



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLIC

PATENTE DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121513-00000-0000

Fecha: 2010-09-30 17:25:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. PRESENTACION 913

10-121513

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: "ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS I-
SUSTITUIDOS 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.

06 SET 2010

(FORMA P 10)

23-11-2010

Nº 2

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121513- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 17:25:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 213

FORMULARIO UNICO DE S. 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 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; SAUNDERS, Olivier, L.; ZHANG, Lijun y PARRISH Jay.

Dirección: 601 Baltic Circle #605, Redwood City, CA 94065; 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040; 1750 Elizabeth Street, San Carlo, CA 94070; 615 Port Drive #202, San Mateo CA 94404; 12525 Minorca CT., Los Altos Hills, CA 94022 y 760 Bair Island Rd., #100 Redwood City, California 94063.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/041447

Fecha: 22/04/09

Publicación Internacional No. WO 2009/132135 A1

Fecha: 29/10/09

⑥

Título (54) "ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS 1'-SUSTITUIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
US

23/04/08
19/12/08

61/047,263
61/139,449

⑨

Comprobante de Pago No. 10-67,603

Fecha: Agosto 17 de 2010

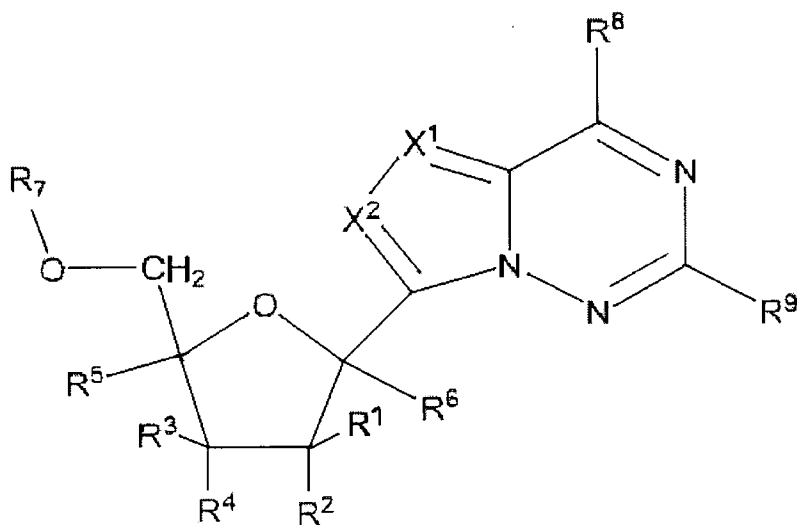
10

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, Notificación de Adición del inventor y Solicitud de Corrección del nombre del Inventor PARRISH, JAY y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



Formula I

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

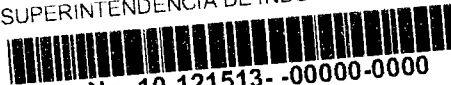
C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT. 900071400

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 67,603
FECHA : AGOSTO 17 DE 2010



No. 10-121513-00000-0000

Fecha: 2010-09-30 17:25:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 213

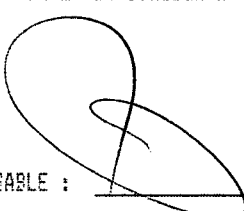
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LOREDA 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.
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Firma (ilegible)
010647

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52
BOGOTÁ D.C.

Secretario de Estado
Por (firma ilegible)
BOGOTÁ D.C.
07/03/2010
VICEDIRECTORA OFICIAL
ES. 217/89 MIN. JUSTICIA
VICENOTA BENITO RUILO
NOTARIA HELESCOBAR DE TAMAYO
BOGOTÁ D.C.

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

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: 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.

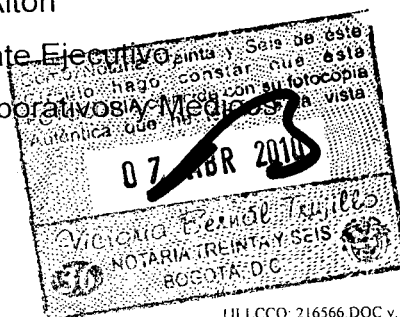
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

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	
Auténtica que no se vea	
07 ABR 2009	
VICTORIA BELLO MONTAÑO	
NOTARIA TREINTA Y SEIS	
BOGOTÁ D.C.	

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

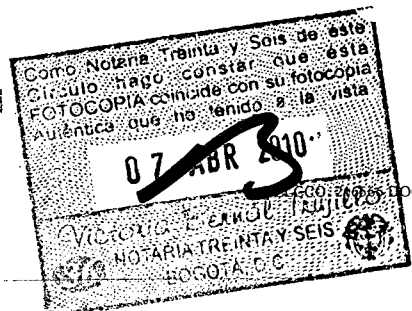
5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Anita Escobar

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
2010 MAR 23 A las 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)

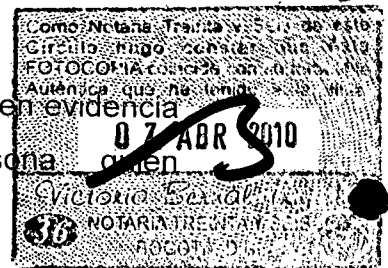
[illegible]

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

- (1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí (.) (.)
(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)

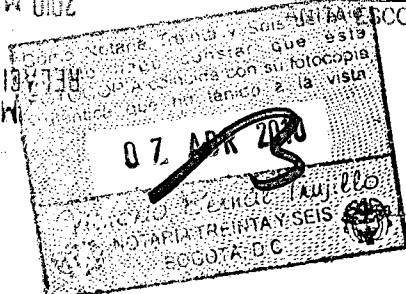
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010649

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

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ESCOCAR DE TAMAYO



CCO: 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

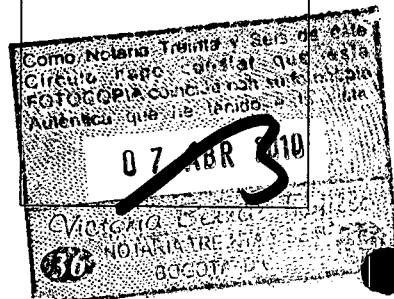
Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

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)

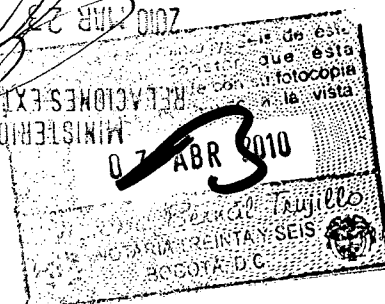
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010650

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



LLCCO: 216566 DOC v.1) 10

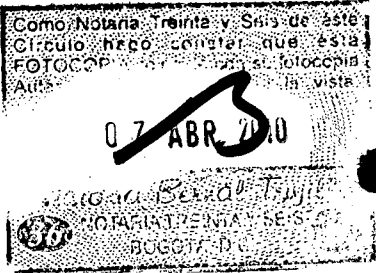
CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

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.**

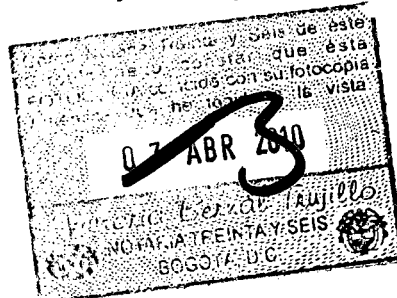
John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

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.



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

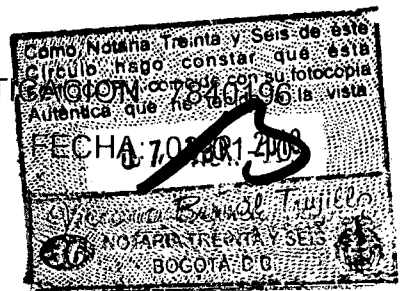
(firma: ilegible)

Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

100228125

AUTENT



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

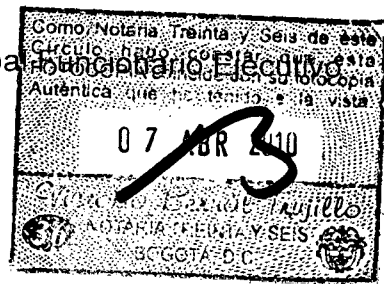
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

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

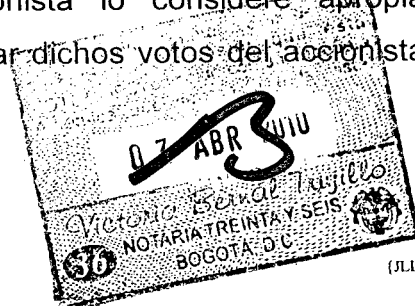


cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(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



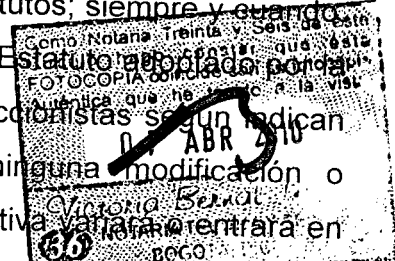
(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 17

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 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.

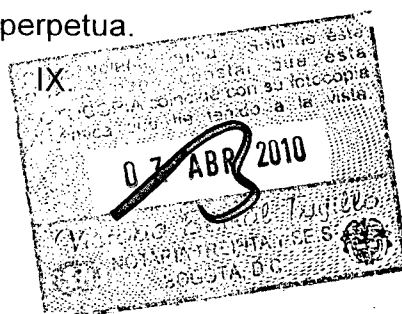
(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

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.



[JLLCCO: 216566.DOC v.1] 19

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



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.

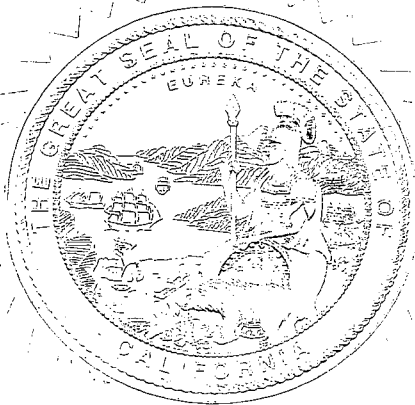
APOSTILLE

(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
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:

CERTIFIED

10. Signature



BY

Jenna Bowen
Secretary of State
MAR 7 2010
VICARIO GENERAL TAMILO
NOTARIA TRICINTAY SEIS

ANGELA MACEDO
SEPTIEMBRE 1983
CIRCULO - CIRCULO VIOLIN
YOUNG OCEAN QUE
SIDO ESTO PORQUE
Como Notario Treinta y Seis de este
Circulo hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su fotocopia
Auténtica que he visto a la vista
07 ABR 2011
RICARDO Bernal Trujillo
NOTARIA TREINTA Y SEIS
BOGOTÁ D.C.

81

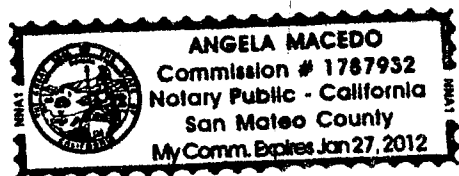
CALIFORNIA JURAT

State of California

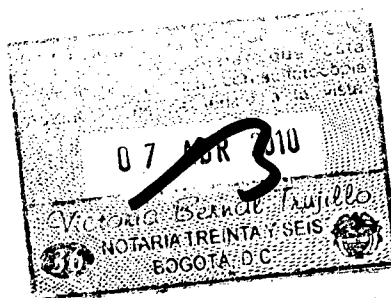
}ss.

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

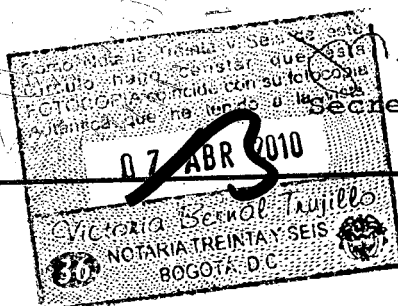
6. the first day of March, A.D. 2010

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 811

100228125

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



**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.

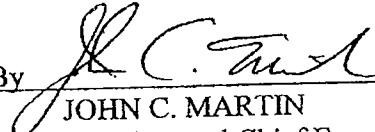
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

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.

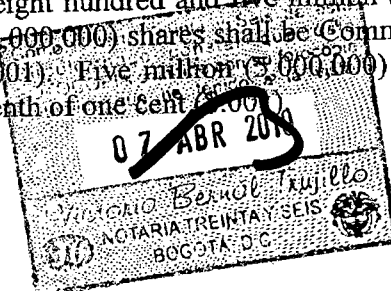
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

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.

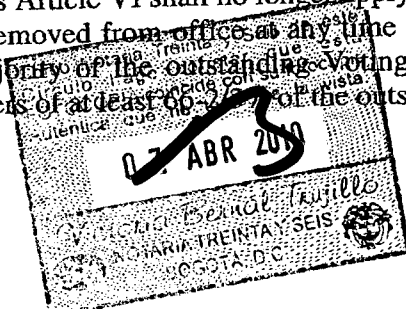
(a) **Management Of Corporation.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from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

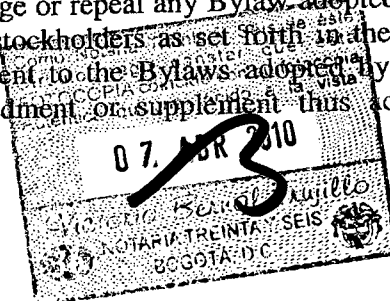
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(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.

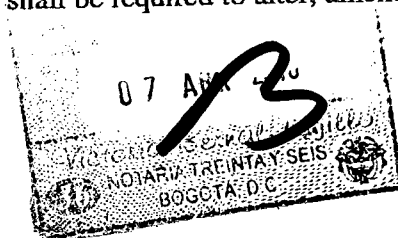
VIII.

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.

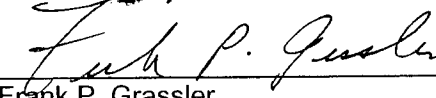
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

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.
NOTARIA TREINTA Y SEIS DE FEBRERO
BOGOTÁ, D.C. 2010.


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.

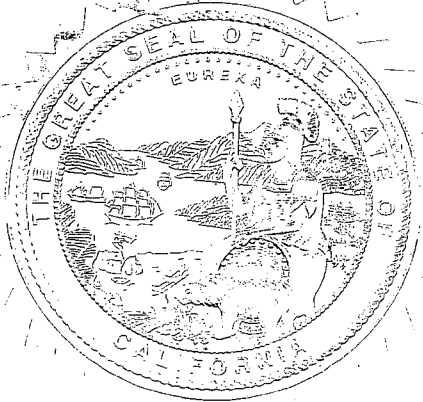
APOSTILLE

(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*
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:*

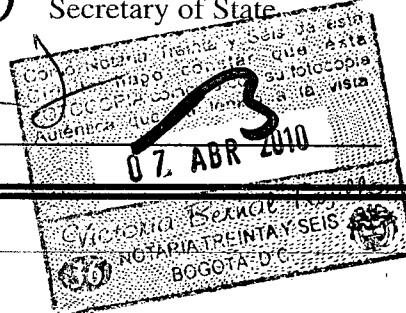
CERTIFIED

10. Signature



Jana Bowen
Secretary of State

BY *CA*



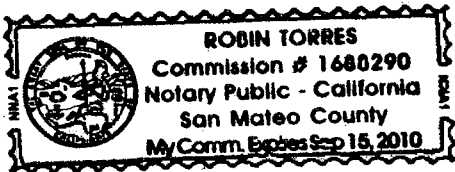
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

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

personally appeared Frank P. Grassler



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

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

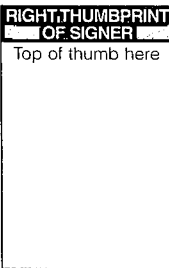
Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above:

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name:

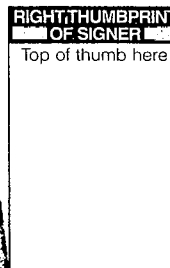
- Individual
- Corporate Officer — Title(s):
- Partner — Limited General
- Attorney in Fact
- Trustee
- Guardian or Conservator
- Other:



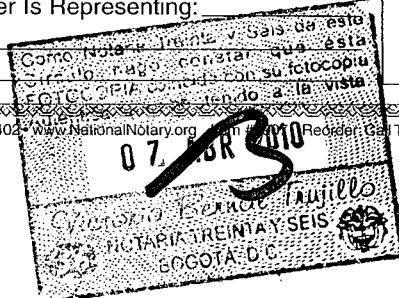
Signer Is Representing:

Signer's Name:

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



Signer Is Representing:





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	<u>Frank P. Grassler</u>

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

By: Brett A. Pletcher

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

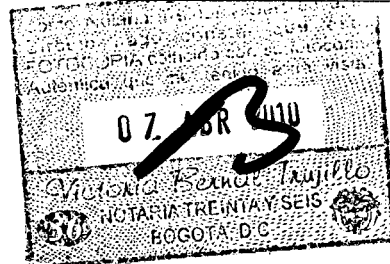
I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

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

By: Gregg H. Alton

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.

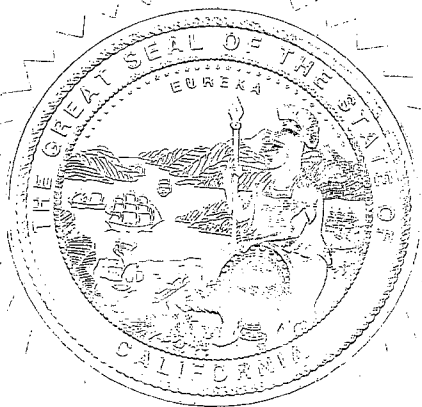
APOSTILLE

(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*
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:*

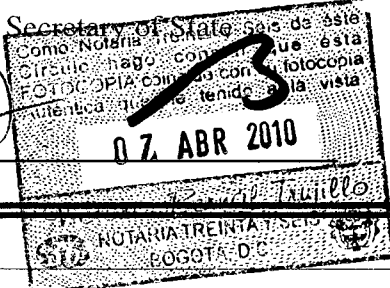
CERTIFIED

10. Signature



Jana Bowen

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)

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

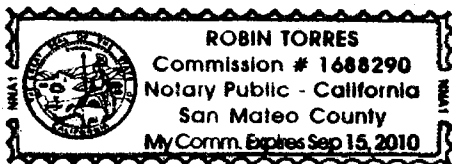
proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(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

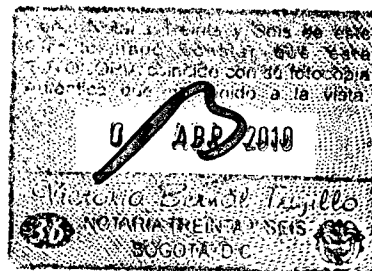
Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

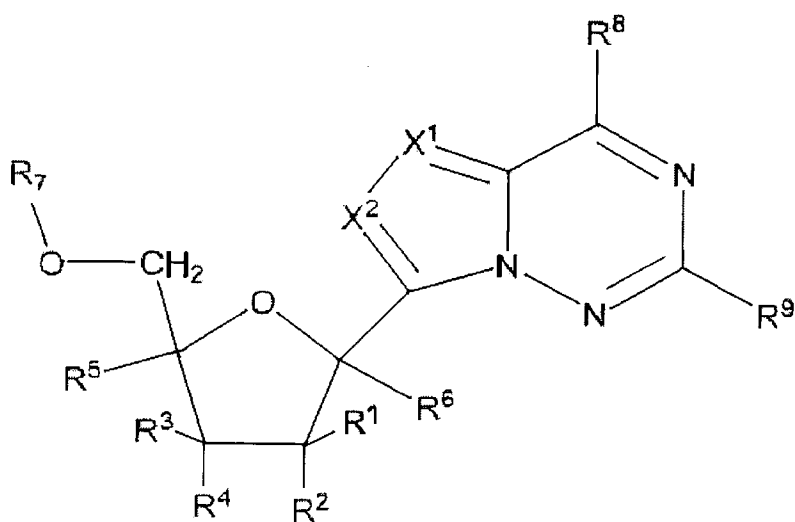
Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and
Gregg H. Alton

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here



07 ABR 2010
Victoria Bernol Trujillo
36 NOTARIA TREINTA Y SEIS
BOGOTÁ D.C.



Formula I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

GRUPO DE INSTRUCCIÓN E INVESTIGACIÓN DE PROTECCIÓN AL CONSUMIDOR

FORMATO CONSULTA

FUNCIONARIO

Claudio Polo Quintero Camacho.

Nº RADICACIÓN

07107643.

FECHA CONSULTA

13/06/08.

ÚLTIMA ACTUACIÓN REGISTRADA EN EL SISTEMA

Complemento Info.

¿ESTÁ EL DOCUMENTO EN EL EXPEDIENTE?

SI

☒

NO

☐

NÚMERO DE FOLIO

21.

NÚMERO TOTAL DE FOLIOS

72.

FIRMA

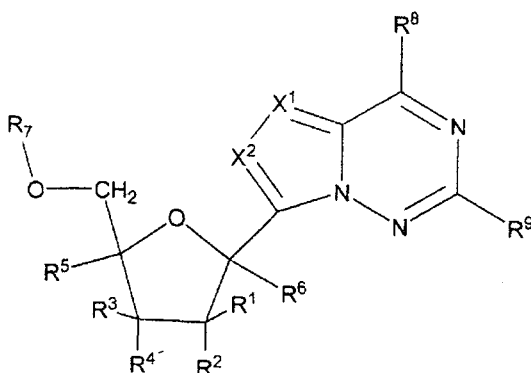
PQ.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-09-10 (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): BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; SAUNDERS, Olivier, L.; ZHANG, Lijun y PARRISH Jay. (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/US2009/041447		(87) Publicación internacional Fecha: 29-10-09 N° publicación: WO 2009/132135 A1	
(54) Título: ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS 1'-SUSTITUIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de formula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

cada R¹, R², R³, R⁴, o R⁵ es independientemente H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(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);

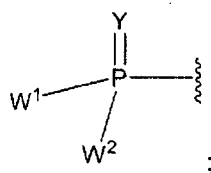
o dos de R¹, R², R³, R⁴, o R⁵ (cualquiera) en átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son -O(CO)O- o al ser tomados juntos con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -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, halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(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 R⁶ y cualquiera de R¹ o R² al ser tomados juntos son -O(CO)O-;

cada n es independientemente 0, 1, ó 2;

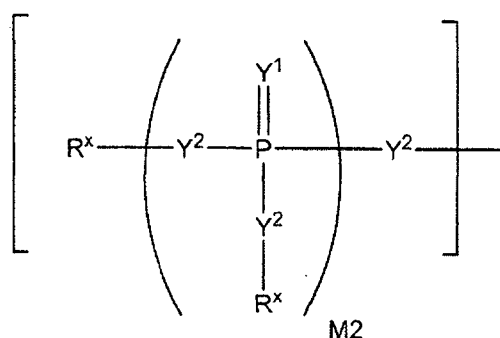
cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), aril-alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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 $N-NR_2$;

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 Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

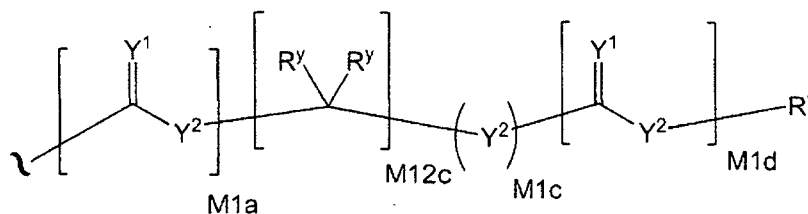
en donde:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, 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:

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, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, o W^3 ; o 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, ariloC₆-C₂₀, ariloC₆-C₂₀ sustituido, heterocicliloC₂-C₂₀, heterocicliloC₂-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;

cada R⁸ es 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, -C(=O)-alquilo(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈), 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), 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 juntos con un nitrógeno al que ambos estén 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, R⁶, 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 uno de dichos alquilo(C₁-C₈) es reemplazado opcionalmente 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: 30-09-2010

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

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

(72) Inventor(es): BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; SAUNDERS, Olivier, L.; ZHANG, Lijun y PARRISH, Jay.

(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 límite inicio fase nacional: 23-11-2010

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 29-10-09

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

N° publicación: **WO 2009/132135 A1**

No. de solicitud: **PCT/US2009/041447**

(54) **Título: "ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS 1'-SUSTITUIDOS 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: 30-09-2010

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

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

(72) Inventor(es): BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; SAUNDERS, Olivier, L.; ZHANG, Lijun y PARRISH, Jay.

(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

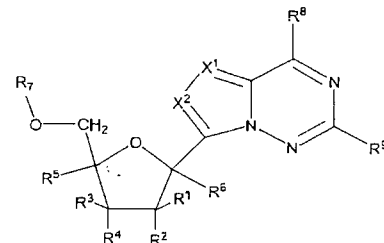
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-09
No. de solicitud: **PCT/US2009/041447**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 29-10-09

No. Publicación: **WO 2009/132135 A1**



Formula I

(54) Título: **"ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS 1'-SUSTITUIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"**

(57) Resumen:

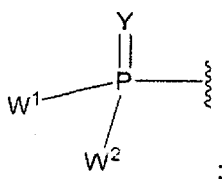
Reivindicación número 1:

SO₂NR¹¹R¹², halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbociclialquilo(C₄-C₈), alquilo(C₁-C₈)sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) sustituido, o aril-alquilo(C₁-C₈) o R⁶ y cualquiera de R¹ o R² al ser tomados juntos son - O(CO)O-;

... cada n es independientemente 0, 1, ó 2:

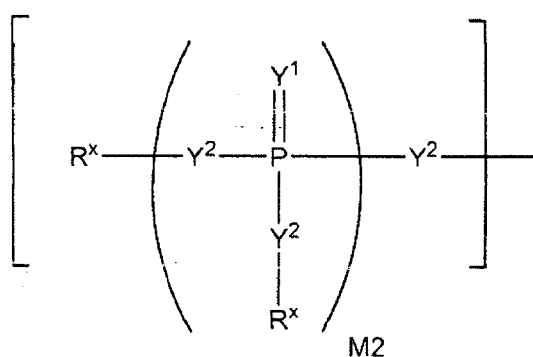
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;

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

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 Fórmula 1a; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula 1a:



Formula Ia

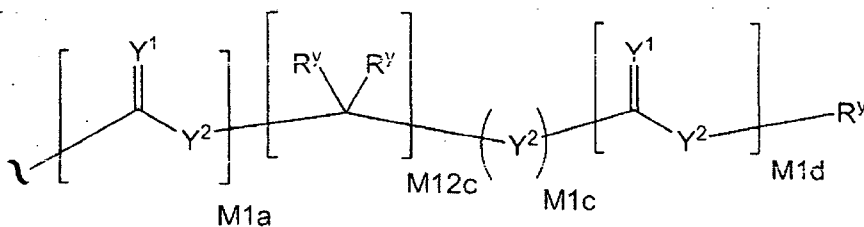
en donde:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, 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:



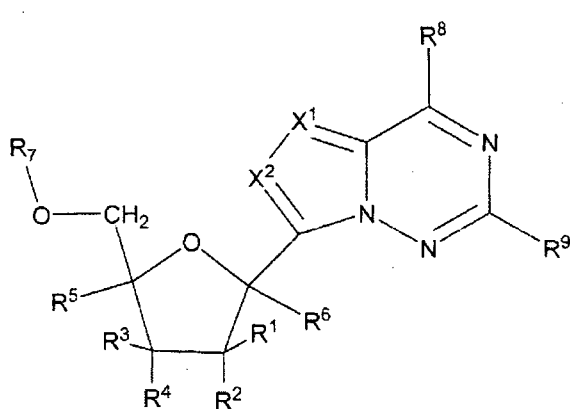
en donde:

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(R¹)R²~~

Un compuesto de formula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 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(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 dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 (cualquiera) en átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$ o al ser tomados juntos con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-$

$OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, o W^3 ; o 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(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, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

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;

cada R^8 es 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), aril-alquilo(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), 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 aril-alquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que ambos estén 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(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o aril-alquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxil, 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 uno de dichos alquilo(C_1-C_8) es reemplazado opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 756 . PF	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/041447	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 43.6bis(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

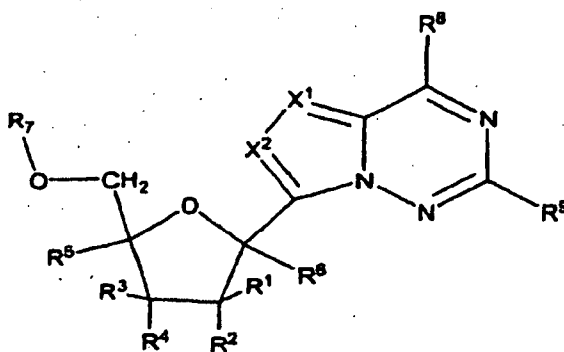
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/041447

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

Provided are pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinyl, and [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinyl nucleosides, nucleoside phosphates and prodrugs thereof, wherein the 1' position of the nucleoside sugar is substituted. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment of *Flaviviridae* virus infections, particularly hepatitis C infections.



each X¹ or X² is independently C-R¹⁰ or N;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/041447

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	1-30
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	1-30
A	WO 00/56734 A (AVENTIS CROPSOURCE GMBH [DE]) 28 September 2000 (2000-09-28)	1-30
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	1-30
	----- -/--	



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

07/08/2009

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/US2009/041447

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 -----	1-30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/041447

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/US2009/041447

(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): BUTLER, Thomas [US/US]; 601 Baltic Circle #605, Redwood City, CA 94065 (US). 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). SAUNDERS, Oliver, L. [US/US]; 615 Port Drive #202, San Mateo, CA 94404 (US). ZHANG, Lijun

[CN/US]; 12525 Minorca Ct., Los Altos Hills, CA 94022 (US).

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

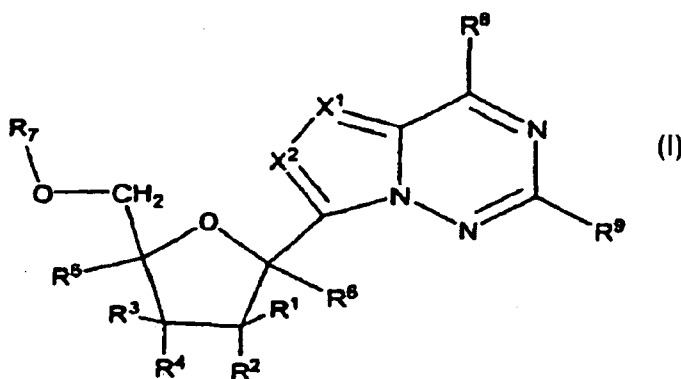
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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: 1'-SUBSTITUTED CARBA-NUCLEOSIDE ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT



(57) Abstract: Provided are pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinyl, and [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinyl nucleosides, nucleoside phosphates and prodrugs thereof, wherein the 1' position of the nucleoside sugar is substituted. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment of *Flaviviridae* virus infections, particularly hepatitis C infections. Formula (I), each X¹ or X² is independently C-R¹⁰ or N.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

WARD, John
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 08 December 2009 (08.12.2009)	
Applicant's or agent's file reference 756.PF	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2009/041447	International filing date (day/month/year) 22 April 2009 (22.04.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☒ the person	☐ the name	☐ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address PARISH, Jay 760 Bair Island Rd., #100 Redwood City, California 94063 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Devillard Marie-José e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
Facsimile No. +41 22 338 89 95	

Application No.: PCT/US2009/041447

Docket No.: 756.PF

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF
THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
AS INTERNATIONAL EXAMINING AUTHORITY
(IPEA/IB)

International Application No. : PCT/US2009/041447
International Filing Date : 22 April 2009
Earliest Priority Date : 23 April 2008
Applicant : Gilead Sciences, Inc., et al.
Title : 1' SUBSTITUTED CARBA-NUCLEOSIDE
ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT

The International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

Dear Sirs:

Applicant requests corrections in the inventorship of the above named International Application under Rule 92bis.

The inventors for this application should be as follows:

BUTLER, Thomas
601 Baltic Circle #605
Redwood City, California 94065
United States of America
Citizenship: US State of Residence: US

CHD, Aesop
1656 Notre Dame Drive
Mountain View, California 94040
United States of America
Citizenship: US State of Residence: US

1

18/11 2009 MER 22:42 [N° TX/RX 6296] 002

Application No.: PCT/US2009/041447

Docket No.: 756.PF

KIM, Choung U.

1750 Elizabeth Street

San Carlos, California 94070

United States of America

Citizenship: US State of Residence: US

PARISH, Jay

760 Bair Island Rd., #100

Redwood City, California 94063

United States of America

Citizenship: US State of Residence: US

SAUNDERS, Oliver L.

615 Port Drive #202

San Mateo, California 94404

United States of America

Citizenship: US State of Residence: US

ZHANG, Lijun

12525 Minorca Ct.

Los Altos Hills, California 94022

United States of America

Citizenship: CN State of Residence: US

All inventors should be designated as both applicant and inventor for the United States of America only.

Application No.: PCT/US2009/041447

Docket No.: 756.PF

Applicants determined that Jay PARRISH who was not originally designated as an inventor, was an actual inventor. This error was made without deceptive intent.

Applicant respectfully requests the correction of inventorship in International Application PCT/US2009/041447.

Dated: November 18, 2009

Respectfully submitted,

By [Signature]
Barry F. McGurl, Reg. 43,340

GILEAD SCIENCES, INC.
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404
(650) 522-1623
(650) 522-5575 (Fax)
Attorney For Applicant

GILEAD SCIENCES, INC.
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404
Telephone: (650) 574-3000
Facsimile: (650) 522-5575

FACSIMILE TRANSMITTAL SHEET

Including this transmittal sheet, document consists of 4 pages.

Date: November 18, 2009

To: INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

Facsimile Number: 011 +41 22 910 06 10

From: Gilead Sciences, Inc.

Sender: Barry F McGurl

Phone: (650) 522-1623

Phone: (650) 522-1623

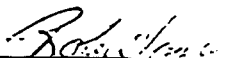
Comment:

Applicant: Gilead Sciences, Inc.

KINDLY ACKNOWLEDGE RECEIPT OF THIS FACSIMILE. THANK YOU.

CERTIFICATION OF FACSIMILE TRANSMISSION

The undersigned hereby certifies that the following document(s) are being facsimile transmitted to the International Bureau of WIPO; 34, chemin des Colombettes, Geneva, Switzerland on this 5th day of November, 2009:



Robin Torres

STATEMENT OF CONFIDENTIALITY

The documents included with this facsimile transmittal sheet contain information from Gilead Sciences, Inc. which is confidential and/or privileged. The information is intended to be for the use of the addressee named on this transmittal sheet. If you are not the addressee, note that any disclosure, photocopying, distribution or use of the contents of this facsimile information is prohibited. If you have received this facsimile in error, please notify us by telephone (collect) immediately so that we can arrange for the retrieval of the original documents at no cost to you.

IF THERE IS A PROBLEM WITH THIS TRANSMISSION, OR IF YOU DID NOT RECEIVE ALL PAGES, PLEASE CALL (650) 522-5535, AS SOON AS POSSIBLE.
This is being transmitted from (650) 522-5575 FOR GILEAD SCIENCES, INC. USE ONLY
Client Matter No.: 756 PF

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

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/US2009/041447

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/US2009/041447

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/US2009/041447

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>1-29</u>
	No: Claims	<u>30</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>---</u>
	No: Claims	<u>1-30</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-30</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

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 [] 25 July 2002 (2002-07-25)
- D3: WO 00/56734 A (AVENTIS CROPS SCIENCE 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 23-28 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 1-29 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 1-29 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 the substituent R6 of Formula (I) is not -H). The subject-matter of claims 1-29 is thus also considered new with regard to said document.

- b. Claim 30 is not considered new as hundreds of compounds as "...described herein" (see for ex. on page 89 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. The Table on p. 156-157 is not considered relevant by this Authority as, first of all, it is not clear to exactly which compounds, examples No 2,3,4,5,6,12,13 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 "C represents IC₅₀ from **10** to **100** 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. 156 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/US2009/041447

Certain published documents

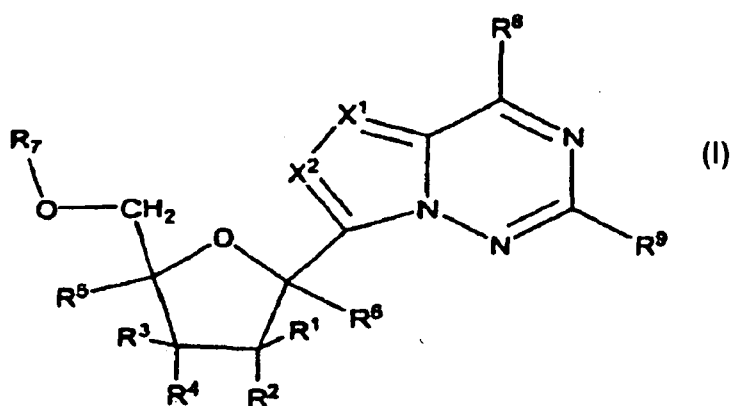
Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
D4	20.11.2008	08.05.2008	10.05.2007 25.05.2007
D5	24.07.2008	11.01.2008	12.01.2007

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.

ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS 1'-SUSTITUIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



Se proveen nucleósidos pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinilo, nucleósidos fosfato y profármacos de los mismos, en donde la posición 1' del azúcar nucleósido está sustituida. Los compuestos, composiciones, y métodos que se proveen son útiles para el tratamiento de infecciones por el virus *Flaviviridae*, particularmente infecciones de hepatitis C. Fórmula (I), cada X^1 o X^2 es independientemente C-R¹⁰ o N.

ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS 1'-SUSTITUIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona en general con compuestos con actividad antiviral, más particularmente nucleósidos activos contra las infecciones por *Flaviviridae* y más particularmente con inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN del virus de la hepatitis C.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los virus que comprende la familia *Flaviviridae* comprenden por lo menos tres géneros distinguibles incluyendo *pestivirus*, *flavivirus*, y *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol, 1993, 70, 37-43). Aunque los *pestivirus* causan muchas enfermedades en animales que son económicamente importantes tales como el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), el virus de la peste porcina clásica (VPPC, cólera porcino) y enfermedad de la frontera (EF) en ovejas, su importancia en enfermedades en humanos no está tan bien caracterizada (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98).

Los *Flavivirus* son responsables de enfermedades importantes en humanos tales como fiebre del dengue y fiebre amarilla mientras que los *hepacivirus* causan infecciones del virus de la hepatitis C en humanos. Otras infecciones virales importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo Occidental (WNV, por las siglas en inglés de West Nile Virus), el virus de la encefalitis Japonesa (JEV, por las siglas en inglés de Japanese Encephalitis Virus), el virus de la encefalitis por garrapatas, el virus Junjin, la encefalitis del Valle de Murray, la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Zika. Combinadas, las infecciones de los virus de la familia *Flaviviridae* causan mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas alrededor del mundo. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos para las infecciones de los virus *Flaviviridae*.

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de la enfermedad de hígado crónica alrededor del mundo (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000) de tal manera que gran parte de la investigación antiviral actual se dirige al desarrollo de

métodos de tratamiento mejorados para infecciones crónicas por VHC en humanos (Di Besceglie, A.M. y 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). Diversos tratamientos del VHC son revisados por Bymock et al. en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp, correspondiente a la abreviatura en inglés de RNA-dependent RNA polymerase) es uno de los blancos más estudiados para el desarrollo de novedosos agentes terapéuticos para VHC. La NS5B polimerasa es un blanco para inhibidores en ensayos clínicos tempranos en humanos (Sommadosi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas han sido extensamente caracterizadas a nivel bioquímico y estructural, con ensayos de tamizaje para identificar inhibidores selectivos (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1-10; De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89). Los blancos bioquímicos tales como NS5B son importantes para desarrollar terapias para VHC dado que el VHC no se replica en el laboratorio y hay dificultades en el desarrollo de ensayos basados en células y sistemas animales preclínicos.

