (200 mg, 0.44 mmol) y DMAP (28 mg, 0.23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo suave durante 25 min. Se adicionó otra porción de P_2S_5 (200 mg, 0.44 mmol) y la reacción continuó a reflujo durante otros 45 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un Erlenmeyer que contenía agua con hielo (10 mL). El material orgánico se extrajo con cloroformo después de saturar la solución acuosa con NaCl. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO_4 y el solvente se removió a presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía flash (Hexanos / EtOAc). Se aislaron 200 mg (88%) del material deseado **6a**.

15

20

CL/EM = 669.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

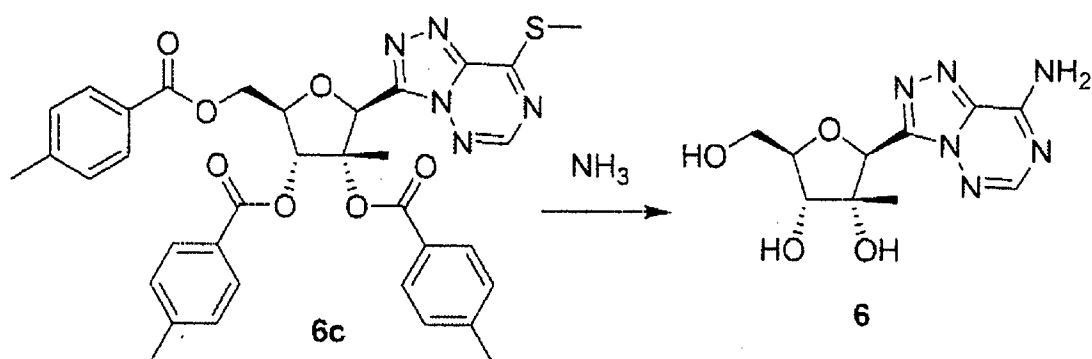
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (m, 2H), 7.89 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.16 (t, 4H), 6.31 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.74 (s, 3H).

25

sistema de HPLC preparativa Gilson (acetonitrilo/agua). Se aislaron 190 mg (86%) del material deseado **6c**.

CL/EM = 668.2 (M + H⁺).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (m, 3H), 7.89 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.16 (t, 4H),
5 6.31 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

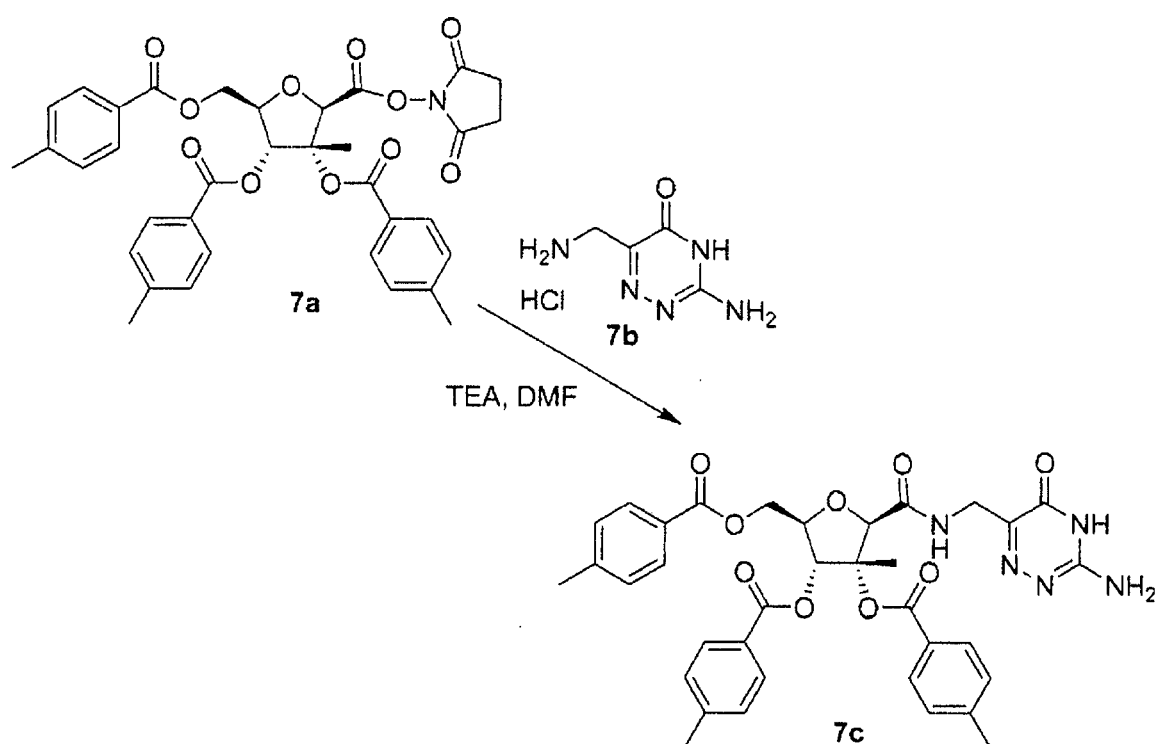


A un recipiente de bomba Parr seco, purgada con argón se adicionó **6c** (190 mg, 0.28 mmol). Posteriormente se adicionó NH₃/MeOH (60mL, solución 7M) y la
10 bomba se puso en un baño de aceite precalentado a 80°C. Después de 18h, la bomba se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió a presión reducida. El material crudo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa Gilson (acetonitrilo/agua), aislando 56 mg (70 %) del producto deseado **6**.

CL/EM = 283.1 (M+H⁺).

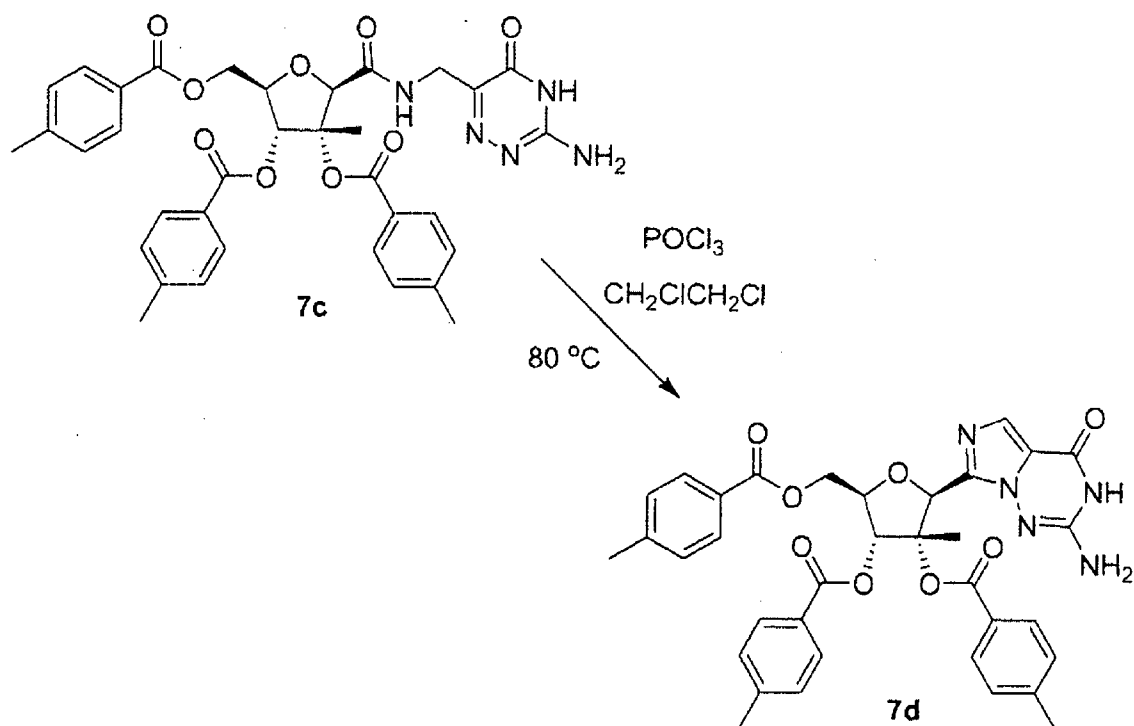
15 RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 8.09 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 1.01 (s, 3H).

Compuesto 7



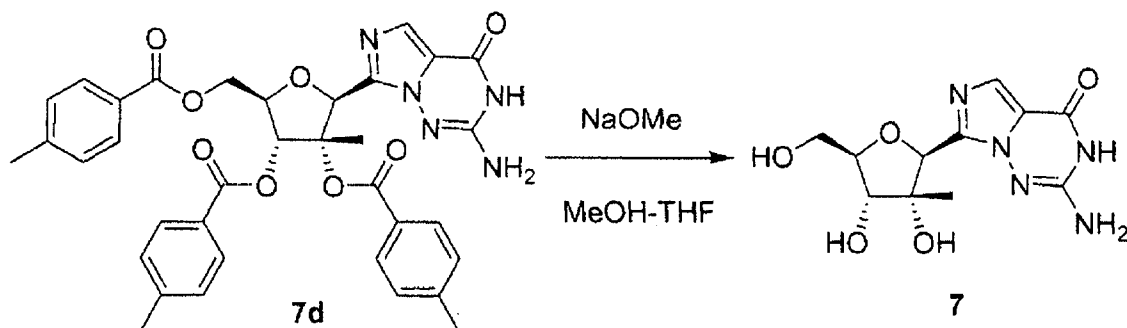
A una mezcla en suspensión de **7a** (1.7 g, 2.64 mmol) y **7b** (0.516 g, 2.91 mmol, preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en *J.Heterocycl. Chem*, **1984**, 21, 697) en DMF (10 mL) se adicionó TEA (0.365 g, 3.61 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, posteriormente a 45°C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con 15% de metanol-acetato de etilo para dar el compuesto **7c** (0.45 g, 26%) como un sólido sin color.

10 EM = 670.0 (M + H⁺).



A una suspensión de **7c** (0.45 g, 0.67 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se
 adicionó POCl_3 (0.56 g, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $82\text{ }^\circ\text{C}$ durante 8
 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con
 5 NaHCO_3 (5 g) y agua (0.5 mL) durante 3h, y se concentró. El residuo se repartió
 entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se
 filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se
 eluyó con acetato de etilo para dar el compuesto **8d** (0.26 g, 59%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.85 (m, 4H),
 10 7.77 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 6.33 (s, 2H), 6.20 (d, $J = 6.9$ Hz,
 1H), 6.11 (s, 1H), 4.6 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).
 EM = 652.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).



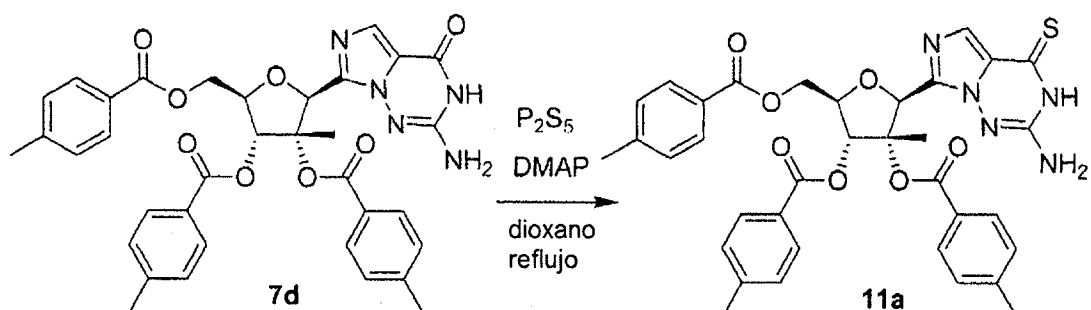
A una solución de **7d** (0.26 g, 0.399 mmol) en MeOH (10 mL) y THF (10 mL) a
 15 $0\text{ }^\circ\text{C}$ se adicionó NaOMe (0.1 mL, 4.3 M). La mezcla resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante
 0.5 h, y posteriormente a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción

se enfrió a 0°C, se neutralizó con HCl (1 mL, 0.5 N), se trató con NaHCO₃ (0.1 g), y luego se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC C-18 dando el compuesto 7 (0.1 g, 84%).

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7.63 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.70-3.95 (m, 4H), 0.88 (s, 3H).

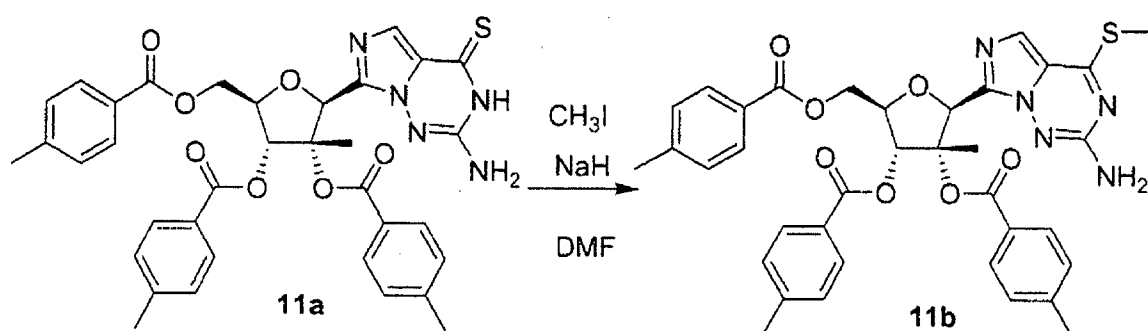
5 EM = 298.0 (M + H⁺).