En la actualidad, hay principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo de nucleósido, e interferon-alfa (α) (IFN), los que son usados para el tratamiento de infecciones crónicas por VHC en humanos. La ribavirina sola no es efectiva para reducir los niveles de ARN viral, tiene una toxicidad significativa, y se sabe que induce la anemia. Se ha reportado que la combinación de IFN y ribavirina es efectiva en el manejo de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al. *Drugs* **2002**, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes sometidos a este tratamiento mostró un beneficio persistente. Otras solicitudes de patente que revelan el uso de análogos de nucleósido para tratar el virus de la hepatitis C incluyen WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 y WO2008/141079 pero aún no se dispone de tratamientos adicionales para las infecciones por VHC para los pacientes. Por lo tanto, se requieren de manera urgente fármacos que tengan propiedades antivirales y farmacocinética mejoradas con actividad mejorada contra el desarrollo de resistencia del VHC, biodisponibilidad oral mejorada, mayor eficacia, menores efectos secundarios indeseables y vida media efectiva extendida *in vivo* (De Francesco, R. et al. (2003) *Antiviral Research* 58:1-16).

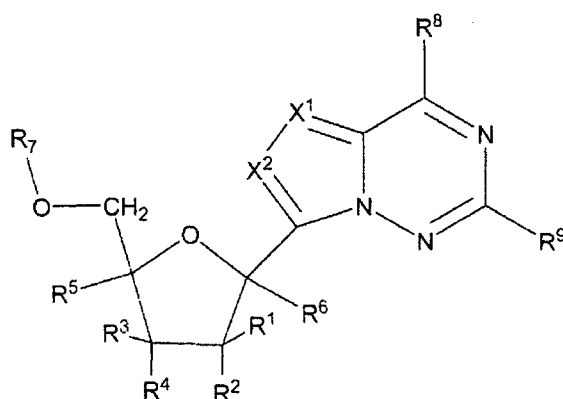
Ciertos ribósidos de las nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina han

sido revelados en *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterociclos* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; *Organic Letters* (2001), 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936; y *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5. Sin embargo, no se ha revelado que estos compuestos sean útiles para el tratamiento del VHC. Babu, Y. S., WO2008/089105 y WO2008/141079, revelan ribósidos de nucleobases de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina con actividad antiviral, anti-VHC, y anti-RdRp.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos que inhiben los virus de la familia *Flaviviridae*. La invención también comprende compuestos que inhiben polimerasas de ácidos nucleicos virales, particularmente ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC (RdRp), en lugar de polimerasas de ácido nucleico celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar las infecciones por *Flaviviridae* en humanos y otros animales.

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



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 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(C_1-C_8)sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8)sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8)sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8);

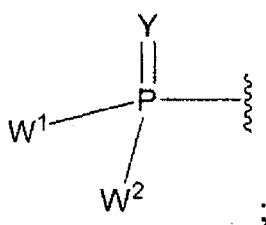
o dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 (cualquiera) en átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$ o al ser tomados juntos con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8)sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquinilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8)sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8) o R^6 y cualquiera de R^1 o R^2 al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$;

cada n es independientemente 0, 1, ó 2;

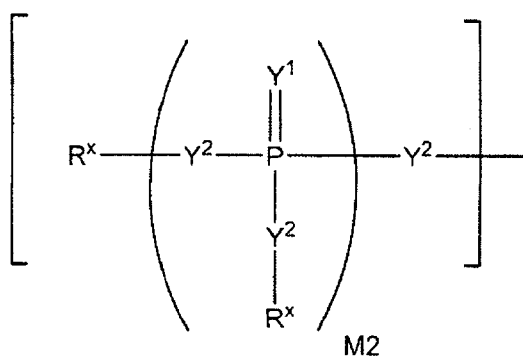
cada R^a es independientemente H , alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), aril-alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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 $N-NR_2$;

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 Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Formula Ia

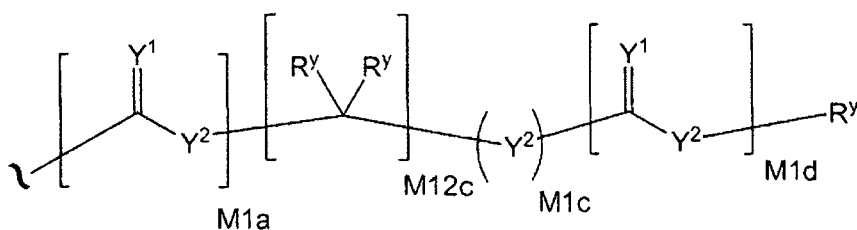
en donde:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, 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:

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, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, o W^3 ; o 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, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) sustituido, ariloC₆-C₂₀, ariloC₆-C₂₀ sustituido, heterocicliloC₂-C₂₀, heterocicliloC₂-C₂₀sustituido, 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;

cada R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -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), 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=NNHR¹¹, -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)_n-alquilo(C₁-C₈), o aril-alquilo(C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al que ambos estén 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), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 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 reemplazado 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 todos los racematos,

enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y formas amorfas de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención provee novedosos compuestos de Fórmula I con actividad contra virus *Flaviviridae* infecciosos. Sin desear restringir la teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN viral y por ende inhibir la replicación del virus. Estos 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

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

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

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de NS3 proteasa, inhibidores de NS5a, inhibidores de 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 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 un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable 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 un solvato, ester y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

En otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar y/o prevenir una enfermedad causada por una infección viral en donde la infección viral es 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 Junjin, 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; administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

Otro aspecto de la invención provee un método para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección por VHC en un animal infectado que comprende administrar a, i.e. tratar, dicho animal con una combinación, composición o formulación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, y un segundo compuesto que tiene propiedades anti-VHC.

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

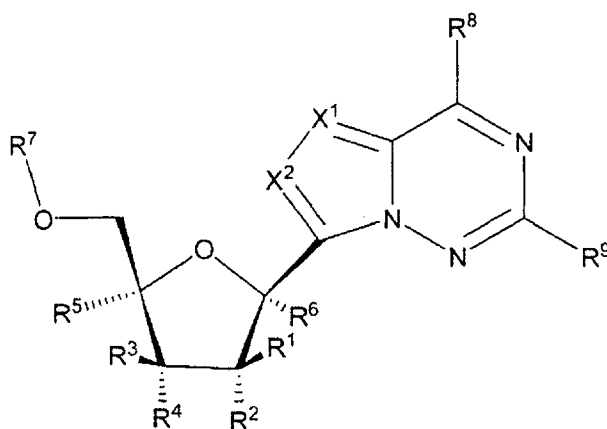
En otro aspecto, la invención también provee procesos y novedosos intermediarios aquí revelados que son útiles para preparar los compuestos de Fórmula I de la invención.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES EJEMPLARES

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitarla invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

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



Formula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 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(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) alquino, alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8);

o dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 (cualquiera) sobre átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$ o al ser tomados junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un doble enlace;

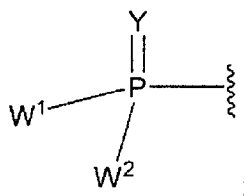
R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8),

alquinilo(C₂-C₈)sustituido, o aril-alquilo (C₁-C₈) o R⁶ y cualquiera de R¹ o R² al ser tomados juntos son -O(CO)O-;

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

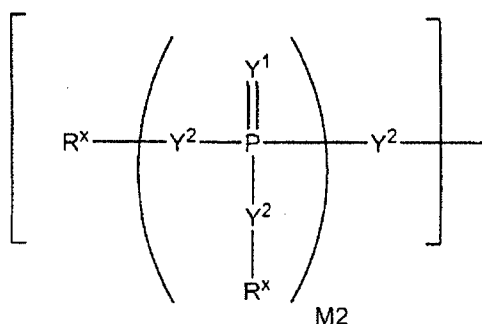
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈),alquenilo(C₂-C₈),alquinilo(C₂-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈),carbociclilalquilo(C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;

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 cualquiera de 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

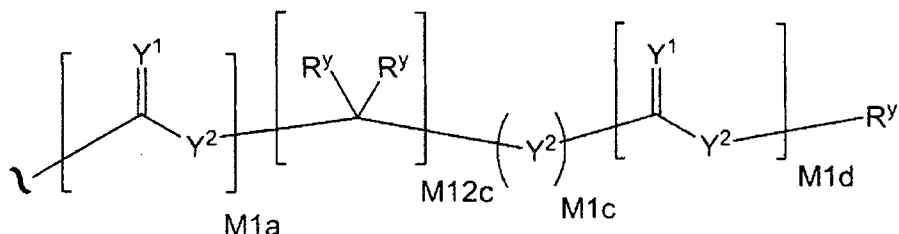
en donde:

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 o 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-C₂₀sustituido, 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;

X² es C-R¹⁰ y cada X¹ es independientemente C-R¹⁰ o 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), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

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), carbocíclico alquilo(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 aril-alquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos estén 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(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) o aril-alquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, 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 uno de dichos alquilo (C_1-C_8) puede ser opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^a$.

En una realización de la invención de Fórmula II, R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En un aspecto preferido de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^1 es H.

En una realización de la 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(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), o alquino(C_2-C_8) sustituido. 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 H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o F y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es F y R^1 es H, 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 la Fórmula II, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(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 H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o (C_2-C_8) alquino. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es H, 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 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^1 , R^3 y R^5 es H y R^2 es OH.

En una realización de la Fórmula II, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(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 H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 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 H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otra realización preferida R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F y R^1 es H, 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 H, 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, R^4 y R^2 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, 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. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F, y cada R^1 y R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente OR^a y cada R^1 y R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, y cada R^1 y R^3 es H.

En una realización de la Fórmula II, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta

realización, R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8) y R^5 es H , N_3 , CN , alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), o alquino(C_2-C_8) sustituido; R^5 es H , N_3 , CN , metilo, etenilo o etinilo; R^4 es OR^a y R^3 es H . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, 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^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, 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^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^3 y R^5 son H , R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a , y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, cada R^1 , R^3 y R^5 es H , y R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^3 y R^5 son H , R^2 y R^4 son OH , y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo

sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^1 , R^3 y R^5 son cada uno H y R^2 y R^4 son OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^3 y R^5 son H, R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^1 , R^3 y R^5 son cada uno H y R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^1 y R^3 son cada uno H, R^2 y R^4 son independientemente OR^a y R^5 es N_3 .

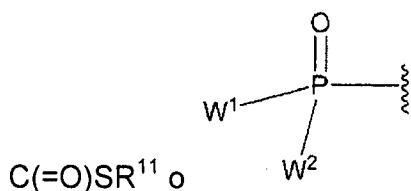
En una realización de la Fórmula II, R^2 y R^4 son cada uno OR^a y al menos uno de R^1 , R^3 , o R^5 no es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son cada uno OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8). En otra realización, R^2 y R^4 son cada uno OR^a y R^3 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son cada uno 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, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son cada uno OR^a y R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(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 OH y R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), o alquino(C_2-C_8) sustituido.

En otra realización de la Fórmula II, cada R^1 y 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, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido o aril-

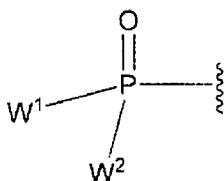
alquilo(C₁-C₈). En otro aspectode esta realización, cada R¹ y R² es H, uno de R³ o R⁴ es OH y el otro de R³ o R⁴ es alquilo(C₁-C₈),alquilo(C₁-C₈)sustituido,alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈)sustituido,alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈)sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈).

En otra realización de la Fórmula II, R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -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, halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈),alquilo(C₁-C₈) sustituido,alqueno(C₂-C₈),alqueno(C₂-C₈) sustituido,alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈)sustituido, o aril-alquilo(C₁-C₈). En otro aspectode esta realización, R⁵ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈),alqueno(C₂-C₈) o alquino(C₂-C₈). En otro aspectode esta realización, R⁵ es H, N₃, CN, alquilo(C₁-C₈),alqueno(C₂-C₈) o alquino(C₂-C₈). En otro aspectode esta realización, R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo. En otro aspectode esta realización, R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo y R² y R⁴ son cada uno OR^a. En otro aspectode esta realización, R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo; R² y R⁴son cada uno OR^a; y R³ y R⁵ son cada uno H. En otro aspectode esta realización, R⁵ es H, N₃, CN, metilo, etenilo o etinilo; R⁴ es OR^a y R³ es H. En otro aspectode esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo,metilosustituido,etenilo,etenilo sustituido,etinilo, o etinilo sustituido; R⁵ es H o N₃; R⁴ es OR^a; R³ es H; y R² es OR^a. En otro aspectode esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo,metilosustituido,etenilo,etenilosustituido,etinilo, o etinilosustituido; R³ y R⁵ son H y R² y R⁴ son, independientemente, OR^a. En otro aspectode esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo,metilosustituido,etenilo,etenilosustituido,etinilo, o etinilosustituido; R³ y R⁵ son H; y R² y R⁴ son, independientemente, OR^a. En otro aspectode esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo,metilosustituido,etenilo,etenilosustituido,etinilo, o etinilosustituido; R³ y R⁵ son H; y R² y R⁴ son cada uno OH. En otro aspectode esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo,metilo sustituido,etenilo,etenilosustituido,etinilo, o etinilosustituido; R³ y R⁵ son H; y R² y R⁴, tomados juntos, son -O(CO)O-. En otro aspectode esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo,metilosustituido,etenilo,etenilosustituido,etinilo, o etinilosustituido; R³ es H; R² y R⁴ son independientemente OR^a y R⁵ es N₃. En otro aspectode esta realización, R⁶ es N₃, halógeno, CN, metilo,hidroximetilo, etenilo o etinilo. En otro aspectode esta realización, R⁶ es N₃, halógeno, CN, metilo,hidroximetilo, etenilo o etinilo; R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo; y R² y R⁴ son cada uno OR^a. En otro aspectode esta realización, R⁶ es N₃, halógeno, CN, metilo,hidroximetilo, etenilo o etinilo; R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo, o etinilo; R² y R⁴ son cada uno OR^a; y R³ y R⁵ son cada uno H.

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



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



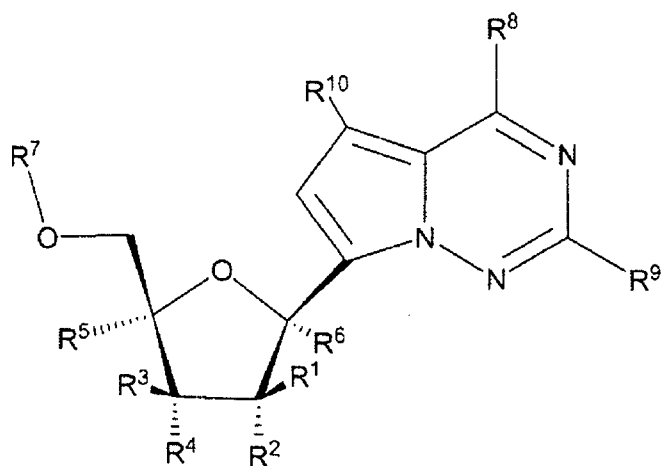
En una realización de la Fórmula II, X^1 es N o $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta realización, X^2 es C-H. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es C-H. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $C-R^{10}$ y X^2 es CH. En otro aspecto de esta realización, X^1 es C-H y X^2 es CH. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN, metilo, metilosustituido, etenilo, etenilosustituido, etinilo, o etinilosustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} ; X^2 es CH; y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo, metilosustituido, etenilo, etenilosustituido, etinilo, o etinilosustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} ; X^2 es CH; R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo; R^3 es H; R^2 y R^4 son cada uno OR^a ; y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo, metilosustituido, etenilo, etenilosustituido, etinilo, o etinilosustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $C-R^{10}$; X^2 es CH; R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo; cada R^3 y R^5 es H; R^2 y R^4 son cada uno OR^a ; y R^6 es metilo, hidroximetilo, N_3 , halógeno o CN. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN, metilo, metilosustituido, etenilo, etenilosustituido, etinilo, o etinilosustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N; X^2 es CH; y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo, metilosustituido, etenilo, etenilosustituido, etinilo, o etinilosustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N; X^2 es CH; R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo,

o etinilo; R^3 es H; R^2 y R^4 son cada uno OR^a ; y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo, metilosustituido, etenilo, etenilosustituido, etinilo, o etinilosustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N; X^2 es CH; R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo; cada R^3 y R^5 es H; R^2 y R^4 son cada uno OR^a ; y R^6 es metilo, hidroximetilo, N_3 , halógeno o CN.

En otra realización de la 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, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, 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), aril-alquilo(C_1-C_8)alquilo, 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 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^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. 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} y R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$. 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} y R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. 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 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. 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 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo.

En otra realización de la Fórmula II, 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 otro aspecto, los compuestos de Fórmula I están representados por la Fórmula III:



Formula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

R^1 es H o CH_3 ;

cada R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 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(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8);

o dos de R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 (cualquiera) sobre átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$ o al ser tomados en conjunto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8) o R^6 y R^2 al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$;

en donde cada alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) o aril-alquilo(C_1-C_8) de cada R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, 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 uno de dichos alquilo(C_1-C_8) puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$; y

todas las otras variables fueron definidas como para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula III, R^1 es H.

En una realización de la Fórmula III, R^1 es CH_3 .

En una realización de la 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, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8)sustituido, alquino(C_2-C_8), o alquino(C_2-C_8)sustituido. 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 metilo. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o F y R^1 es H. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es F. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es metilo.

En una realización de la Fórmula III, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(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 metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es H. 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 es H, R^2 es OR^a y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^1 , R^3 y R^5 es H y R^2 es OH.

En una realización de la Fórmula III, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(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 metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 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 metilo. 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 H. En otra realización preferida R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F

y R^1 es metilo. En otra realización preferida R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F y R^1 es H. En un 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. 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, R^4 y R^2 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, R^3 es H y R^1 es H. 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. 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 H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F, y cada R^1 y R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente OR^a y cada R^1 y R^3 es H.

En una realización de la Fórmula III, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8) y R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8) y R^5 es H, N_3 , CN, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), o alquino(C_2-C_8) sustituido; R^5 es H, N_3 , CN, metilo, etenilo o etinilo; R^4 es OR^a y R^3 es

H. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, sustituidometilo, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, 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 aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilosustituido, etenilo, etenilosustituido, etinilo, o etinilo sustituido, 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. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^3 y R^5 son H, R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a , y R^1 es metilo. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^3 y R^5 son H, R^2 y R^4 son OH, y R^1 es metilo. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^1 , R^3 y R^5 son cada uno H y R^2 y R^4 son OH. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^3 y R^5 son H, R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, y R^1 es metilo. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^1 , R^3 y R^5 son cada uno H y R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido, R^1 y R^3 son cada uno H, R^2 y R^4 son independientemente OR^a y R^5 es N_3 .

En una realización dela Fórmula III, R^2 y R^4 son cada uno OR^a y al menos uno de R^1 , R^3 , o R^5 no es H. En otro aspectode esta realización, R^2 y R^4 son cada uno OR^a y R^1 metilo. En otra realización, R^2 y R^4 son cada uno OR^a y R^3 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8)sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-

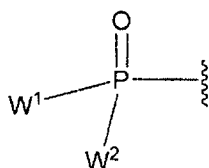
C₈), alquinilo(C₂-C₈)sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, R² y R⁴ son cada uno OR^a y R⁵ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈)sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈)sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, R² y R⁴ son cada uno OR^a y R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -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, halógeno, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, R² y R⁴ son ambos OH y R⁶ es OR^a, N₃, CN, S(O)_nR^a, -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, halógeno, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈)sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), o alquinilo(C₂-C₈) sustituido.

En otra realización de la Fórmula III, cada R¹ y R² es H, uno de R³ o R⁴ es OR^a y el otro de R³ o R⁴ es alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈)sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈)sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, cada R¹ y R² es H, uno de R³ o R⁴ es OR^a y el otro de R³ o R⁴ es alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈)sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈)sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈)sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈).

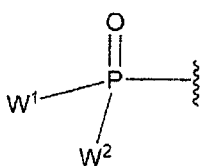
En otra realización de la Fórmula III, R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), alquilo(C₁-C₈)sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈)sustituido, o aril-alquilo(C₁-C₈). 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, R¹ es H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R¹ es H y R² y R⁴ son cada uno OR^a. En otro aspecto de esta realización, R¹ es metilo y R² y R⁴ son cada uno OR^a. En otro aspecto de esta realización, R¹ es H; R² y R⁴ son cada uno OR^a; y R³ y R⁵ son cada uno H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es metilo; R² y R⁴ son cada uno OR^a; y R³ y R⁵ son cada uno H. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H, N₃, CN, metilo, etenilo o etinilo; R⁴ es OR^a y R³ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido; R⁵ es H o N₃; R⁴ es OR^a; R³ es H; y R² es OR^a.

En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo,metilo sustituido,etenilo,etenilo sustituido,etinilo, o etinilo sustituido; R^3 y R^5 son H y R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a . En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo,metilo sustituido,etenilo,etenilo sustituido,etinilo, o etinilo sustituido; R^3 y R^5 son H; y R^2 y R^4 son cada uno OH. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo,metilo sustituido,etenilosustituido,etinilo, o etinilo sustituido; R^3 y R^5 son H; y R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$. En otro aspectode esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo,metilo sustituido,etenilo,etenilo sustituido,etinilo, o etinilo sustituido; R^3 es H; R^2 y R^4 sonindependientemente OR^a y R^5 es N_3 . En otro aspectode esta realización, R^6 es N_3 , halógeno, CN, metilo,hidroximetilo, etenilo o etinilo.En otro aspectode esta realización, R^6 es N_3 , halógeno, CN, metilo,hidroximetilo, etenilo o etinilo; R^1 es H; y R^2 y R^4 son cada uno OR^a . En otro aspectode esta realización, R^6 es N_3 , halógeno, CN, metilo,hidroximetilo, etenilo o etinilo; R^1 es metilo; y R^2 y R^4 son cada uno OR^a . En otro aspectode esta realización, R^6 es N_3 , halógeno, CN, metilo,hidroximetilo, etenilo o etinilo; R^1 es H; R^2 y R^4 son cada OR^a ; y R^3 y R^5 son cada uno H. En otro aspectode esta realización, R^6 es N_3 , halógeno, CN, metilo,hidroximetilo, etenilo o etinilo; R^1 es metilo; R^2 y R^4 son cada uno OR^a ; y R^3 y R^5 son cada uno H.

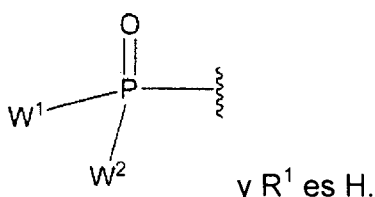
En una realización dela Fórmula III, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ o



En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es H y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto preferidode esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ y R^1 es H. 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 $-C(=O)R^{11}$ en donde R^{11} es alquilo(C_1-C_8) y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es



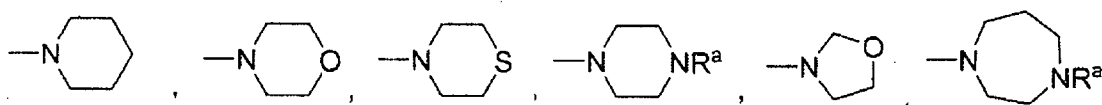
En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es



En otra realización de la Fórmula III, 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), 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), aril-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 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^1 es H. 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} y R^1 es metilo. 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} y R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$. 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} y R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es H. 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} y R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. 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 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. 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 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 y R^1 es metilo.

En otra realización de la 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, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, cada R^{10} es H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{10} es H y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H; R^2 y R^4 son cada uno OR^a ; y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^5 es H; R^2 y R^4 son cada uno OR^a ; y R^6 es metilo, hidroximetilo, N_3 , halógeno o CN.

En una realización de las Fórmulas I-III, R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclalquilo (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 aril-alquilo (C_1-C_8). En otra realización, R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos estén unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede ser opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^a$ -. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no de limitación, el fragmento $-NR^{11}R^{12}$ puede estar representado por los heterociclos:



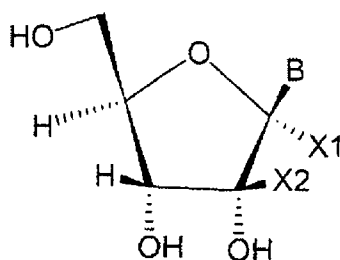
y similares.

En otra realización de las Fórmulas I-III, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} son, independientemente, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o aril-alquilo (C_1-C_8), en donde dicho alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o aril-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 de limitación, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} pueden representar fragmentos tales como $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{N}_3)\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$ y similares.

En otra realización de las Fórmulas I-III, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) pueden reemplazarse opcionalmente con $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^a$. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no de limitación, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} puede representar fragmentos tales como $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y similares.

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



Formula IV

en donde $X1$ y $X2$, representan sustituyentes unidos al anillo tetrahidrofuranilo 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 del anillo de la base purina B como se describe en la Tabla 3, más adelante.

El punto de unión de la estructura núcleo ribosa se indica en cada una de las estructuras de $X1$, $X2$, y B . El punto de unión de la estructura núcleo purina se indica en cada una de las estructuras $X3$. Cada estructura en las Tablas 1-4 está representada por un "código" alfanumérico. Cada estructura de un compuesto de Fórmula IV puede entonces estar designada en forma tabulada al combinar el "código" que representa cada fragmento estructural usando la siguiente sintaxis: $X1.X2.X3.B$. Entonces, por ejemplo, $X1a.X2c.X3a.B1$ representa la siguiente estructura:

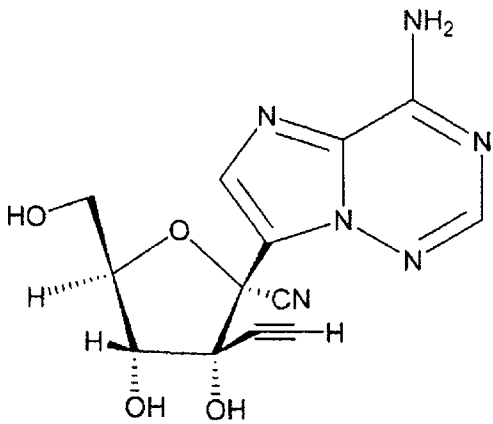


Tabla 1: Estructuras X1

Código	Estructura
X1a	CN
X1b	CH ₃
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=

Tabla 4: Estructuras B

Código	Estructura
--------	------------

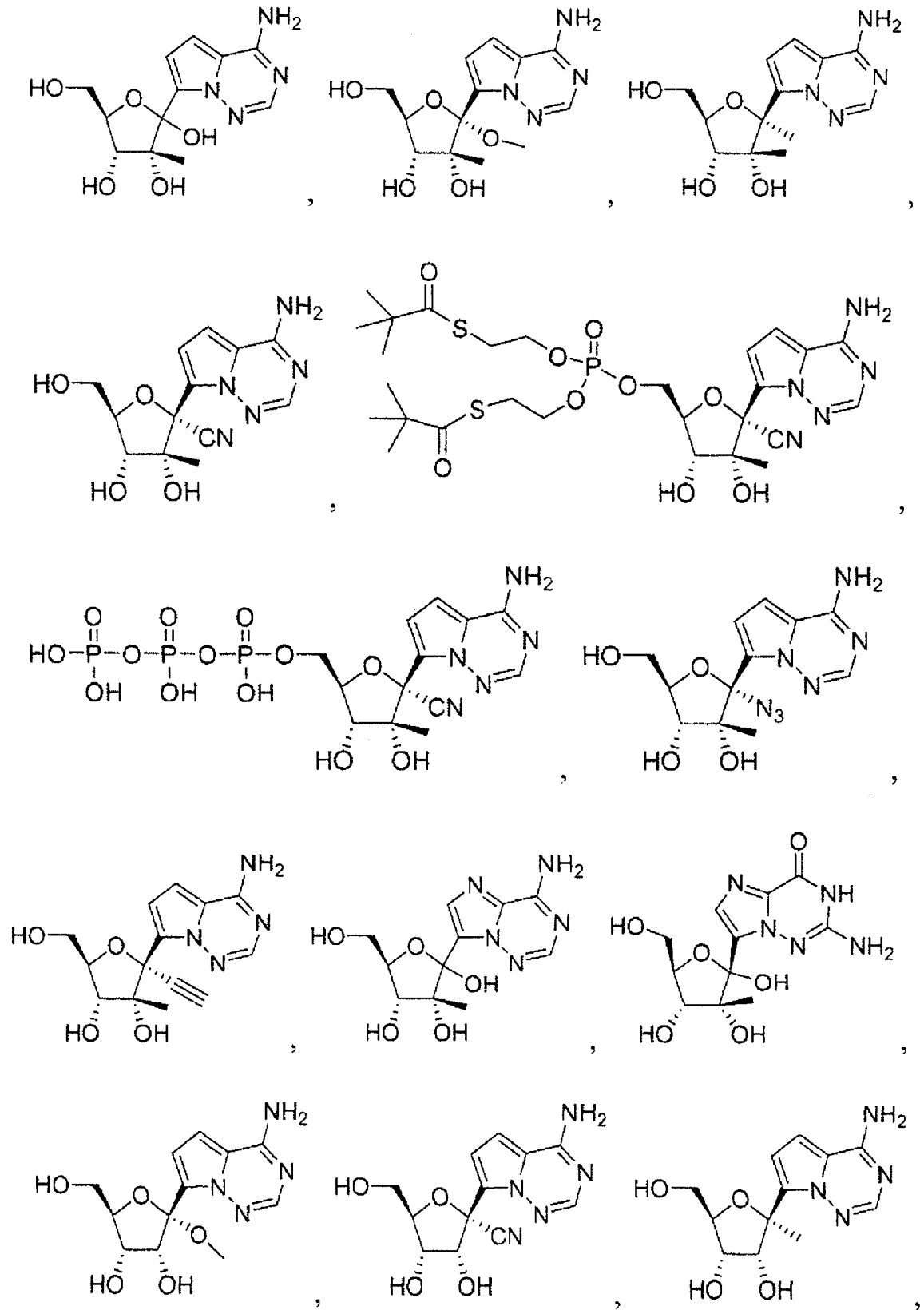
B1	
B2	
B3	
B4	

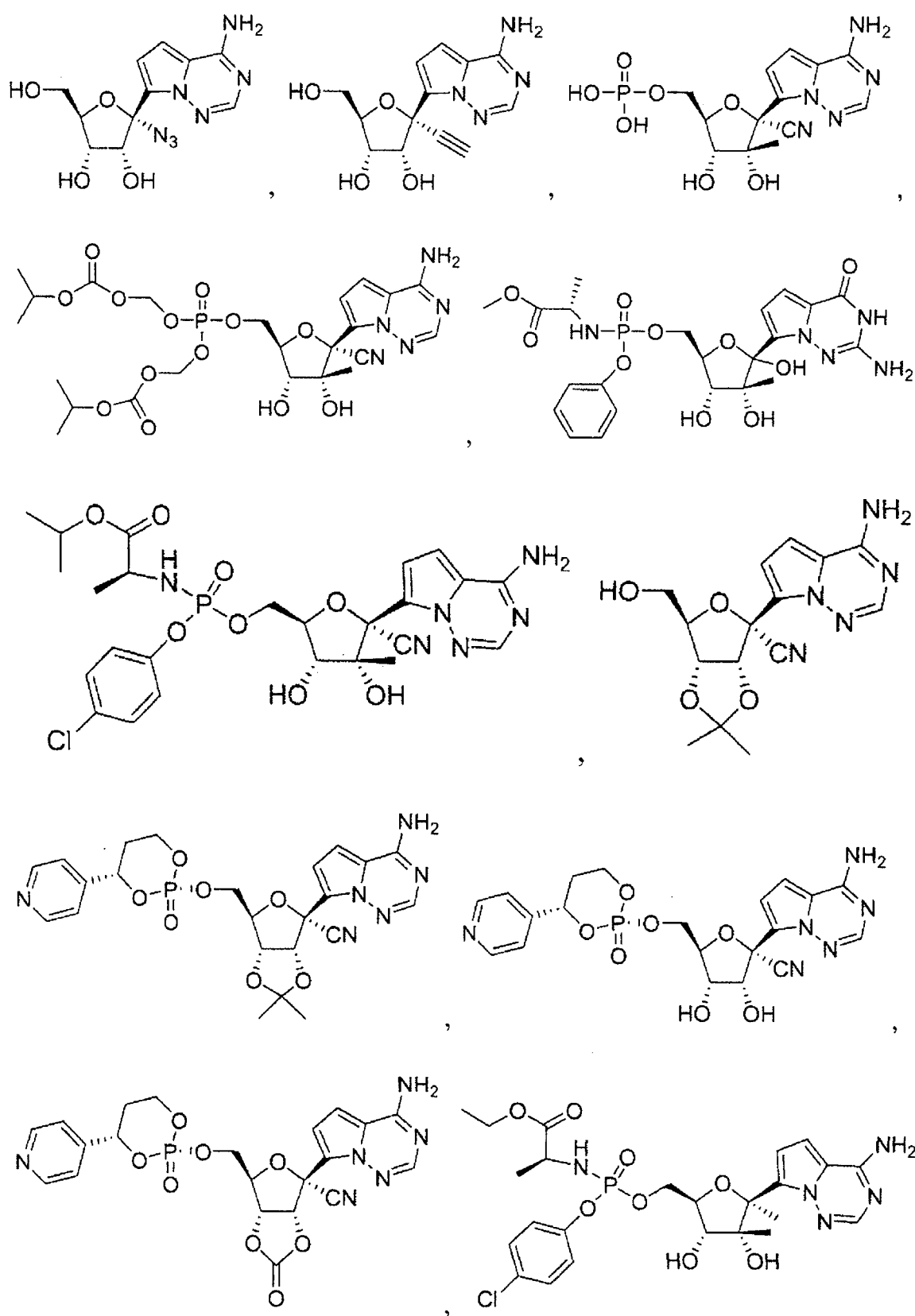
Tabla 6: Listade Compuestos de la Fórmula IV

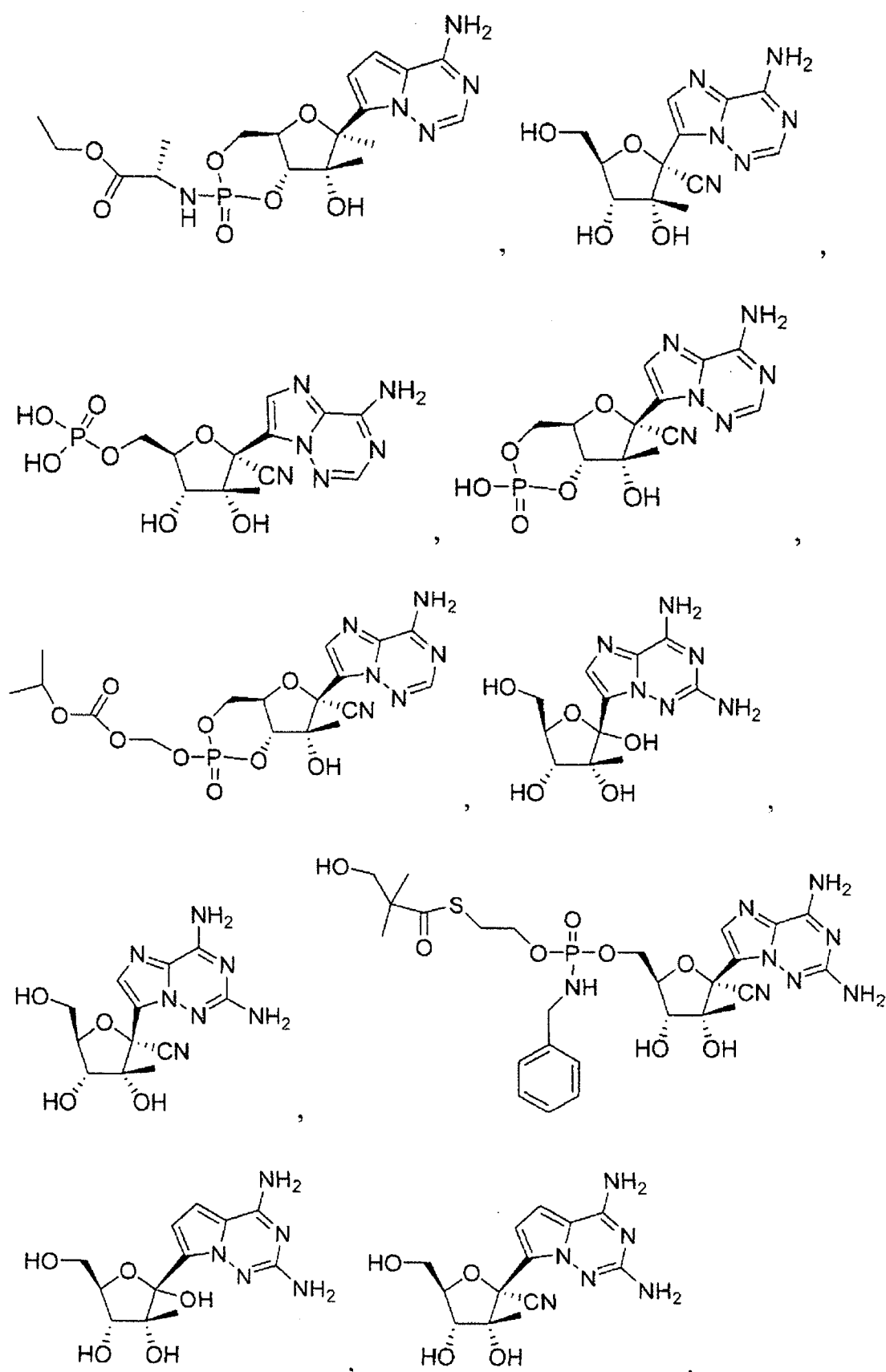
X1a.X2b.X3a.B1, X1a.X2b.X3a.B2, X1a.X2b.X3a.B3, X1a.X2b.X3a.B4,
 X1a.X2b.X3b.B1, X1a.X2b.X3b.B2, X1a.X2b.X3b.B3, X1a.X2b.X3b.B4,
 X1a.X2b.X3c.B1, X1a.X2b.X3c.B2, X1a.X2b.X3c.B3, X1a.X2b.X3c.B4,
 X1a.X2c.X3a.B1, X1a.X2c.X3a.B2, X1a.X2c.X3a.B3, X1a.X2c.X3a.B4,
 X1a.X2c.X3b.B1, X1a.X2c.X3b.B2, X1a.X2c.X3b.B3, X1a.X2c.X3b.B4,
 X1a.X2c.X3c.B1, X1a.X2c.X3c.B2, X1a.X2c.X3c.B3, X1a.X2c.X3c.B4,
 X1b.X2a.X3a.B1, X1b.X2a.X3a.B2, X1b.X2a.X3a.B3, X1b.X2a.X3a.B4,
 X1b.X2a.X3b.B1, X1b.X2a.X3b.B2, X1b.X2a.X3b.B3, X1b.X2a.X3b.B4,
 X1b.X2a.X3c.B1, X1b.X2a.X3c.B2, X1b.X2a.X3c.B3, X1b.X2a.X3c.B4,
 X1b.X2b.X3a.B1, X1b.X2b.X3a.B2, X1b.X2b.X3a.B3, X1b.X2b.X3a.B4,
 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,

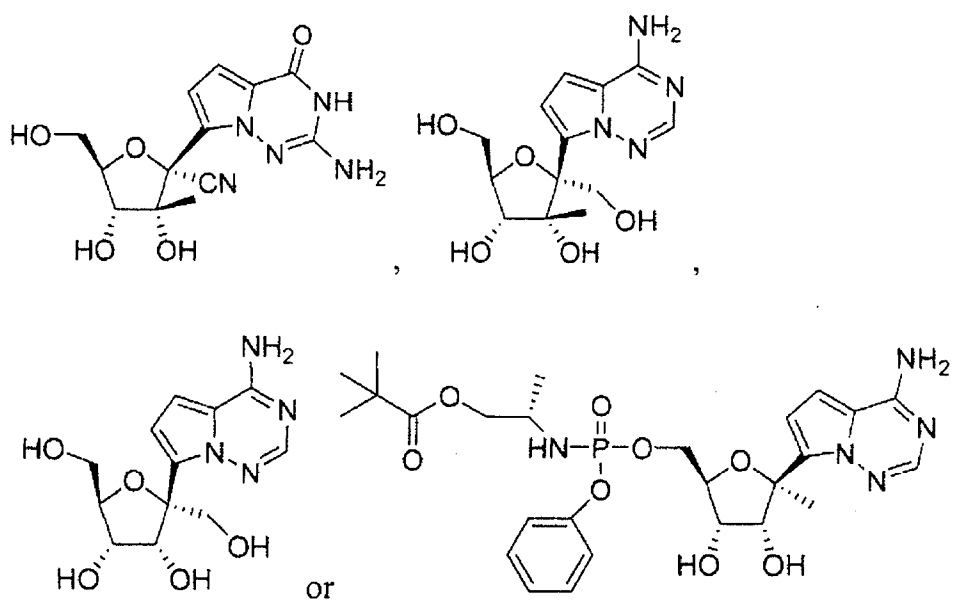
X1b.X2c.X3c.B1, X1b.X2c.X3c.B2, X1b.X2c.X3c.B3, X1b.X2c.X3c.B4,
 X1c.X2a.X3a.B1, X1c.X2a.X3a.B2, X1c.X2a.X3a.B3, X1c.X2a.X3a.B4,
 X1c.X2a.X3b.B1, X1c.X2a.X3b.B2, X1c.X2a.X3b.B3, X1c.X2a.X3b.B4,
 X1c.X2a.X3c.B1, X1c.X2a.X3c.B2, X1c.X2a.X3c.B3, X1c.X2a.X3c.B4,
 X1c.X2b.X3a.B1, X1c.X2b.X3a.B2, X1c.X2b.X3a.B3, X1c.X2b.X3a.B4,
 X1c.X2b.X3b.B1, X1c.X2b.X3b.B2, X1c.X2b.X3b.B3, X1c.X2b.X3b.B4,
 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,
 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 de









o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DEFINICIONES

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases como se usan aquí, pretenden tener los siguientes significados:

Cuando aquí se empleen nombres de marcas registradas, los solicitantes pretende incluir de manera independiente el producto cuyo nombre es una marca registrada y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) del producto cuyo nombre es una marca registrada.

Como se usa aquí, "uncompuestode la invención" o "uncompuestode Fórmula I" significa un compuestode Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo. De manera similar, con respecto a intermediarios aislables, la frase "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuestode esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, del mismo.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, 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), ó 1 a 6 átomos de carbono (i.e., alquilo C₁-C₆). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-

pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), y octilo ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

"Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula $-\text{O}$ -alquilo, en la que un grupo alquilo, como se definió anteriormente, está unido a la molécula padre mediante un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener 1 a 20 átomos de carbono (i.e., alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), 1 a 12 átomos de carbono (i.e., alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), o 1 a 6 átomos de carbono (i.e., alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi ($-\text{O}-\text{CH}_3$ o $-\text{OMe}$), etoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{OEt}$), t-butoxi ($-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{OtBu}$) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (i.e., haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), 1 a 12 átomos de carbono (i.e., haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), o 1 a 6 átomos de carbono (i.e., alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$). Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, i.e. un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (i.e., alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), 2 a 8 átomos de carbono (i.e., alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$), o 2 a 6 átomos de carbono (i.e., alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$), y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, i.e. un triple enlace carbono-carbono, sp . Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (i.e., alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), 2 a 8 átomos de carbono (i.e., alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$), o 2 a 6 átomos de carbono (i.e., alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$). Ejemplos de grupos

alquiniolodecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

"Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada o un radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno padre. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno padre. Por ejemplo, un grupo alquenileno 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 se limitan a, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o de 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 se limitan 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 nitrógeno que puede ser considerado un derivado del amoníaco, que tiene la fórmula $-\text{N}(\text{X})_2$, 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 nitrógeno es aproximadamente sp^3 . Tipos no limitantes de amino incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{carbociclilo})$, $-\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})_2$, $-\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})(\text{heteroarilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{heteroarilo})$, etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, -

NH(CH₂CH₃), - N(CH₂CH₃)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -NH(bencilo), - N(bencilo)₂, etc. Alquilamino sustituido se refiere generalmente a grupos alquilamino, como se definió anteriormente, en el que al menos un alquilo sustituido, como se definió aquí, está unido al átomo de nitrógeno del amino. Ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluyen -NH(alquileo-C(O)-OH), -NH(alquileo-C(O)-O-alquilo), -N(alquileo-C(O)-OH)₂, -N(alquileo-C(O)-O-alquilo)₂, etc.

"Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático padre. Por ejemplo, un grupo ariilo puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 10 átomos de carbono. Grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados del benceno (e.g., fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Ariilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, de manera típica un átomo de carbono terminal o sp³, es reemplazado con un radical ariilo. Grupos ariilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-il, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo ariilalquilo puede comprender 7 a 20 átomos de carbono, e.g., el fragmento alquilo es 1 a 6 átomos de carbono y el fragmento ariilo es 6 a 14 átomos de carbono.

"Ariilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, de manera típica un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp², es reemplazado con un radical ariilo. La porción ariilo del ariilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos ariilo aquí revelados, y la porción alquenilo del ariilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo aquí revelados. El grupo ariilalquenilo puede comprender 8 a 20 átomos de carbono, e.g., el fragmento alquenilo es 2 a 6 átomos de carbono y el fragmento ariilo es 6 a 14 átomos de carbono.

"Ariilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, de manera típica un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp, es reemplazado con un radical ariilo. La porción ariilo del ariilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos ariilo aquí revelados, y la porción alquinilo del ariilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo aquí revelados. El grupo

arilalquilo puede comprender 8 a 20 átomos de carbono, e.g., el fragmento alquilo es 2 a 6 átomos de carbono y el fragmento arilo es 6 a 14 átomos de carbono.

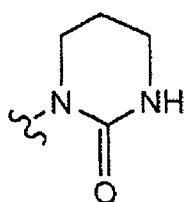
El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en la que uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente no-hidrógeno. Sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan 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 profármaco. Los grupos alquileo, alquilenilo, y alquinilenilo pueden también estar sustituidos de manera similar. A menos que se indique de otra manera, cuando el término "sustituido" es usado en conjunto con grupos tales como arilalquilo, los cuales tienen dos o más fragmentos que pueden estar sustituidos, los sustituyentes pueden estar unidos al fragmento arilo, el fragmento alquilo, o ambos.

El término "profármaco" como se usa aquí se refiere a cualquier compuesto que al ser administrado a un sistema biológico genera la sustancia fármaco, i.e., ingrediente activo, como resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzima(s), fotólisis, y/o reacción(es) química(s) metabólica(s). Un profármaco es entonces un análogo modificado covalentemente o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

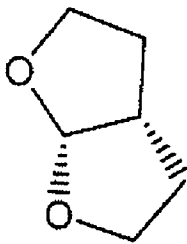
Una persona versada en la materia, reconocerá que los sustituyentes y otros fragmentos de los compuestos de Fórmula I-III deben seleccionarse con el fin de proveer un compuesto que sea suficientemente estable para proveer un compuesto útil farmacéuticamente que pueda ser formulado en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I-III que tienen tal estabilidad son contemplados como que caen dentro del alcance de la presente invención.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquiloque está unido a la molécula padre es reemplazado con un heteroátomo (e.g., O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (e.g., $-\text{OCH}_3$, etc.), una amina (e.g., $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), o un grupo tioalquilo (e.g., $-\text{SCH}_3$). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquiloque no está unido a la molécula padre es reemplazado con un heteroátomo (e.g., O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquileter (e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), una alquilamina (e.g., $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), o un tioalquileter (e.g., $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo es reemplazado con un heteroátomo (e.g., O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), un grupo aminoalquilo (e.g., $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), o un grupo alquiltiol (e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). 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. Un grupo heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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 no de 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 a la fecha), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define aquí, en donde uno o más (e.g. 1, 2, 3, o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (e.g. O, N, o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (i.e., anillos heteroaromáticos). Heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes aquí revelados incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Ejemplos de heterociclos incluyen a manera de ejemplo y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo con azufreoxidado, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolil, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



A manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, 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 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. De manera incluso más típica, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinil, 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, o 5-tiazolilo.

A manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-

pirazolina, 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. De manera incluso más típica, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedito, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquiloacíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, de manera típica un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical heterociclilo (i.e., un fragmento heterociclil-alquilen-). Grupos heterociclil alquilo típicos incluyen, pero no se limitan 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 materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclilalquilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea estable químicamente. El grupo heterociclilalquilo comprende 3 a 20 átomos de carbono, e.g., la porción alquilo del grupo arilalquilo es 1 a 6 átomos de carbono y el fragmento heterociclilo es 2 a 14 átomos de carbono. Ejemplos of heterociclilalquilos incluyen a manera de ejemplo y no de limitación heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógenos como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6-miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógenos como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alqueniloacíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, de manera típica un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical heterociclilo (i.e., un fragmento heterociclilalquenilen-). La porción heterociclil del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo aquí descritos, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenil del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo aquí revelados. Una persona versada en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquenil del heterociclilalquenilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea estable químicamente. El grupo heterociclilalquenilo comprende 4 a 20

átomos de carbono, e.g., la porción alquenilodel grupo heterociclilalqueni loes 2 a 6 átomos de carbono y el fragmento heterociclilo es 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, de manera típica un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un radical heterociclilo (i.e., un fragmento heterociclil-alquinileno-). La porción heterociclilodel grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo aquí descritos, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilodel grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo aquí descritos. Una persona versada en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinilodel heterociclilalquinilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea estable químicamente. El grupo heterociclilalquinilo comprende 4 a 20 átomos de carbono, e.g., la porción alquinilodel grupo heterociclilalqueni loes 2 a 6 átomos de carbono y el fragmento heterociclilo es 2 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 adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre, y nitrógeno. Ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos aquellos anillos aromáticos listados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (i.e., cicloalquilo), parcialmente insaturado (e.g., cicloalqueni lo, cicloalcadieni lo, etc.) o anillo aromático que tiene 3 a 7 átomos de carbon o como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbon o como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbon o como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 7 átomos en el anillo, incluso más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anillo, e.g., dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos 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-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, y fenilo.

Ejemplos no limitantes de biciclo carbociclos incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno, y decalina.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono es reemplazado con un radical carbociclilocomo se describe aquí. De manera típica, pero no limitante, ejemplos de grupos carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

"Arilheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define aquí, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido ya sea a un átomo de carbono o a un heteroátomo) ha sido reemplazado con un grupo aril como se define aquí. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, con la condición de que el grupo arilheteroalquilo resultante provea un fragmento estable químicamente. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener la fórmula general -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Adicionalmente, cualquiera de los fragmentos alquilen en las fórmulas generales anteriores puede estar sustituido además con cualquiera de los sustituyentes aquí definidos o ejemplificados.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heteroarilo como se define aquí. Ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -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)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -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, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

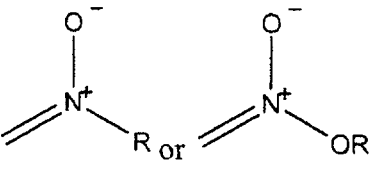
El término "opcionalmente sustituido" en referencia a un fragmento particular del compuesto de Fórmula I-III (e.g., un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un fragmento en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en donde uno o

más de los hidrógenos del fragmento pueden reemplazarse por sustituyentes tales 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 (C_1-C_8)) pueden ser reemplazados opcionalmente por $-O-$, $-S-$, o $-NR^a-$ significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C_1-C_8) puede reemplazarse con 0, 1, 2, o más de los grupos especificados (e.g., $-O-$, $-S-$, o $-NR^a-$).

El término "átomo(s) de carbono no terminal(es)" en referencia a un fragmento alquilo, alqueno, alquino, alquilenilo, alquileneno, o alquilenilo se refiere a los átomos de carbono en el fragmento en el interín del primer átomo de carbono del fragmento y el último átomo de carbono en el fragmento. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no de limitación, en el fragmento alquilo $-CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_3$ o fragmento alquilenilo $-CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_2-$ los átomos C^* se consideran átomos de carbono no terminales.

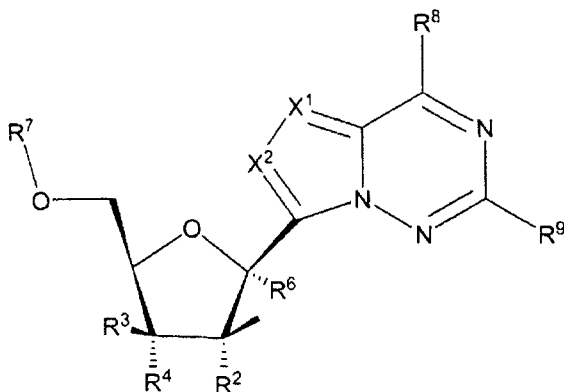
Algunas alternativas de Y y Y^1 son óxidos de nitrógeno tales como $^+N(O)(R)$ o $^+N(O)(OR)$. Estos óxidos de nitrógeno, como se muestra aquí unidos a un átomo de carbono, también pueden estar representados por grupos separados por carga tales

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

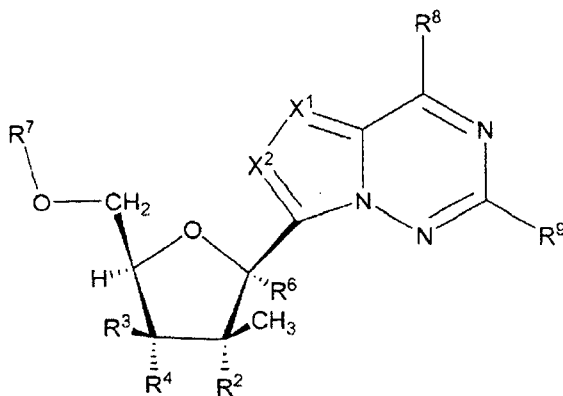
"Grupo de unión" o "unión" significa un fragmento químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los grupos de unión incluyen unidades repetidas de alquiloxi (e.g. polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (e.g. polietilnamino, JeffamineTM); y amidas y ésteres de diácido incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato, y caproamida.

Los términos tales como "unido por oxígeno", "unido por nitrógeno", "unido por carbono", "unido por azufre", o "unido por fósforo" significa que si puede formarse un enlace entre dos fragmentos usando más de un tipo de átomo de un fragmento, entonces el enlace formado entre los fragmentos es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido unido por nitrógeno estaría unido 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, los átomos de carbono de los compuestos de Fórmula I-III se pretende que tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructuras químicas donde los átomos de carbono tengan un número de variables unidas suficiente para producir una valencia de cuatro, el resto de los sustituyentes de carbono que se requieren para proveer una valencia de cuatro se asume que 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 del compuesto como un todo. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como un intermediario en la síntesis de la sustancia fármaco padre. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la 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 son a menudo utilizados para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar a la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, e.g. haciendo y rompiendo enlaces químicos en un modo ordenado y planeado. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales

como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermediarios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades alteradas y en algunos casos, propiedades *in vitro* e *in vivo* optimizadas, tales como paso a través de membranas celulares y resistencia a la degradación enzimática o al secuestro. En este rol, se puede hacer referencia a los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco padre en un profármaco, a partir del cual se libera el fármaco padre tras la conversión del profármaco *in vivo*. Dado que los profármacos activos pueden ser absorbidos de manera más efectiva que el fármaco padre, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco padre. Los grupos protectores son removidos ya sea *in vitro*, en el caso de intermediarios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes tras 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 inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, rompimiento enzimático, o mediante algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos fosfonatos de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Los fragmentos profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar la administración del fármaco, la biodisponibilidad y la eficacia.

Un fragmento profármaco puede incluir un metabolito activo o el fármaco mismo. Fragmentos profármaco ejemplares incluyen los aciloximetil ésteres - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y aciloximetil carbonatos - $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ hidrolíticamente sensibles o lábiles donde R^{30} es alquilo C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 sustituido, arilo C_6 - C_{20} o arilo C_6 - C_{20} sustituido. El aciloxialquilester se usó como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y posteriormente se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al (1983) *J. Pharm. Sci* 72: 324; también en las Patentes US No. 4816570, 4968788,

5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, un fragmento profármaco es parte de un grupo fosfato. El aciloxialquilester puede usarse para administrar ácidos fosfóricos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquilester, el alcoxycarboniloxialquilester (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como un fragmento profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetilester ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM) -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. Un fragmento aciloximetil carbonato ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) -CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃.

El grupo fosfato puede ser un fragmento profármaco fosfato. El fragmento profármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como, pero sin limitarse a aquellos que comprenden un grupo pivaloiloximetil carbonato (POC) o POM. De manera alternativa, el fragmento profármaco puede ser sensible al rompimiento potenciado enzimáticamente, tal como un grupo éster lactato o éster fosfonamido.

Se ha reportado que los aril ésteres de grupos fosforosos, especialmente los fenil ésteres, mejoran la biodisponibilidad oral (DeLambert et al (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). También se han descrito los fenil ésteres que contienen un éster carboxílico ortho al fosfato (Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Se ha reportado que los bencil ésteres generan el ácido fosfónico padre. En algunos casos, los sustituyentes en la posición ortho- o para- pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenolacilado 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 sufre un rompimiento en el enlace bencílico C-O para generar el ácido fosfórico y el intermediario quinona metida.

Ejemplos de esta clase de profármacos son descritos por Mitchell et al (1992) *J. Chem. Soc Perkin Trans. I* 2345; Brook et al WO 91/19721. Se han descrito incluso otros profármacos bencílicos que contienen un grupo que contiene un éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier et al WO 91/19721). Se ha reportado que los profármacos que contienen tio son útiles para la administración intracelular de fármacos fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etil tio en el que el grupo tiol está ya sea esterificado con un grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermediario tio libre que posteriormente se descompone en el ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). También se han descrito los ésteres fosfonato cíclicos como

profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion et al, PatenteUS No. 6312662).

Debe notarse que todos los enantiómeros, diasterómeros, y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, seudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III y sus sales farmacéuticamente aceptables están cobijados por la presente invención. Todas las mezclas de tales enantiómeros y diasterómeros se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o seudopolimorfos. Como se usa aquí, polimorfismo cristalino significa la habilidad que tiene un compuesto cristalino para existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa aquí, seudopolimorfismo cristalino significa la habilidad que tiene un hidrato o solvato de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los seudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento cristalino (seudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (seudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y seudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables puede existir también como un sólido amorfo. Como se usa aquí, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay un orden de rango largo de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición también aplica cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Pueden usarse aditivos, incluyendo solventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención 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 a un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede citar otro caso de sí mismo. Debido a la

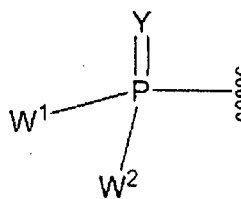
naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, en cualquier realización dada, puede estar presente un gran número de compuestos. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R. R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprender sustituyentes que comprenden R^y . Una persona con conocimientos comunes en el arte de la química medicinal entiende que el número total de tales sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra el blanco objetivo, y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.

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

Los sustituyentes recursivos pretenden ser un aspecto de la invención. Una persona con conocimientos básicos en el arte de la química medicinal entiende la versatilidad de tales sustituyentes. Al grado en que los sustituyentes recursivos estén presentes en una realización de la invención, el número total será determinado como se estableció anteriormente.

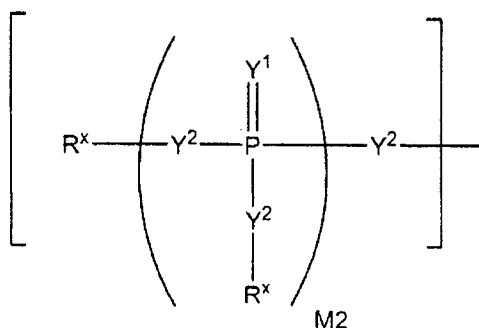
El modificador "aproximadamente" usado en conexión con una cantidad es inclusivo del valor mencionado y tiene el significado dictado por el contexto (e.g., incluye el grado de error asociado con la medida de la cantidad particular).

Los compuestos de la Fórmula I-III pueden comprender un grupo fosfato como



R^7 , el cual 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 , al ser tomados 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:

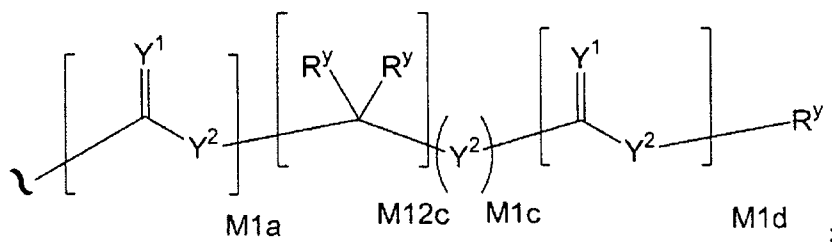
cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), o $S(O)_2$;

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

M_2 es 0, 1 ó 2;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, o $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, un grupo protector W^3 ; 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^x es independientemente R^y , un grupo protector, o la fórmula:



en donde:

M_{1a} , M_{1c} , y M_{1d} son independientemente 0 ó 1;

M_{12c} es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

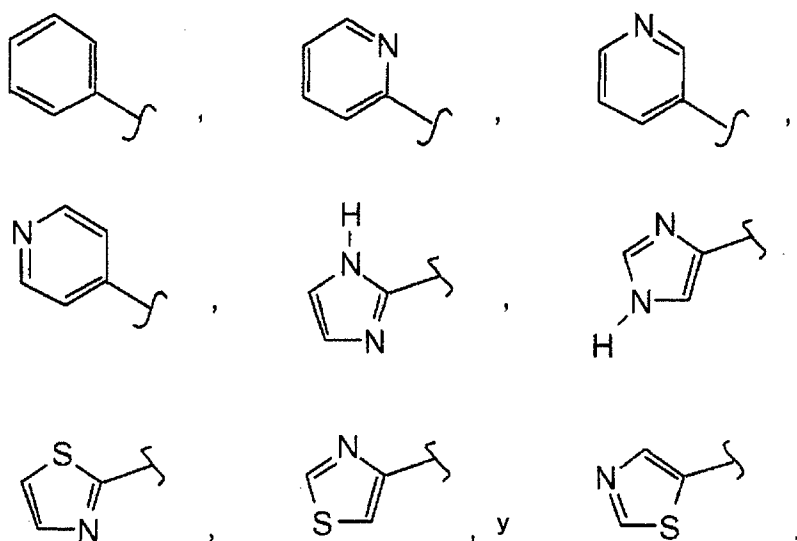
cada R es H, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclo C_2-C_{20} , heterociclo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo protector;

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 .

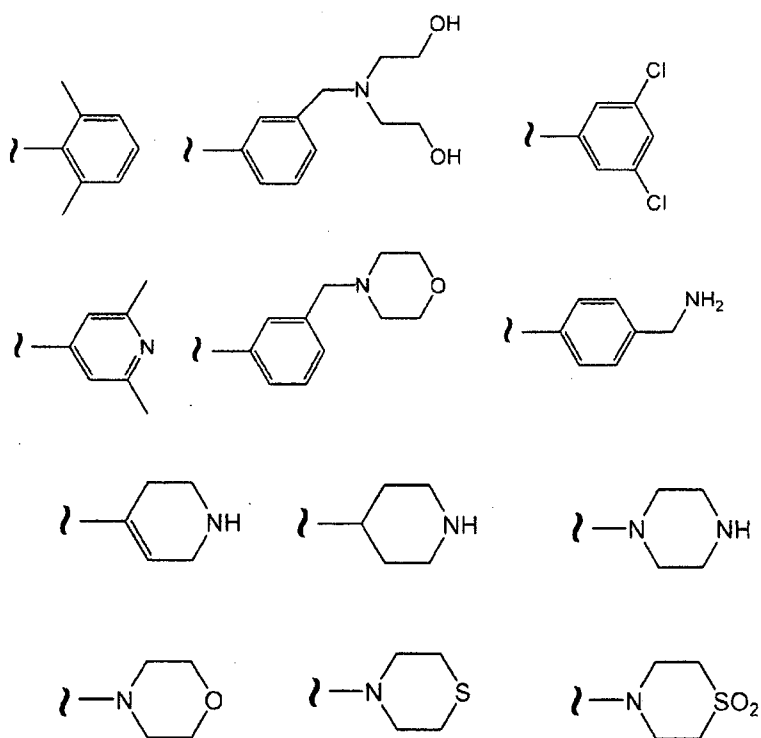
Los carbociclos W^5 y heterociclos W^5 pueden estar independientemente sustituidos con 0 a 3 grupos R^y . W^5 pueden ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un heterociclo o carbociclo mono- o bicclico. W^5 puede tener 3 a 10 átomos en el anillo, e.g., 3 a 7 átomos en el anillo. Los anillos W^5 son 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 aromáticos cuando contienen 6 átomos en el anillo.

Un heterociclo W^5 puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S) o un bicciclo que tiene 7 a 10 miembros en el anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S). Los monociclos heterocíclicos W^5 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); o 5 a 6 átomos en el anillo (3 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S). Los bicciclos 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) dispuestos como un sistema bicciclo [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) dispuestos como un sistema bicciclo [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.

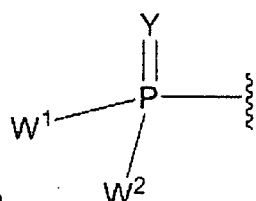
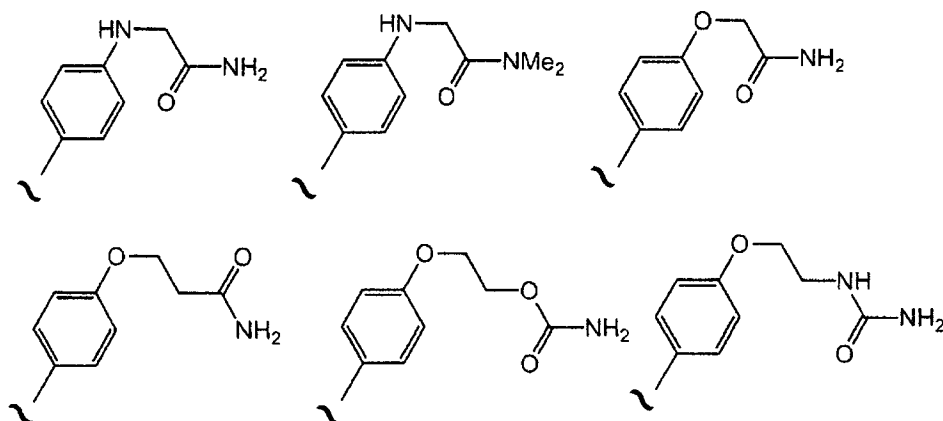
Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, y pirrolilo. W^5 también incluye, pero no se limita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



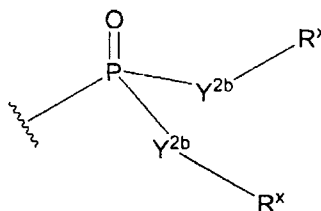
Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden estar independientemente sustituidos con 0 a 3 grupos R, según lo definido arriba. Por ejemplo, carbociclos W^5 sustituidos incluyen:



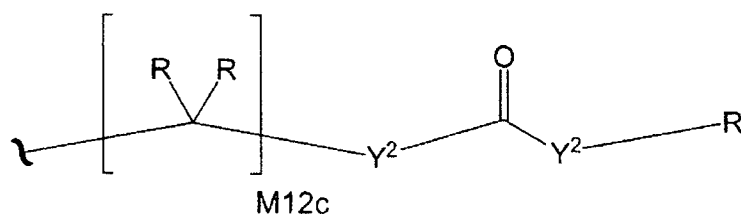
Ejemplos de carbociclos fenilo sustituidos incluyen:



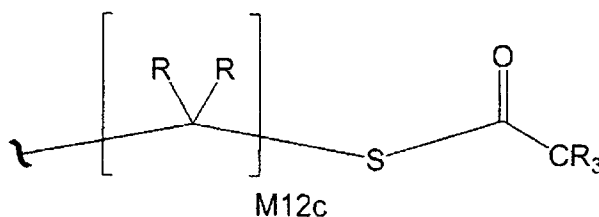
Realizaciones de de compuestos de Fórmula I-III incluyen subestructuras tales como:



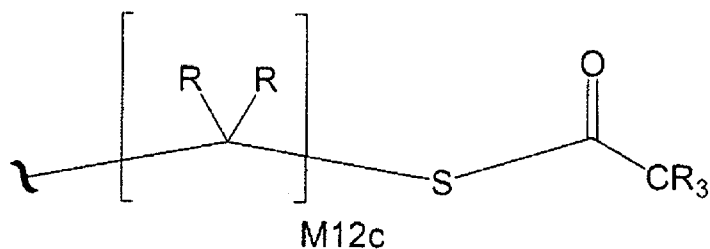
en donde cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En un aspecto preferido de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



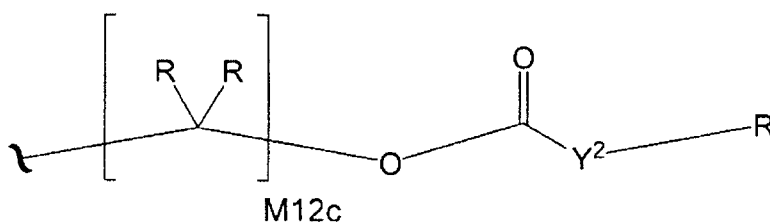
en donde M12c es 1, 2 ó 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S. En otro aspecto preferido de esta realización, un $Y^{2b}-R^x$ es NH(R) y el otro $Y^{2b}-R^x$ es O- R^x en donde R^x es:



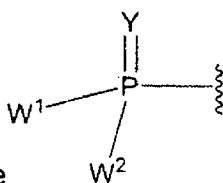
en donde M12c es 2. En otro aspecto preferido de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



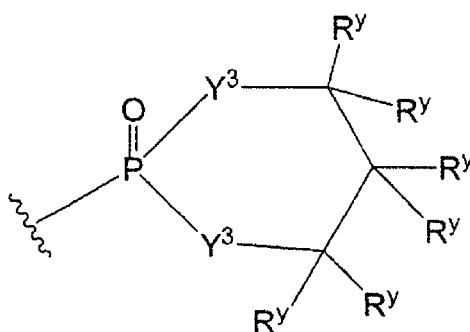
en donde M12c es 2. En otro aspecto preferido de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



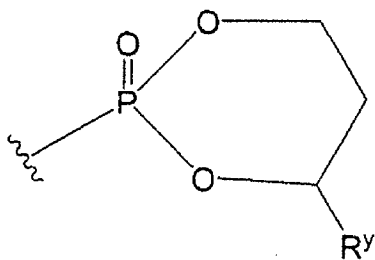
en donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .



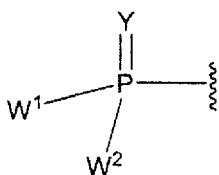
Otras realizaciones de los compuestos de Fórmulas I-III incluyen subestructuras tales como:



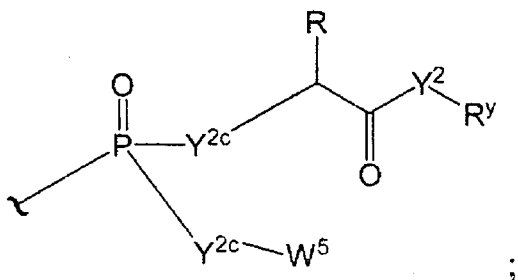
en donde cada Y^3 es, independientemente, O o N(R). En una realización preferida de esta realización, cada Y^3 es O. En otro aspecto preferido de esta realización, la subestructura es:



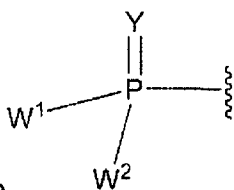
en donde R^y es W^5 como se define aquí.



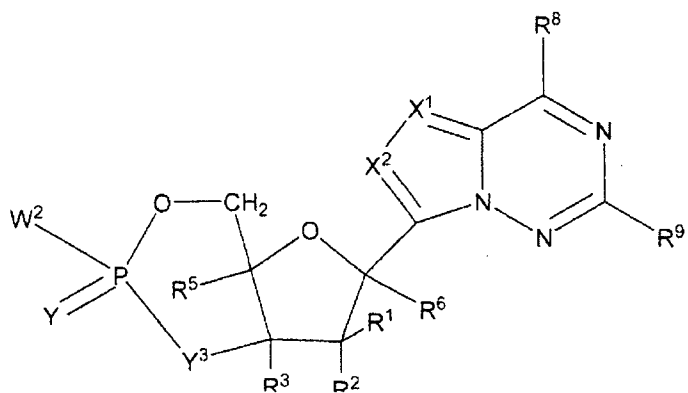
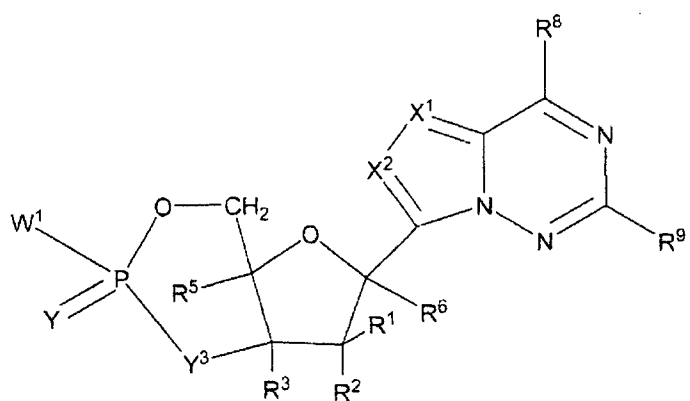
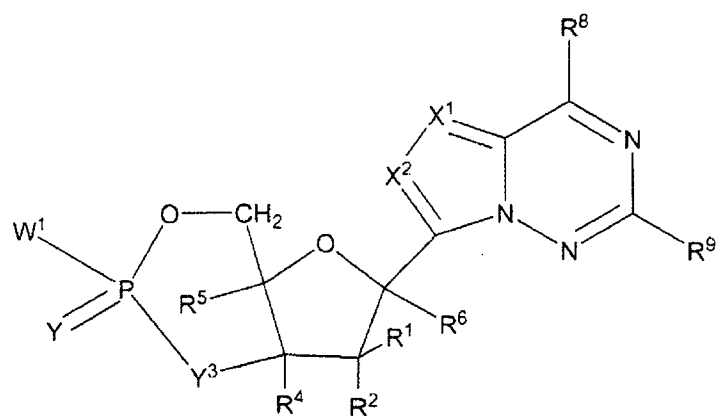
Otra realización de de la Formula I-III incluyelas subestructuras:



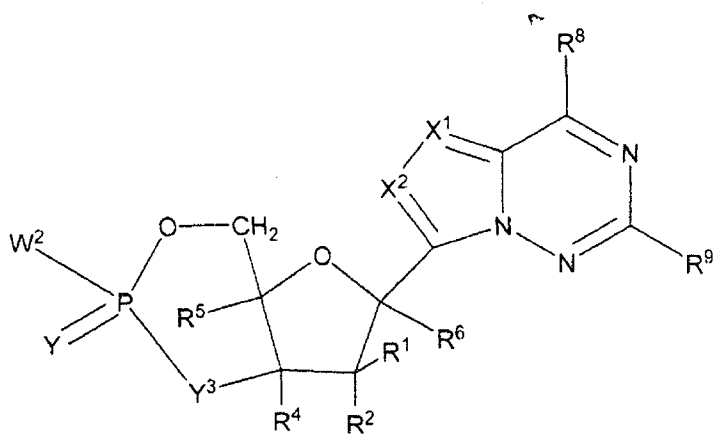
en donde cada Y^{2c} es, independientemente, O, $N(R^y)$ o S.



Otra realización de de los compuestos de Fórmula I-III incluye las subestructuras en donde 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. Dicha realización está representada por un compuesto de Fórmula Ib seleccionado de:



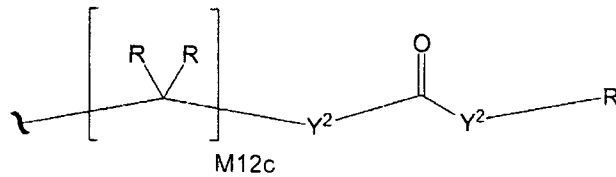
O



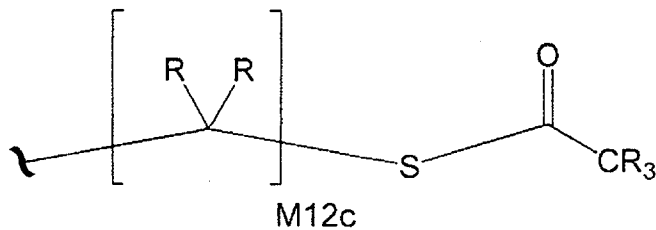
57

Fórmula Ib

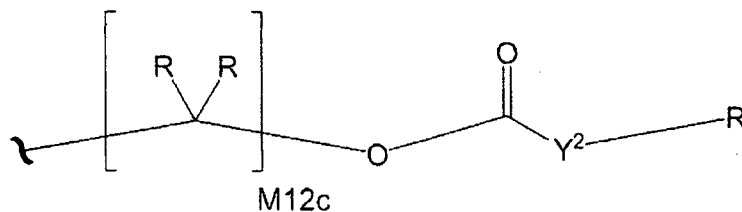
En un aspecto preferido de la realización de la Fórmula Ib, cada Y y Y³ es O. En otro aspecto preferido de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:



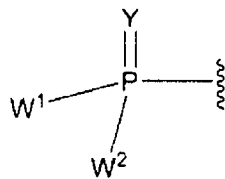
en donde M12c es 1, 2 ó 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, o S. En otro aspecto preferido de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:



en donde M12c es 2. En otro aspecto preferido de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:

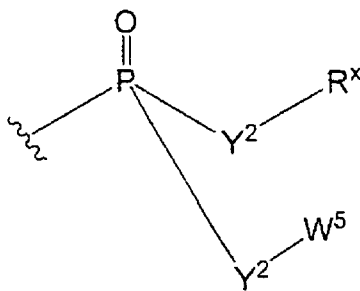


en donde M12c es 1 y Y² es un enlace, O, o CR₂.