Compuesto 11



A un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (50 mL) se adicionaron 7d (40 mg, 0.067 mmol) y dioxano anhidro (4 mL). Posteriormente se
 10 adicionaron P₂S₅ (68.2 mg, 0.15 mmol) y DMAP (6,1 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a un suave reflujo durante 25 min. Se adicionó otra porción de P₂S₅ (50 mg) y la reacción se llevó a reflujo durante 45 min. adicionales. Posteriormente la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un Erlenmeyer que contenía agua con hielo (3.0 mL). El material orgánico se extrajo con
 15 cloroformo después de saturar la solución acuosa con NaCl. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO₄ y el solvente se removió a presión reducida. El material crudo (20 mg) se usó así para la siguiente transformación.

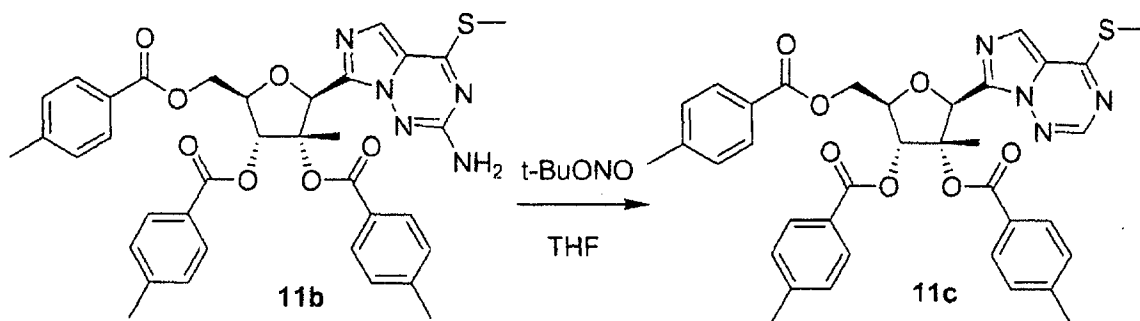
CL/EM = 668.2 (M + H⁺).



20 A un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (5 mL) se adicionaron el aducto tiona 11a (20 mg, 0.03 mmol), DMF anhidra (0.25 mL), y CH₂Cl₂ anhidro

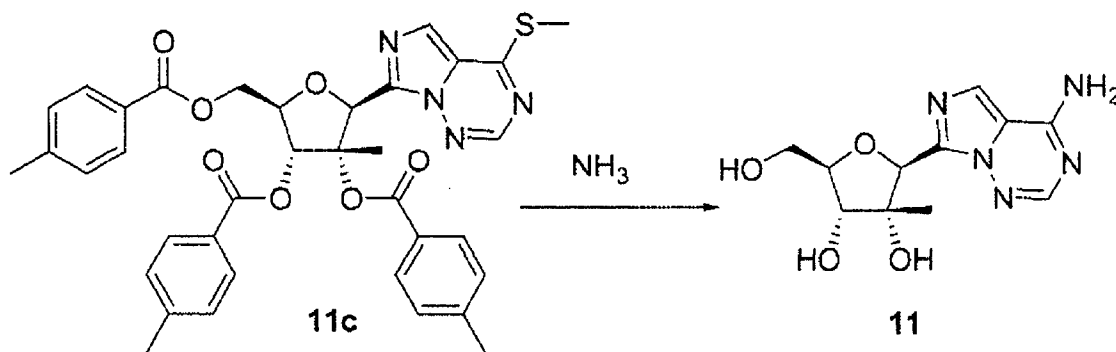
(0.25 mL). Posteriormente se adicionó NaH (1.4mg, 0.035 mmol, 60% en aceite mineral) y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se adicionó Mel (4.69 mg, 0.033 mmol) al matraz y se continuó la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2h. Posteriormente el matraz se puso en un baño de hielo y el pH se ajustó a 5 usando HCl 1M. El solvente se removi6 a presión reducida y el producto crudo **11b** (10 mg) se us6 as6 para la siguiente transformaci6n.

CL/EM = 682.2 (M + H⁺).



A un matraz de fondo redondo seco, purgado con arg6n (5 mL) se adicionaron el aducto de metil sulfuro **11b** (10 mg, 0.0147 mmol) y THF anhidro (1 mL). Posteriormente se adicion6 *tert*-Butil nitrito (0.012 mL, 0.10 mmol) y el matraz se puso en un ba6o de aceite precalentado a 50°C. Despu6s de 3h de agitaci6n, la mezcla de reacci6n se enfri6 a temperatura ambiente y el solvente se removi6 a presi6n reducida. Posteriormente el matraz se sometió a alto vació durante toda la noche y el material crudo **11c** (10 mg) se us6 as6 para la siguiente reacci6n.

CL/EM = 667.2 (M + H⁺).



A un recipiente de bomba Parra seco, purgado con arg6n, se adicion6 el aducto de metil sulfuro **11c** reducido (30 mg, 0.107 mmol). Posteriormente se adicion6 NH₃/MeOH (5mL, soluci6n 7M) y la bomba se puso en un ba6o de aceite

precalentado a 80°C. Después de 18h, la bomba se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió a presión reducida. El material crudo se purificó usando HPLC preparativa Gilson (acetonitrilo/agua), aislando 2 mg (50%) del producto deseado 11.

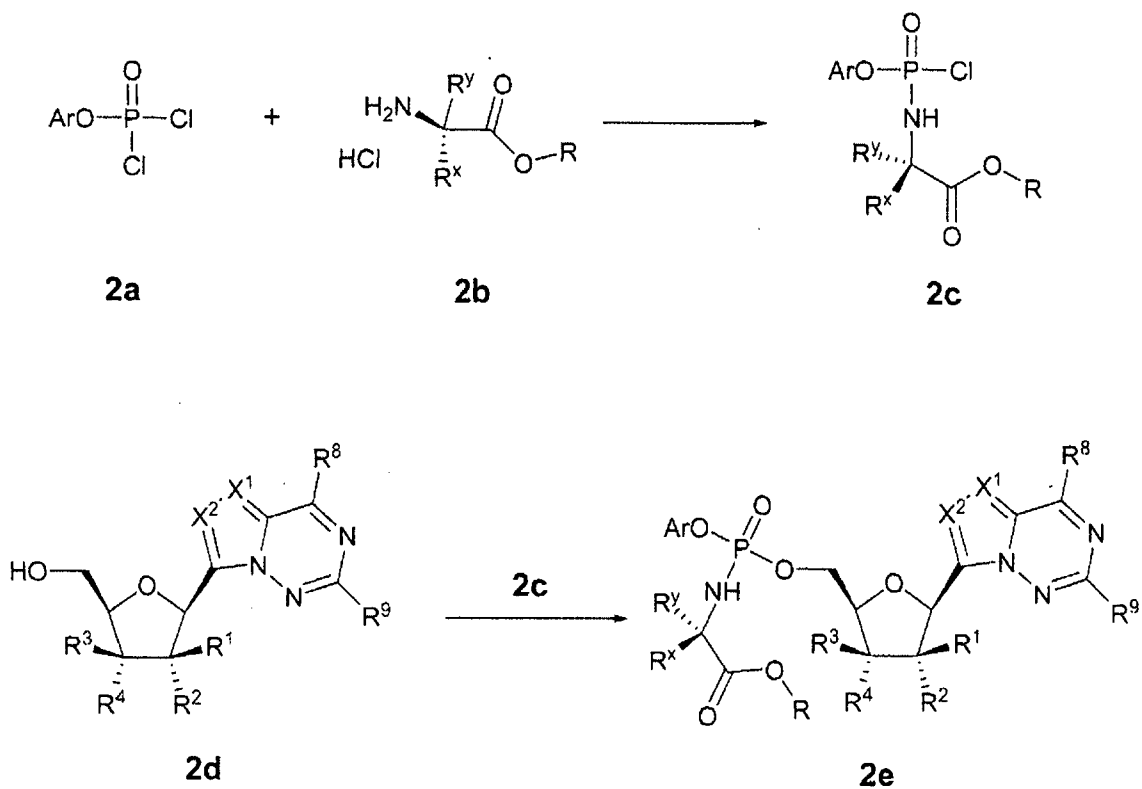
CL/EM = 282.1 (M + H⁺).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 0.91 (s, 3H).

Profármacos Fosfato

Ejemplos no limitantes de profármacos fosfato que comprende la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 1.

10 Esquema 1

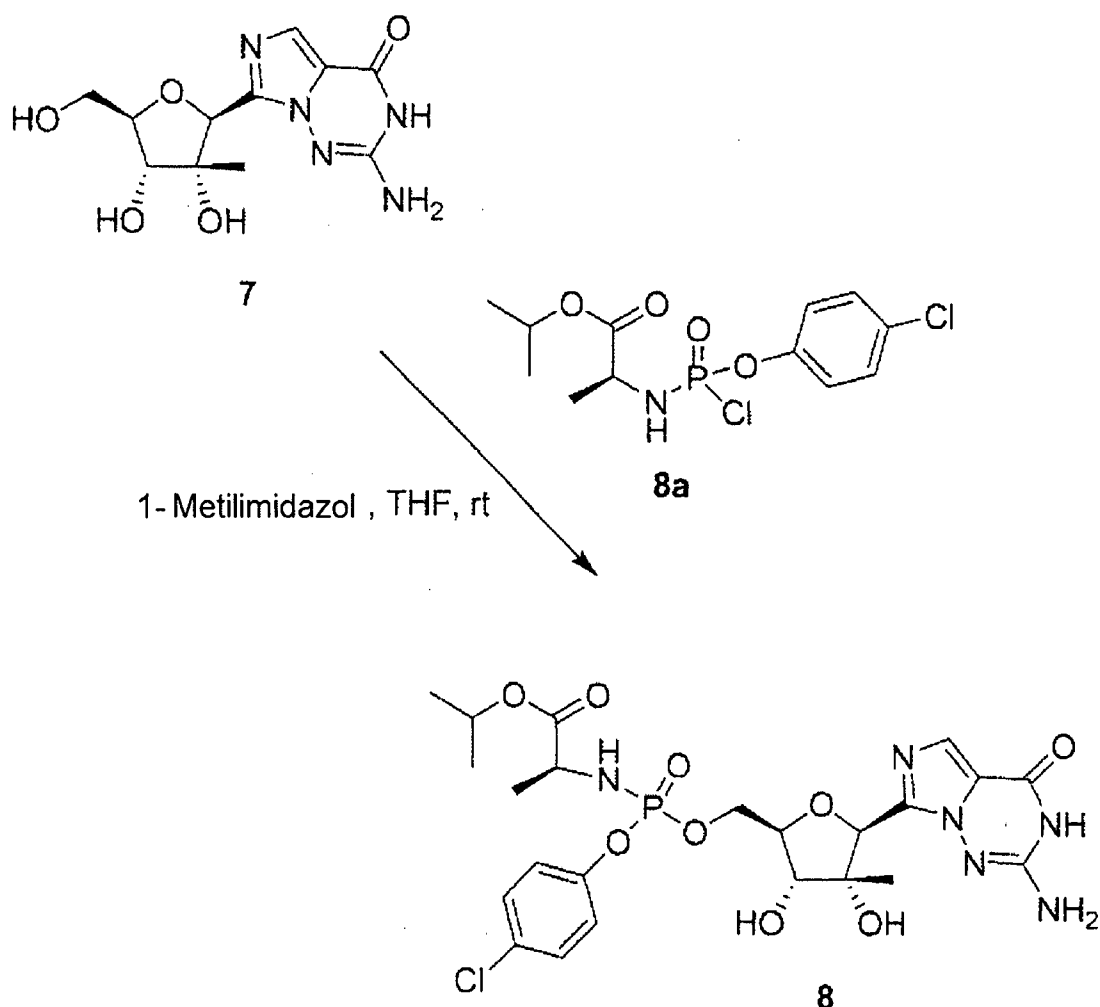


- El procedimiento general comprende la reacción de una sal de éster de aminoácido 2b, e.g., sal HCl, con un diclorofosfato de arilo 2a en presencia de aproximadamente dos a diez equivalentes de una base adecuada para dar el fosforamidato 2c. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. Se prefieren de manera particular las aminas terciarias. Preferiblemente, el producto de cada paso de usa
- 15

directamente en los pasos siguientes sin recristalización o cromatografía. Ejemplos específicos, pero no limitantes de **2a**, **2b**, y **2c** pueden encontrarse en WO2006/121820 que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Una base nucleósida **2d** reacciona con el fosforamidato **2c** en presencia de una base adecuada. Bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. El producto **19e** puede aislarse mediante recristalización y/o cromatografía.