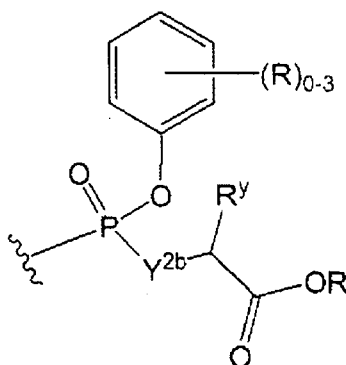


Otra realización de subestructura:

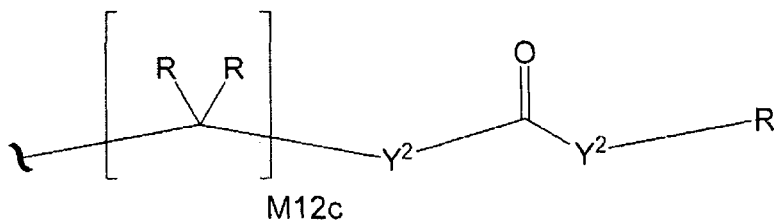
de los compuestos de Fórmula I-III incluye una



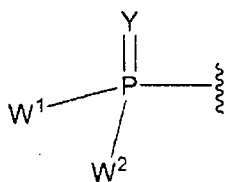
en donde W^5 es un carbociclotalcomofenilo o fenilosustituido. En otro aspectode esta realización, la subestructuraes:



en donde Y^{2b} es O o N(R) y elcarbociclo feniloestá sustituido con0 a 3 grupos R. En otro aspectode esta realizaciónde la subestructura, R^x es:

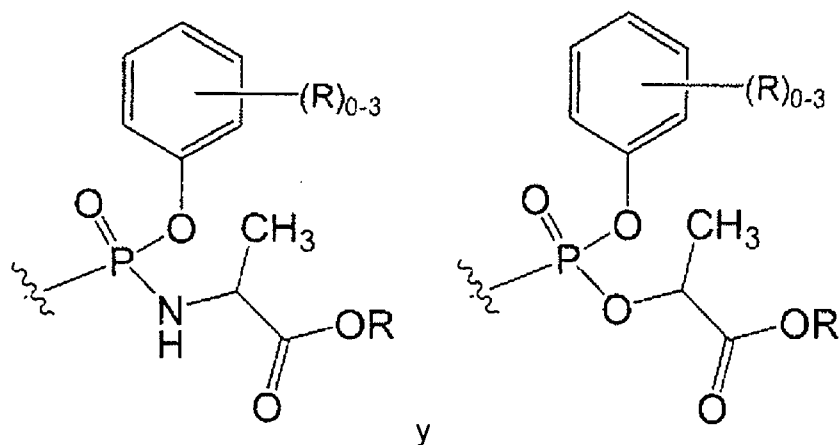


en donde M12c es 1, 2ó3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S.

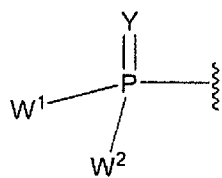


Otra realización de

de la Fórmula I-III incluyelas subestructuras:

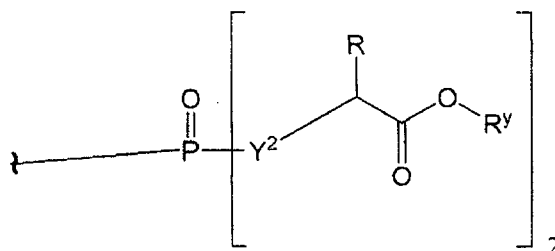


El carbono quiral de los fragmentos aminoácido y lactato puede ser la configuración *R* o *S* o la mezcla racémica.



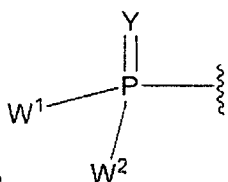
Otra realización de

de la Fórmula I-III es la subestructura

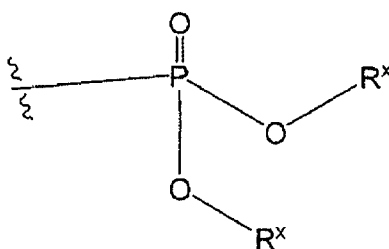


en donde cada Y^2 es, independientemente, -O- o -NH-. En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈) o alquino(C₂-C₈) sustituido. En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈) o alquino(C₂-C₈) sustituido; y R es CH₃. En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈) o alquino(C₂-C₈) sustituido; R es CH₃; y cada Y^2 es -NH-. En un aspecto preferido de esta realización, W^1 y W^2 son, independientemente, aminoácidos que existen en la naturaleza o ésteres de aminoácidos que existen en la naturaleza, unidos por nitrógeno. En otro aspecto preferido de esta realización, W^1 y W^2 son, independientemente, ácidos 2-hidroxicarboxílicos que existen en la naturaleza o ésteres de ácido 2-

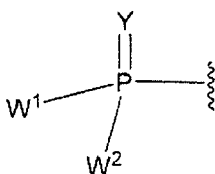
hidroxicarboxílico que existen en la naturaleza en donde el ácido o el ester está unido a P mediante el grupo 2-hidroxi.



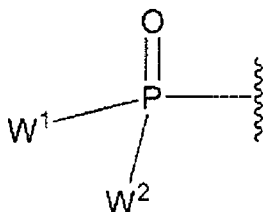
Otra realización de de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III es la subestructura:



En un aspecto preferido de esta realización, cada R^x es, independientemente, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$). En otro aspecto preferido de esta realización, cada R^x es, independientemente, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido.



Otra realización de de las Fórmulas I-III es la subestructura



en donde W^1 y W^2 se seleccionan independientemente 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 solo a las tablas 20.1-20.37, a menos que se indique lo contrario.

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

cada R^{21} es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$);

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} , con la condición 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 $-NO_2$;

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 $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

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), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^{2x} tomados junto con un 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 opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^{21}$ -; y en donde uno o más de los átomos de carbono terminales de cada uno de dichos alquilo(C_1-C_8) puede ser opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^{21}$ -;

cada R^{24} es independientemente alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8);

cada R^{25} es independientemente R^{24} en donde cada R^{24} está sustituido con 0 a 3 grupos R^{23} ;

cada R^{25a} es independientemente alqueno(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), o alquino(C_2-C_8) cualquiera de dichos alqueno(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), o alquino(C_2-C_8) está sustituido con 0-3 grupos R^{23} ;

cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25} ;

cada W^{24} es independientemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$, o $-SO_2W^{25}$;

cada W^{25} es independientemente carbociclo o heterociclo en donde W^{25} está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^{22} ;

y cada Y^{21} es independientemente O o S.

Tabla 20.1

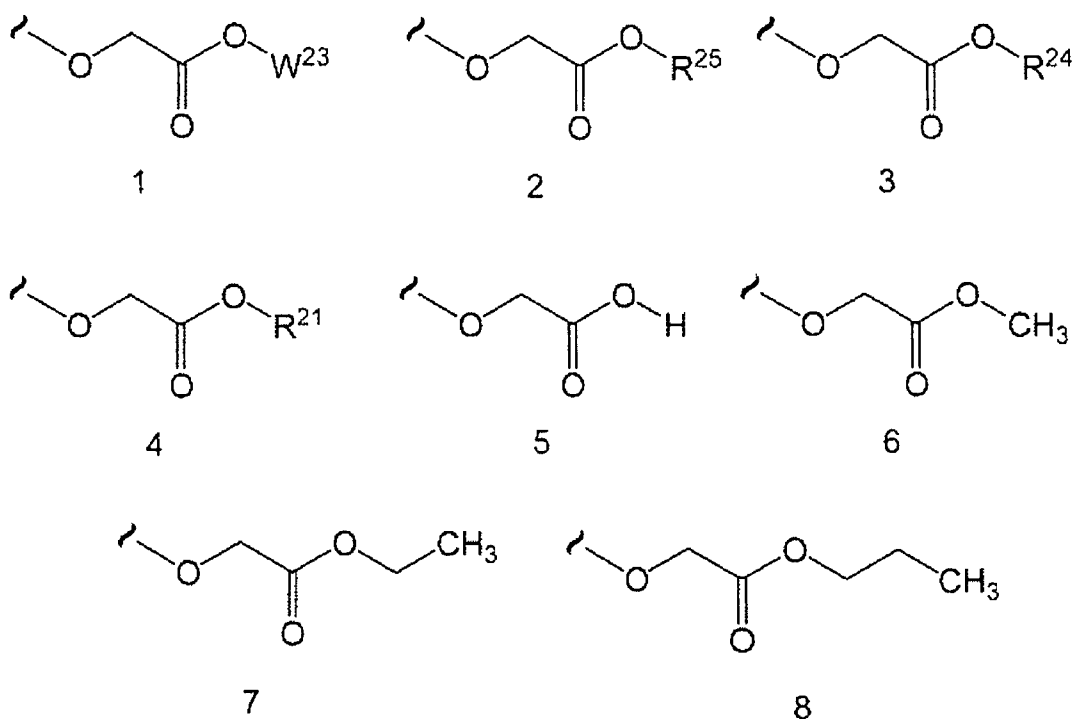


Tabla 20.2

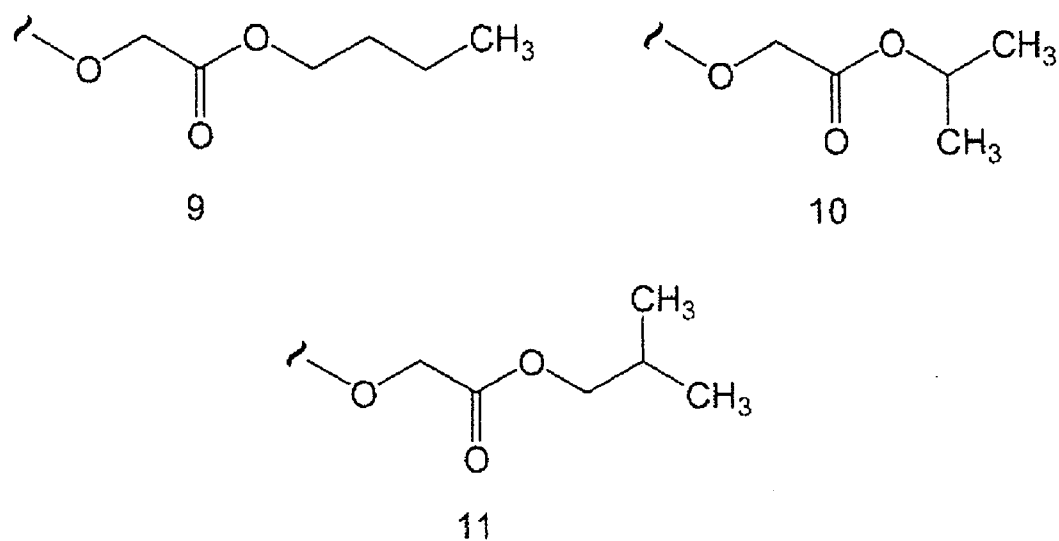
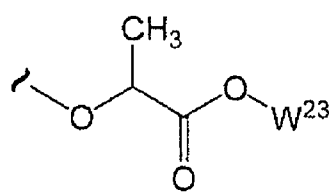
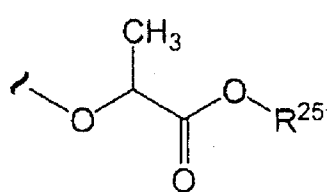


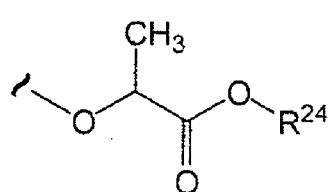
Tabla 20.3



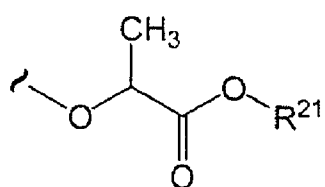
12



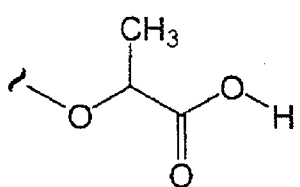
13



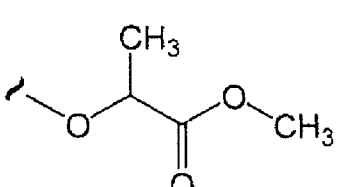
14



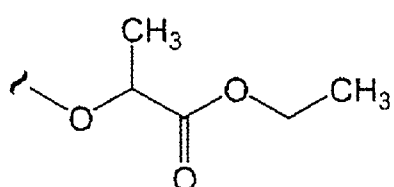
15



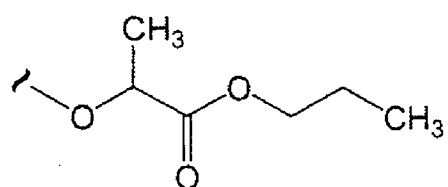
16



17

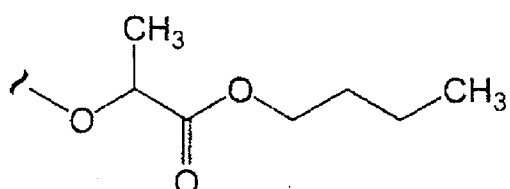


18

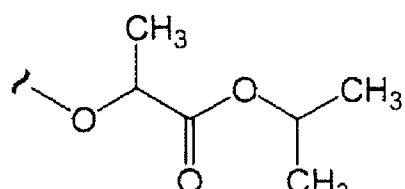


19

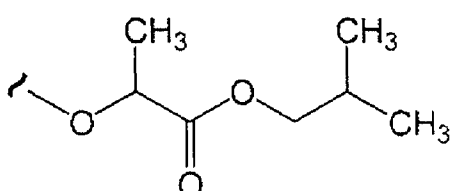
Tabla 20.4



20



21



22

Tabla 20.5

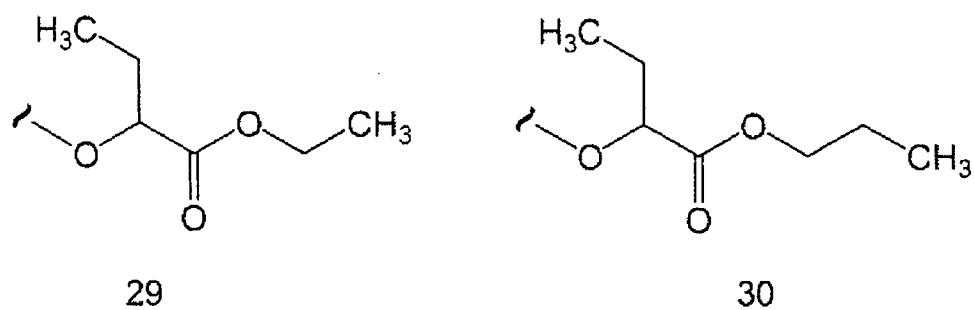
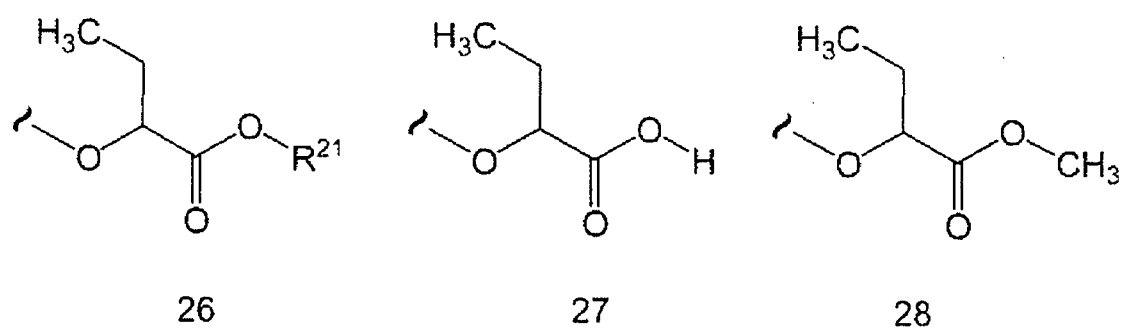
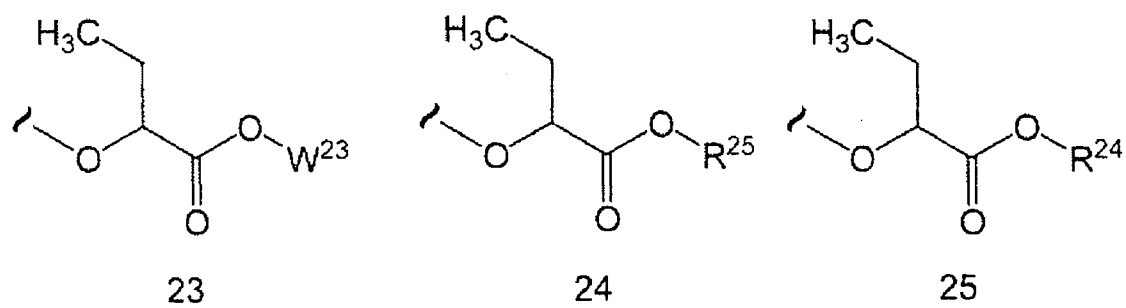


Tabla 20.6

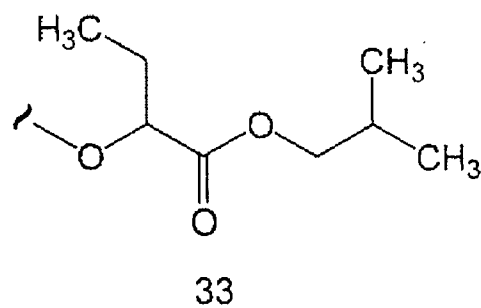
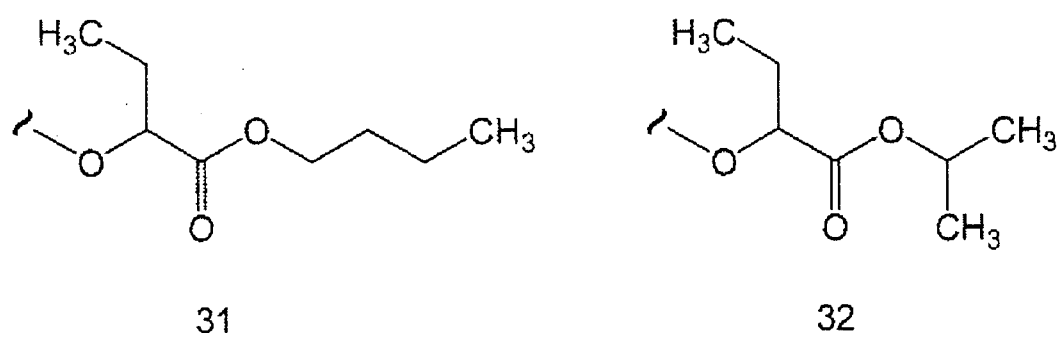


Tabla 20.7

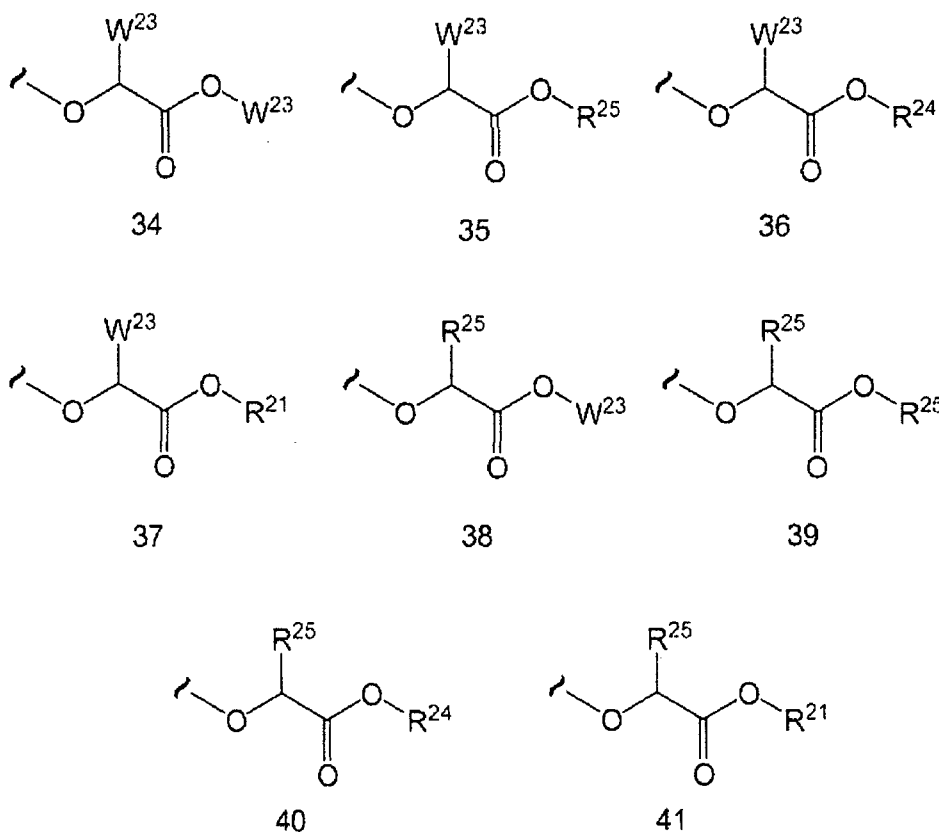


Tabla 20.8

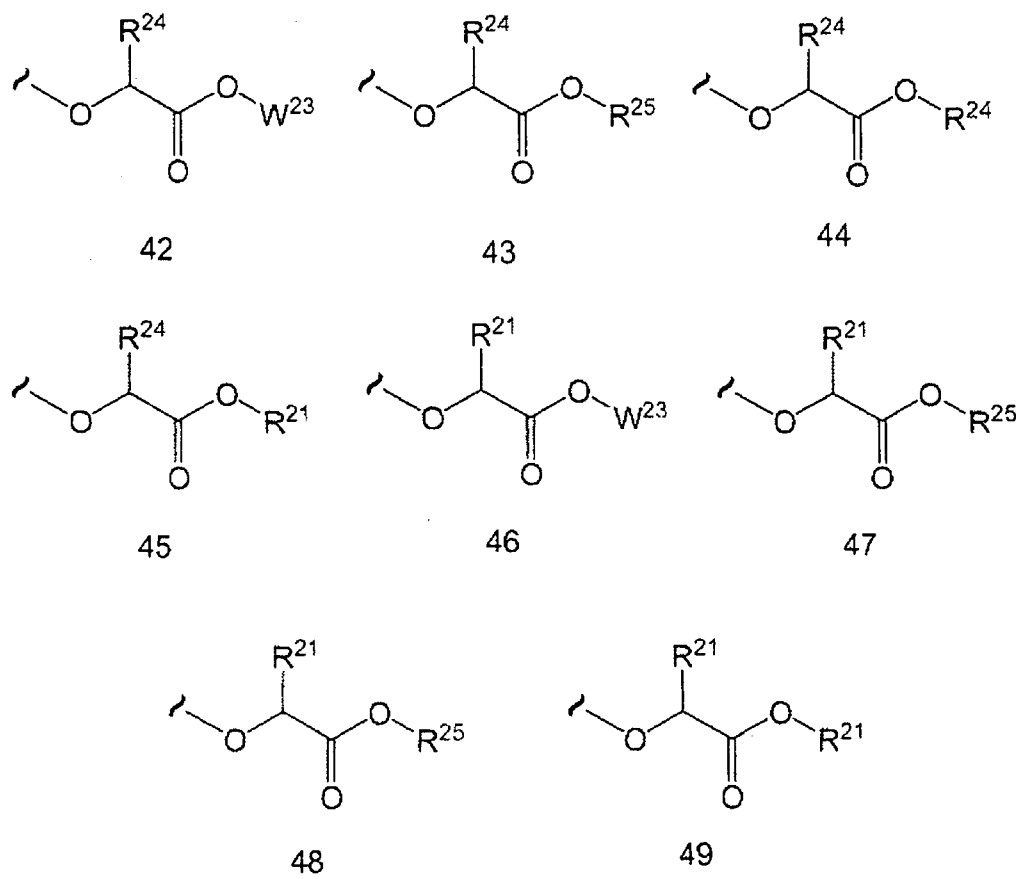
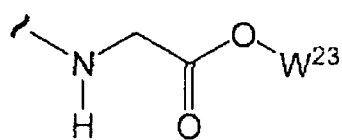
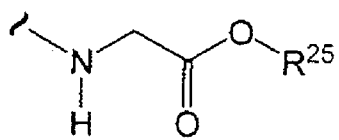


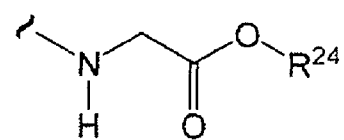
Tabla 20.9



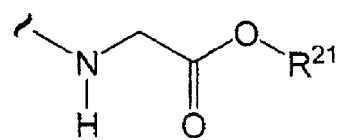
50



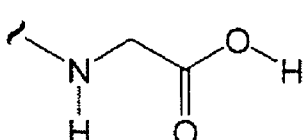
51



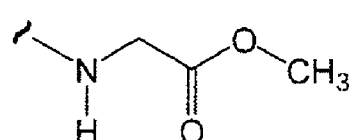
52



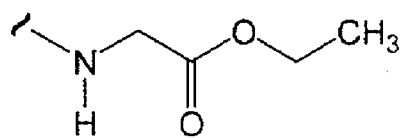
53



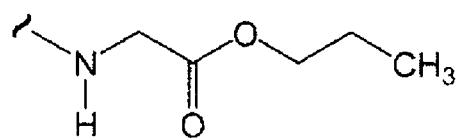
54



55

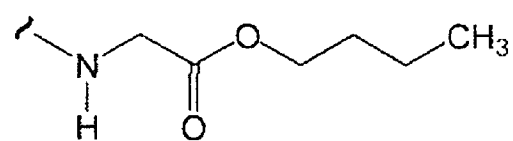


56

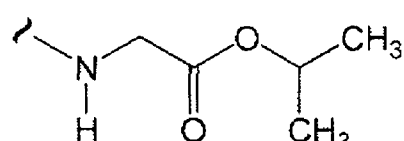


57

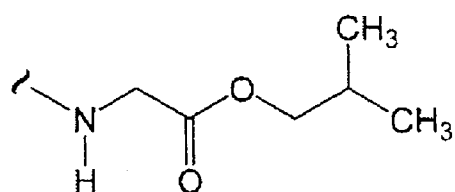
Tabla 20.10



58



59



60

Tabla 20.11

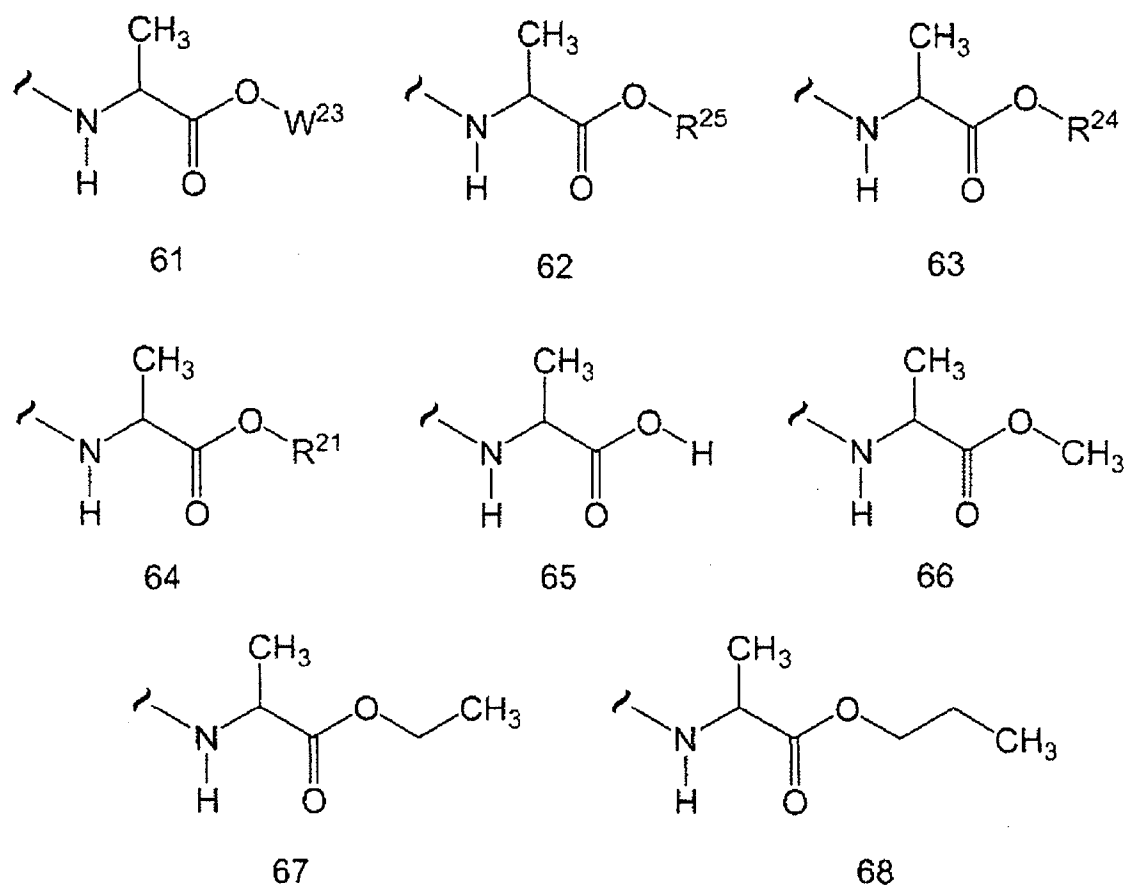


Tabla 20.12

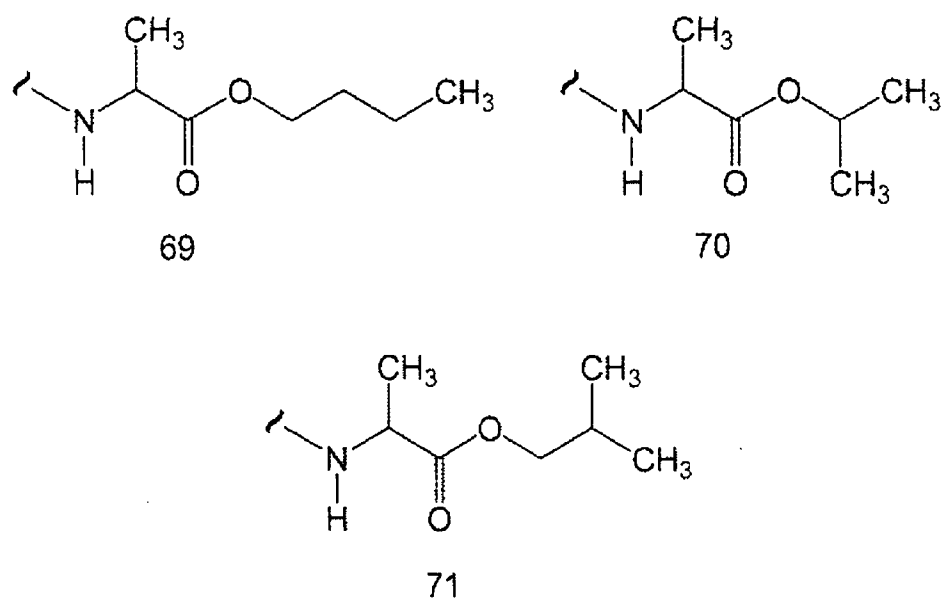
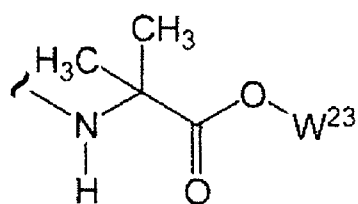
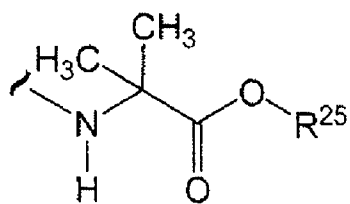


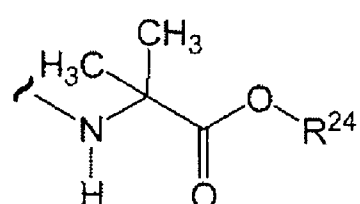
Tabla 20.13



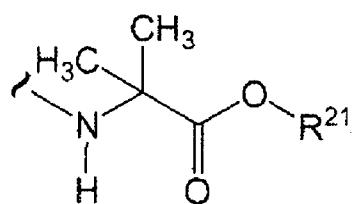
72



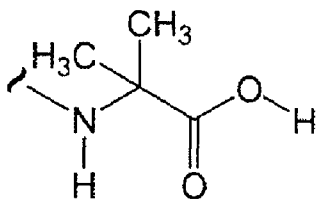
73



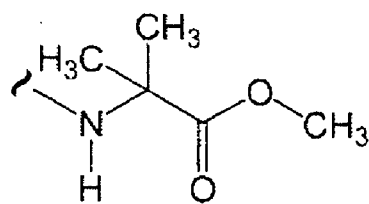
74



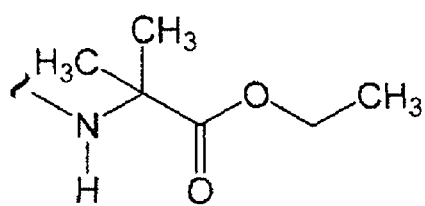
75



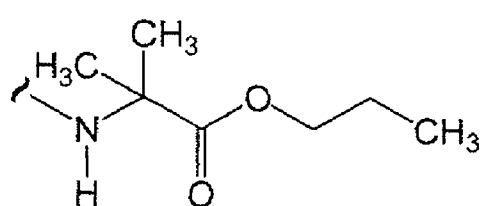
76



77

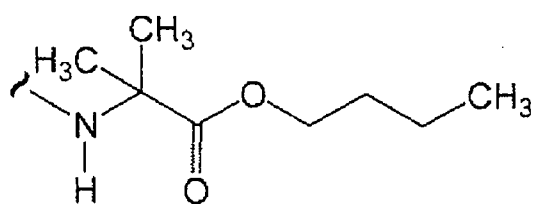


78

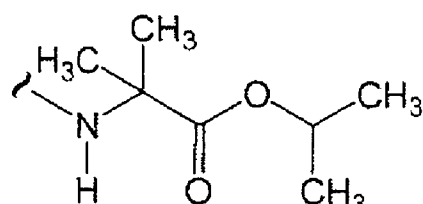


79

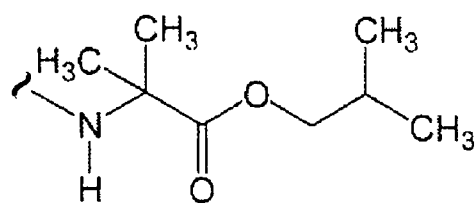
Tabla 20.14



80

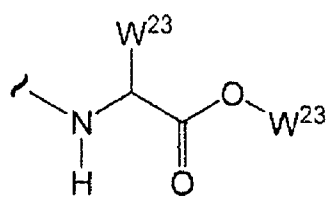


81

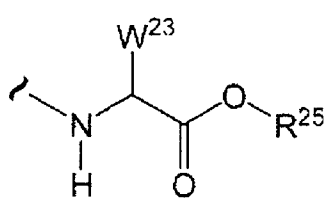


82

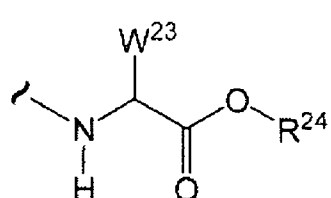
Tabla 20.15



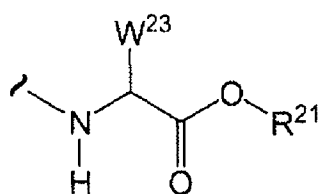
83



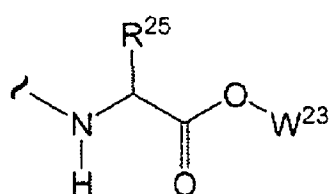
84



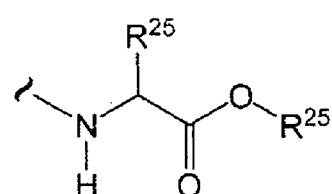
85



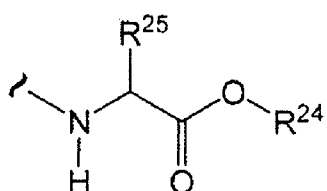
86



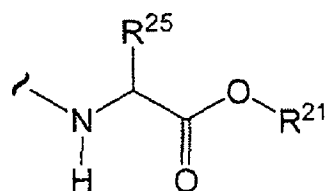
87



88

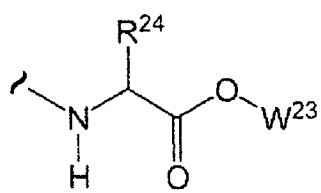


89

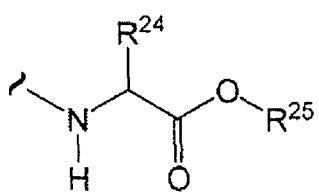


90

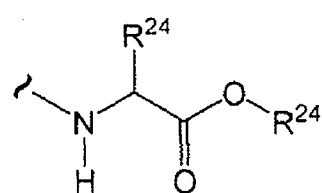
Tabla 20.16



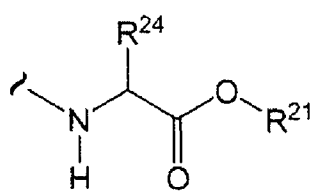
91



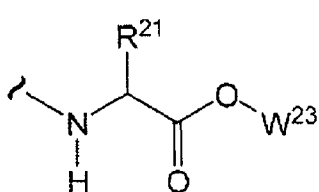
92



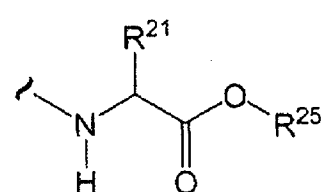
93



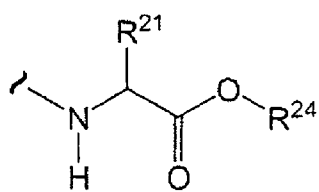
94



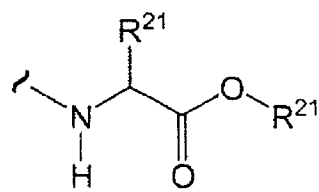
95



96



97



98

Tabla 20.17

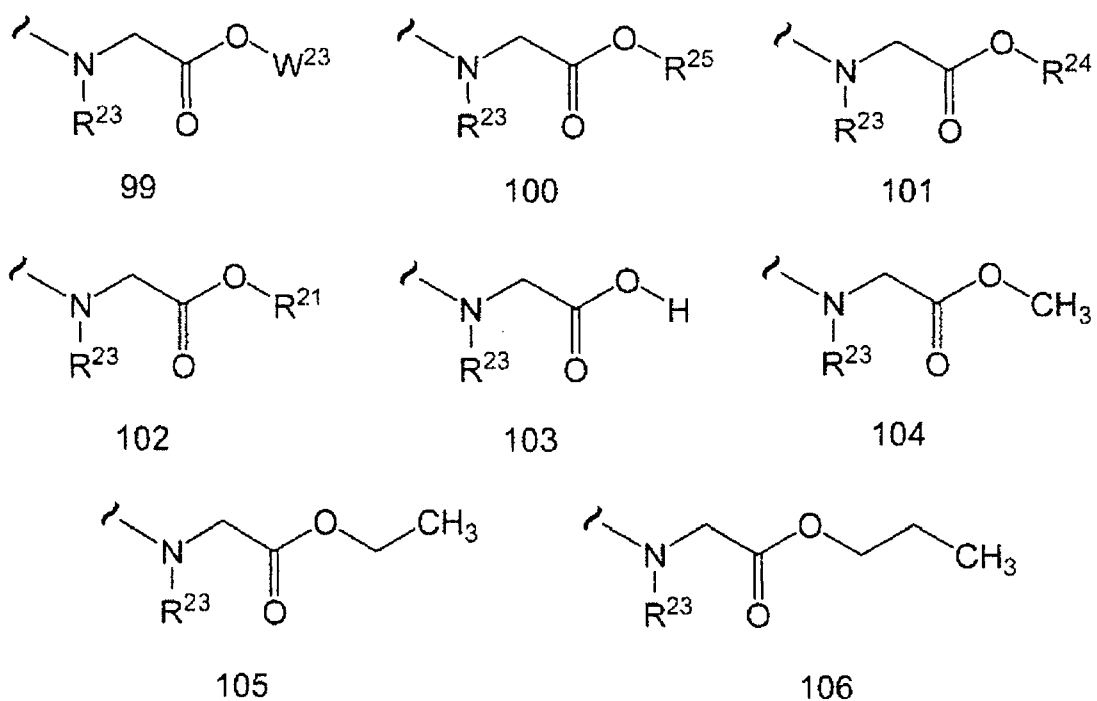


Tabla 20.18

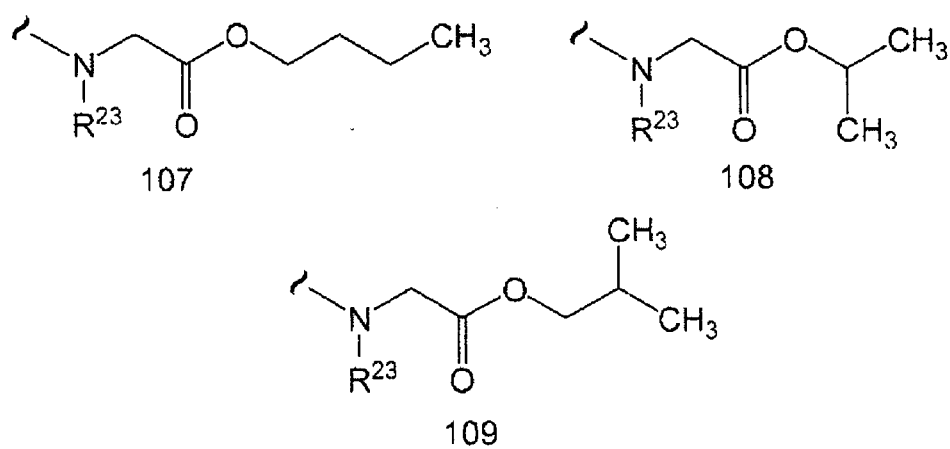


Tabla 20.19

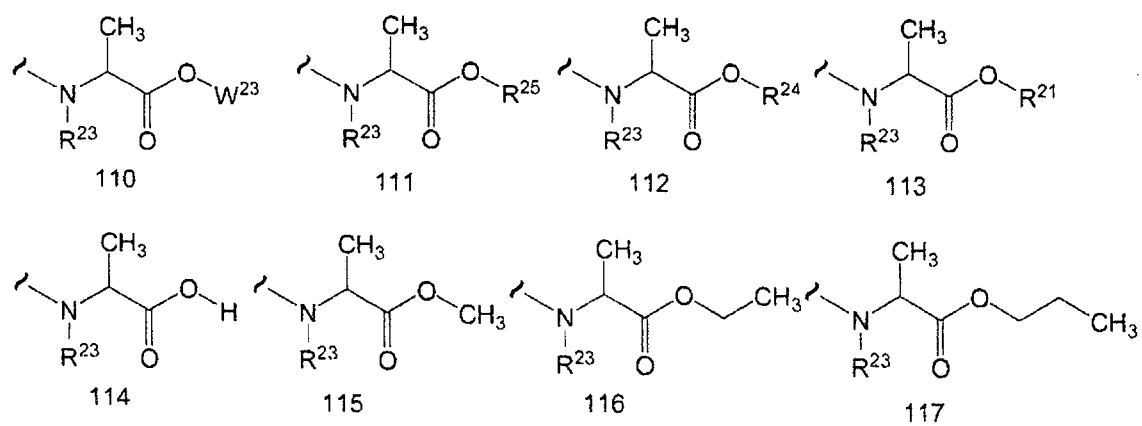


Tabla 20.20

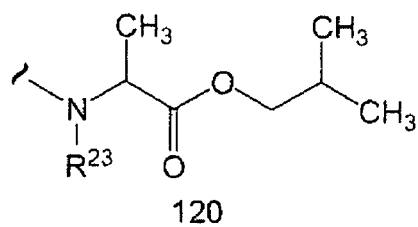
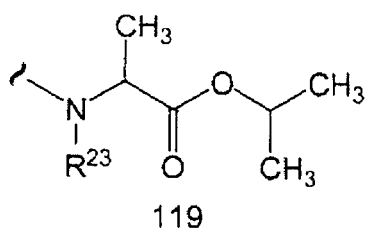
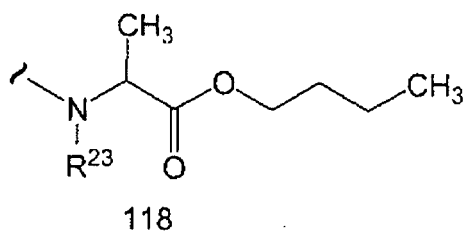


Tabla 20.21

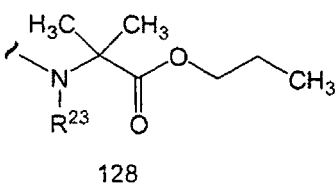
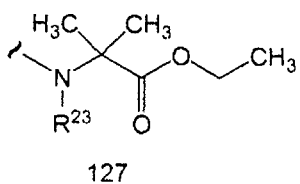
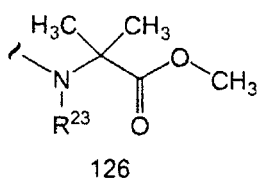
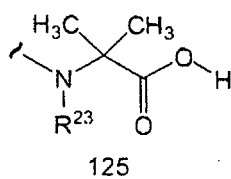
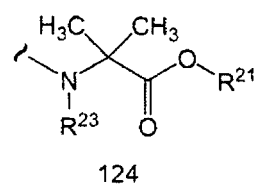
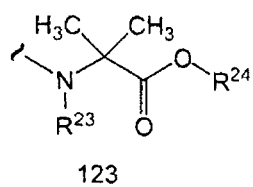
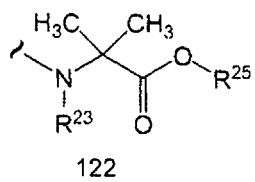
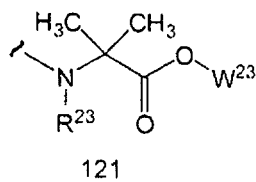


Tabla 20.22

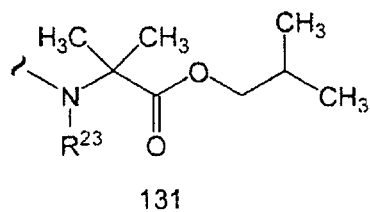
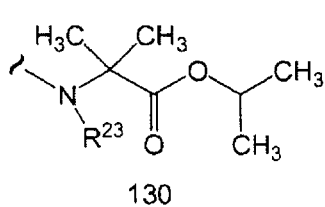
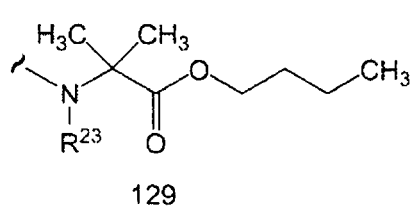


Tabla 20.23

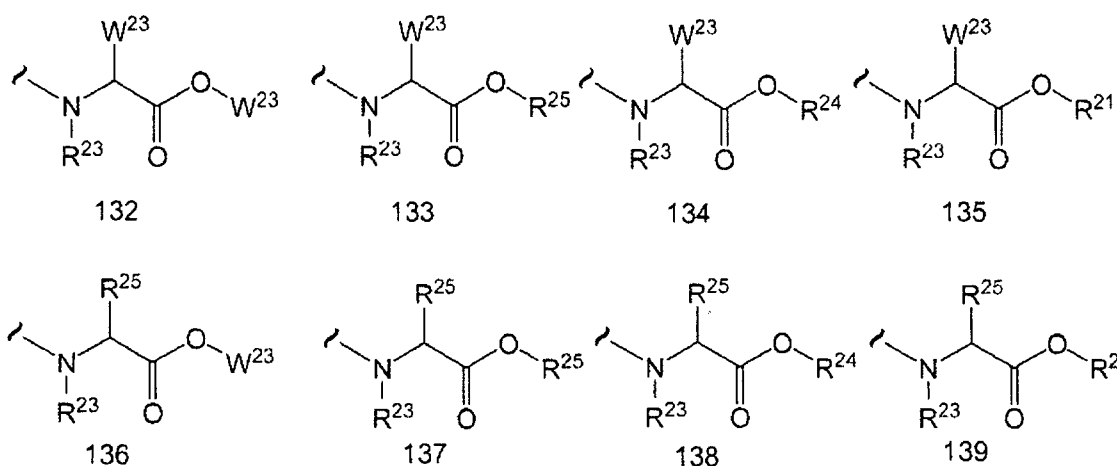


Tabla 20.24

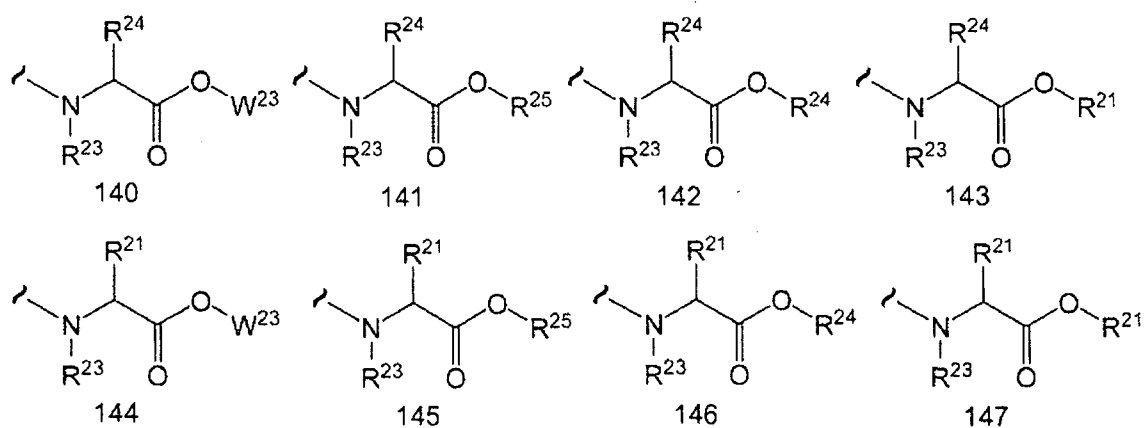


Tabla 20.25

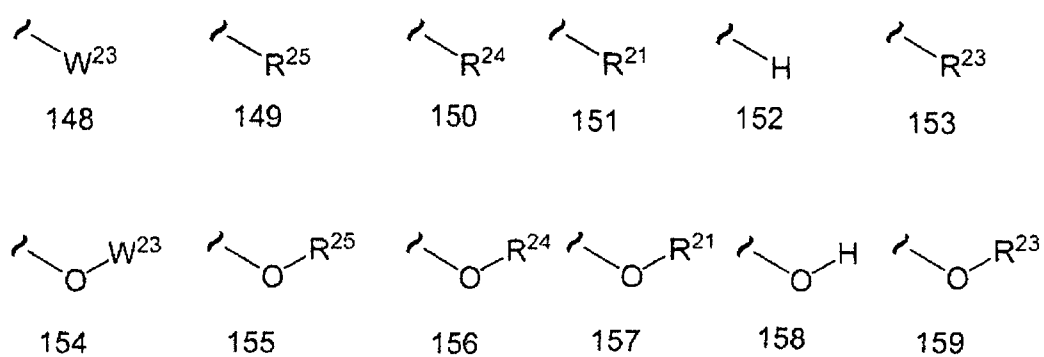


Tabla 20.26

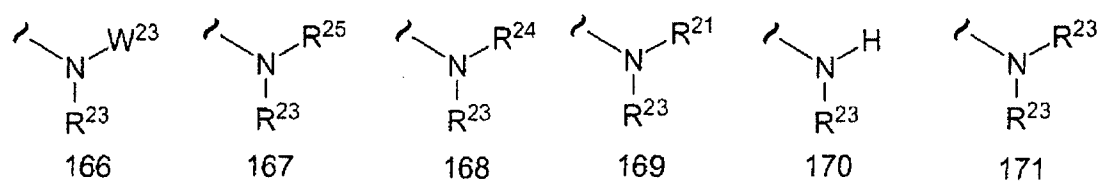
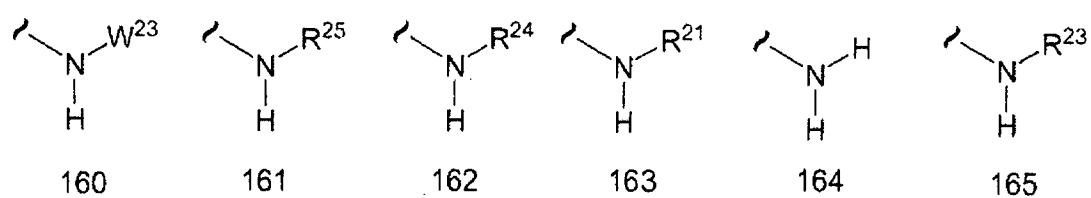
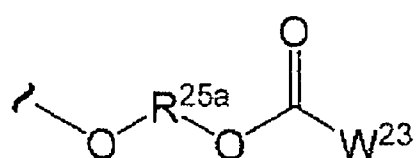
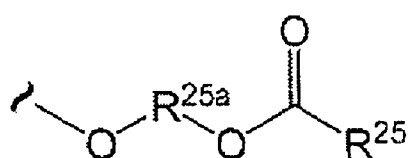


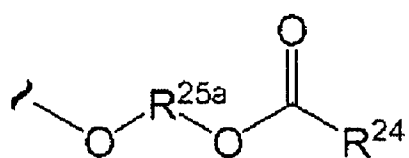
Tabla 20.27



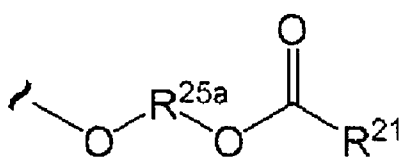
172



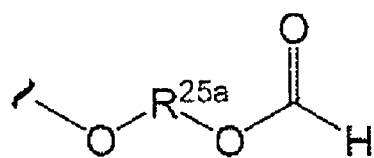
173



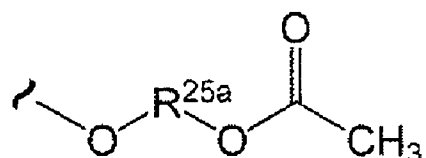
174



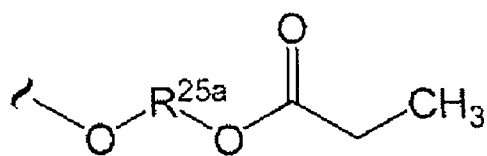
175



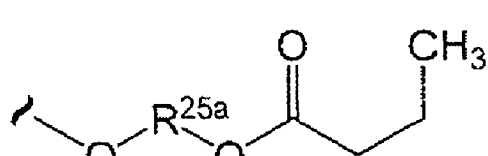
176



177

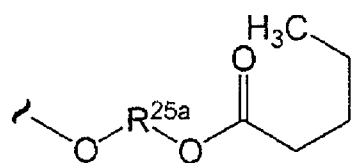


178

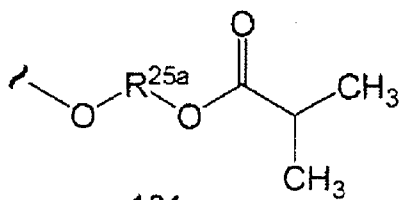


179

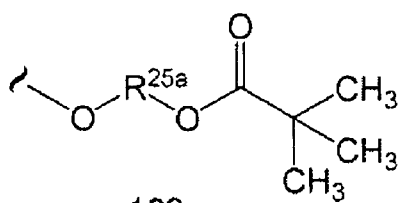
Tabla 20.28



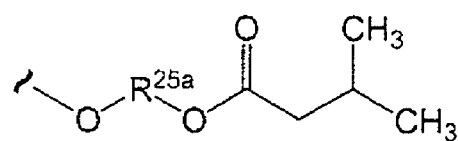
180



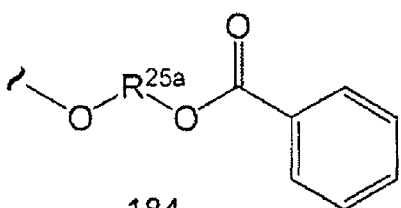
181



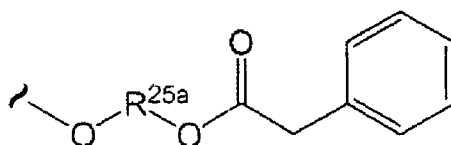
182



183

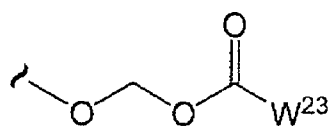


184

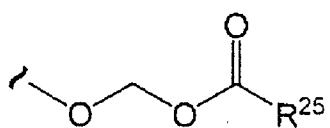


185

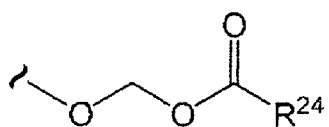
Tabla 20.29



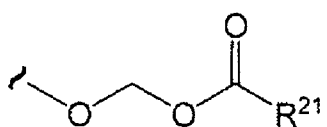
186



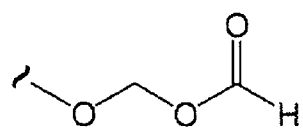
187



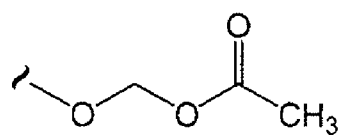
188



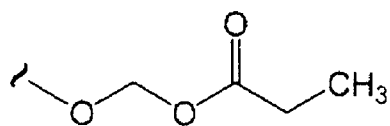
189



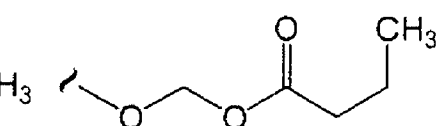
190



191



192



193

Tabla 20.30

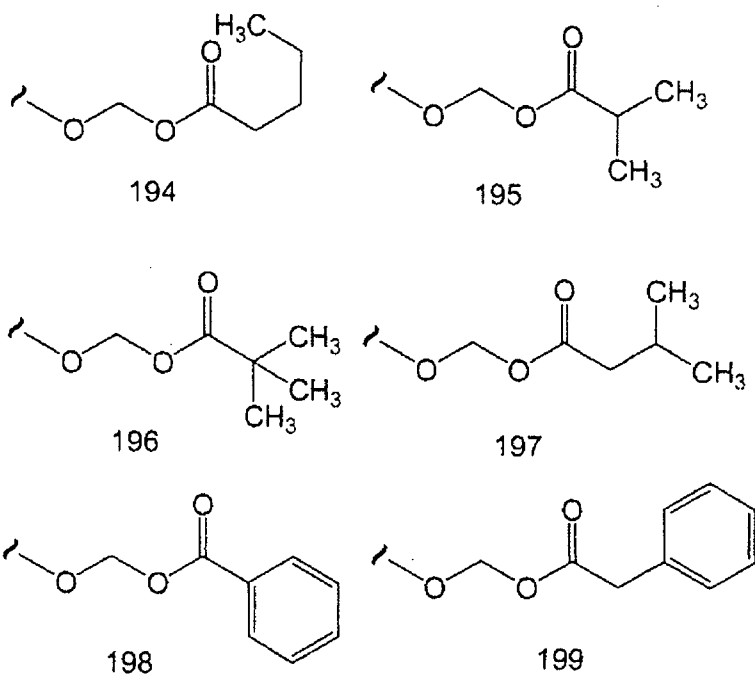


Tabla 20.31

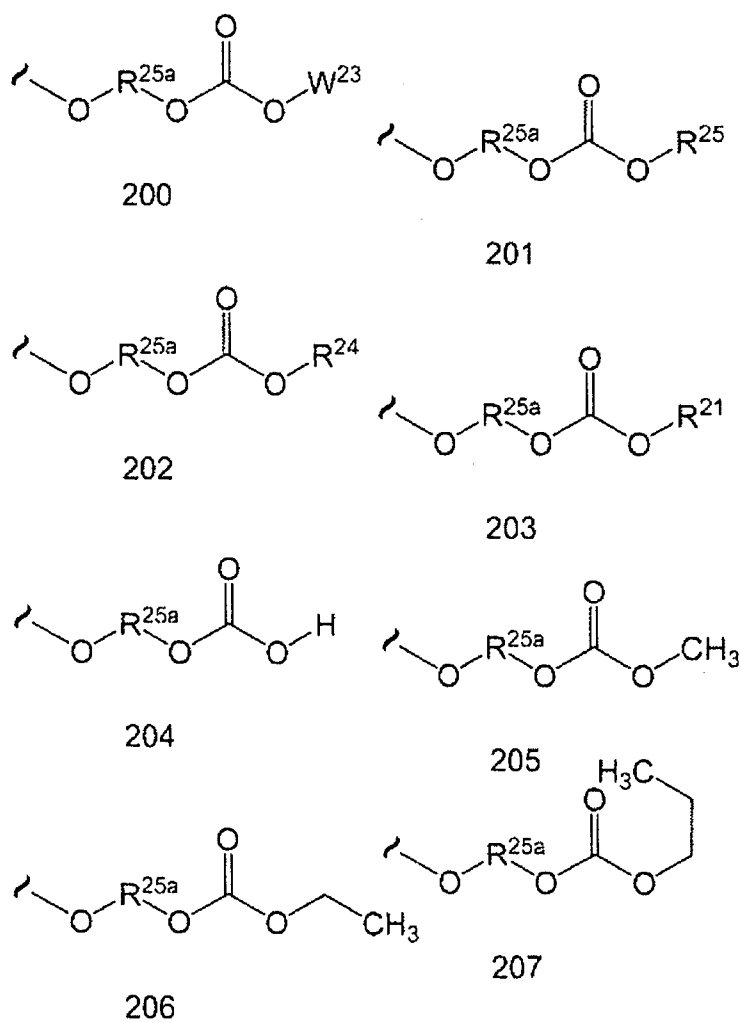
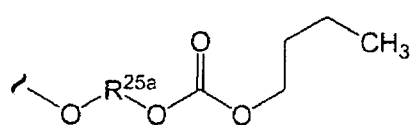
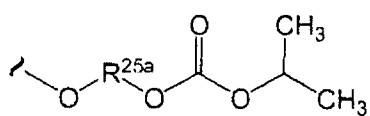


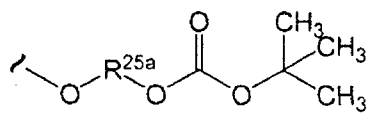
Tabla 20.32



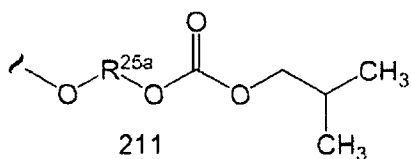
208



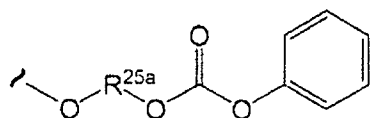
209



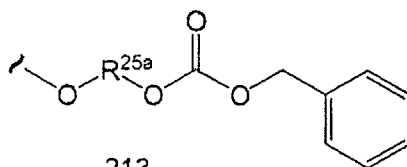
210



211

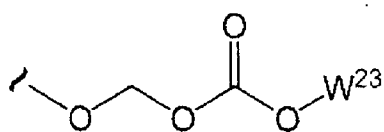


212

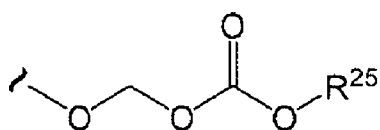


213

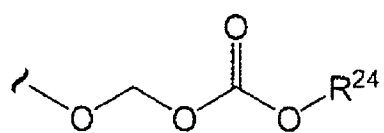
Tabla 20.33



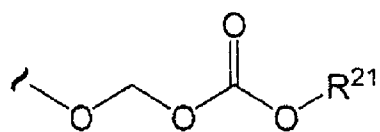
214



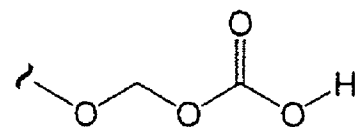
215



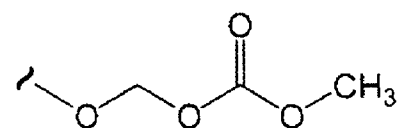
216



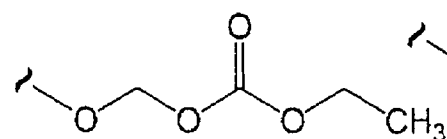
217



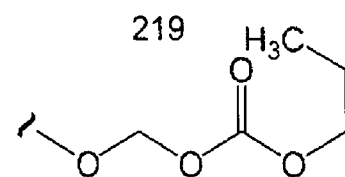
218



219



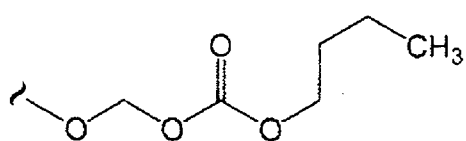
220



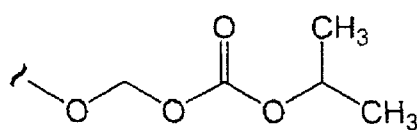
221

78

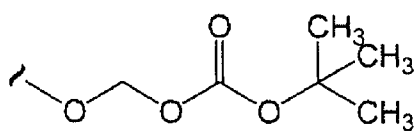
Tabla 20.34



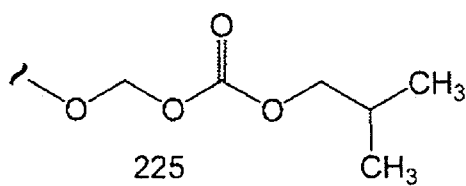
222



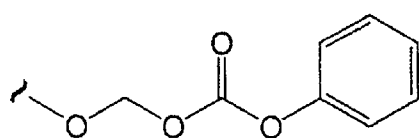
223



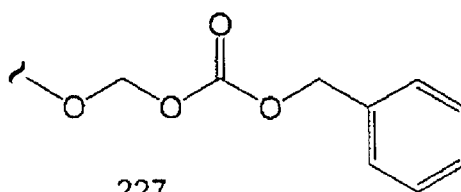
224



225



226



227

Tabla 20.35

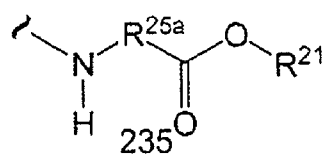
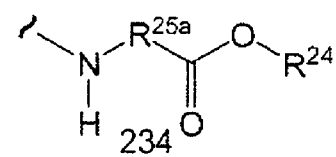
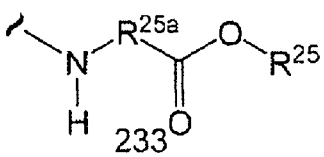
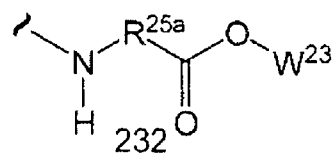
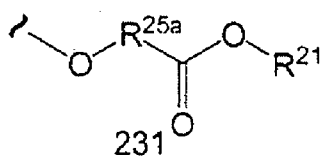
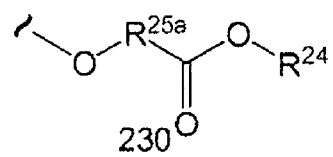
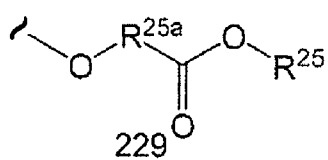
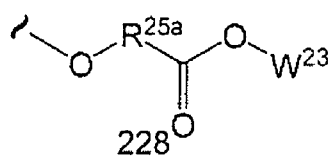


Tabla 20.36

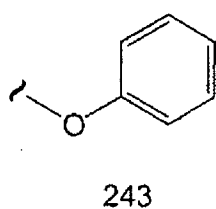
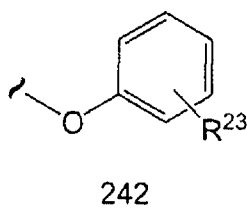
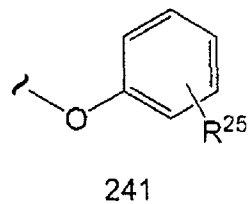
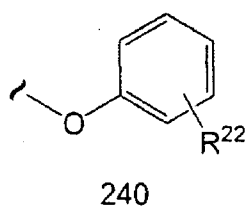
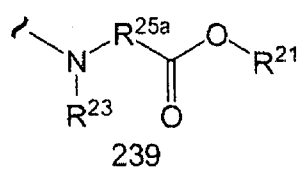
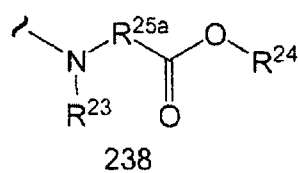
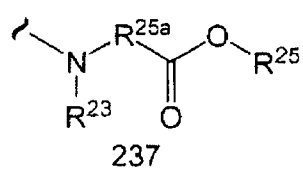
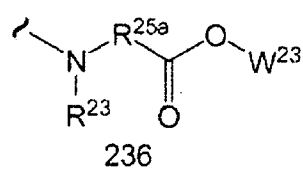


Tabla 20.37

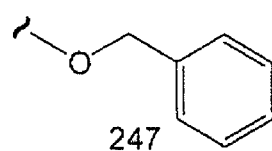
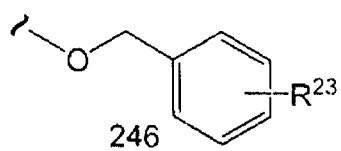
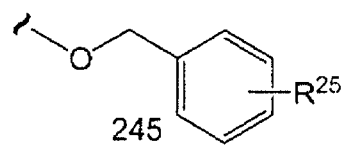
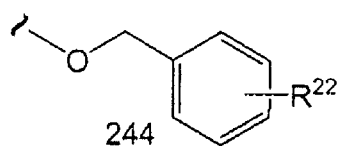
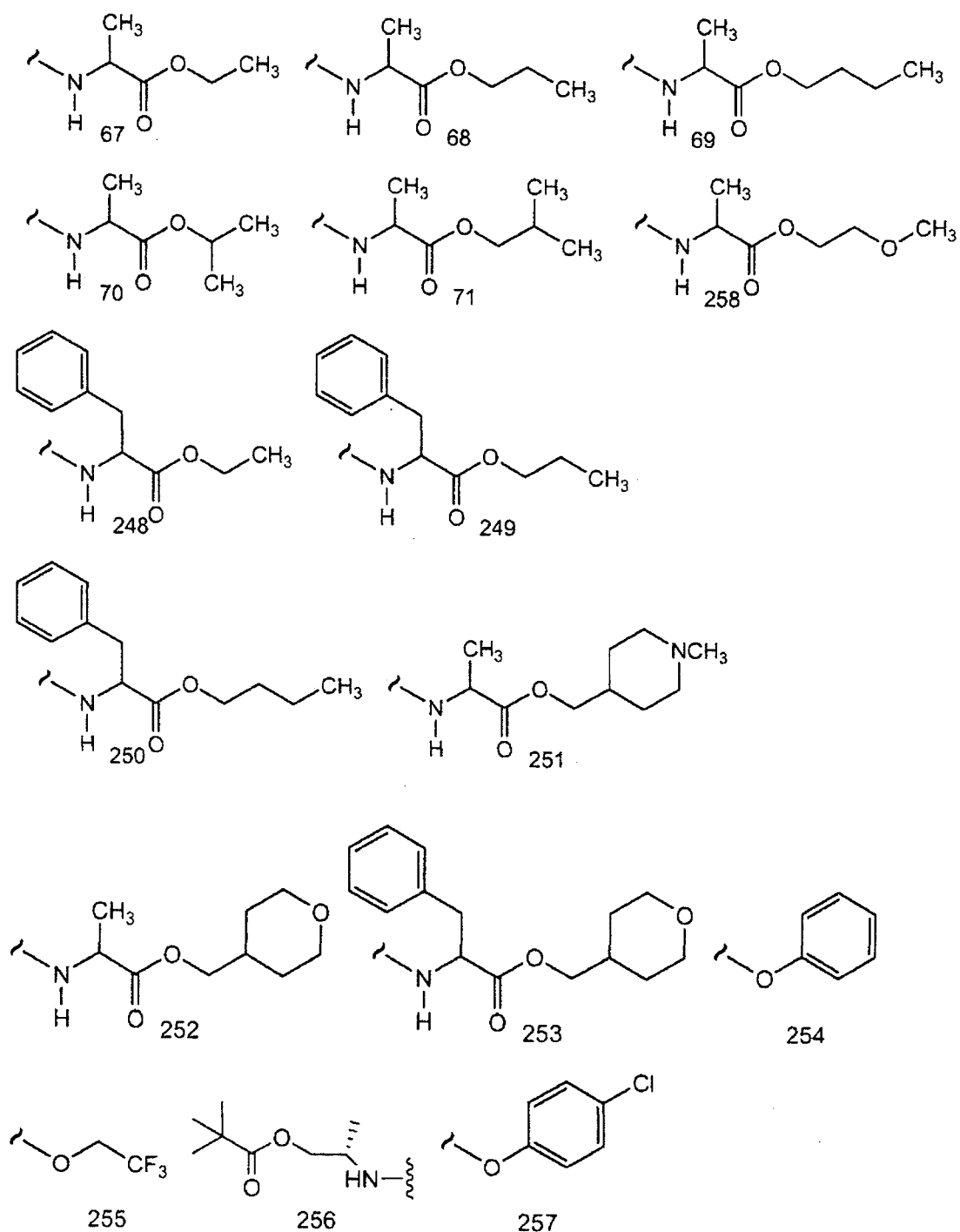
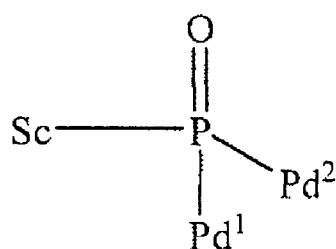


Tabla 30.1



Realizaciones de Fosfatos de los Compuestos de Fórmula I-IV

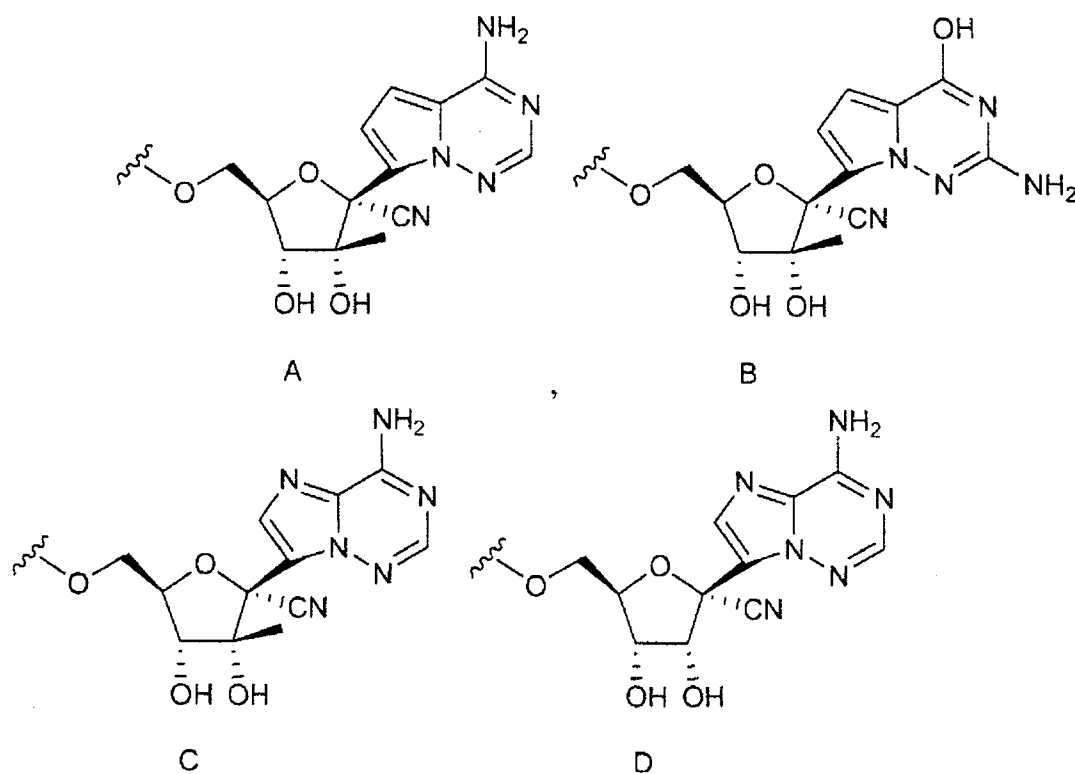
A manera de ejemplo y no de limitación, las realizaciones de fosfatos de las Fórmulas I-IV pueden estar representadas mediante la fórmula general "MBF":

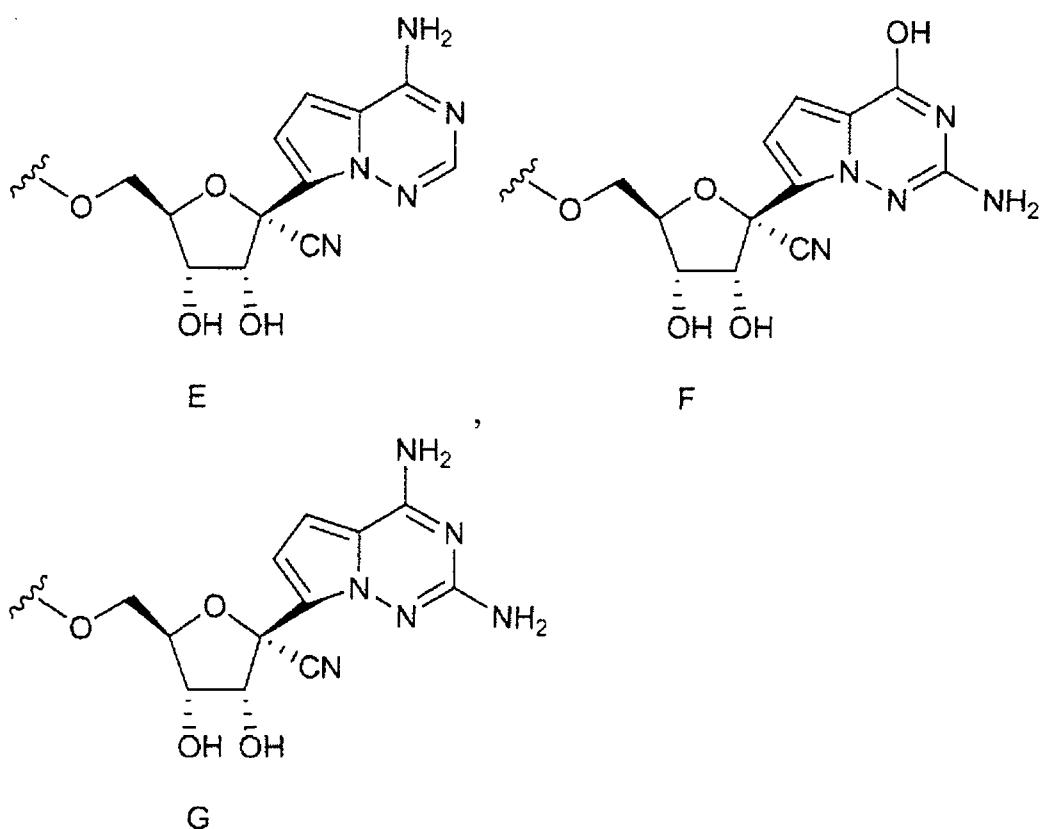


MBF

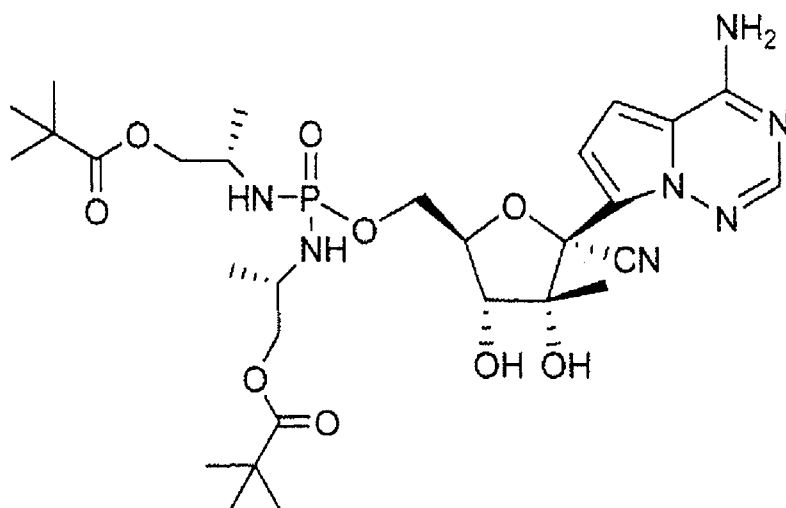
Cada realización de MBF está representada como un núcleo sustituido (Sc). Sc se describe en las fórmulas A-G de la Tabla 1.1 a continuación, en donde Sc es una fórmula genérica para un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III y el punto de unión a $-P(O)Pd^1Pd^2$ se indica con una línea ondeada.