Ejemplos adicionales de tipos de profármacos fosfato se revelan en *J. Med. Chem.* 2007, 50(16) 3891-96 que se incorpora por referencia en su totalidad.

Compuesto 8



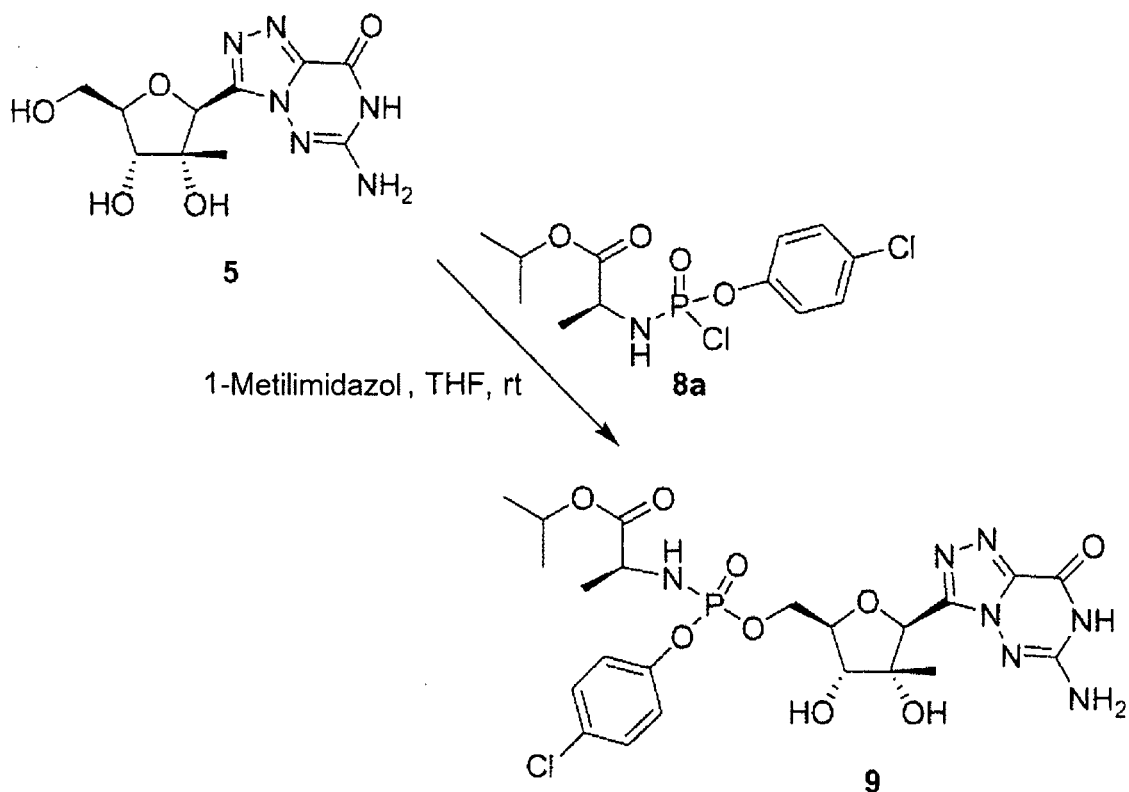
El compuesto **7** se trató con el fosforocloridato **8a** (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) de acuerdo con el protocolo general usando 1-metilimidazol como base para dar el compuesto **8** (20 mg, 50% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.18 (brs, 2H), 3.9 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.15 (m, 6H), 0.99 (brs, 3H).

RMN ^{31}P (300 MHz, CD_3OD): 4.04, 4.09.

5 EM = 601.0 (M + H).

Compuesto 9



El compuesto 5 se trató con el fosforocloridato 8a (Preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) de acuerdo con el protocolo general usando 1-metilimidazol como una base para dar el compuesto 9.

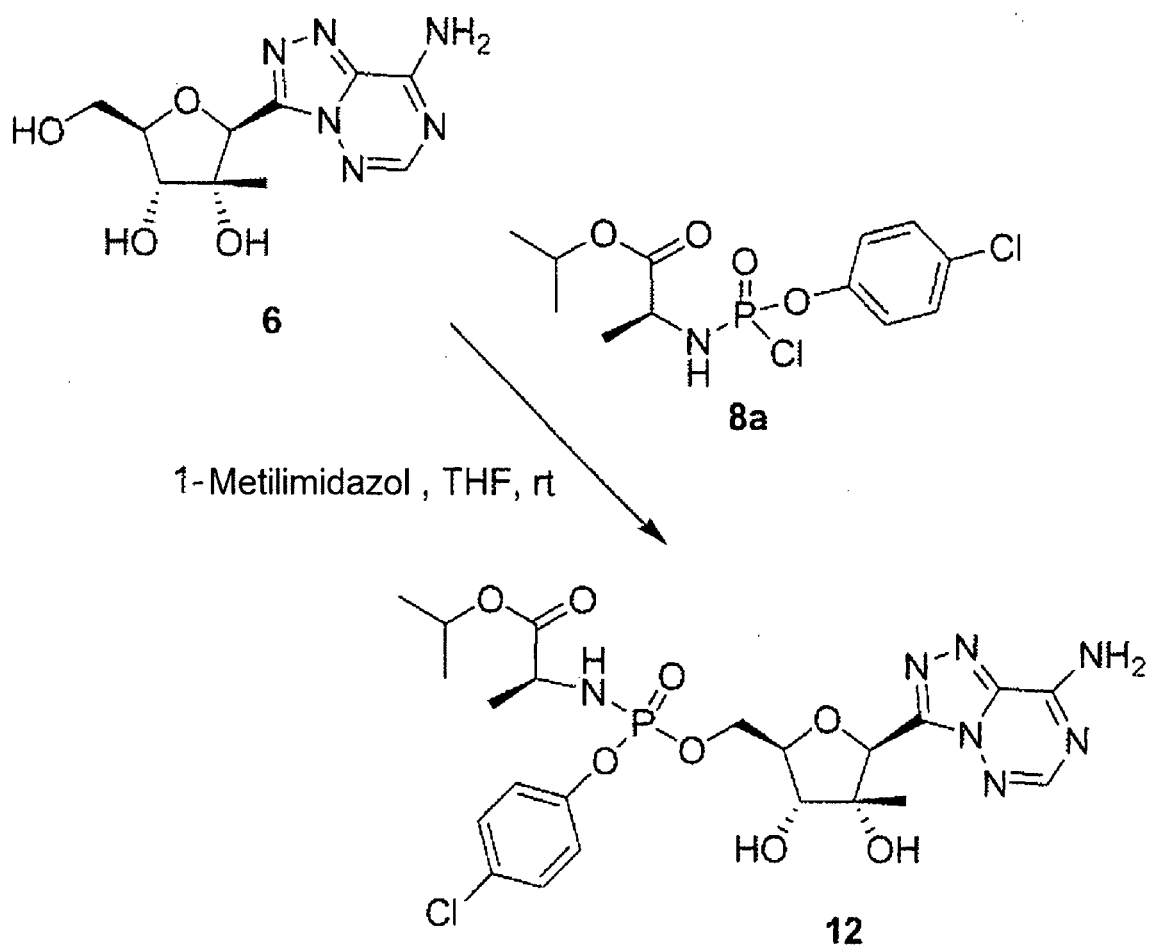
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.14-7.27 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.20 (brs, 2H), 3.9 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.14 (m, 6H), 1.02 (brs, 3H).

RMN ^{31}P (300 MHz, CD_3OD): 4.00, 4.06.

RMN ^{19}F (CD_3OD , 282 MHz) -78 (s, 3F).

15 EM = 601.9 (M + H $^+$).

Compuesto 12



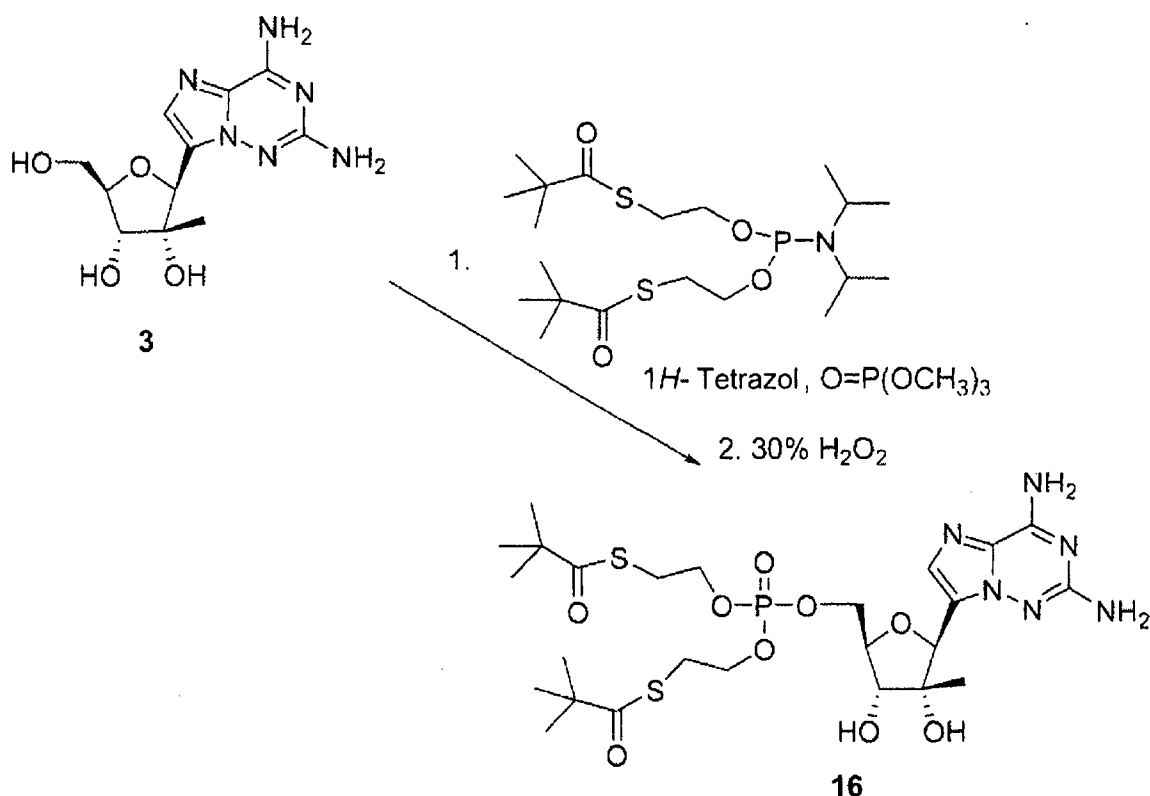
El Compuesto **12** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en la preparación de los compuestos **8** y **9**.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (2s, 1H), 7.1-7.4 (m, 4H), 5.58 (s, 1H), 4.75 (m, 1H, solapado con el pico del solvente), 4.5 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.2 (m, 6H), 1.02 (brs, 3H).

RMN ^{31}P (300 MHz, CD_3OD): 3.91, 4.02.