Tabla 1.1





Las combinaciones de "Sc" y Pd¹ y Pd², independientemente seleccionados de la Tabla 30.1, pueden ser expresados en la forma de Sc.Pd¹.Pd², donde Sc está representado por la respectiva letra A-G de la Tabla 1.1 y Pd¹ y Pd² están representados por el respectivo número de la Tabla 30.1. Por lo tanto, A.256.256 representa el siguiente compuesto:



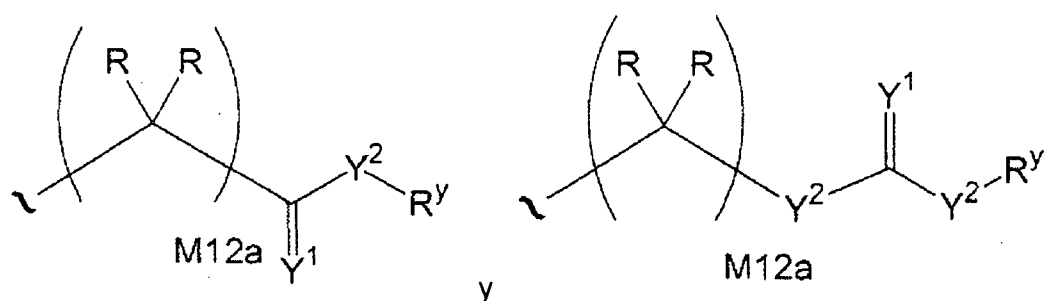
De tal modo, la Tabla 7 lista varios ejemplos específicos de profármacos fosfato de la Fórmula I-IV.

Tabla 7: ListadeCompuestos 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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.

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



Cualquier referencia a los compuestos de la invención aquí descritos también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amonio y NR_4^+ (en donde R es definido aquí). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o de un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetionico, ácido lactobionico, ácido tanico, ácido palmítico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales por ejemplo, cloro, bromo, y yodo. Sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NR_4^+ .

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, i.e. serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables pueden encontrar aplicación, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, sean o no derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

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.

Los compuestos de la invención, ejemplificados mediante la Fórmula I-III puede 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, diastereómeros, y atropisómeros. Adicionalmente, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos 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 diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, 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 diastereoméricas formadas con adjuntos ópticamente activos, e.g., ácidos o bases seguidas de la conversión de vuelta a las 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 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.

"Diastereómero" se refiere al estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares el uno del otro. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, e.g. puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereómeros 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.

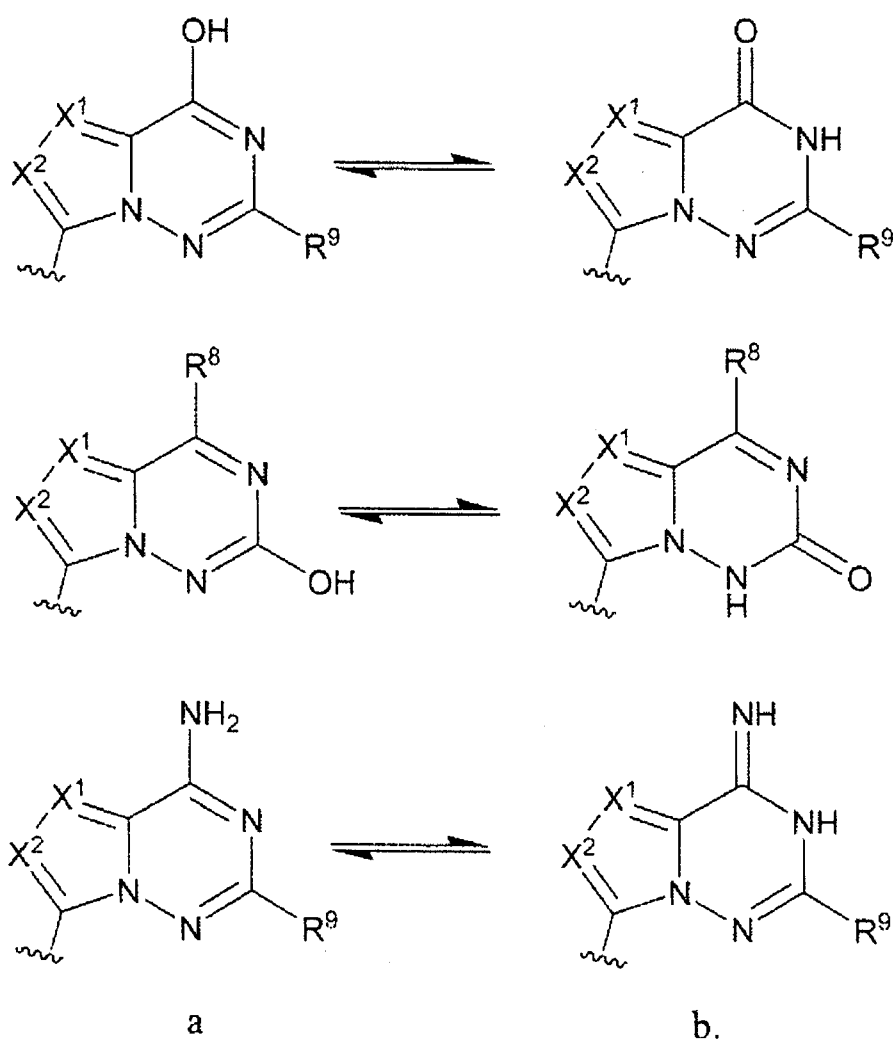
Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas aquí por lo general corresponden a las de S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. 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 estereoespecificidad 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 nucleósidos 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 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:



Todas las formas tautoméricas posibles de los heterociclos en todas las realizaciones aquí descritas están dentro del alcance de la invención.

Métodos de Inhibición de la VHC polimerasa

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. 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 polimerasa. De manera adicional, 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 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.

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; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos y similares); muestras de laboratorio; comida, agua, o muestras de 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 patógeno tal como el

VHC. Las muestras pueden estar contenidas 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.

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 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 evalúa la inhibición de la VHC polimerasa *in vitro* 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, típicamente 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 será isotónica. 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, hidroxialquilmethylcelulosa, 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 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 inocuo 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 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 de manera preferible como un ungüento o crema tópica que 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 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 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.

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. 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 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 cetosteárilico, alcohol bencilico, miristil alcohol, mono-estearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La selección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en 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. Alquilesteres de cadena lineal o ramificada, mono- o dibásicos tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o puede usarse una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los últimos tres los ésteres 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 líquida y 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 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, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones que se pretenden para uso oral pueden prepararse de acuerdo con 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 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 algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales 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 suministrando 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.

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.

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 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 (e.g., monooleato de polioxietileno sorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservativos tales como p-hidroxibenzoato 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 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 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 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 oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con el arte conocido usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión 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 encuentra el agua, la solución de Ringery 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 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.

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%, 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 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.

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 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 se sabe en el arte son apropiados.

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.

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 extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos, gránulos 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 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 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 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 farmacocinética o de toxicidad de un ingrediente activo dado.

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 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 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

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 receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles oralmente y pueden dosificarse oralmente.

Terapia de Combinación

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, inhibidores deciclofilina, 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 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 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 (R1 656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, 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-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, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811.

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.

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, 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 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, AVI4065, 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 nonucleósidos 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 nonucleósidos 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) uninhibidor 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) uninhibidor 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, tirfostin, derivados de tirfostin, 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 alfaoral, 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 (ceigosivir) 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 RNAsa H, e.g., ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, e.g., VGV-1, PA-457 (bevrimat), 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 resulta 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 e 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 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante lo 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 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 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 métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprende: administrar a un 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 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 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 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 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 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 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 epitopes que subsisten en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de modo 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 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 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 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 experimentales. Aunque la mayoría de estos deben ser entendidos por una persona versada en la materia, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de esas abreviaturas y acrónimos.

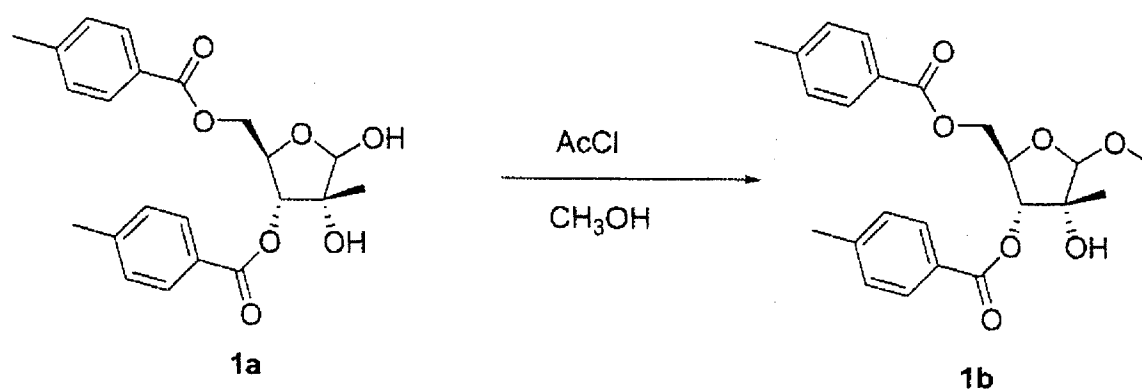
Tabla 1. Listade abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	Bis(timetilsilil)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 masa de baja revolución
MCPBA	Acido 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 ⁻	Masamenos 1

MsOH	Ácido metanosulfónico
EM o em	Espectro de masa
NBS	N-bromosuccinimida
rt o r.t.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	Clorotrimetilsilano
TMSBr	Bromotrimetilsilano
TMSI	Yodotrimetilsilano
TEA	Trietilamina
TBA	Tributilamina
TBAP	Pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	Cloruro de t-butildimetilsilil
TEAB	Bicarbonato de trietilamonio
TFA	Ácido de trifluoroacético
TLC o tlc	Cromatografía de capa fina
Tr	Trifenilmetil
Tol	4-metilbenzoilo
□	Partes por millón en campo bajo tetrametilsilano

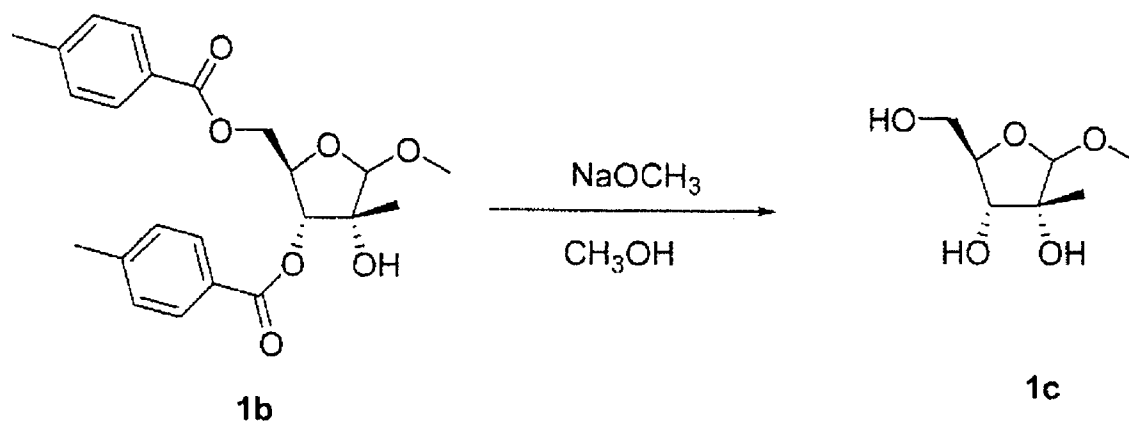
Preparación de Compuestos

Compuesto 1a-1f

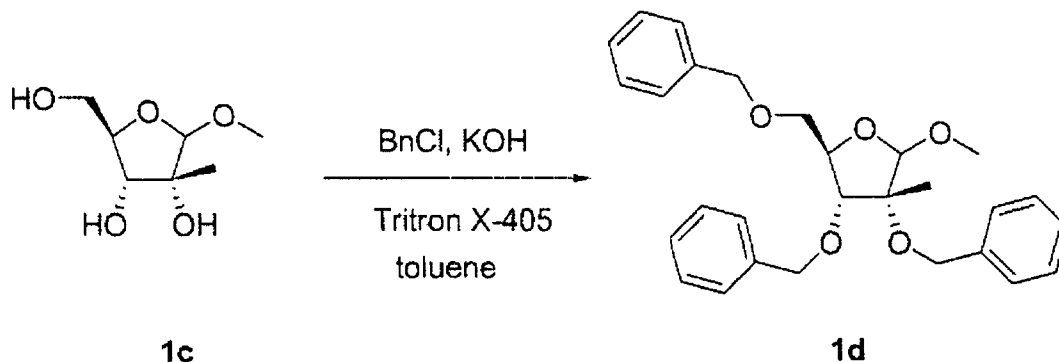


A una solución de **1a** (22.0 g, 54.9 mmol, preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en J. O. C, **2004**, 6257) en metanol (300 mL) se adicionó gota a gota cloruro de acetilo (22 mL) a 0 °C usando un embudo de decantación durante un periodo de 30 min. Y posteriormente se agitó a temperatura ambiente

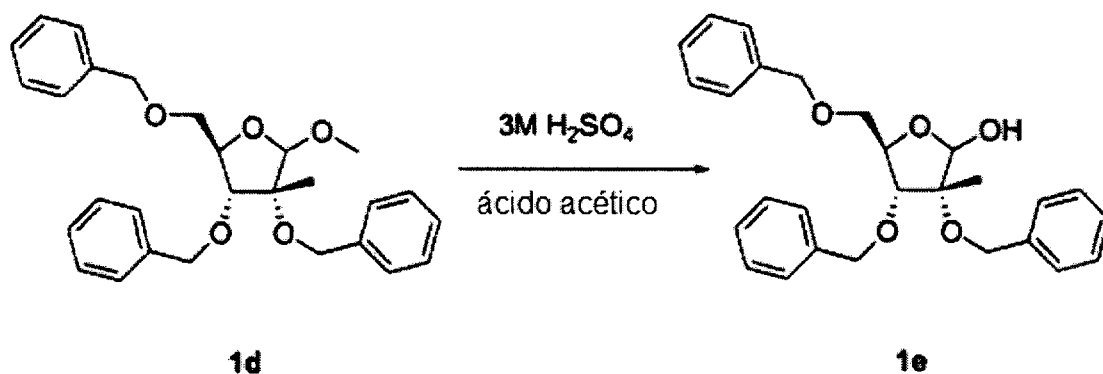
durante 16h. La mezcla se concentró y se redisolvió en acetato de etilo (400 mL), se lavó con NaOH 2 N enfriado con hielo, y se concentró a sequedad, dando el metil éter crudo **1b** como un aceite. EM = 437.2 (M + Na⁺).



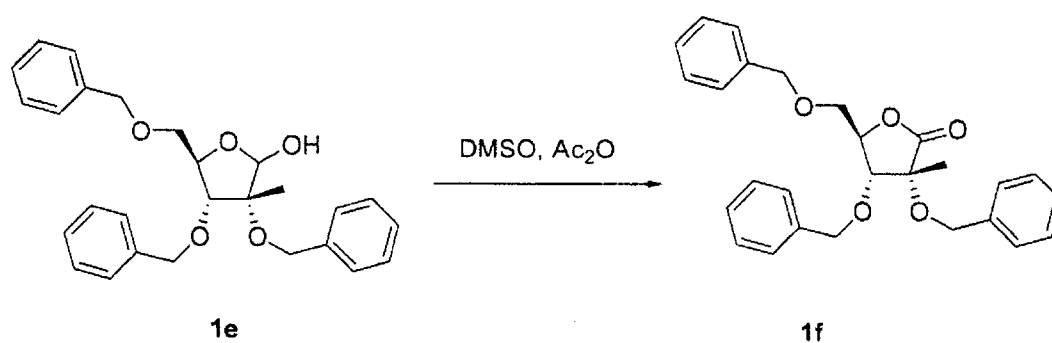
A una solución de **1b** (obtenida del paso anterior) en metanol (300 mL) se adicionó solución de metóxido de sodio 0.5 M en metanol (20 mL, 10 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo con solución de HCl 4.0 N en dioxano (2.5 mL, 10 mmol). Posteriormente, la mezcla se concentró dando el crudo **1c**. EM = 201.0 (M + Na⁺).



Una mezcla de **1c** (obtenida del paso anterior), Triton X-405 (70% en agua, 6.0 g), KOH 50% (en agua, 85 g) en tolueno (500 mL) se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark unida. Después de 1 h 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 de gel de sílice (~20% EtOAc / hexanos), dando el metil éter **1d** como un aceite (22.0 g, 89% en tres pasos). 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).

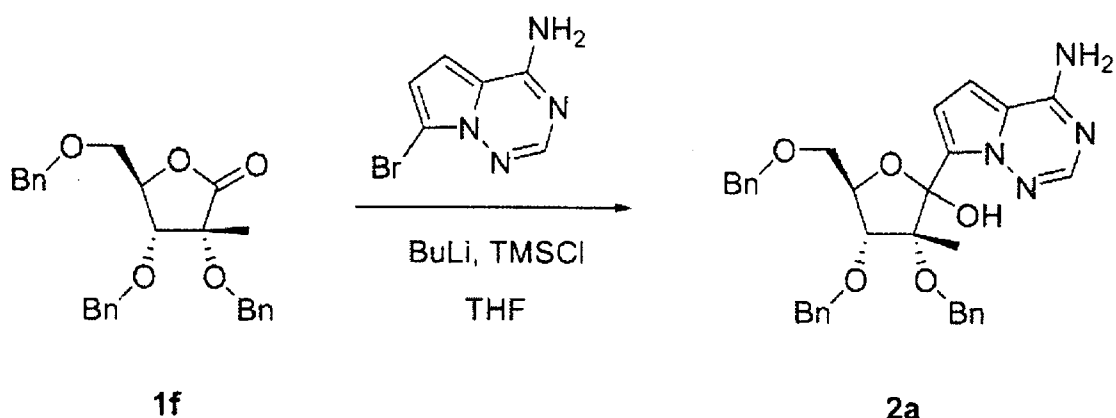


A una solución de **1d** (22.0 g, 49.0 mmol) en ácido acético (110 mL) se adicionó ácido sulfúrico ~3M (preparado mezclando 4,8 g de ácido sulfúrico concentrado con 24 ml de agua) y se agitó a 70°C durante 8 h. La mezcla se concentró hasta un volumen de ~20 mL, y se repartió entre acetato de etil y NaOH 2N enfriado con hielo. La capa de acetato de etil se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~35% EtOAc / hexanos), dando **1e** como un aceite (17.0 g, 80%). EM = 457.2 (M + Na⁺).

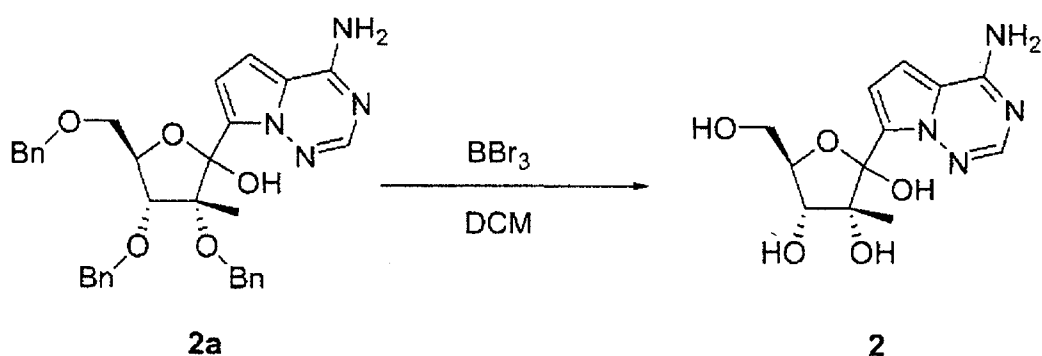


A una solución de **1e** (45 g, 104 mmol) en DMSO (135 mL) se adicionó anhídrido acético gota a gota (90 mL, 815 mmol) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y a continuación se vertió sobre agua con hielo (1L) mientras se agitaba. Después de que el hielo se derritió completamente (~30 min), se adicionó acetato de etilo (~500 mL). La capa orgánica se separó. Este proceso de extracción se repitió tres veces (3x500 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~20% EtOAc / hexanos), dando **1f** como un aceite (39 g, 88%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.3 (m, 15H), 4.4 - 4.8 (m, 7H), 4.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 2.4, 11.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 5.4, 11.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H).

Compuesto 2



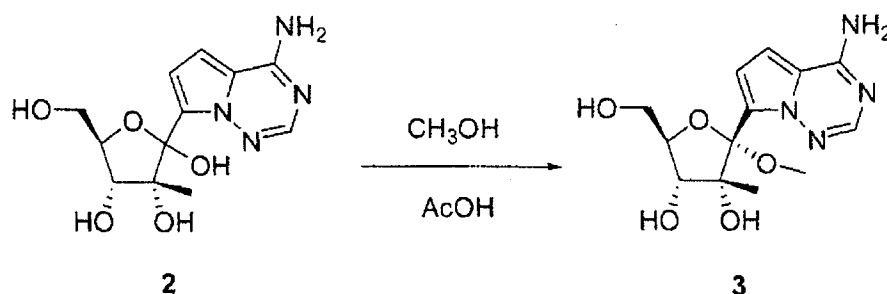
A un matraz de base redonda seco purgado con argón (100 mL) se adicionó 7-bromo-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (234 mg, 1.10 mmol) (preparada de acuerdo con WO2007056170) y THF anhidro (1.5 mL). Posteriormente se adicionó TMSCl (276 μ L, 2.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El matraz se llevó a un baño de acetona/hielo seco (~ -78 °C) y se adicionó gota a gota BuLi (2.5 mL, 4.0 mmol, 1.6M en hexanos). Después de 1h, una solución de **1f** (432.5 mg, 1.0 mmol) en THF se enfría a 0 °C y posteriormente se adiciona al matraz de reacción gota a gota. Después de 1h de agitar a -78 °C, el matraz se lleva a 0 °C y se deja en reposo. Se adiciona NH_4Cl (5 mL) para detener reacción. Los orgánicos se extrajeron usando EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO_4 . El solvente se removió a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexanos / EtOAc). Se aislaron 560 mg (99 %) de **2a** como una mezcla de dos anómeros. CL/EM = 567.2 (M + H^+). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (m, 1H), 7.27 (m, 15H), 7.01 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.66 (m, 8H), 4.40 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 1.62 (s, 2'- CH_3 de un anómero), 1.18 (s, 2'- CH_3 del otro anómero).



A un matraz de fondo redondo seco purgado con argón (50 mL) se adicionó el compuesto **2a** (185 mg, 0.33 mmol) y diclorometano anhidro (10 mL). El matraz se puso en un baño de acetona/hielo seco (~ -78 °C) y la solución se agitó durante 10 min. A continuación se adicionó BBr_3 (0.25 mL, 0.25 mmol, 1.0 M en DCM) y se

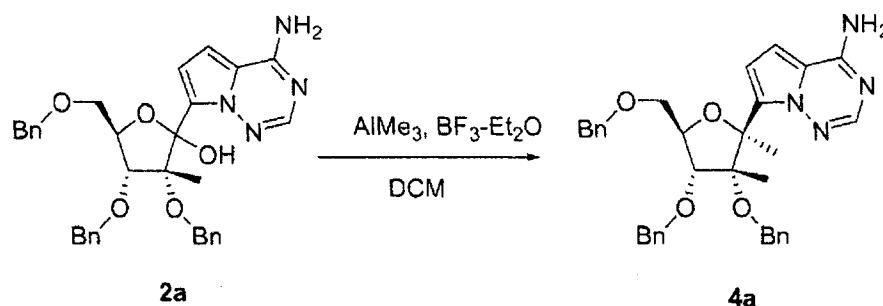
continuó agitando la reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la desaparición total del material de partida. Después de 1h, se adicionó una solución de piridina (2 mL) en MeOH (10 mL) y el matraz se llevó a temperatura ambiente. El solvente se removió a presión reducida y el material en bruto se re-disolvió en MeOH. Después de repetir este proceso dos veces más, el material crudo se disolvió en agua y se purificó usando un sistema Gilson de HPLC preparativa (acetonitrilo / H_2O). Se aislaron 49 mg (50%) del **Compuesto 2** con una mezcla de isómeros. CL/EM = 297.1 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7.68 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 1.30 (s, 2'- CH_3), 0.80 (s, 2'- CH_3).

Compuesto 3

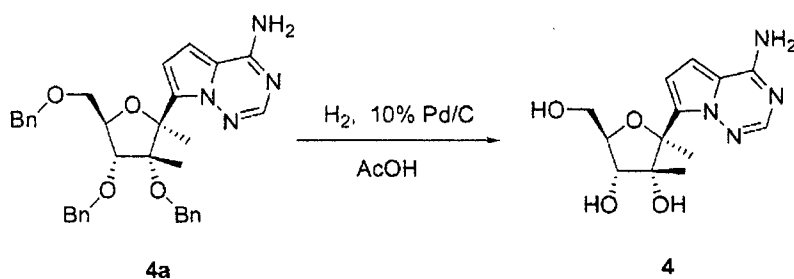


A un matraz de base redonda seco purgado con argón (100 mL) se adicionó el **Compuesto 2** (12 mg, 0.04 mmol) (**2**) y MeOH anhidro (5 mL). Posteriormente se adicionó ácido acético (5 mL) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó NaHCO_3 saturado para neutralizar la mezcla de la reacción y el material crudo se purificó usando un sistema Gilson de HPLC preparativa (acetonitrilo- H_2O). Se aislaron 2 mg (16%) del material deseado **Compuesto 3**. CC/EM = 311.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7.71 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). El otro alfa-isómero también se aisló; RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7.65 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

Compuesto 4

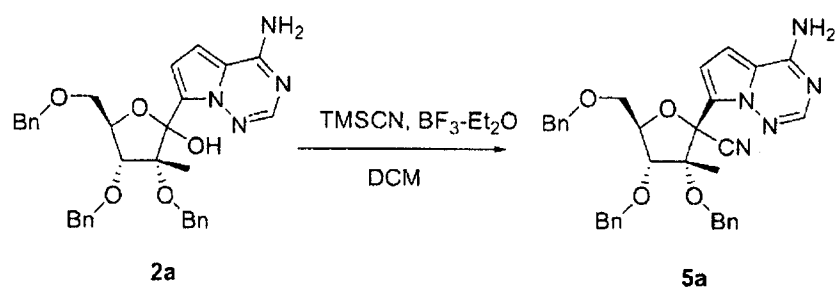


A un matraz seco de base redonda purgado con argon (50 mL) se adicionó el **Compuesto 2a** (220 mg, 0.39 mmol) y diclorometanoanhidro (10 mL). El matraz se llevó a un baño de acetona/hielo seco ($\sim -78\text{ }^{\circ}\text{C}$) y la solución se agitó durante 10 min. Se adicionó $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0.10 mL) gota a gota y la reacción se agitó durante 10 min. Posteriormente se adicionó AlMe_3 (0.58 mL, 1.16 mmol, 2.0 M en tolueno). Después de unos minutos, se removió el baño de acetona/hielo seco y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente durante 4h. Se adicionó una solución de piridina (2mL) en MeOH (10 mL) y el solvente se removió a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexanos / EtOAc). Se aislaron 164 mg (74 %) del material deseado **4a**. CL/EM = 565.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.71 (s, 1H), 7.32 (m, 15H), 7.02 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.62 (m, 8H), 4.21 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

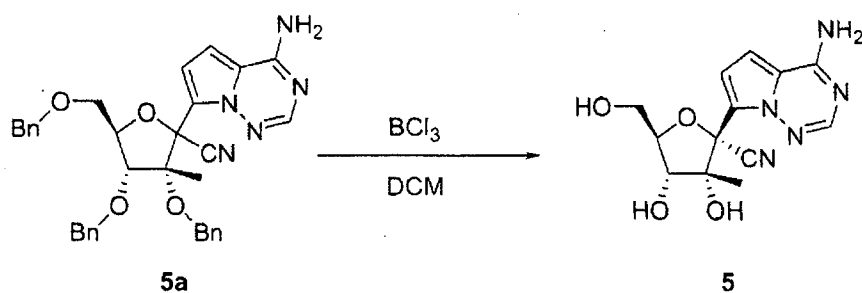


A un matraz seco de base redonda purgado con argón (50 mL) se adicionaron el **Compuesto 4a** (164 mg, 0.29 mmol) y ácido acético glacial (10 mL). A continuación se adicionó Pd/C (100 mg, 10 % en peso) y el matraz se equipó con una bala que contenía gas hidrógeno. El matraz se purgó dos veces para asegurar que todo el argón hubiera sido remplazado con hidrógeno. Se permitió que la reacción agitara a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente se neutralizó la mezcla de reacción usando NaHCO_3 y se filtró para remover el catalizador. El material crudo se purificó usando un sistema Gilson de HPLC preparativa (acetonitrilo / H_2O). Se aislaron 6 mg (7 %) del material deseado **Compuesto 4**. CL/EM = 295.1 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7.66 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

Compuesto 5

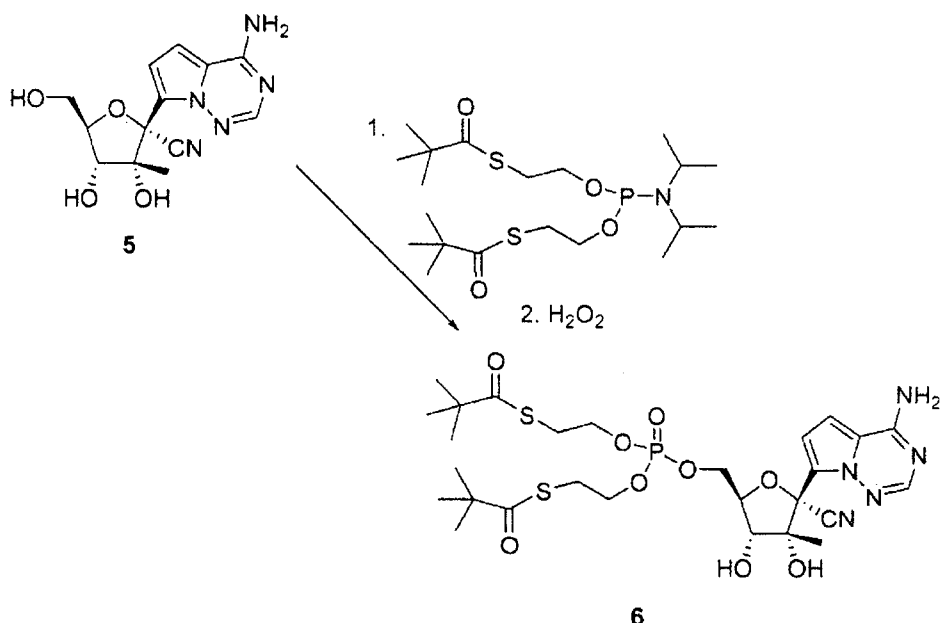


A una solución del compuesto **2a** (1 g, 1.77 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C se adicionaron TMSCN (1.4 mL, 10.5 mmol) y $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 mL, 8.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0.5 h, y luego a temperatura ambiente durante 0.5 h más. La reacción se detuvo con NaHCO_3 a 0°C , y se diluyó con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ -hexanos (1:1 a 2:1), para dar el compuesto **5a** deseado (620 mg, 61%) como una mezcla de isómeros. $\text{EM} = 576.1$ ($\text{M} + \text{H}^+$).



A una solución del compuesto **5a** (150 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a -78°C se adicionó BCl_3 (2 mL, 1M en CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se detuvo a -78°C mediante la adición de TEA (2 mL) y MeOH (5 mL) gota a gota. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se evaporó, y co-evaporó con MeOH varias veces. El residuo se trató con NaHCO_3 (1 g en 10 mL de H_2O), se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el **Compuesto 5** deseado (48 mg, 60%). $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, D_2O): δ 7.74 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 0.84 (s, 3H). $\text{EM} = 305.9$ ($\text{M} + \text{H}^+$). También se obtuvo el otro alfa-anómero (9 mg, 11%): $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, D_2O): δ 7.70 (s, 1H), 6.8 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.7 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 1.6 (s, 3H). $\text{EM} = 306.1$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 6



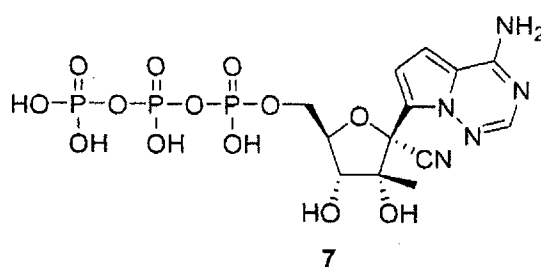
A una solución del **Compuesto 5** (30 mg, 0.098 inmol) y 1H-tetrazol (30 mg, 0.43 mmol) en CH_3CN anhidro (1 mL) a 0°C se adicionó el S-(2-{diisopropilaniino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxy]-fosfaniloxy]-etil) ester del ácido 2,2-dimetil-tiopropionico (90 mg, 0.2 mmol) (descrito en *J. Med. Chem.*, **1995**, 3941). Lamezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, luego se adicionó H_2O_2 (30%, 80 μL) y seagitó durante 0.5 h a 0°C . La reacción se detuvo con tiosulfato de sodio (1 M, 1 mL) y NaHCO_3 , diluido con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Los residuos se purificaron mediante HPLC para dar el **Compuesto 6** deseado (28 mg, 42%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.0 (brs, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.1 (m, 4H), 4.0 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.15 (m, 4H), 1.24 (s, 18H), 0.99 (s, 3H). RMN ^{31}P (300 MHz, CDCl_3): δ -1.825. EM = 673.9 ($\text{M} + \text{H}^+$), 672.1 ($\text{M} - \text{H}^-$).

Procedimiento General para la preparación de nucleosidos trifosfatos

A un matraz con forma de pera (5-15 mL) cargado con nucleósido (~20 mg). Se adiciona trimetilfosfato (0.5-1.0 mL). La solución se congela con un baño de agua con 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 por HPLC de intercambio iónico; las muestras de análisis se prepararon tomando ~3 μL de la mezcla de reacción y diluyéndolas con $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ 1.0 M (30-50 μL)). A continuación se adicionó una solución de pirofosfato- Bu_3N (250 mg) y Bu_3N (90-105 mg) en acetonitrilo 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

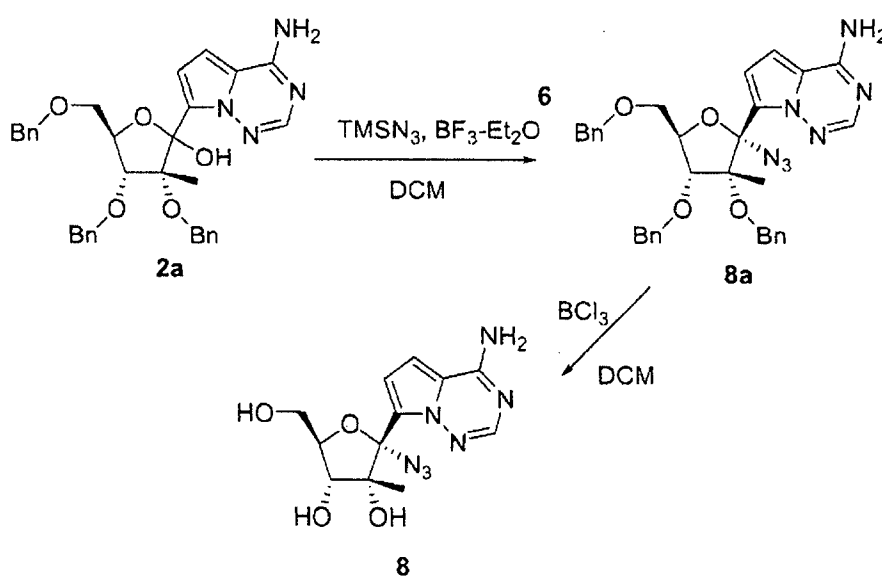
adicionales mientras alcanzaba la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad, se redisolvió en agua (4 mL), y se purificó mediante HPLC de intercambio iónico. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad, se disolvieron en agua (~5 mL), se concentraron a sequedad y de nuevo se disolvieron en agua (~5 mL). Se adicionó NaHCO₃ (30-50 mg) y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua y se concentró a sequedad de nuevo. Este proceso se repitió de 2 a 5 veces. El residuo se sometió a purificación C-18 HPLC, dando el producto deseado como una sal de sodio.

Compuesto 7



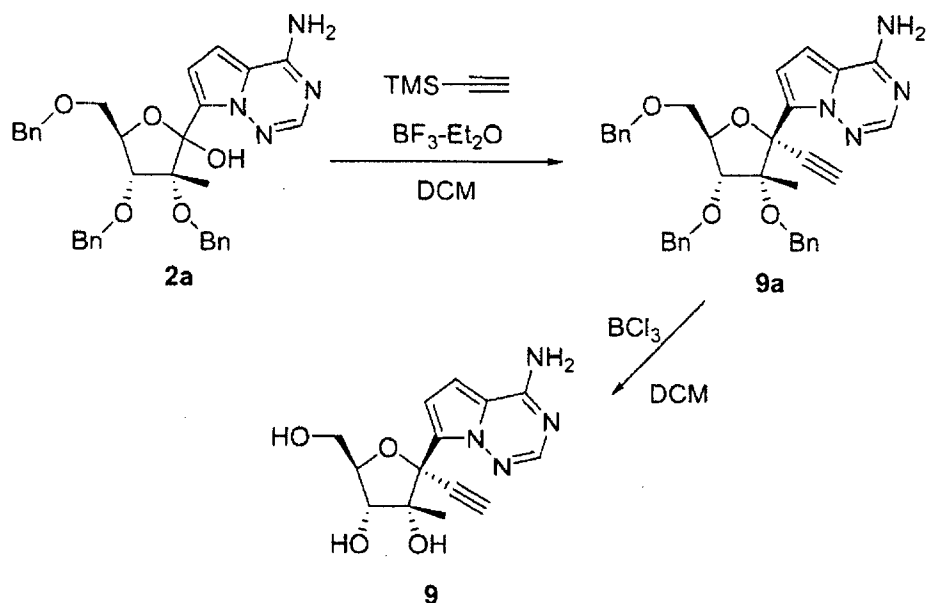
El **Compuesto 7** se preparó por el método general usando el **Compuesto 5** como material de partida. RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7.76 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.0 (d, J = 6 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H). RMN ³¹P (300 MHz, D₂O): δ -5.6, -10.7, -21.4. EM = 545.8 (M + H⁺), 544.0 (M - H⁻).

Compuesto 8



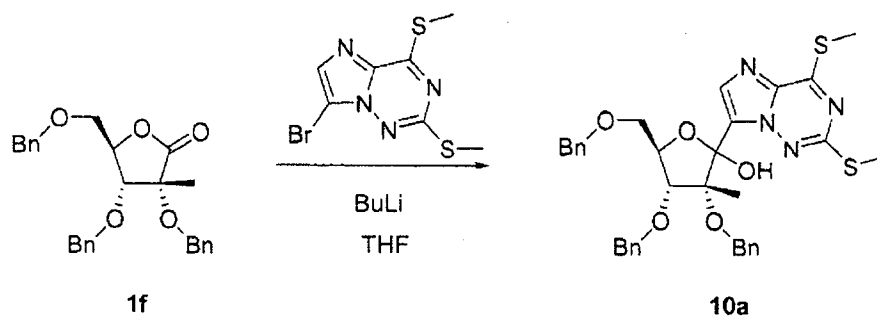
El **Compuesto 8** se puede obtener a partir de **2a** de manera similar como se describe en la preparación del **Compuesto 5** excepto por el empleo de TMSN_3 en lugar de TMSCN .

Compuesto 9



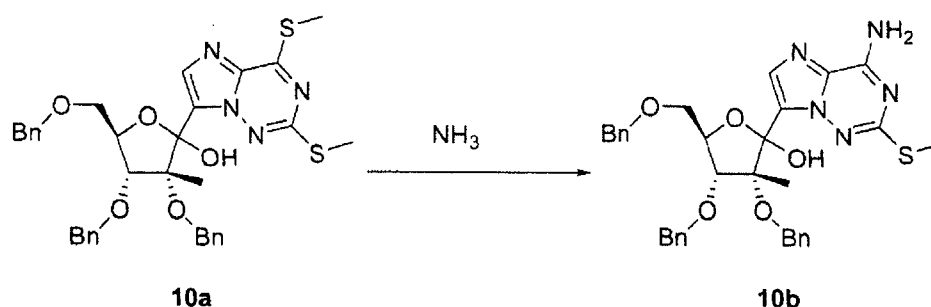
El **Compuesto 9** se puede obtener a partir de **2a** de manera similar a la descrita en la preparación del **Compuesto 5** excepto por el uso de TMS -acetileno en lugar de TMSCN .

Compuesto 10

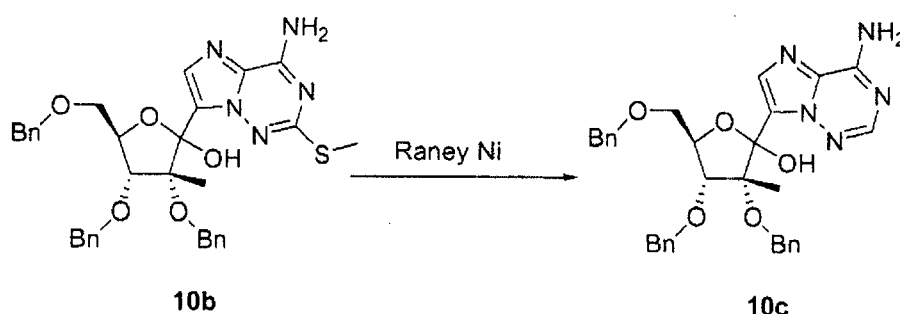


A una suspensión de 7-bromo-2,4-bis-metilsulfanil-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada de acuerdo con WO2008116064, 600 mg, 2.06 mmol) en THF anhidro (6 mL) se adicionó gota a gota BuLi (1.6 M en hexanos, 1.75 mL, 2.81 mmol) a -78°C . La suspensión se volvió una solución café-rojiza después de 5 min, y luego se agregó la mezcla **1f** en THF (0.6 mL) gota a gota. Se permitió que la mezcla

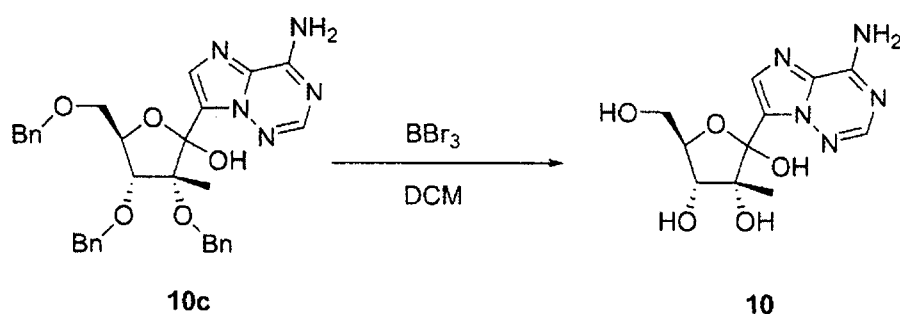
alcanzara la temperatura ambiente. Después de 30 min, se adicionó NH_4Cl saturado para detener la reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (-40% EtOAc / hexanos), dando **10a** como una mezcla de isómeros (0.77 g, 64%). EM = 645.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).



El Compuesto **10a** (2.0 g, 3.10 mmol) se transfirió 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 herméticamente y se llevó a temperatura ambiente. Posteriormente se calentó la mezcla a 50°C durante 20 h. Ocurrió conversión total. Después de ventilar el gas, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos), dando el producto **10b** como un sólido amarillo pálido (1.78 g, 94%). EM = 614.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

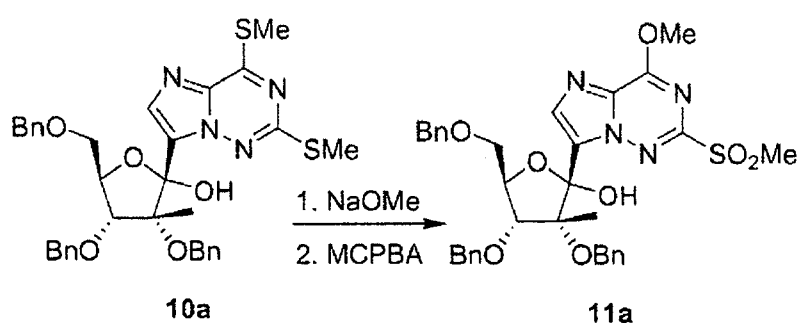


Una solución de **10b** (100 mg) en etanol (aproximadamente 10 mL) se trató con Raney Ni (aproximadamente 500 mg) que se neutralizó lavando con H_2O . A continuación la mezcla se calentó de aproximadamente 35°C a aproximadamente 80°C hasta completar la reacción. El catalizador se removió mediante filtración y la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar **10c**.

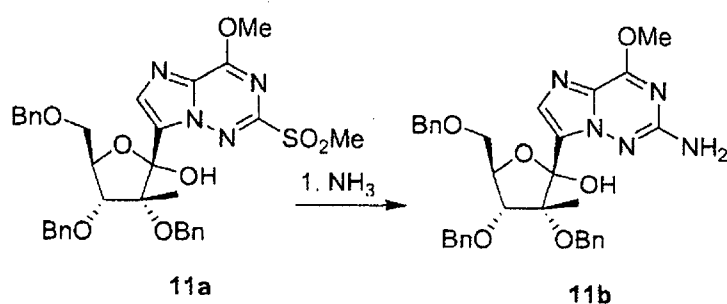


El Compuesto **10c** puede tratarse con BBr_3 de la misma manera que se describió en la preparación del compuesto **2** para dar el Compuesto **10**.

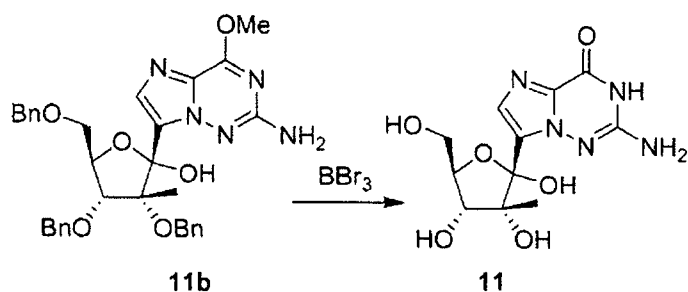
Compuesto 11



Se trata **10a** con aproximadamente uno a diez equivalentes en moles de una sal de metal alcalino de metanol en un disolvente adecuado tal como dioxano durante aproximadamente una a 48 horas. La mezcla también puede calentarse de aproximadamente 60 a aproximadamente 110°C durante aproximadamente una a 24 horas para completar la reacción. La mezcla se neutraliza con un ácido fuerte y el intermediario es aislado mediante extracción y cromatografía. El intermediario se disuelve en DCM y se trata con aproximadamente dos a aproximadamente 4 equivalentes en moles de MCPBA durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se trata con NaHCO_3 saturado y la solución se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO_3 saturado y salmuera y se seca sobre MgSO_4 . El solvente se remueve al vacío y la mezcla se purifica mediante cromatografía para dar **11a**.

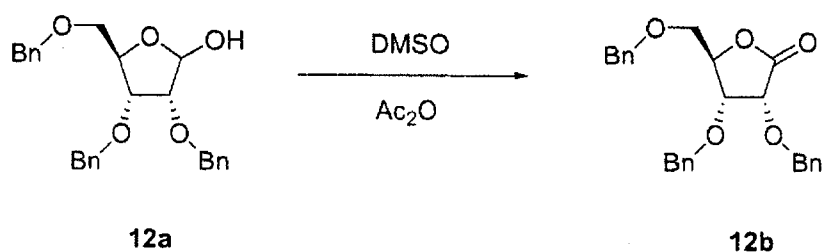


Una solución de **11a** en un solvente adecuado tal como el metanol o THF se trata con aproximadamente cinco a diez equivalentes en moles de NH_3 en metanol o THF. La reacción es seguida por TLC. Después de aproximadamente una a 48 horas, el solvente se evapora y se aísla **11b** mediante cromatografía. Alternativamente, la mezcla de **11a** y NH_3 se calienta en un tubo de vidrio sellado o bomba Parr a aproximadamente 60 a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas y posteriormente se aísla de la misma manera como se describe.

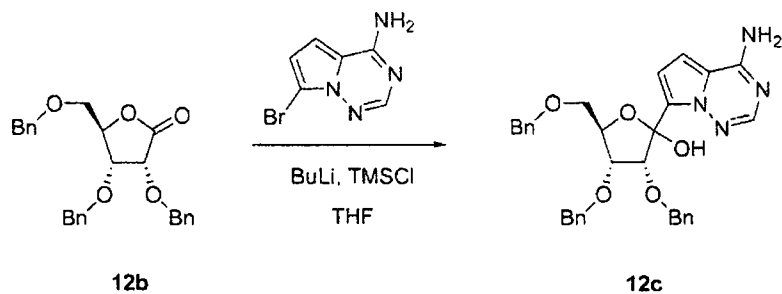


Se enfría **11b** en DCM a aproximadamente -78°C y se trata con aproximadamente cuatro a 10 equivalentes en moles de BBr_3 durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se trata con aproximadamente 4:1 MeOH-piridina y la solución se lleva a temperatura ambiente. El solvente se remueve al vacío y la mezcla se trata con NH_4OH concentrado seguido de la remoción de solvente (x3). La mezcla se purifica mediante HPLC en fase reversa para dar **11**.

Compuesto 12

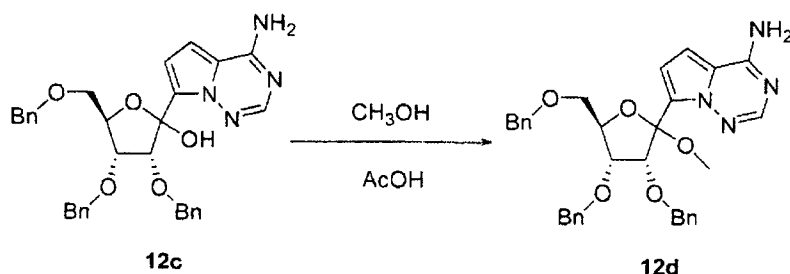


El compuesto **12a** (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4605; 10.0 g, 23.8 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (30 mL) y se puso bajo nitrógeno. Se adicionó anhídrido acético (20 mL), y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción CL/EM, se vertió sobre 500 mL de agua con hielo y se agitó durante 20 min. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con agua (3 x 200 mL). Las capas acuosas se descartaron y la orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se tomó en DCM y se cargó en una columna de gel de sílice. El producto final **12b** se purificó mediante la elución con 25% EtOAc / hexanos; 96% de rendimiento. RMN ^1H (CD_3CN): δ 3.63-3.75 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 4.50-4.57 (m, 3H), 4.65 (s, 3H), 4.69-4.80 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (m, 13H).

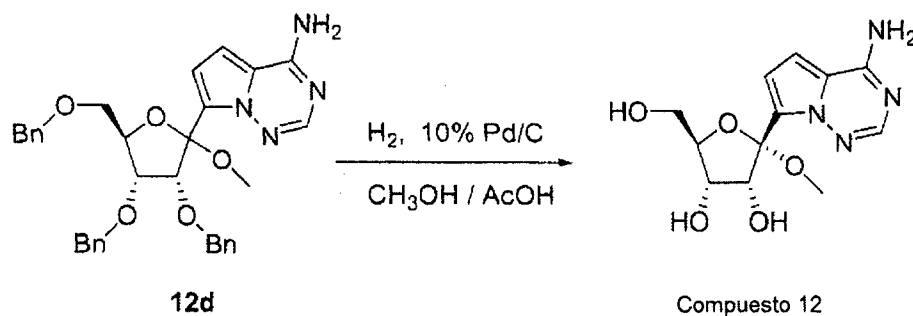


Se suspendió 7-Bromo-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (preparada de acuerdo con WO2007056170, 0.5 g, 2.4 mmol) en THF anhidro (10 mL). Bajo nitrógeno con agitación, se adicionó TMSCl (0.668 mL, 5.28 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente. A continuación la reacción se enfrió a -78°C y se adicionó lentamente una solución de BuLi (6.0 mL, 1.6 N en hexanos). La reacción es agitada durante 10 min. a -78°C y posteriormente se adiciona la lactona **12b** a través de una jeringa. Cuando la reacción se completó (verificado por CL/EM), se adicionó ácido acético para detenerla. Los solventes se removieron mediante evaporación en rotavapor y el residuo se tomó en una mezcla de 50:50 diclorometano / agua (100 mL). La capa orgánica se recogió y lavó con 50 mL adicionales de agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro y es filtrada. La evaporación y

purificación por cromatografía en columna (0 -50% EtOAc: hexanos) dio una mezcla 1:1 de anómeros **12c**; 25% de rendimiento. CL/EM (m/z : 553, $M + H^+$).

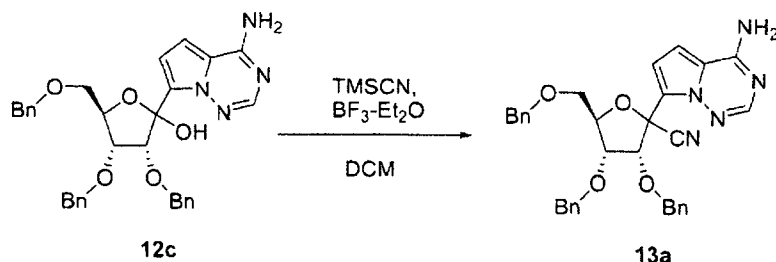


El compuesto **12c** (0.4 g, 0.725 mmol) se agitó en una mezcla 1:1 de ácido acético y metanol (10 mL) durante 12 h. Cuando la reacción se completó (verificado por CL/EM), se removieron los solventes con alto vacío. El residuo se recoge en diclorometano y se carga en una columna de gel de sílice. Se eluyó una mezcla de anómeros usando un gradiente de 0-75% de acetato de etilo y hexanos; rendimiento del compuesto **12d** 51.4%. RMN ^1H (CD_3CN): δ 2.87 (s, 3H), 3.58-3.79 (dd, 2H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 4.49-4.60 (m, 3H), 4.68-4.73 (m, 2H), 6.22 (bs, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.39 (m, 13H), 7.84 (s, 1H).

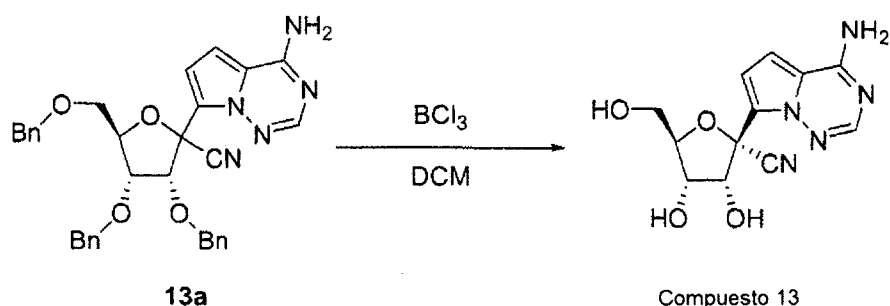


El compuesto **12d** (0.150 g, 0.265 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de metanol y ácido acético (20 mL). Se adicionó Pd/C 10% (150 mg) y la reacción se purgó tres veces con nitrógeno. A medida que se agitaba, se introdujo gas hidrógeno. La reacción se agitó bajo hidrógeno durante 16 h. Cuando la reacción se completó (verificado por CL/EM), el catalizador se filtró y los solventes se removieron al vacío. El residuo se redisolvió en una mezcla de agua y TEA (para mantener el pH a ~ 10), y ambos anómeros se purificaron mediante HPLC bajo condiciones neutras; un total de 51 % de rendimiento. RMN ^1H del compuesto **12** (D_2O): δ 3.16 (s, 3H), 3.69-3.84 (dd, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.70 (s, 1H). RMN ^1H del otro anómero alfa (D_2O): δ 2.87 (s, 3H), 3.58-3.84 (dd, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.69 (s, 1H).

Compuesto 13



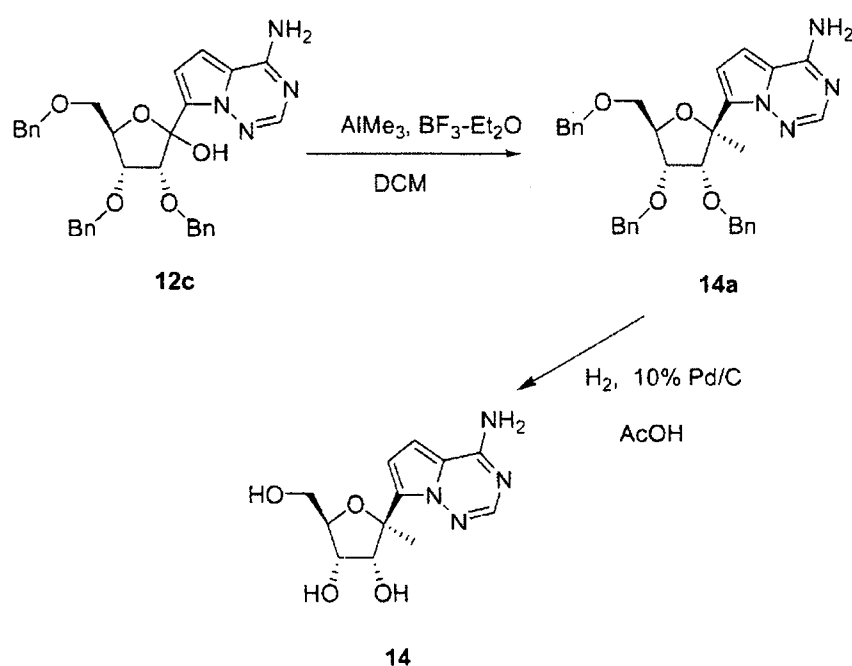
El compuesto **12c** (0.28 g, 0.51 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro y se puso bajo nitrógeno. Se adicionó trimetilsilil cianuro (0.35 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Después de agitar durante 10 min., se adicionó trifluoruro de boro (50 µL) y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción (verificando por CL/EM), se adicionó trietilamina para detener y los solventes se removieron mediante evaporación en rotavapor. El residuo se tomó en diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice. Se eluyó una mezcla de anómeros usando un gradiente de 0-75% de acetato de etilo y hexano; 37% de rendimiento de **13a**. RMN ^1H (CD_3CN): δ 3.61-3.90 (m, 2H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.30-4.88 (m, 7H), 4.96 (d, 0.5H), 5.10 (d, 0.5H), 6.41 (bs, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.39 (m, 13H), 7.86 (s, 0.5H), 7.93 (s, 0.5H).



El compuesto **13a** (0.70 mg, 0.124 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (2 mL), se puso bajo nitrógeno, y se enfrió a -78 °C. Se adicionó una solución de tricloruro de boro en diclorometano (0.506 mL) y se agitó la reacción durante 1 h a -78°C. Cuando se completó la reacción (verificado por CL/EM), se adicionó metanol para detenerla. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y los solventes se removieron mediante evaporación en rotavapor. Los anómeros del producto se purificaron mediante HPLC preparativa; un total de 74% rendimiento. RMN ^1H del **Compuesto 13** (D_2O): δ 3.65-3.75 (dd, 2H), 4.12 (t, 1H), 4.29 (q, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.93 (s, 1H). RMN ^1H del otro

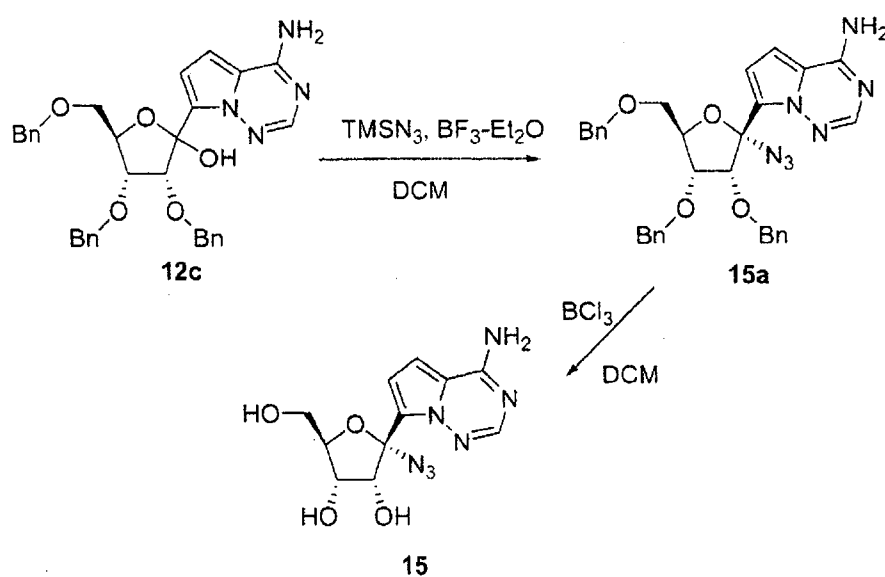
anomero alfa (D₂O): δ 3.72-3.93 (dd, 2H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.60-4.62 (m 1H), 5.01 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.28 (d, 1H) 7.96 (s, 1H).

Compuesto 14



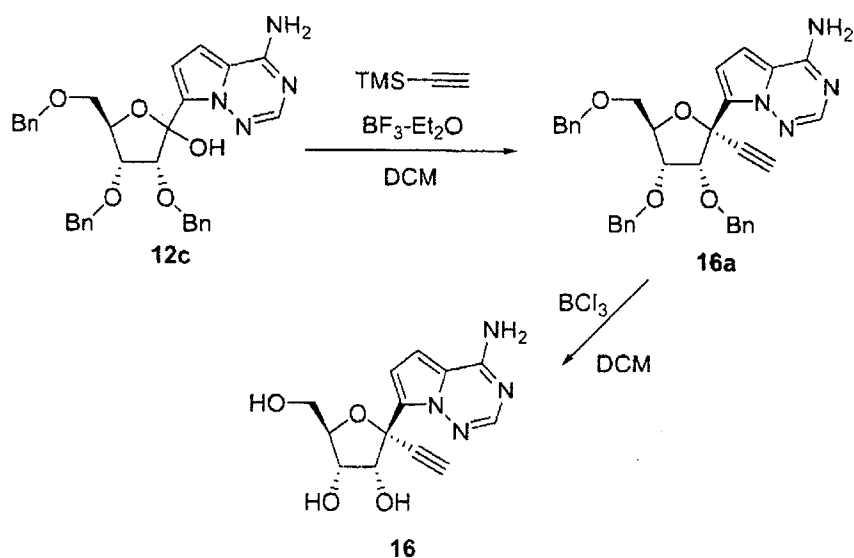
El **Compuesto 14** puede obtenerse a partir de **12c** de manera similar al método usado para sintetizar el **Compuesto 4**.

Compuesto 15



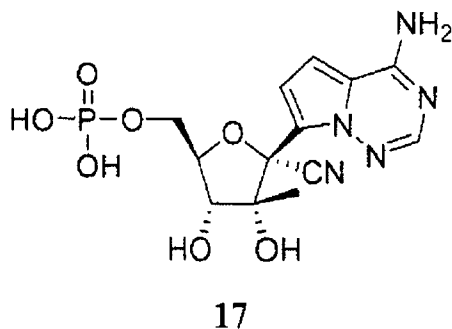
El **Compuesto 15** puede obtenerse a partir de **12c** de manera similar a como se describe en la preparación del **Compuesto 13** excepto porque se usa TMSN_3 en lugar de TMSCN .

Compuesto 16



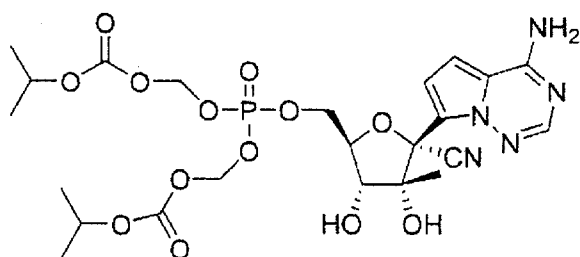
El **Compuesto 16** puede obtenerse a partir de **12c** de manera similar a aquella descrita en la preparación del **Compuesto 13** excepto porque se usa TMS-acetileno en lugar de TMS-CN.

Compuesto 17



Se puso una mezcla de aproximadamente 0.05 mmol del **Compuesto 5** y aproximadamente 0.5 mL de trimetilfosfato en un contenedor sellado durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas. La mezcla se enfrió a aproximadamente -10 a aproximadamente 10°C y se adicionan aproximadamente 0.075 mmol de oxiclورو de fósforo. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, la reacción se detuvo con aproximadamente 0.5 mL de bicarbonato de tetraetilamonio 1M y la fracción deseada se aisló mediante cromatografía de intercambio aniónico. Posteriormente, a las fracciones apropiadas se les retiró la sal mediante cromatografía en fase reversa para dar el **Compuesto 17**.

Compuesto 18



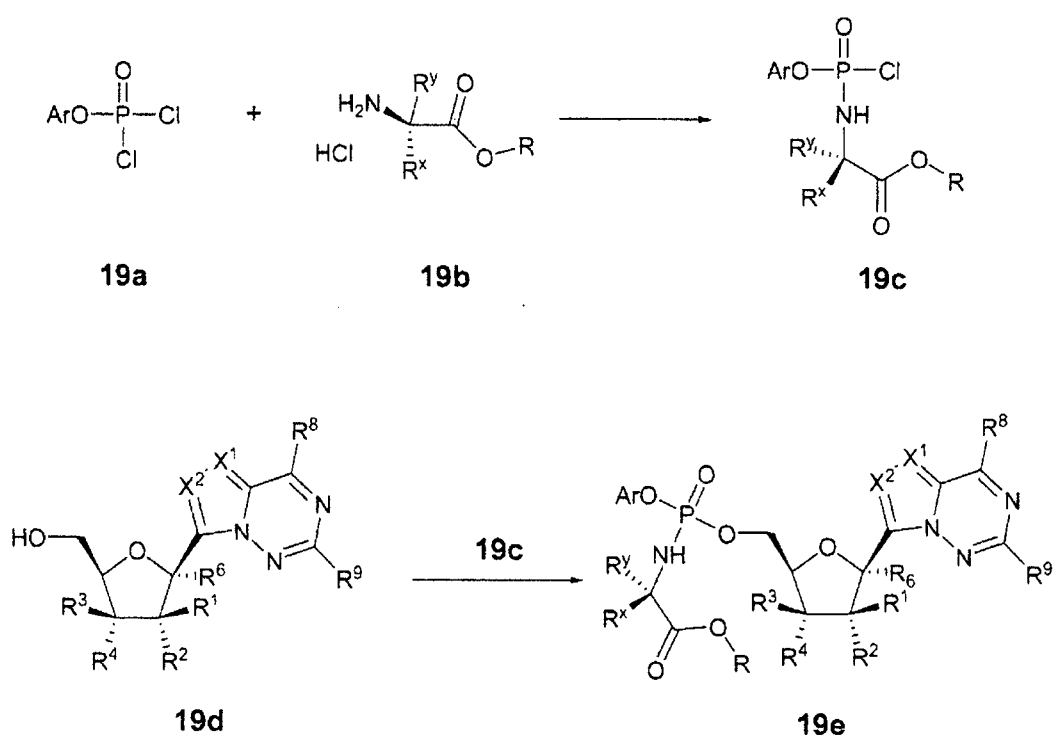
18

El **Compuesto 17** (aproximadamente 1.19 mmol) se secó sobre pentóxido de fósforo al vacío durante toda la noche. El material seco se suspendió en aproximadamente 4 mL de DMF anhidro y aproximadamente 4.92 mmol de DIPEA. Se adicionaron aproximadamente 7.34 mmol de isopropil clorometil carbonato (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8:557 (1997)) y la mezcla se calentó a aproximadamente 25 a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. Se removió el calentamiento durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas y se filtró la reacción. El filtrado se diluyó con agua, el **Compuesto 18** se repartió en CH₂Cl₂, la solución orgánica se secó y evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa para aislar el **Compuesto 18**.

Profármacos Mono Fosforamidato

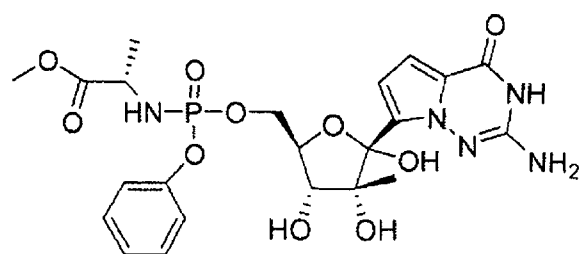
Ejemplos no limitantes de profármacos mono-fosforamidato que comprende la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 1.

Esquema 1



El procedimiento general comprende la reacción de una sal de ester de aminoácido **19b**, e.g., sal HCl, con un dichlorofosfato de arilo **19a** en presencia de aproximadamente dos a diez equivalentes de una base adecuada para dar el fosforamidato **19c**. 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 directamente en los pasos siguientes sin recristalización o cromatografía. Ejemplos específicos pero no limitantes de **19a**, **19b**, y **19c** pueden encontrarse en WO 2006/121820 que es incorporado aquí por referencia en su totalidad. Una base nucleósida **19d** reacciona con el fosforamidato **19c** 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.

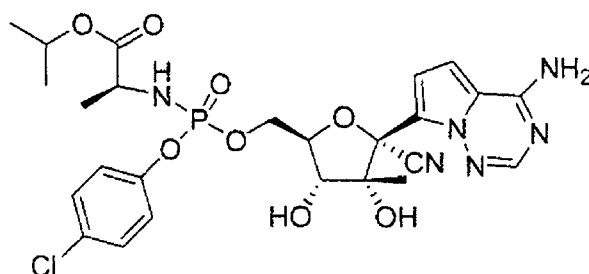
Compuesto 20



20

Se adicionaron aproximadamente 3.1 mmol de fenilmetoxialaninilfosforocloridato (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 mL de THFa una mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del Compuesto 11 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**.

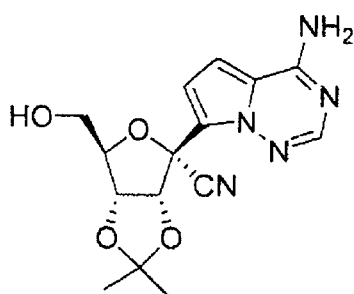
Compuesto 21



21

Se adicionaron aproximadamente 3.1 mmol de 4-clorofenil 2-propiloxialaninilfosforocloridato (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 mL de THFa una mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 5** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazole 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**.

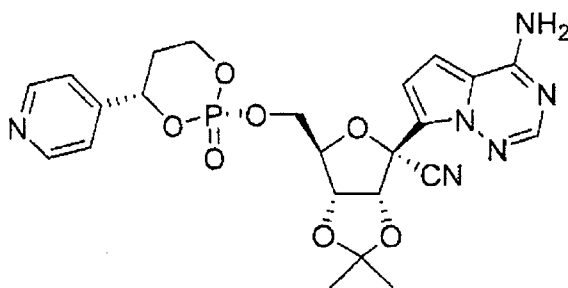
Compuesto 22



22

Se agitó una mezcla de aproximadamente 0.52 mmol del **Compuesto 13** 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 horas hasta aproximadamente siete días. La mezcla de reacción se neutralizó con aproximadamente 20 mL de NaHCO_3 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 a partir del residuo mediante medios convencionales.

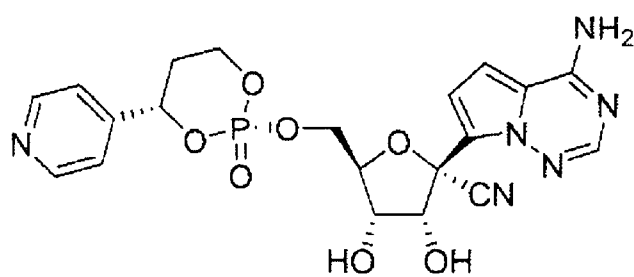
Compuesto 23



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 a 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 aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 23**.

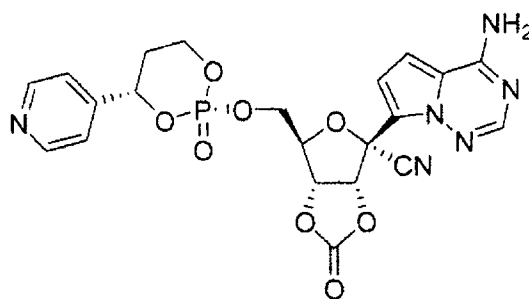
Compuesto 24



24

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

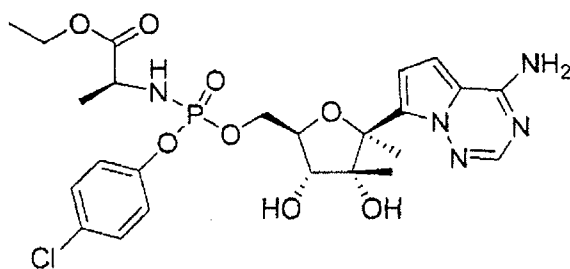
Compuesto 25



25

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, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía para dar el **Compuesto 25**.

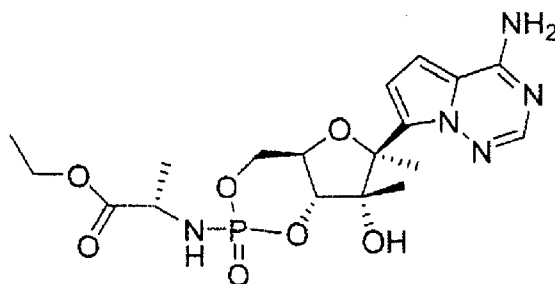
Compuesto 26



26

Se adicionaron aproximadamente 3.1 mmol de 4-clorofenil 2-etoxialaninil fosforocloridato(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 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 26**.

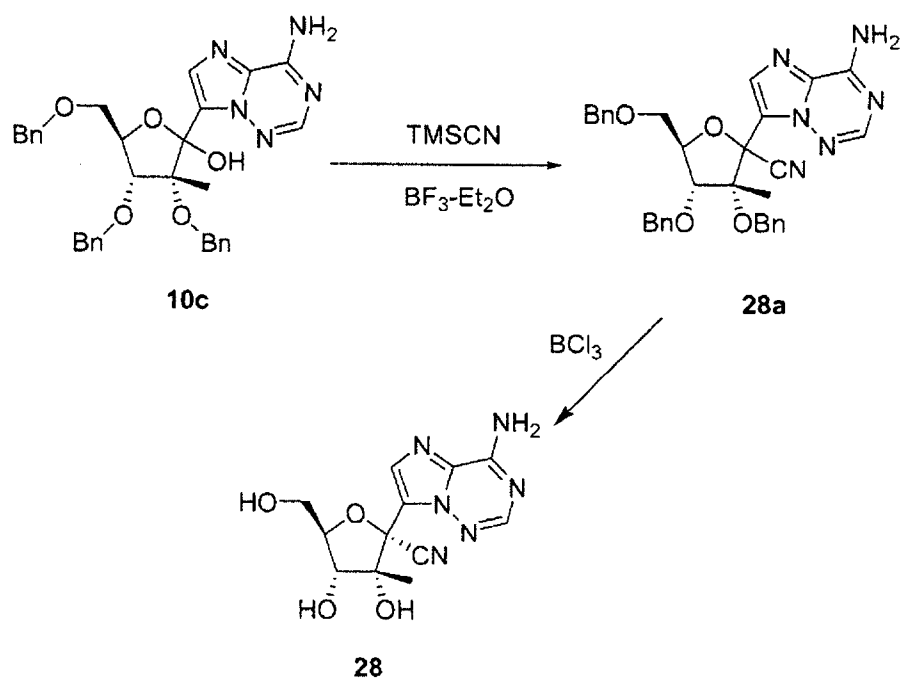
Compuesto 27



27

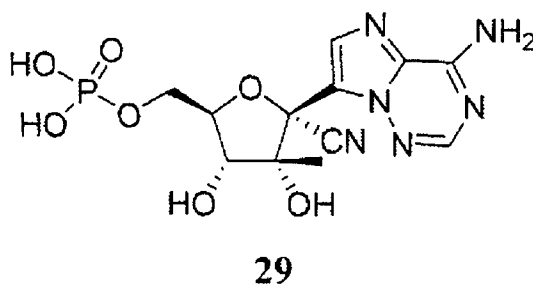
Se trató una solución del **Compuesto 26** en DMSO con aproximadamente 3 equivalentes en moles de t-butoxido de potasio durante aproximadamente 15 minutos a 24 horas. La reacción se detuvo con HCl 1N y el **Compuesto 27** se aisló mediante HPLC de fase reversa.

Compuesto 28



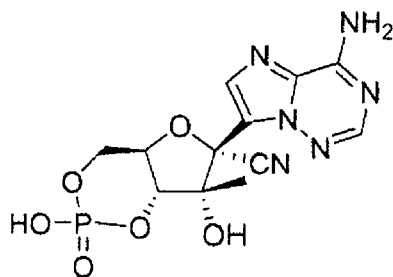
El **Compuesto 28** se preparó de la misma manera que el **Compuesto 5** pero usando el **Compuesto 10c** como material de partida.

Compuesto 29



El **Compuesto 29** se prepara de la misma manera que el **Compuesto 17** usando el **Compuesto 28** como material de partida.

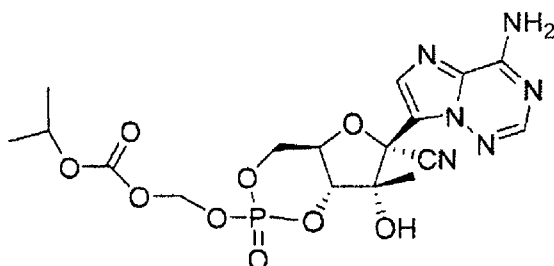
Compuesto 30



30

El **Compuesto 30** se preparó tratando el **Compuesto 29** 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 intercambio iónico convencional y HPLC de fase reversa.