EM = 586.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 16



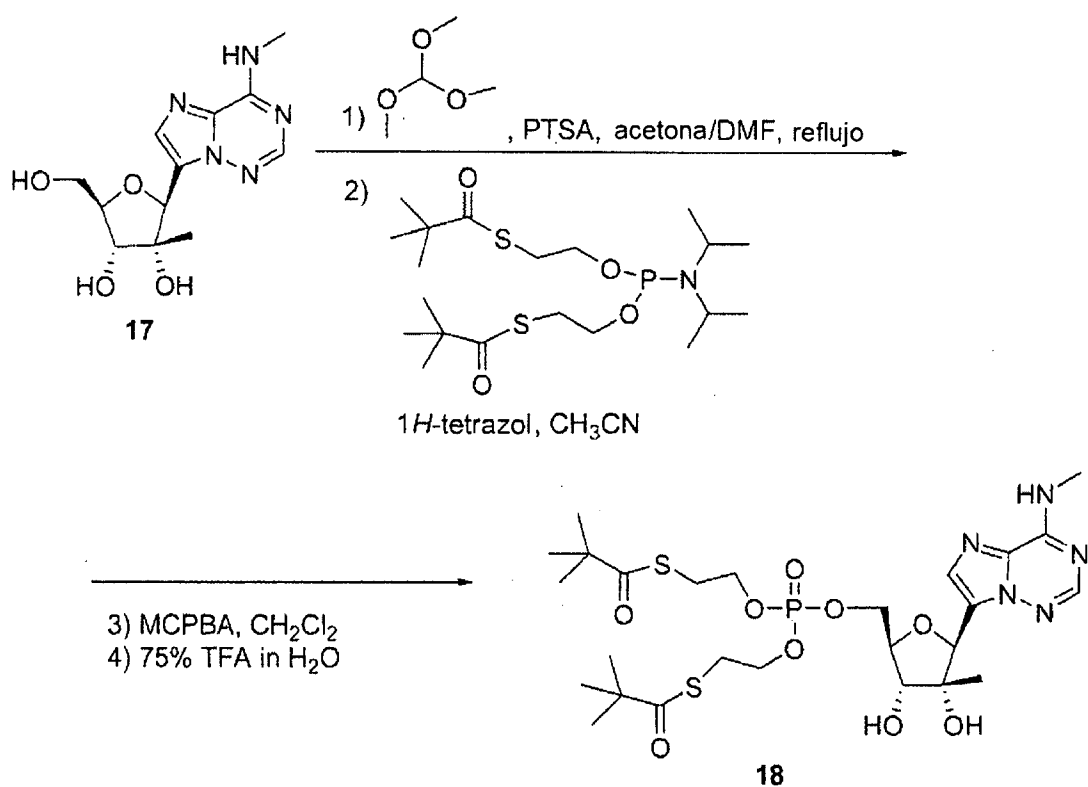
A una solución del **Compuesto 3** (13 mg, 0.044 mmol) en trimetilfosfato (0.4 mL) se adicionaron 1H-tetrazol (9.5 mg, 0.132 mmol) seguido de la adición de S-(2-{diisopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanyl)-etoxy]-fosfaniloxy}-etil) éster del ácido 2,2-dimetil-tiopropionico (40 mg, 0.088 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 2h, se adicionó peróxido de hidrógeno 30% en H_2O (60 μL) a la mezcla. Posteriormente se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Después de 30 min de agitación, se adicionó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M en H_2O (2 mL) para detener la reacción. La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado (10mL x 2) y salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (gradiente de $\text{MeCN-H}_2\text{O}$) para dar el **Compuesto 16** como un sólido blanco (6 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 6H), 3.14- 3.21 (m, 4H), 1.237 (s, 9H), 1.227 (s, 9H), 1.06 (s, 3H).

15 RMN ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3): δ -1.322.

EM = 665.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 18



A una solución de **17** (12 mg, 0.04 mmol) en acetona (0.5 mL) y DMF (0.1 mL) se adicionaron trimetilortoformiato (36 μL , 0.32 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (8 mg, 0.04 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1h. Se

5 adicionó NH_4OH 28% para neutralizar la mezcla y la mezcla se concentró a sequedad. El producto se aisló mediante un tapón de lecho corto de gel de sílice (10% MeOH en CH_2Cl_2). El sólido blanco se disolvió en CH_3CN (0.4 mL), se adicionó 1H-tetrazol seguido de la adición de S-(2-{diisopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxi]-fosfaniloxi}-etil)ester del ácido 2,2-dimetil-tiopropionico (41

10 mg, 0.09 mmol) en CH_3CN (0.2 mL) a 0°C . Después de agitar durante 40 min., la mezcla se enfrió a -40°C . Se adicionó MCPBA (40 mg, 0.09 mmol) en CH_2Cl_2 a la mezcla. Posteriormente se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Después de 10 min. de agitación, se adicionó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1 M en H_2O (2 mL) para detener la reacción. La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado

15 (10mL x 2) y salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (gradiente MeCN- H_2O) para dar el producto acoplado como un sólido blanco. El sólido se disolvió en TFA enfriado 75% en H_2O . Se permitió que la mezcla se agitara de 0 a 10°C durante 3h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante RP-

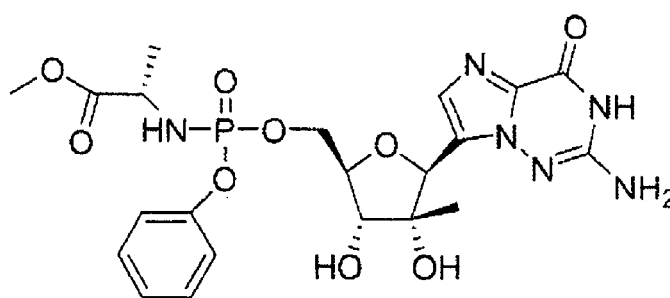
20 HPLC (gradiente MeCN- H_2O) para dar el producto **Compuesto 18** como un sólido blanco (12 mg, 44% en 4 pasos).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (b, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.57 (b, 1H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.11-4.25 (m, 5H), 3.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.88 (b, 1H), 3.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 1.234 (s, 6H), 1.230 (s, 6H), 1.227 (s, 6H), 1.03 (s, 3H).

5 RMN ^{31}P (121.4 MHz, CDCl_3): δ -1.347.

EM = 664.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

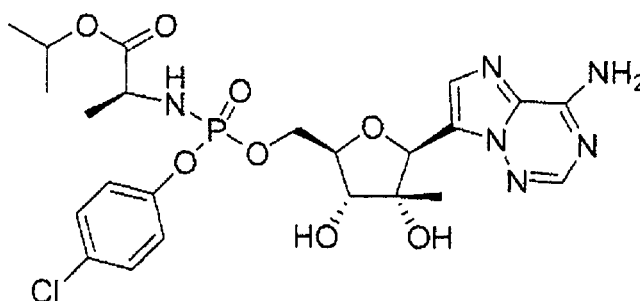
Compuesto 20



20

Se adicionaron aproximadamente 3.1 mmol de metoxialaninilfosforocloridato de fenilo (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 mL de THF a una mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 4** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 mL de THF. La reacción se agitó durante aproximadamente 24 horas y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el **Compuesto 20**.

Compuesto 21

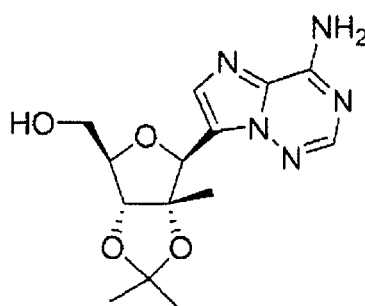


21

Se adicionaron aproximadamente 3.1 mmol de 2-propiloxialaninilfosforocloridato de 4-clorofenilo (preparado de acuerdo con

McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 mL de THF a la mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 mL de THF. La reacción se agitó durante aproximadamente 24 horas y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el **Compuesto 21**.

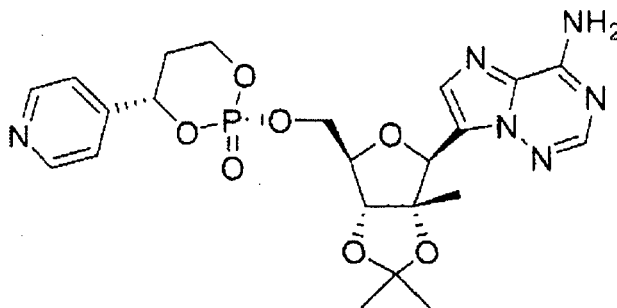
Compuesto 22



22

Se agitó una mezcla de aproximadamente 0.52 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 12 mL de acetona seca, aproximadamente 0.7 mL de 2,2-dimetoxipropano y aproximadamente 1.28 mmol de ácido di-p-nitrofenilfosfórico durante aproximadamente 24 hasta aproximadamente siete días. La mezcla de reacción se neutralizó con aproximadamente 20 mL de NaHCO₃ 0.1 N y se evaporó la acetona. El material deseado se repartió en cloroformo, la solución de cloroformo se secó, y el solvente se evaporó. El **Compuesto 22** se purificó del residuo por medios convencionales.

Compuesto 23

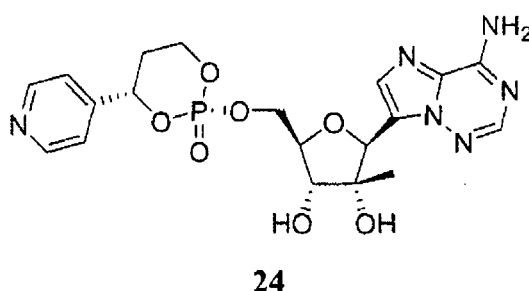


23

Se trató una solución de aproximadamente 0.53 mmol del **Compuesto 22** en aproximadamente 5 mL de DMF con aproximadamente 1 mL de una solución 1 M de

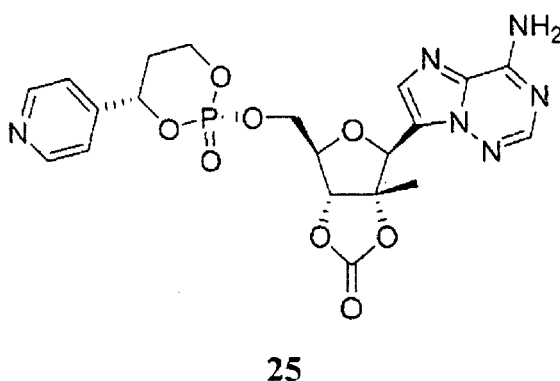
cloruro de *t*-butilmagnesio en THF. Después de aproximadamente 30 min hasta aproximadamente 5 horas, se adicionó una solución de aproximadamente 0.65 mmol de trans-4-[(S)-piridin-4-il]-2-(4-nitrofenoxi)-2-oxo-1,3,2-dioxafosforinano (Reddy, *Tetrahedron Letters* **2005**, 4321-4324) y la reacción se agitó durante
5 aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 23**.

Compuesto 24



10 Se enfrió una solución de ácido trifluoroacético de aproximadamente 70% a 0°C y se trató con aproximadamente 0.32 mmol del **Compuesto 23** durante aproximadamente una a 24 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 24**.

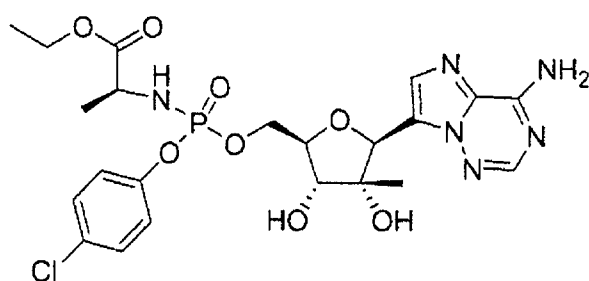
Compuesto 25



15

Se trató una solución de aproximadamente 1.56 mmol del **Compuesto 24** en aproximadamente 15 mL de THF con aproximadamente 4.32 mmol de CDI. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 25**.

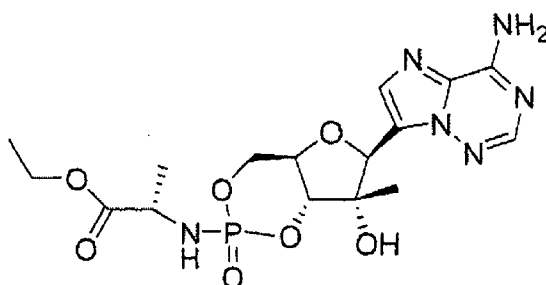
20 **Compuesto 26**



26

Se adicionaron aproximadamente 3.1 mmol de 2-etoxialaninilfosforocloridato de 4-clorofenilo (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 mL de THF a una mezcla de
 5 aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 mL de THF. La reacción se agitó durante aproximadamente 24 horas y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el **Compuesto 26**.

Compuesto 27

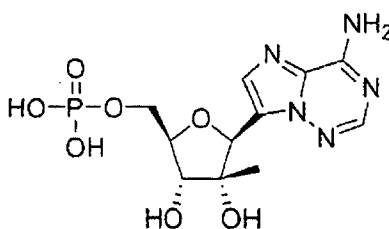


27

10

Se trató una solución del **Compuesto 26** en DMSO con aproximadamente 3 equivalentes mol de *t*-butóxido de potasio durante aproximadamente 15 min. a 24 horas. La reacción se detuvo con HCl 1N y se aisló el **Compuesto 27** mediante HPLC de fase reversa.

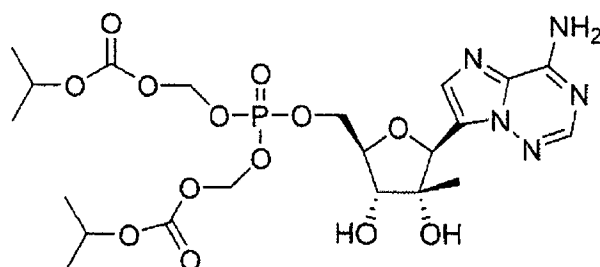
15 Compuesto 28



28

Se selló una mezcla de aproximadamente 0.05 mmol del Compuesto 1 y aproximadamente 0.5 mL de trimetilfosfato en un contenedor durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas. La mezcla se enfrió a aproximadamente -10 a aproximadamente 10°C y se adicionaron aproximadamente 0.075 mmol de oxiclورو de fósforo. Después de aproximadamente 24 horas, se detuvo la reacción con aproximadamente 0.5 mL de bicarbonato de tetraetilamonio 1M y se aisló la fracción deseada mediante cromatografía de intercambio aniónico. Las fracciones apropiadas fueron desalinizadas mediante cromatografía en fase reversa para dar el **Compuesto 28**.

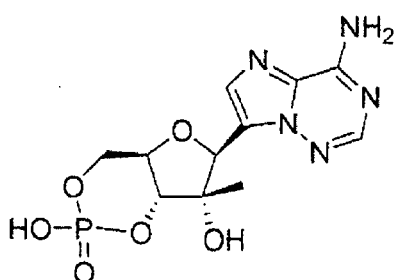
10 **Compuesto 29**



29

El **Compuesto 28** (aproximadamente 1.19 mmol) se secó sobre pentóxido de fósforo al vacío durante aproximadamente toda la noche. El material seco se suspendió en aproximadamente 4 mL de DMF anhidra y aproximadamente 4.92 mmol de DIPEA. Se adicionaron aproximadamente 7.34 mmol de carbonato de *iso*-propilclorometilo (*Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 8:557 (1997)) y se calentó la mezcla a aproximadamente 25 hasta aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 24 horas. Se removió el calentamiento durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas y la reacción se filtró. El filtrado se diluyó con agua, el **Compuesto 29** se repartió en CH₂Cl₂, la solución orgánica se secó y se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para aislar el **Compuesto 29**.

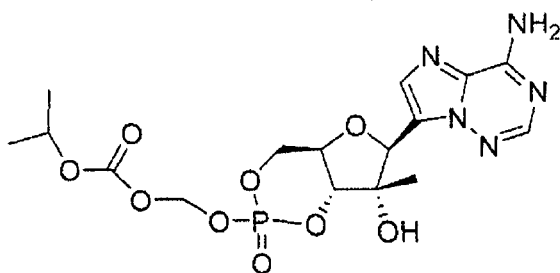
Compuesto 30



30

El **Compuesto 30** se preparó tratando el **Compuesto 28** con aproximadamente uno a aproximadamente cinco equivalentes de DCC en piridina y calentando la reacción a reflujo durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El **Compuesto 30** se aisló mediante HPLC de intercambio iónico y de fase reversa convencional.

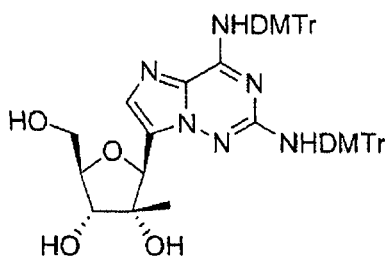
Compuesto 31



31

Se trató una solución de aproximadamente 0.4 mmol del **Compuesto 30** en aproximadamente 10 ml de DMF con aproximadamente 0.8 mmol de DIPEA y aproximadamente 0.8 mmol de carbonato de clorometil isopropilo (WO2007/027248). La reacción se calentó a aproximadamente 25 a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 15 min. a aproximadamente 24 horas. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC para dar el **Compuesto 31**.

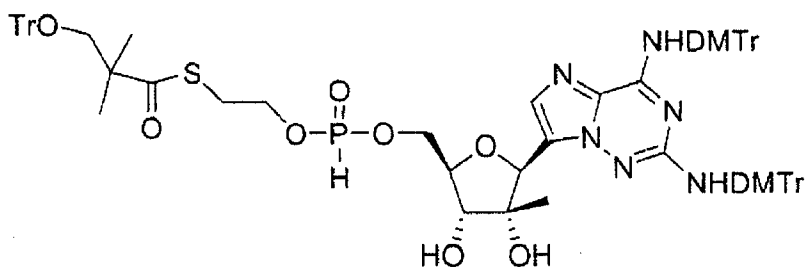
15 Compuesto 34



34

Se disolvió el compuesto **3** (aproximadamente 0.22 mmol) en piridina anhidra (aproximadamente 2 mL) y se adicionó clorotrimetilsilano (aproximadamente 0.17 mL). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 a aproximadamente 25°C durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se adicionó más clorotrimetilsilano (aproximadamente 0.1 mL) y la reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se adicionaron secuencialmente cloruro de 4,4'-Dimetoxitritilo (aproximadamente 0.66 mmol) y DMAP (aproximadamente 0.11 a aproximadamente 0.22 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se adicionó una solución de TBAF (1.0 M, aproximadamente 0.22 mL) en THF y la reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 34** que puede ser una mezcla de compuestos mono y di tritilados.

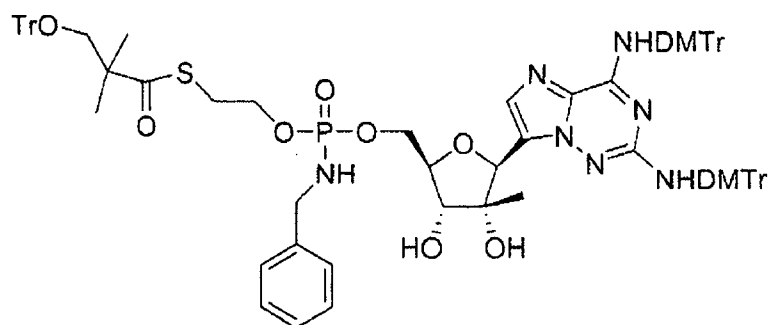
Compuesto 35



35

Se disolvió una mezcla de aproximadamente 1.25 mmol del **Compuesto 34** y aproximadamente 1.9 mmol de 2-(2,2-dimetil-3-(tritiloxy)propanoiltio)etil fosfonato de trietilamonio (WO2008082601) en piridina anhidra (aproximadamente 19 mL). Se adicionó gota a gota cloruro de pivaloilo (aproximadamente 2.5 mmol) a aproximadamente -30 a aproximadamente 0°C y la solución se agitó durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 24 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se neutralizó con cloruro de amonio acuoso (aproximadamente 0.5M). La fase de cloruro de metileno se evaporó y el residuo se secó y se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 35** que puede ser una mezcla de compuestos mono- y di-tritilados.

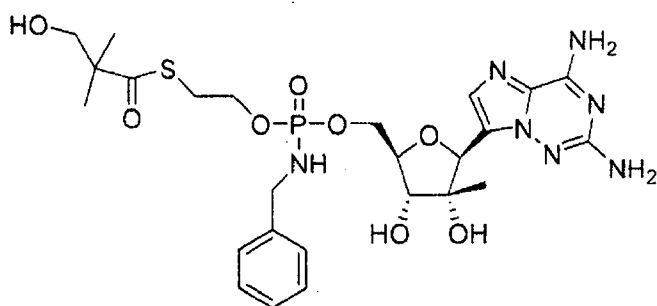
Compuesto 36



36

A una solución de aproximadamente 0.49 mmol del **Compuesto 35** en tetracloruro de carbono anhidro (aproximadamente 5 mL) se adicionó gota a gota bencilamina (aproximadamente 2.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 36** que puede ser una mezcla de compuestos mono- y di-tritilados.

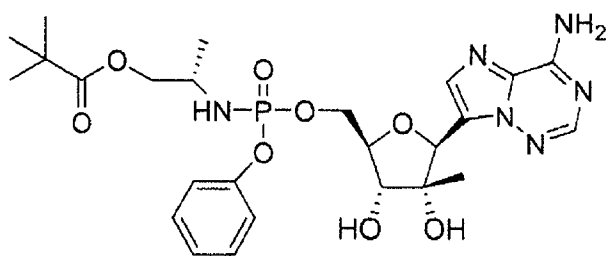
Compuesto 37



37

Se trató una solución de aproximadamente 2 mmol del **Compuesto 36** en cloruro de metileno (aproximadamente 10 mL) con una solución acuosa de ácido trifluoroacético (90%, aproximadamente 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25 a aproximadamente 60°C durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con etanol. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 37**.

Compuesto 38



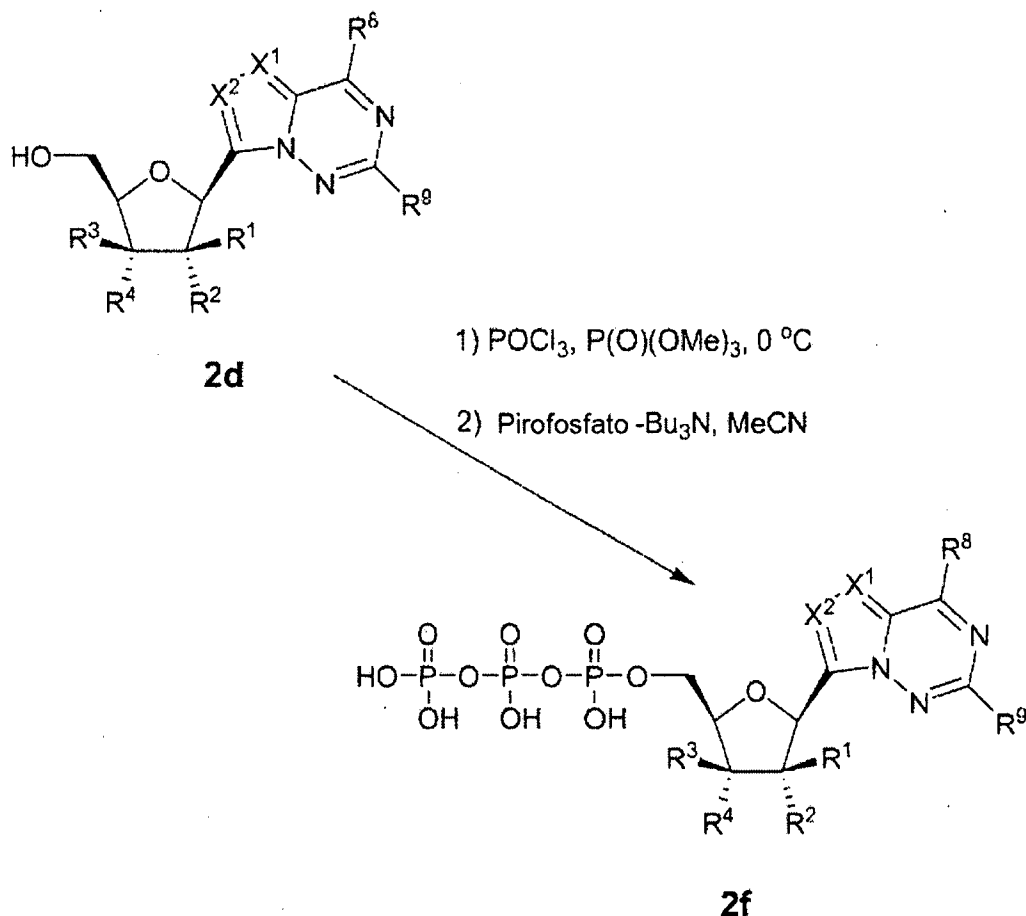
38

Se enfriaron aproximadamente 90 mM del **Compuesto 1** en THF a aproximadamente -78°C y se adicionaron aproximadamente 2.2 a aproximadamente 4.4 equivalentes de cloruro de *t*-butilmagnesio (aproximadamente 1 M en THF). La mezcla se llevó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 30 min. y se enfrió nuevamente a aproximadamente -78°C. Se adicionó gota a gota una solución de pivalato de (2S)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino]propilo (WO2008085508) (1M en THF, aproximadamente 2 equivalentes). Se removió el enfriamiento y la reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La reacción se detuvo con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 38**.

Trifosfatos de nucleósidos

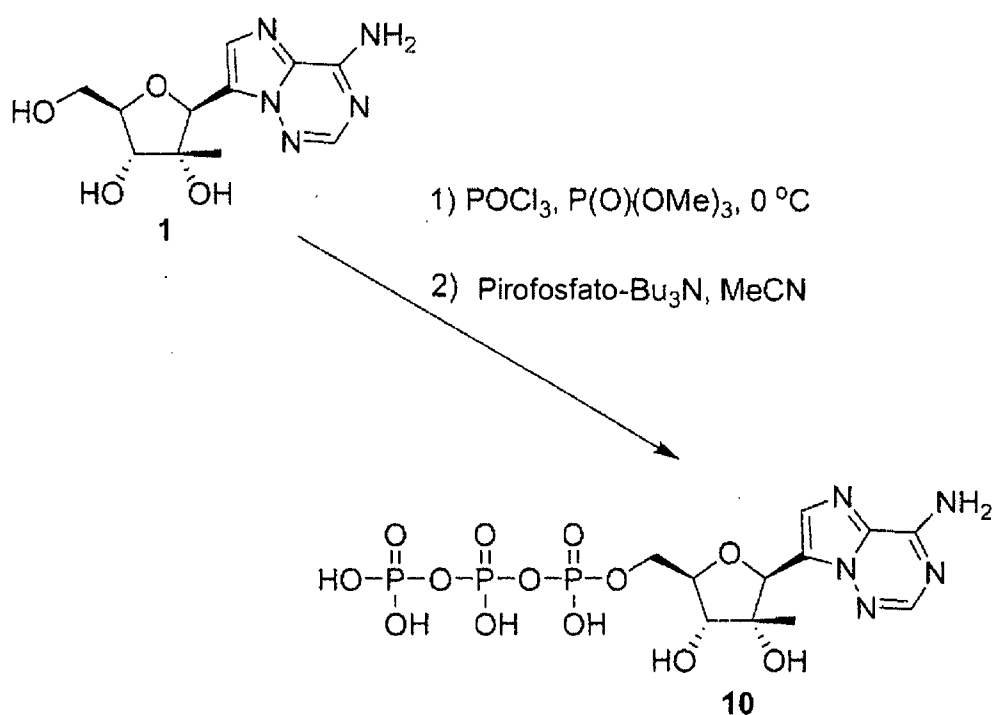
Ejemplos no limitantes de los trifosfatos de nucleósidos que comprenden la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 2.

Esquema 2.



Se cargó un matraz (5-15 mL) con un nucleósido **2d** (~20 mg). Se adicionó trimetilfosfato (0.5-1.0 mL). La solución se enfrió con un baño de agua-hielo. Se adicionó POCl_3 (40-45 mg) y se agitó a 0°C hasta completar la reacción (1 a 4 h; el progreso de la reacción se monitoreó mediante HPLC de intercambio iónico; las muestras analíticas se prepararon tomando 3 μL de la mezcla de reacción y diluyéndolos con $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ 1.0M (30-50 μL)). Posteriormente se adicionó una solución de pirofosfato- Bu_3N (250 mg) y Bu_3N (90-105 mg) en MeCN o DMF (1-1.5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 0.3 a 2.5 h, y posteriormente se detuvo la reacción con $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ 1.0 M (~5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 0.5-1 h adicionales mientras se llevaba a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad, se redisolvió en agua (4 mL), y se purificó mediante HPLC de intercambio iónico. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad y se co-evaporaron con agua. El residuo se disolvió en agua (~5 mL). Se adicionó NaHCO_3 (~30 mg) y se evaporó la mezcla a sequedad. El residuo se disolvió en agua y se evaporó nuevamente. El residuo se sometió a purificación por HPLC C-18, dando el producto deseado como las sales de sodio.

Compuesto 10



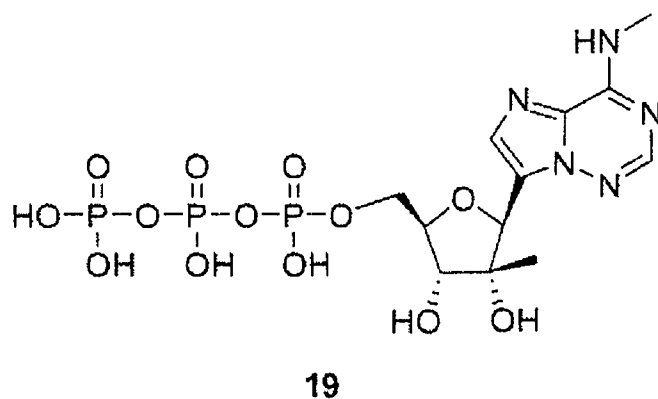
El trifosfato **10** (4 mg, sales de tetra-sodio, 35%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito a partir del compuesto **1**.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.07-4.30 (m, 4H), 0.91 (s, 3H).

RMN ^{31}P (300 MHz, D_2O): -5.6 (d, $J = 48\text{ Hz}$), -10.6 (d, $J = 48\text{ Hz}$), -21.5 (t, $J = 48\text{ Hz}$).

EM = 521.8 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 19



El **Compuesto 19** se preparó a partir de **17** de acuerdo con el procedimiento estándar para la síntesis de trifosfato.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.00-4.30 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

RMN ^{31}P (121.4 MHz, D_2O): δ -21.6 (t, J = 19.4 Hz), -10.6 (d, J = 18.7 Hz), -5.7 (d, J = 20.1 Hz).

5

Actividad antiviral

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para inhibir las infecciones virales, que comprende el paso de tratar una muestra o un sujeto que se sospecha necesita tal inhibición con una composición de la invención.

10 En el contexto de la invención las muestras que se sospecha contienen un virus incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos, y similares); muestras de laboratorio; muestras de
15 comida, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares.

De manera típica se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección viral, frecuentemente un organismo patogénico tal como un
20 virus de tumor. Las muestras pueden contenerse en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de solvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como humanos y materiales hechos por el hombre tales como cultivos celulares.

Si se desea, puede observarse la actividad anti-virus de un compuesto de la
25 invención tras la aplicación de la composición mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar tal actividad. Se contemplan los métodos cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos para determinar tal actividad. De manera típica, se aplica uno de los métodos de detección anteriormente descritos, sin embargo, también puede aplicarse cualquier otro método tal como observación
30 de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Puede medirse la actividad antiviral de un compuesto de la invención usando protocolos de detección estándar que son conocidos. Por ejemplo, puede medirse la actividad antiviral de un compuesto usando los siguientes protocolos generales.

Ensayo de Inmunodetección de Flavivirus basado en células

5 Las células BHK21 o A549 se tratan con tripsina, se cuentan y se diluyen a 2×10^5 células/mL en medio Hams F-12 (células A549) o medio RPMI-1640 (células BHK21) suplementado con suero fetal bovino (FBS) 2% y penicilina/estreptomicina 1%. Se dosifican 2×10^4 células por pozo en una placa de cultivo de tejidos clara de 96-pozos y se mantiene a 37°C, 5% de CO₂ durante toda la noche. Al siguiente día,
10 se infectan las células con los virus a una multiplicidad de infección (MOI, por las siglas en inglés de multiplicity of infection) de 0.3 en presencia de concentraciones variadas de los compuestos de prueba durante 1 hora a 37°C y 5% de CO₂ durante otras 48 horas. Las células se lavan una vez con PBS y se fijan con metanol frío durante 10 min. Después de lavar dos veces con PBS, las células fijadas se
15 bloquean con PBS que contiene FBS 1% y Tween-20 0.05% durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de anticuerpos principal (4G2) se adiciona posteriormente a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene FBS 1% y Tween-20 0.05% durante 3 horas. Las células se lavan posteriormente tres veces con PBS seguido de una hora de incubación con anti-IgG de ratón conjugado a
20 peroxidasa de rábano (HRP, por las siglas en inglés de horseradish peroxidase) (Sigma, dilución 1:2000). Después de lavar tres veces con PBS, se adicionan 50 microlitros de solución sustrato de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) (Sigma) a cada pozo durante dos minutos. La reacción se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico 0.5 M. Las placas se leen a una absorbancia de 450 nm para la
25 cuantificación de la carga viral. Después de la medida, las células se lavan tres veces con PBS seguido de la incubación con yoduro de propidio durante 5 min. La placa se lee en un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para la cuantificación del número de células. Se grafican las curvas de respuesta a dosis a partir de la absorbancia promedio versus el logaritmo de la concentración de los
30 compuestos de prueba. Se calcula el EC₅₀ mediante análisis de regresión no lineal. Puede usarse un control positivo tal como N-nonil-deoxinojirimicina.

Ensayo del efecto citopático de Flavivirus con base en células

Para la evaluación contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, se tratan células BHK21 con tripsina y se diluyen a una concentración de
35 4×10^5 células/mL en medio RPMI-1640 suplementado con FBS 2% y

penicilina/estreptomicina 1%. Para evaluar contra el virus del dengue, se tratan células Huh7 con tripsina y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/mL en medio DMEM suplementado con FBS 5% y penicilina/estreptomicina 1%. Se dosifican 50 microlitros de una suspensión de células (2×10^4 células) por pozo en una

5 caja de 96 pozos de fondo óptico con base en polímero PIT (Nunc). Las células se cultivan durante toda la noche en medio de cultivo a 37°C, 5% de CO₂, y posteriormente se infectan con el virus del Nilo Occidental (e.g. cepa B956) o el virus de la encefalitis japonesa (e.g. cepa Nakayama) a una MOI = 0.3, o con el virus del dengue (e.g. cepa DEN-2 NGC) a una MOI=1, en presencia de diferentes

10 concentraciones de los compuestos de prueba. Las placas que contienen el virus y los compuestos se incuban posteriormente a 37°C, 5% de CO₂ durante 72 horas. Al final de la incubación, se adicionan 100 microlitros del reactivo CellTiter-Glo™ en cada pozo. Los contenidos se mezclan durante 2 minutos en un agitador de orbitación para inducir la lisis celular. Las placas se incuban a temperatura ambiente

15 durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. La lectura de luminiscencia se registra usando un lector de placas. Puede emplearse un control positivo como N-nonil-deoxinojirimicina.

Actividad antiviral en un Modelo en Ratón de Infección por Dengue.

Se evalúan los compuestos *in vivo* en un modelo en ratón de infección por el

20 virus del dengue (Schul et al J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Se emplean ratones AG129 de seis a diez semanas de edad (B&K Universal Ltd, HII, UK) que se mantienen en jaulas ventiladas individuales. A los ratones se les inyecta intraperitonealmente con 0.4 mL de una suspensión del virus 2 del dengue TSV01. Se toman muestras de sangre mediante punción retro orbital bajo anestesia de

25 isoflurano. Las muestras de sangre se recolectan en tubos que contienen citrato de sodio a una concentración final de 0.4%, y se centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6000g para obtener plasma. El plasma (20 microlitros) se diluye en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y se congela por inmersión en nitrógeno líquido para el análisis de evaluación de placas. El plasma restante se reserva para la

30 determinación del nivel de citoquina y proteína NS1. Los ratones desarrollan viremia del dengue que se incrementa durante varios días, con un pico en el día 3 post-infección.

Para evaluar la actividad antiviral, se disuelve un compuesto de la invención en un vehículo fluido, e.g. etanol 10%, PEG 300 30% y D5W 60% (dextrosa 5% en

35 agua; o HCl 6N (1.5 eq):NaOH 1N (pH ajustado a 3.5):amortiguador citrato 100 mM

pH 3.5 (0.9% v/v:2.5% v/v: 96.6% v/v). Treinta y seis ratones AG129 de seis a diez semanas de edad se dividen en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectan con el virus del dengue como se describió anteriormente (día 0). Al grupo 1 se le dosifica mediante alimentación oral forzada 200 mL/ratón con 0.2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez temprano en la mañana y una vez tarde en la noche) durante tres días consecutivos comenzando en el día 0 (primera dosis justo antes de la infección con dengue). A los grupos 2, 3 y 4 se les dosifica de la misma manera con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Puede usarse un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-3,4-diol, dosificado mediante alimentación oral forzada de 200 microlitros/ratón de la misma manera que a los grupos previos. Un grupo adicional es tratado únicamente con el vehículo fluido.

En el día 3 post-infección se toman muestras de sangre de aproximadamente 100 microlitros (anti-coaguladas con citrato de sodio) de los ratones mediante punción retro-orbital bajo anestesia de isoflurano. El plasma se obtiene de cada muestra de sangre mediante centrifugación y congelamiento por inmersión en nitrógeno líquido para el análisis de la evaluación de plagas. Las muestras de plasma recolectadas se analizan mediante el ensayo de plagas que se describe en Schul et al. También se analizan las citoquinas como describe Schul. Los niveles de proteína NS1 se analizan empleando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Se indica un efecto anti-viral mediante una reducción en los niveles de citoquinas y/o niveles de proteína NS1.

De manera típica, las reducciones en viremia de aproximadamente 5-100 veces, más típicamente 10-60 veces, más típicamente 20-30 veces, se obtienen con dosis bid (abreviatura en inglés que denota administración dos veces al día) de 5-50 mg/kg de los compuestos de la invención.

Determinación de IC₅₀ del VHC

Protocolo de Ensayo: Se montó un ensayo de NS5b polimerasa (40 µL) adicionando 28 µL de la mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50 mM a pH 7.5, KCl 10 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, EDTA 10 mM, plantilla de ARN 4 ng/µL, y VHC Δ21 NS5b polimerasa 75 nM) a placas de ensayo seguido de 4 µL de la dilución del compuesto. La polimerasa y el compuesto se pre-incubaron a 35°C durante 10 minutos antes de la adición de 8 µL de la mezcla sustrato de nucleótido (nucleótido de competencia 33P-α-marcado a K_M y 0.5 mM de los tres nucleótidos restantes). Las placas de ensayo se cubrieron y se incubaron a 35°C durante 90

minutos. Posteriormente se filtraron las reacciones a través de placas de 96 pozos de filtro DEAE-81 mediante vacío. Las placas de filtro se lavaron posteriormente bajo vacío con múltiples volúmenes de NaHPO_4 0.125 M, agua, y etanol para remover el agente de marcación que no se había incorporado. Posteriormente las placas se sometieron a conteo en un TopCount para evaluar el nivel de síntesis de producto sobre la señal de fondo de los controles. El valor IC_{50} se determina usando un programa de ajuste Prism.

Preferiblemente, los compuestos aquí descritos inhibieron la NS5b polimerasa con un IC_{50} por debajo de 1000 μM , más preferiblemente por debajo de 100 μM , y más preferiblemente por debajo de 10 μM . Ejemplos representativos de la actividad de los compuestos de la invención se muestran en la Tabla 30 a continuación en donde A representa un IC_{50} por debajo de 10 μM , B representa un IC_{50} de 10 a 200 μM y C representa un IC_{50} por debajo de 200 μM .

Tabla 30. Valores de IC_{50} representativos para trifosfatos de los siguientes ejemplos.

Ejemplo No.	IC_{50} , μM
1	A
5	B
6	C
7	B
11	C
17	B

Determinación de EC_{50} del VHC

Se sembraron células replicon en placas de 96 pozos a una densidad de 8×10^3 células por pozo en 100 μL de medio de cultivo, excluyendo Geneticin. El compuesto se diluyó serialmente en DMSO 100% y posteriormente se adicionó a las células a una dilución 1:200, logrando una concentración final de DMSO 0.5% y un volumen total de 200 μL . Las placas se incubaron a 37°C durante 3 días, tras lo cual se removió el medio de cultivo y las células se sometieron a lisis en amortiguador de lisis suministrado por el sistema de ensayo de luciferasa de Promega. Siguiendo la

instrucción del fabricante, se adicionaron 100 μ L del sustrato luciferasa a las células sometidas a lisis y se midió la actividad luciferasa en un luminómetro TopCount. Preferiblemente, los compuestos aquí descritos tienen EC_{50} por debajo de 1000 μ M, más preferiblemente por debajo de 100 μ M, y más preferiblemente por debajo de 10 μ M. Por ejemplo, los compuestos 1, 17 y 18 tuvieron EC_{50} de menos de 10 μ M mientras que los compuestos 9 y 3 tuvieron EC_{50} de menos de 250 μ M.

La citotoxicidad de un compuesto de la invención se puede determinar usando el siguiente protocolo general.

Ensayo de Citotoxicidad en Cultivo de Células (Determinación de CC50):

El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos evaluados usando un sustrato metabólico.

Protocolo de ensayo para la determinación de CC 50:

1. Mantener las células MT-2 en medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino 5% y antibióticos.
2. Distribuir las células en una placa de 96 pozos (20,000 células en 100 μ l de medio por pozo) y adicionar diversas concentraciones del compuesto evaluado por triplicado (100 μ l/pozo). Incluir el control sin tratar.
3. Incubar las células durante 5 días a 37 °C.
4. Preparar una solución XTT (6 mL por placa de ensayo) en la oscuridad a una concentración de 2mg/mL en amortiguador de fosfato salino pH 7.4. Calentar la solución en un baño de agua a 55°C durante 5 min. Adicionar 50 μ l de metasulfato de N-metilfenazonio (5 μ g/mL) por 6 mL de solución XTT.
5. Remover 100 μ l de medio de cada pozo en la placa de ensayo y adicionar 100 μ l de la solución sustrato XTT por pozo. Incubar a 37°C durante 45 a 60 min en un incubador de CO₂.
6. Adicionar 20 μ l de Triton X-100 2% por pozo para detener la conversión metabólica de XTT.
7. Leer la absorbancia a 450 nm con sustracción del blanco a 650 nm.

8. Graficar el porcentaje de absorbancia con respecto al control no tratado y estimar el valor CC50 como la concentración del fármaco que ocasiona una inhibición del 50% del crecimiento celular. Considerar que la absorbancia es directamente proporcional al crecimiento celular.

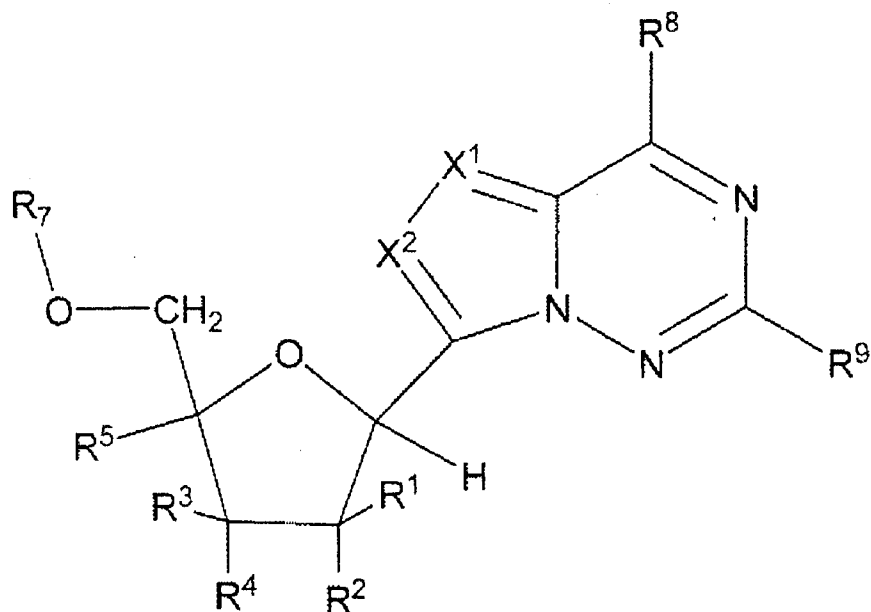
5 Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente citados aquí anteriormente se incorporan aquí por referencia, como si estuvieran incorporadas aquí individualmente por referencia.

10 La invención ha sido descrita con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, una persona versada en la materia entenderá que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones permaneciendo dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es

1. Un compuesto de Fórmula I:



Formula I

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

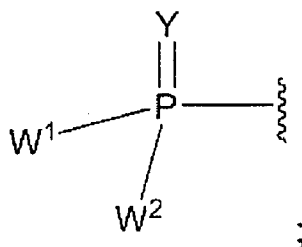
en donde:

- al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 es $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8) sustituido, alquinilo(C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8)sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8) y cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 restante es, independientemente, H , OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbocicloalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8)sustituido, alquinilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8) o cualquier dos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 sobre átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$ o al ser tomados juntos con los átomos de carbono del anillo a los cuales están unidos forman un doble enlace;

cada n es independientemente 0, 1, ó 2;

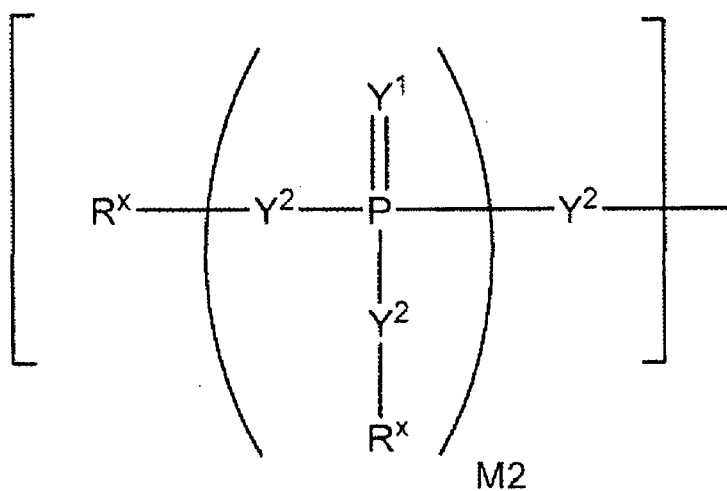
cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), aril-alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

- 5 R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, o N-NR₂;

- 10 W^1 y W^2 , al ser tomados juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con ya sea R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Formula Ia

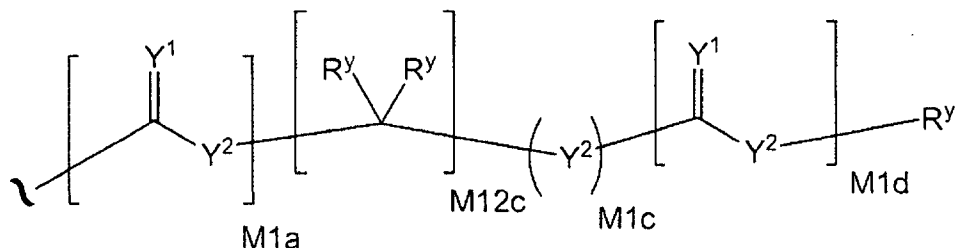
en donde:

- 15 cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O), o S(O)₂;

cada Y^3 es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 ó 2;

Cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:



en donde:

5 cada M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 ó 1 ;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, o W³ ; o al ser tomados juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

15 cada R es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en donde W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y;

20 cada X¹ o X² es independientemente C-R¹⁰ o N en donde por lo menos uno de X¹ o X² es N;

25 cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente

sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo-C(=O)(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

5 cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

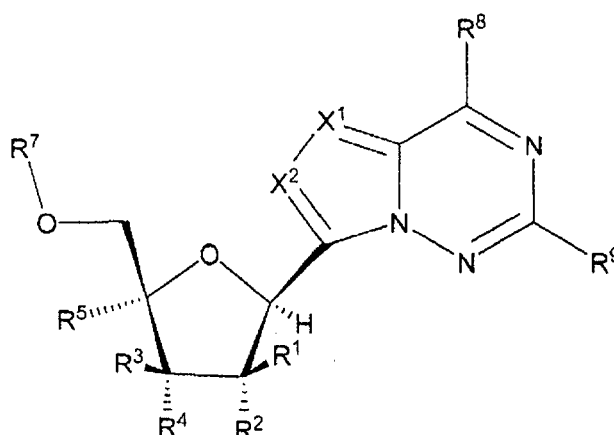
10 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a;

15 en donde cada alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo(C₁-C₈) puede ser opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o -NR^a.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹.

20 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R⁹ es H o NR¹¹R¹².

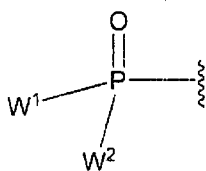
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 representado por la Fórmula II



Formula II

en donde cada Y y Y¹ es O.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R⁷ es H o



5 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde X¹ es N y R³ es H.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde al menos uno de R² o R⁴ es OR^a

10 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde cada R² y R⁴ es OR^a.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde X² es CH y R¹ se selecciona de metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde X² es CH, R¹ es H y R⁵ es N₃, CN, metilo, CH₂OH, etenilo, o etinilo.

15 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde R¹ es metilo.

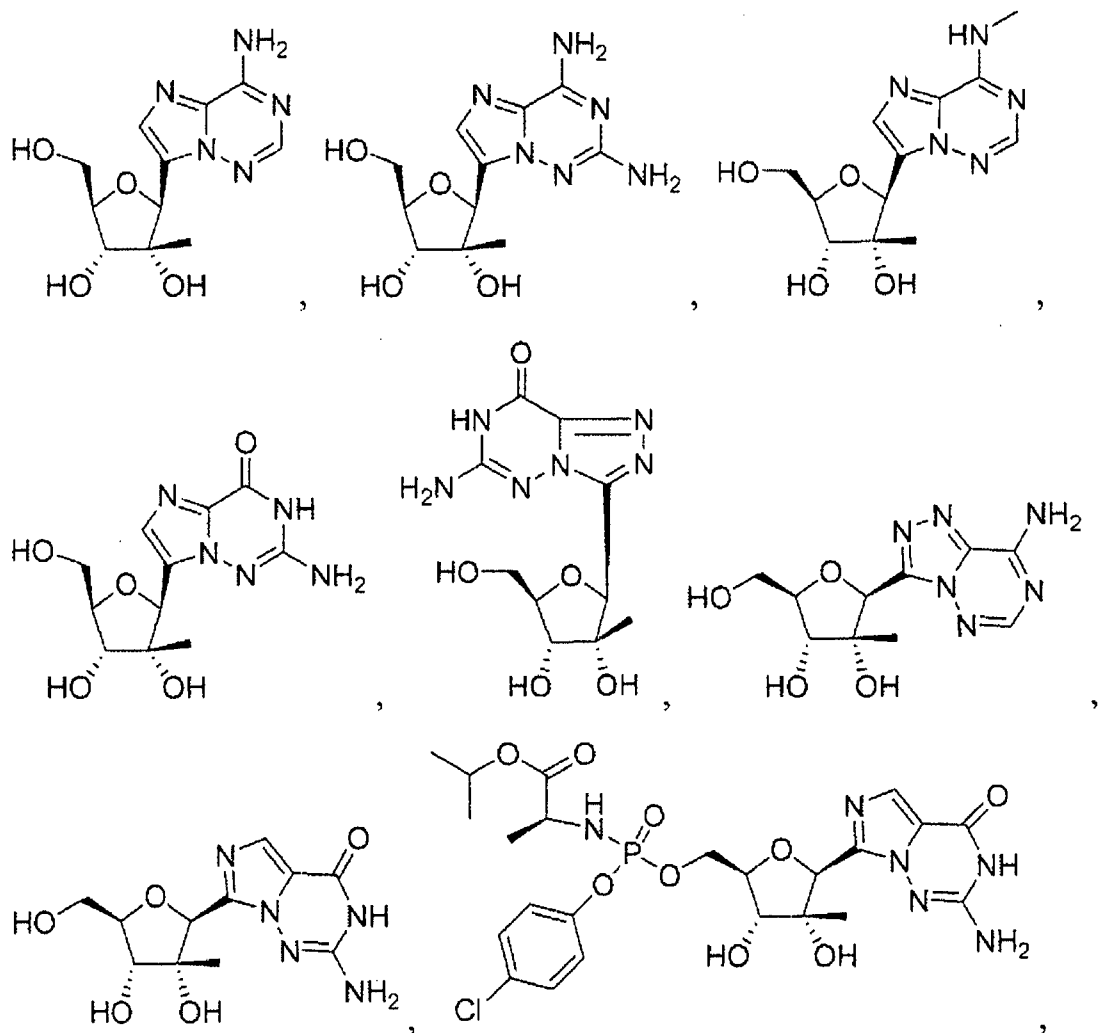
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 ó 11 en donde R⁵ es H.

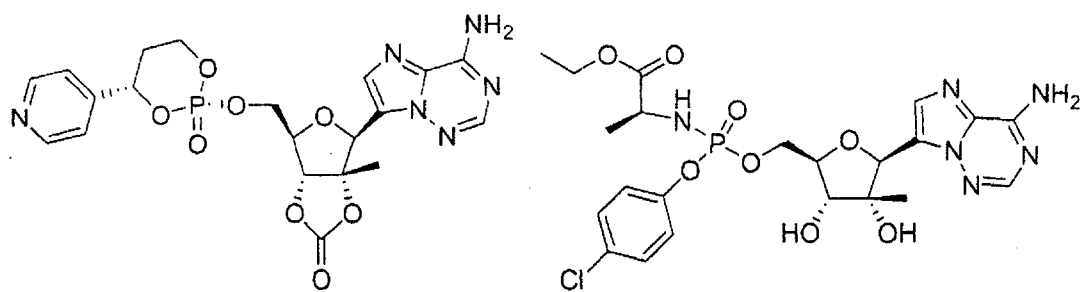
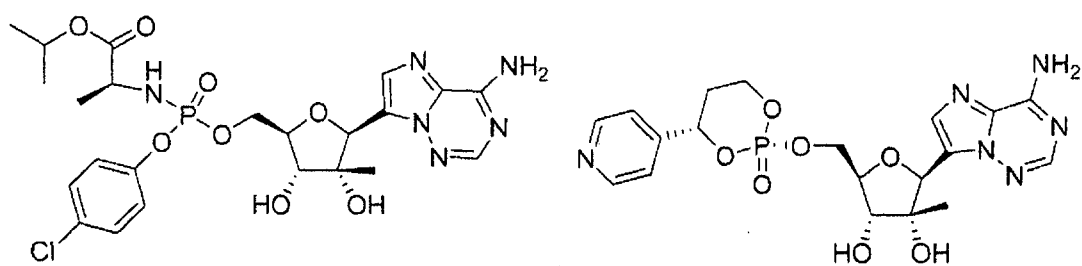
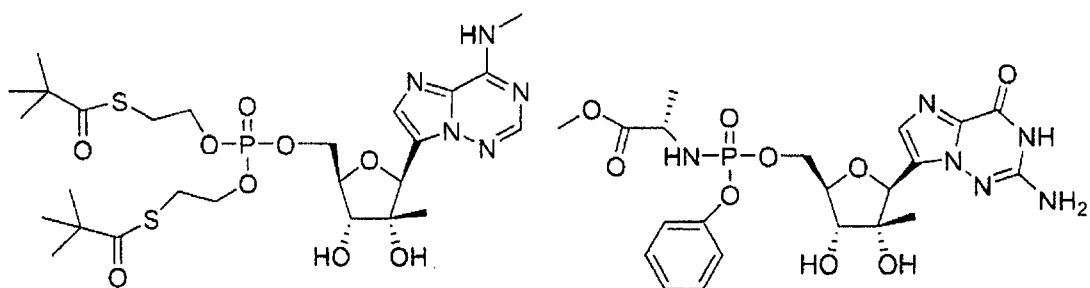
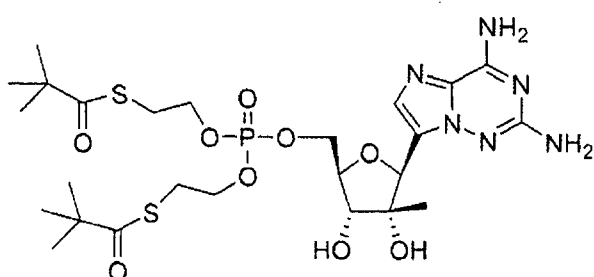
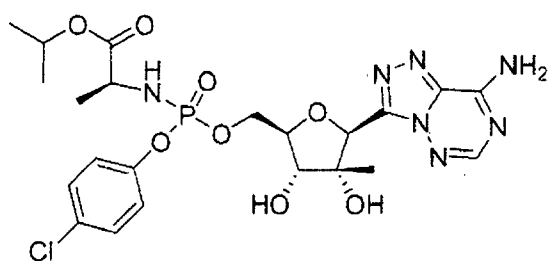
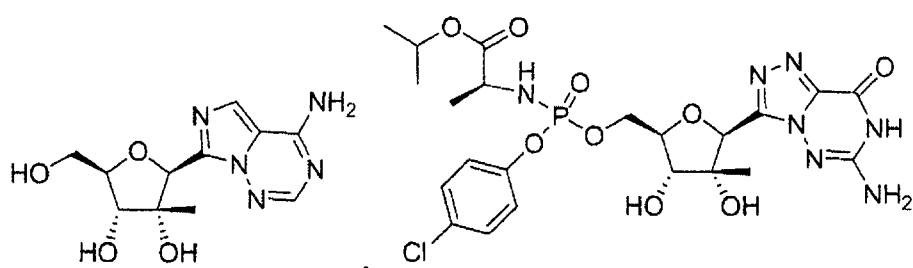
20 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en donde R² y R⁴ son OH.

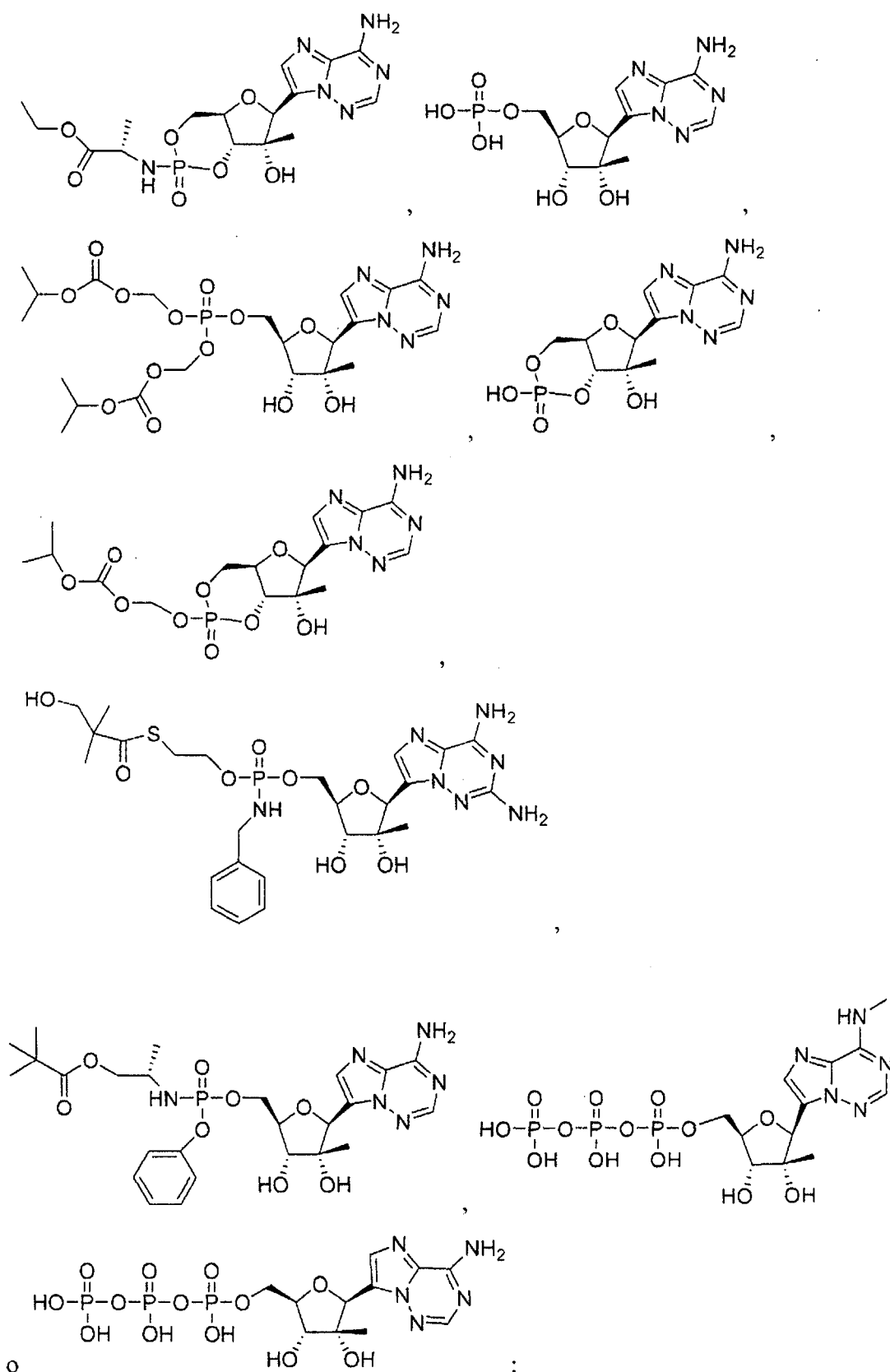
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en donde W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en donde R⁷ es H.

25 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 que
 5 está en una forma de racemato, enantiómero, diastereoisómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo o forma amorfa

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18 que comprende al menos
5 un agente terapéutico adicional.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores NS5a, inhibidores de la polimerasa NS5b, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina,
10 hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC. y otros fármacos para tratar el VHC.
21. Un método para inhibir la VHC polimerasa que comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 15 22. Un método para tratar una infección viral causada por un virus de la familia *Flaviviridae* que comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
23. El método de la reivindicación 22 en donde la infección viral es causada por
20 un virus seleccionado del grupo que consiste del virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis Japonesa, virus de la encefalitis por garrapatas, virus Kunjin, virus de la encefalitis del Valle de Murray, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de la diarrea viral bovina, virus Zika y virus de la Hepatitis C.
- 25 24. El método de la reivindicación 23 en donde la infección viral es causada por el virus de la Hepatitis C.
25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-24 que comprende además la administración de al menos un agente terapéutico adicional.
26. El método de la reivindicación 25 en donde dicho al menos un agente
30 terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la polimerasa NS5b, inhibidores NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina,

hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC.

27. Un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 usado en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral causada por un virus seleccionado del grupo que consiste del virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis Japonesa, virus de la encefalitis por garrapatas, virus Kunjin, virus de la encefalitis del Valle de Murray, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de la diarrea viral bovina, virus Zika y virus de la Hepatitis C.
28. Un compuesto o método como se describe aquí.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131479-00000-0000

Fecha: 2010-10-22 16:49:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 197

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 153 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GILEAD SCIENCES, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 131479
	Solicitud internacional	PCT/US2009/041432
	Fecha inicio fase nacional	23/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

15775

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

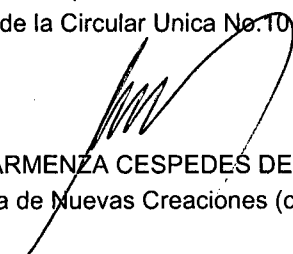
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 131479



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

03 DIC. 2013



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GILEAD SCIENCES, INC.

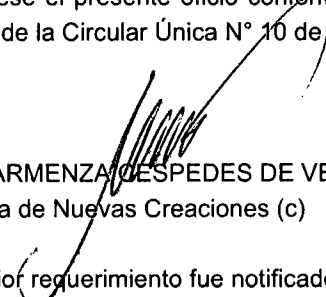
REFERENCIA	Radicación No.	10 131479
	Solicitud internacional	PCT/US2009/041432
	Fecha inicio fase nacional	23/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

15776

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA DESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

03 DIC. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 DIC. 2010.
adpa11