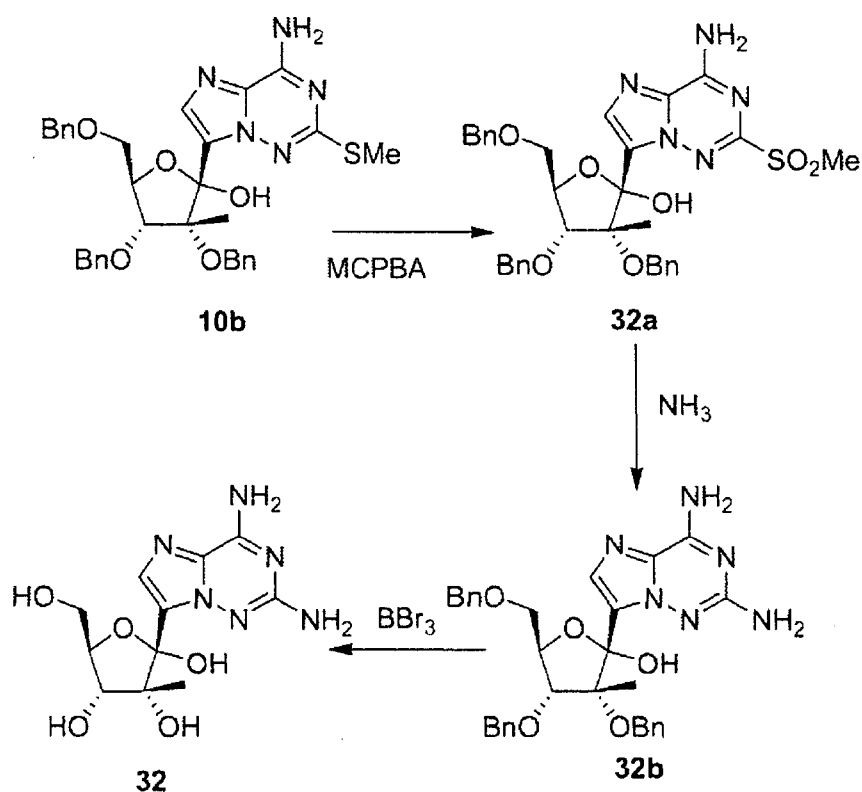
Compuesto 31



31

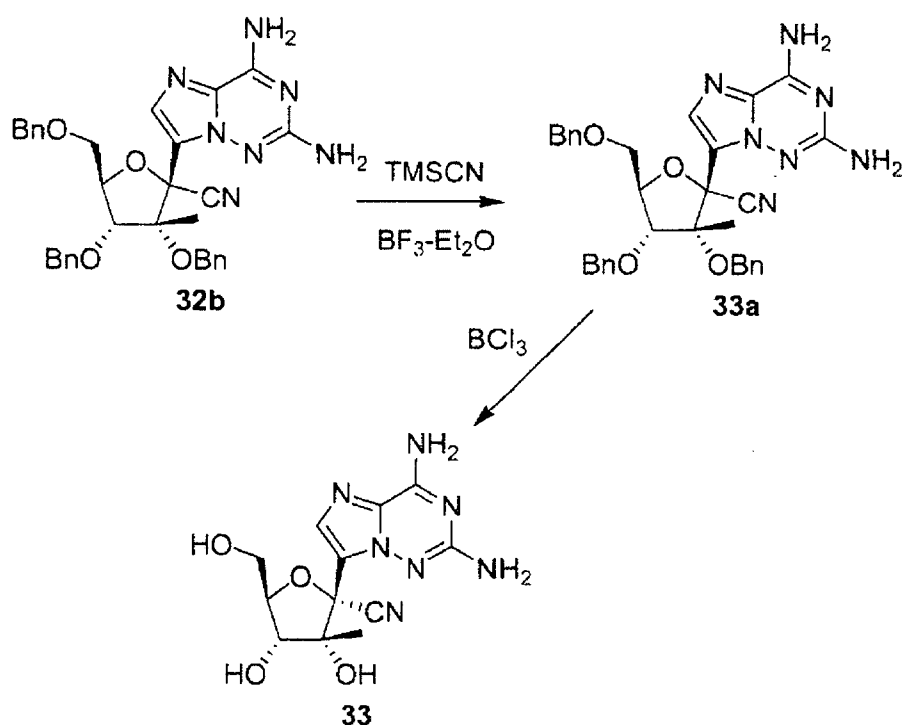
Se trató una solución de aproximadamente 0.4 mmol del **Compuesto 30** en aproximadamente 10 mL de DMF con aproximadamente 0.8 mmol de DIPEA y aproximadamente 0.8 mmol de clorometil isopropilcarbonato (WO2007/027248). La reacción se calentó a aproximadamente 25 hasta aproximadamente 80°C durante aproximadamente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

Compuesto 32



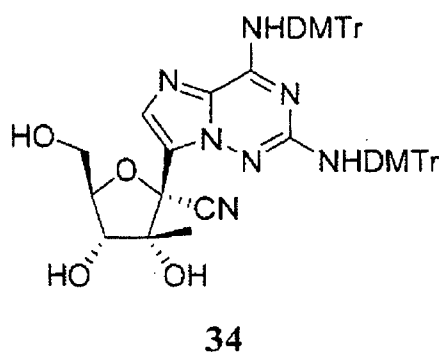
El **Compuesto 10b** se disolvió en DCM y se trató con aproximadamente dos a aproximadamente cuatro equivalentes en moles de MCPBA durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se trató con NaHCO_3 saturado y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El solvente se removió al vacío y la mezcla se purificó mediante cromatografía para dar **32a**. El compuesto **32a** se transfirió a un reactor de bomba de acero, y se enfrió a -78°C . Se recolectó amoniacolíquido 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 aproximadamente 50°C durante aproximadamente 24 h. Se ventiló el gas y se aisló **32b** mediante cromatografía. El **Compuesto 32b** se convirtió en el **Compuesto 32** de la misma manera que para la conversión del **Compuesto 2a** al **Compuesto 2**.

Compuesto 33



El **Compuesto 32b** se convirtió en el **Compuesto 33** de la misma manera que para la conversión del **Compuesto 2a** al **Compuesto 5**.

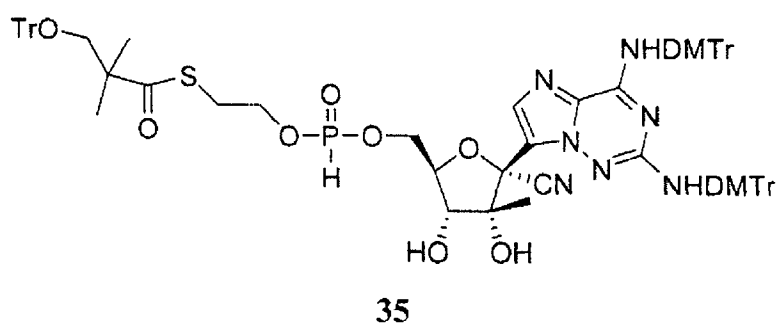
Compuesto 34



El **Compuesto 33** (aproximadamente 0.22 mmol) se disolvió 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. Posteriormente se adicionaron cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (aproximadamente 0.66 mmol) y DMAP (aproximadamente 0.11 a aproximadamente 0.22 mmol). La mezcla se agitó durante

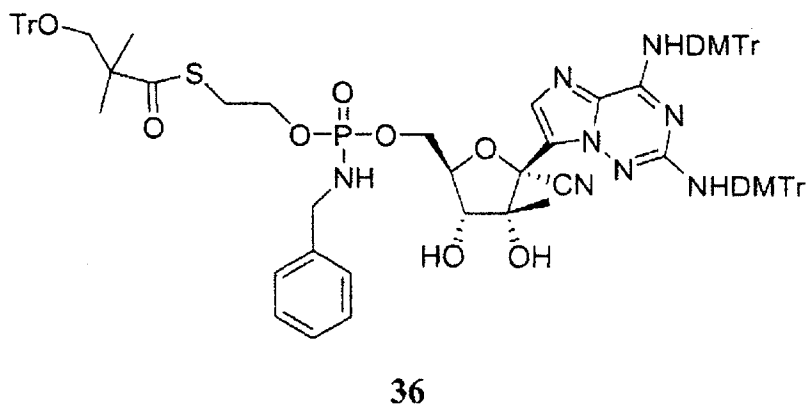
aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se adicionó una solución de TBAF (1.0 M, aproximadamente 0.22 mL) en THF y se agitó la reacción durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 34** que puede ser una mezcla de compuestos mono- y di-dimetoxitritilados.

Compuesto 35



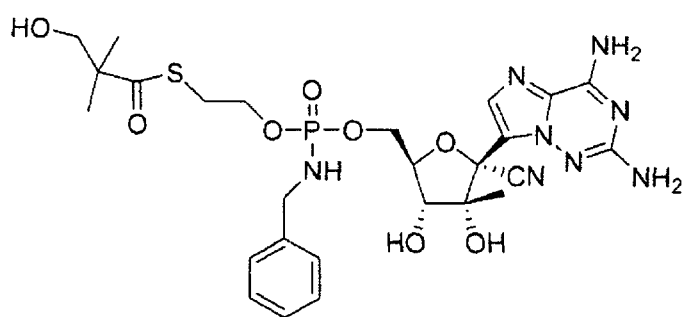
Se disolvió una mezcla de aproximadamente 1.25 mmol del **Compuesto 34** y aproximadamente 1.9 mmol de 2-(2,2-dimetil-3-(tritoloxi)propanoiltio)etil fosfonato de trietilamonio (WO2008082601) en piridina anhidra (aproximadamente 19 mL). Se adicionó cloruro de pivaloilo (aproximadamente 2.5 mmol) gota a gota 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-dimetoxitritilados.

Compuesto 36



A una solución de aproximadamente 0.49 mmol del **Compuesto 35** en tetracloruro de carbono anhidro (aproximadamente 5 mL) se adicionó bencilamina gota a gota (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-dimetoxitritilados.

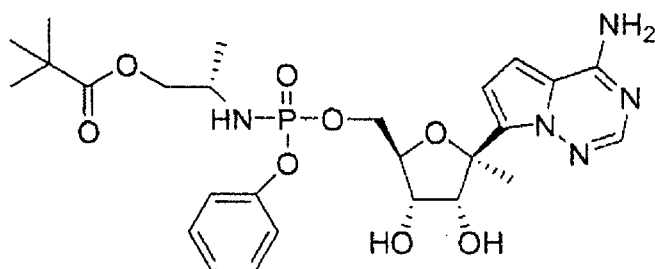
Compuesto 37



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, se evaporaron los volátiles y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 37**.

Compuesto 38

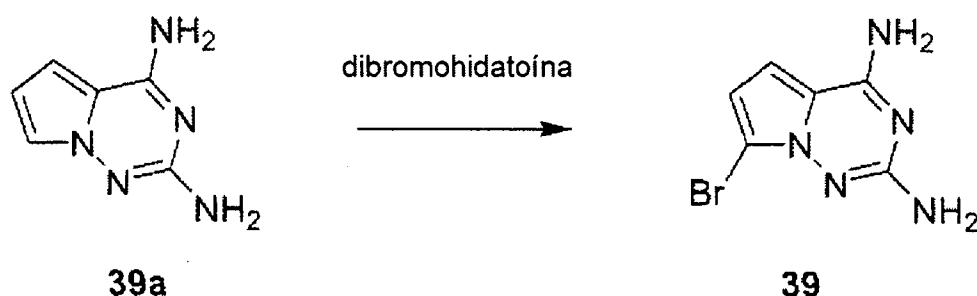


38

Se enfriaron aproximadamente 90 mM del **Compuesto 14** 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

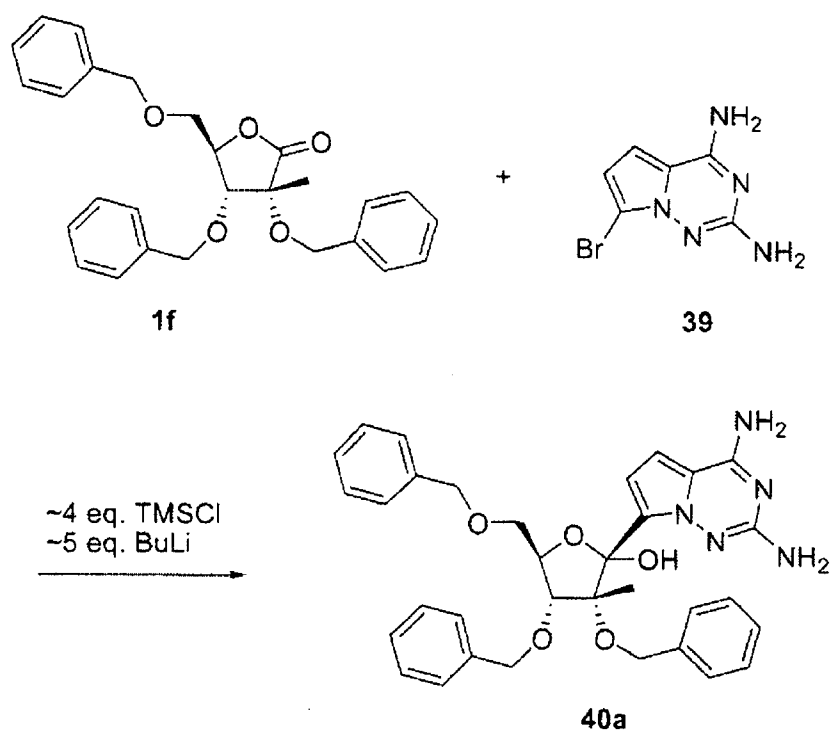
mezcla se llevó a 0°C durante aproximadamente 30 min y se enfrió nuevamente a aproximadamente -78°C. Se adicionó una solución de pivalato de (2S)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino]propilo (WO2008085508) (1 M en THF, aproximadamente 2 equivalentes) gota a gota. Se removió el enfriamiento y se agitó la reacción 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 evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 38**.

Compuesto 39

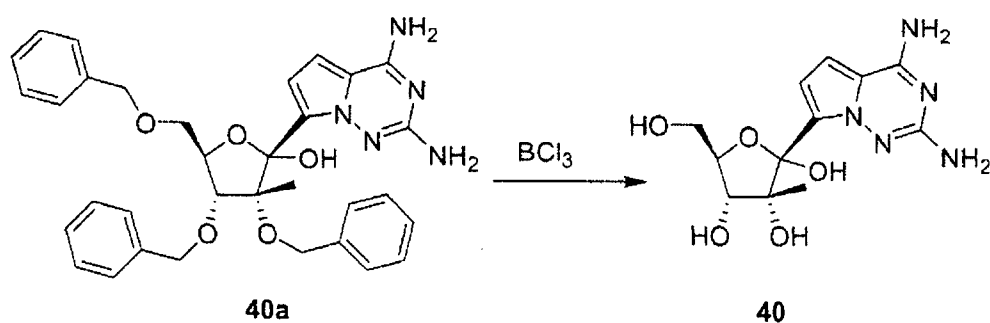


Se enfrió una solución de una parte del **Compuesto 39a** (Patil, et al.; *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1994**, 31(4), 781-6) en DMF anhidro a aproximadamente -20°C y se adicionaron aproximadamente 0.5 partes de 1,3-diromo-5,5-dimetilhidantoina en porciones. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se adicionó una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio y se recolectaron los sólidos mediante filtración. Los sólidos se repartieron entre acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso diluido. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio diluido y se concentró para dar el **Compuesto 39**.

Compuesto 40



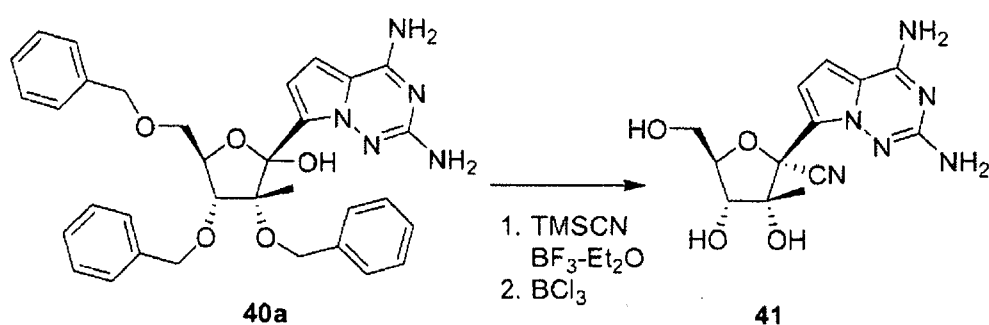
Se agitó una solución de aproximadamente una parte de **39** y aproximadamente cuatro partes de cloruro de trimetilsililo en THFa aproximadamente 20 a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente seis horas. La solución se enfrió a aproximadamente -70 a aproximadamente -100 °C y se adicionó una solución de aproximadamente cinco partes de butillitio en hexanos. Después de aproximadamente 30 min. a aproximadamente tres horas, se permitió que la reacción alcanzara 0°C durante aproximadamente tres horas. La reacción se detuvo con NaHCO_3 saturado y la mezcla se extrajo con éter. Los extractos de éter se lavaron con salmuera, se secaron, y el solvente se evaporó para dar **40a** que puede purificarse mediante cromatografía.



Se enfrió una parte de **40a** en diclorometano a aproximadamente -100 a aproximadamente -70°C. Se adicionó una solución de BCl_3 1.0 M en diclorometano

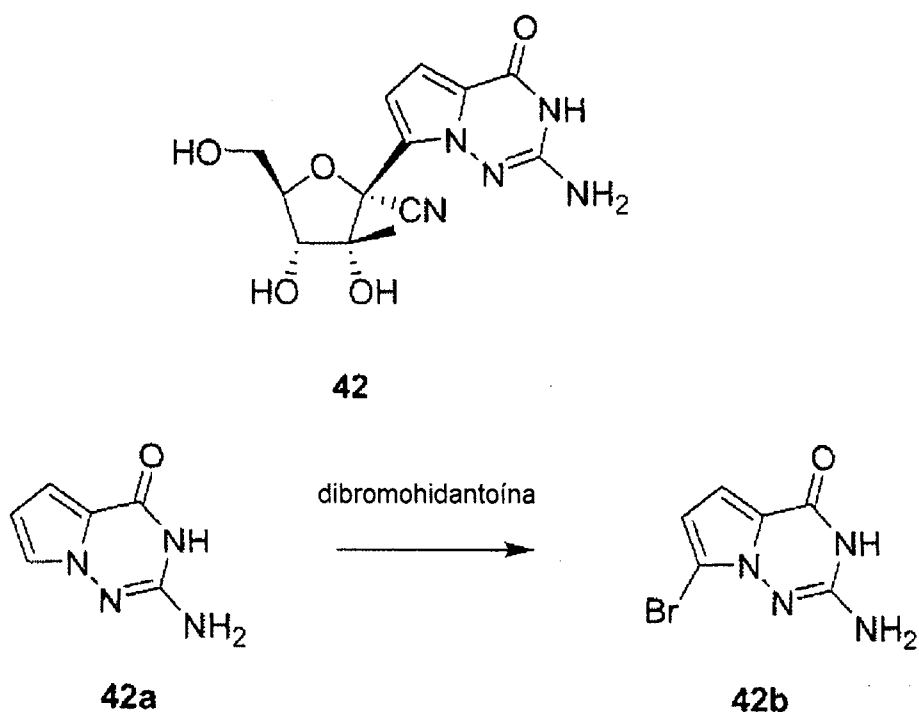
(aproximadamente 10 a 20 partes)y se agitó la reacción durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 3 horas. Posteriormente se adicionó una mezcla de piridina y metanol (aproximadamente 1:2)para detener la reacción. La mezcla resultantese llevó lentamente a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en hidróxido de amonio aproximadamente 27% y se concentró. Este proceso se repitió dos veces. El residuo de redisolvió en metanol y se concentró. Este proceso se repitió una vez. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para dar **40**.

Compuesto 41

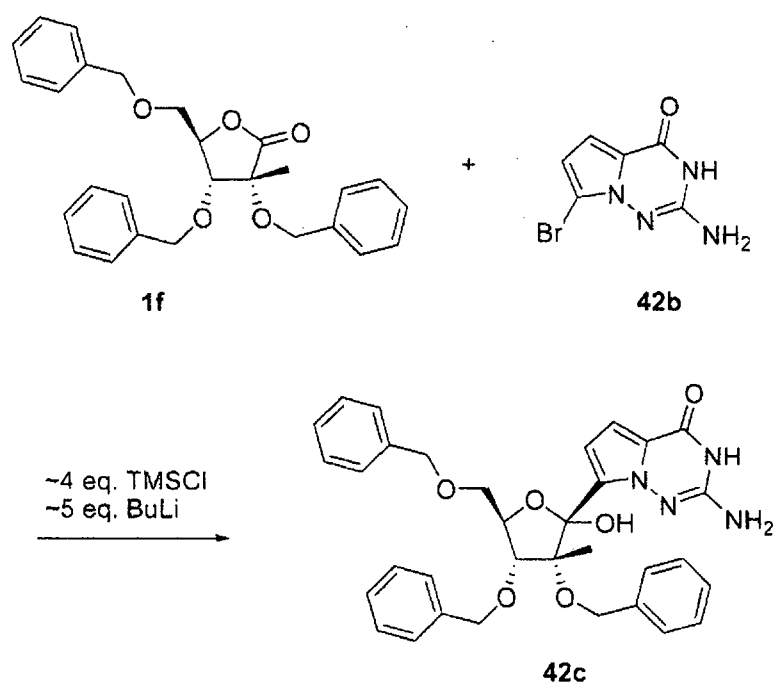


El **Compuesto 41** puede ser preparado a partir del **Compuesto 40a** de la misma manera que el **Compuesto 5** se prepara a partir del **Compuesto 2a**.

Compuesto 42

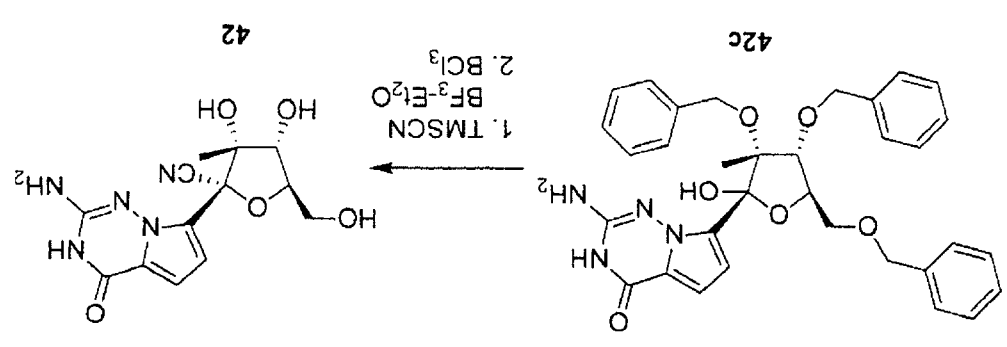


Se enfrió una solución de aproximadamente una parte del **Compuesto 42a** (Patil, et al.; *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1994**, 31(4), 781-6) en DMF anhidro a aproximadamente -20°C y se adicionaron aproximadamente 0.5 partes de 1,3-diromo-5,5-dimetilhidantoina en porciones. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se adicionó una solución saturada de bisulfito de sodio acuoso y los sólidos se recolectaron mediante filtración. Los sólidos se repartieron entre acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso diluido. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio diluido, posteriormente se secó y se concentró para dar el **Compuesto 42b**.

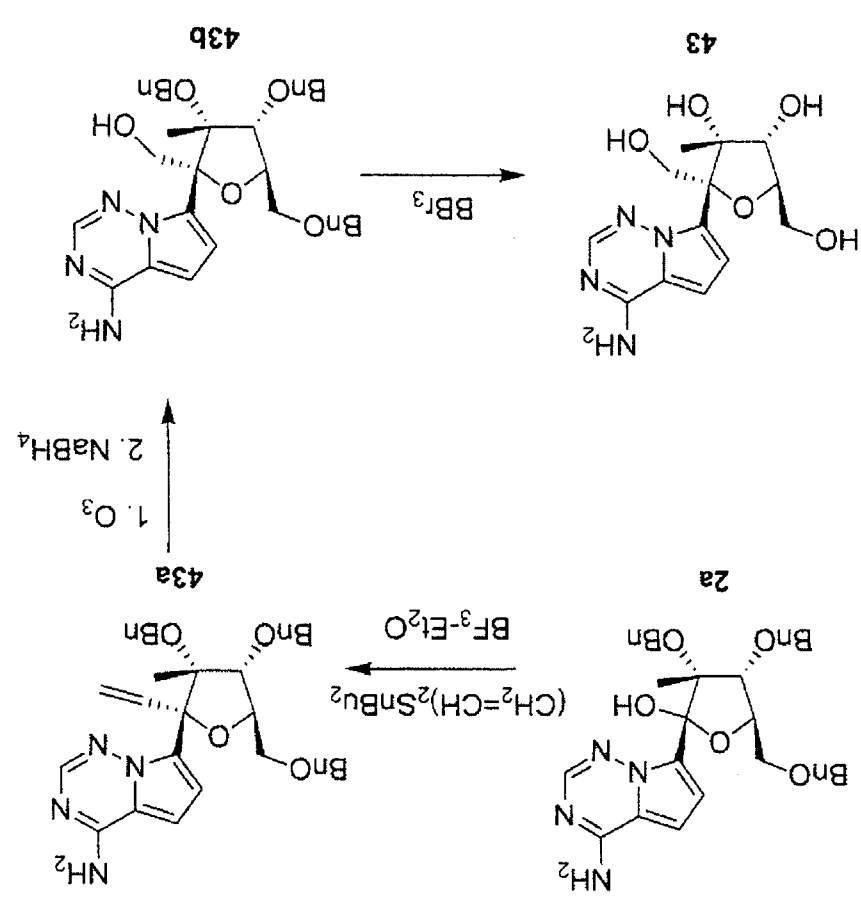


Se agitó una solución de aproximadamente una parte de **42b** y aproximadamente cuatro partes de cloruro de trimetilsililo en THF a aproximadamente 20 a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente seis horas. La solución se enfrió a aproximadamente -70 a aproximadamente -100°C y se adicionó una solución de aproximadamente cinco partes de butil litio en hexanos. Después de aproximadamente 30 min. a aproximadamente tres horas, se permitió que la reacción alcanzara 0°C durante aproximadamente tres horas. La reacción se detuvo con NaHCO_3 saturado y la mezcla se extrajo con éter. Los extractos de éter se lavaron con salmuera, se secaron, y el solvente se evaporó para dar **42c** el cual puede purificarse posteriormente mediante cromatografía.

El **Compuesto 42** puede ser preparado a partir del **Compuesto 42a** de la misma manera que el **Compuesto 5** es preparado a partir del **Compuesto 2a**.



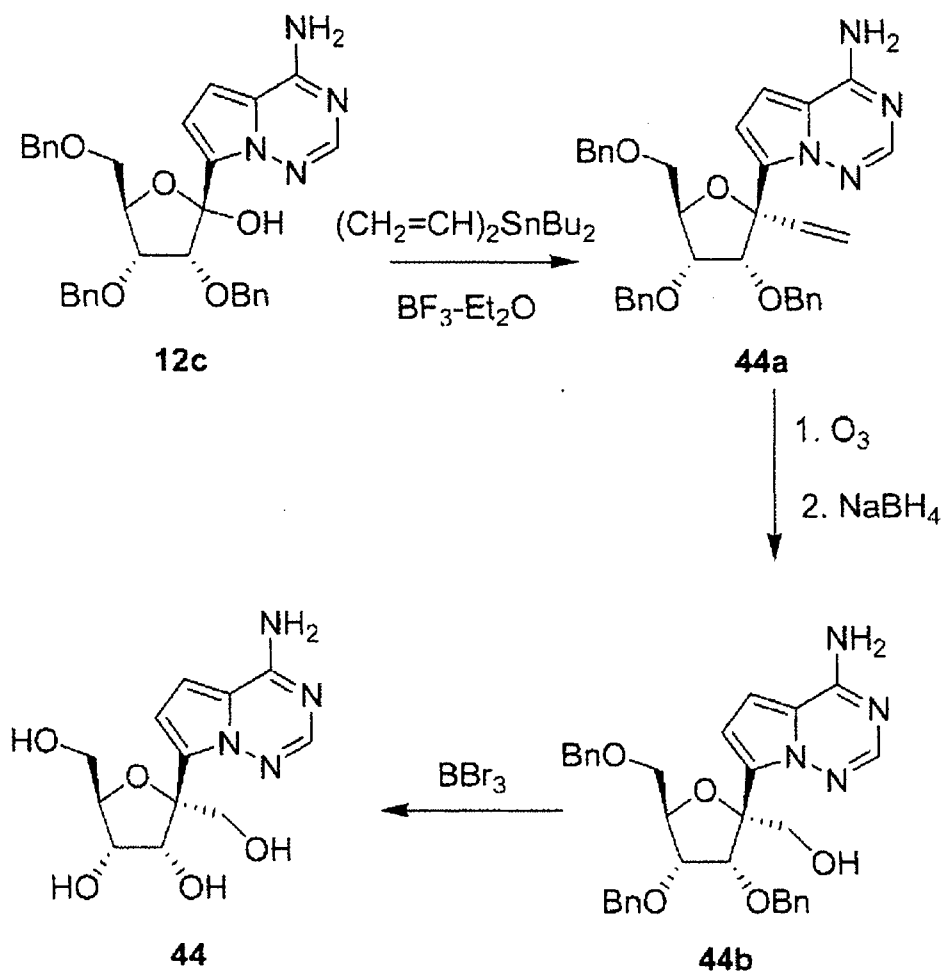
Compuesto 43



Se trató una solución de una parte del **Compuesto 2a** en CH_2Cl_2 con aproximadamente dos partes de BF_3OEt_2 a aproximadamente -78°C bajo argón y aproximadamente tres partes de $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{SnBu}_2$. La temperatura de reacción se incrementó gradualmente hasta rt durante aproximadamente una a cuatro horas. El trabajo de extracción usual seguido de purificación mediante cromatografía el **Compuesto 43a**. El **compuesto 43a** se disolvió en metanol y diclorometano y se enfrió a aproximadamente -78°C . Se burbujó ozono a la solución en agitación durante

aproximadamente 1.5 horas a -78°C . Posteriormente se purgó la solución con nitrógeno para remover el ozono. Posteriormente se adicionó borohidruro de sodio (aproximadamente 8 equivalentes) en pequeñas porciones durante aproximadamente 5 minutos a -78°C . Se adicionó metanol y la reacción se llevó lentamente a aproximadamente 0°C . Después de aproximadamente 1.5 horas, se detuvo la reacción con solución saturada de bicarbonato y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 43b**. El **Compuesto 43b** puede desbencilarse de la misma manera que el **Compuesto 2a** para dar el **Compuesto 43** que puede purificarse posteriormente mediante cromatografía.

Compuesto 44



El **Compuesto 44** se puede obtener de la misma manera que el **Compuesto 43**, comenzando con el **Compuesto 12c**.

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.

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; comida, agua o muestras de 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 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 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 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

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, 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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, Hll, 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 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 plagas. El plasma restante se reserva para la determinación del nivel de citocina 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 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-tetrahydro-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-infection 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 citocinas 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 citocinas 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 del 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 NaHPO₄ 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 IC₅₀ se determina usando un programa de ajuste Prism.

Preferiblemente, los compuestos aquí descritos inhibieron la NS5b polimerasa con un IC₅₀ por debajo de 1000 µM, más preferiblemente por debajo de 100 µM, y

más preferiblemente por debajo de 10 μM . Por ejemplo, el compuesto 17 tiene un IC_{50} por debajo de 1 μM .

Determination 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 μL 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 μM , más preferiblemente por debajo de 100 μM , y más preferiblemente por debajo de 10 μM .

En la siguiente Tabla se muestran ejemplos representativos de los compuestos de Formula I-III en donde A representa un EC_{50} por debajo de 1 μM , B representa un EC_{50} entre 1 y 10 μM , y C representa un EC_{50} entre 10 y 100 μM .

Ejemplo No.	EC_{50} , μM
2	C
3	C
4	C
5	C
6	A
12	B
13	B

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 CC_{50}):

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 PBS 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 cada 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.

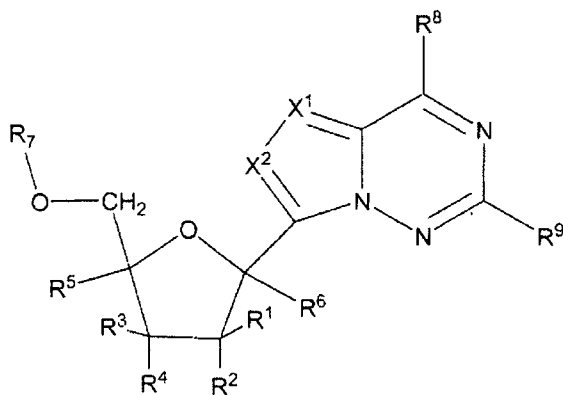
Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente citados aquí anteriormente se incorporan aquí por referencia, como si estuvieran incorporadas aquí individualmente por referencia.

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 formula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 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(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8);

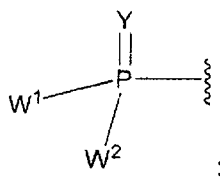
o dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 (cualquiera) en átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$ o al ser tomados juntos con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, o aril-alquilo(C_1-C_8) o R^6 y cualquiera de R^1 o R^2 al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$;

cada n es independientemente 0, 1, ó 2;

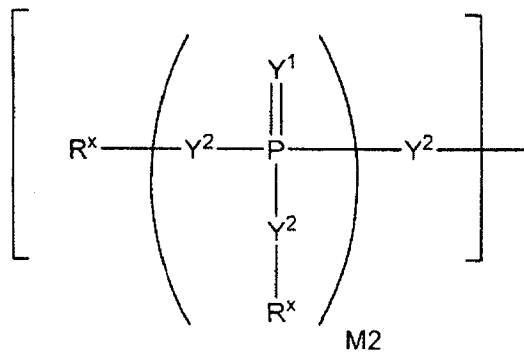
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;

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 Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

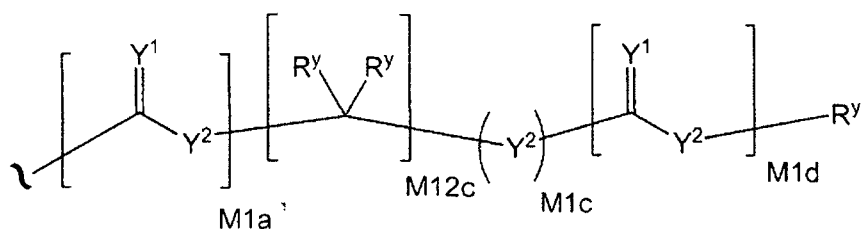
en donde:

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, ariloC₆-C₂₀, ariloC₆-C₂₀ sustituido, heterocicliloC₂-C₂₀, heterocicliloC₂-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;

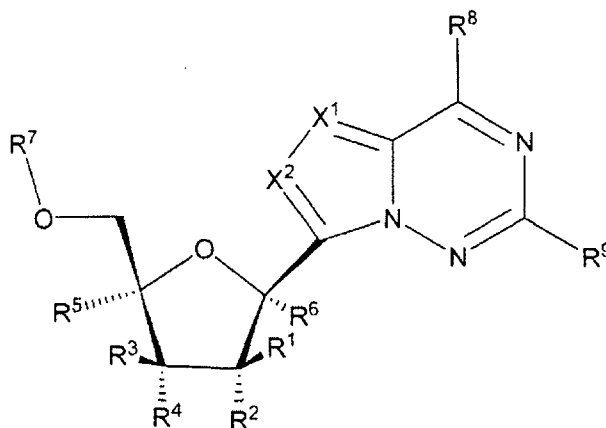
cada R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈), 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 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 aril-alquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que ambos estén 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(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) o aril-alquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, 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 uno de dichos alquilo(C_1-C_8) es reemplazado opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^a$.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula II



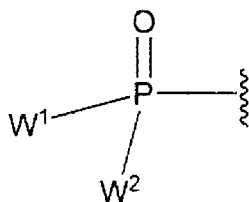
Formula II

en donde X^2 es $C-R^{10}$ y cada Y y Y^1 es O.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} .

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R^9 es H o $NR^{11}R^{12}$.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R^7 es H o



6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo, hidroximetilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido.

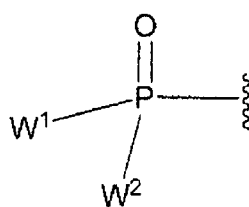
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde X^2 es C-H y R^3 y R^5 son cada uno H.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde al menos uno de R^2 o R^4 es OR^a .

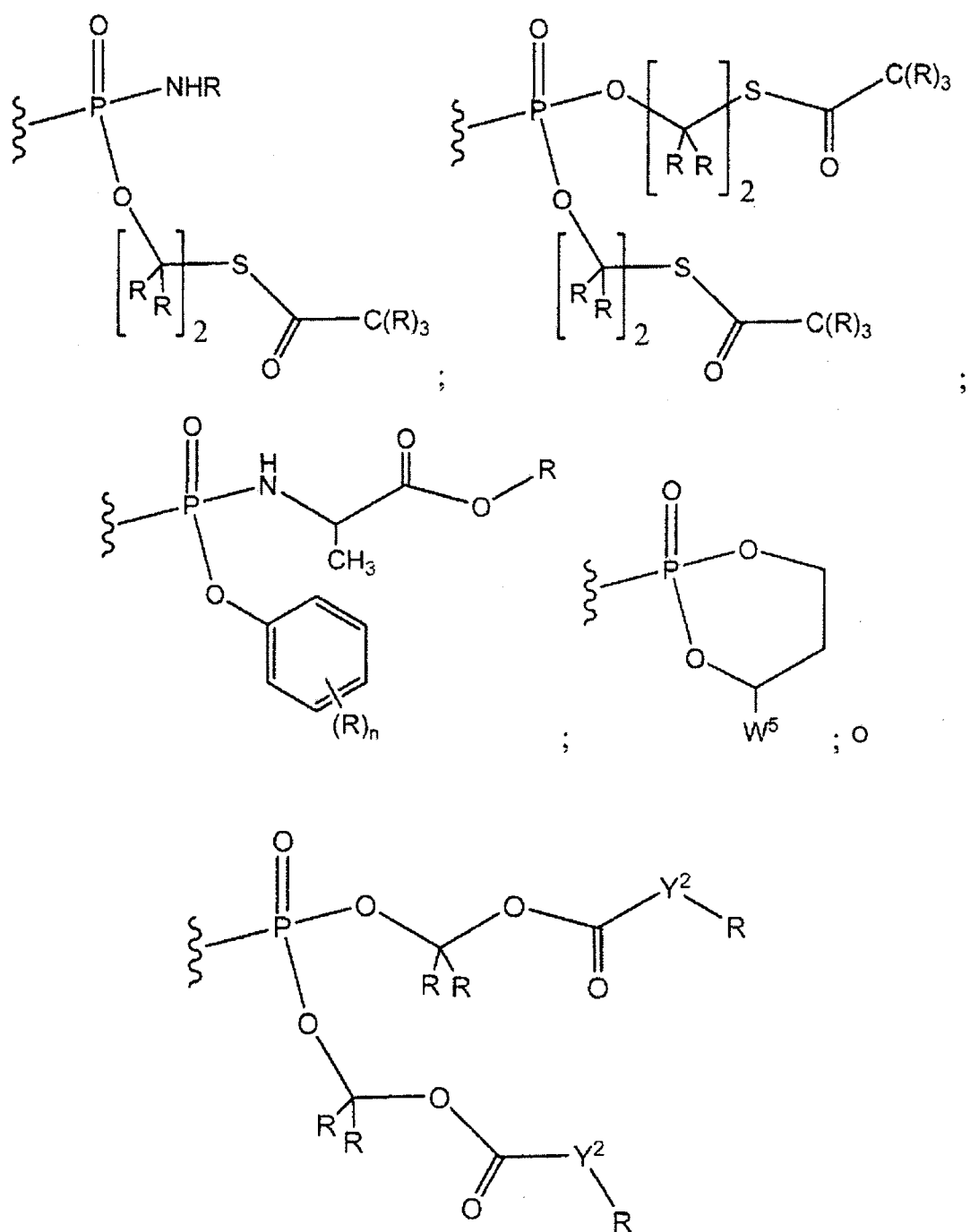
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde X^1 es N o C- R^{10} en donde R^{10} es H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde R^2 y R^4 son cada uno OR^a .

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en donde R^2 y R^4 son OH.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde X^1 es N.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde X^1 es C-H.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en donde R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo, o etinilo.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde



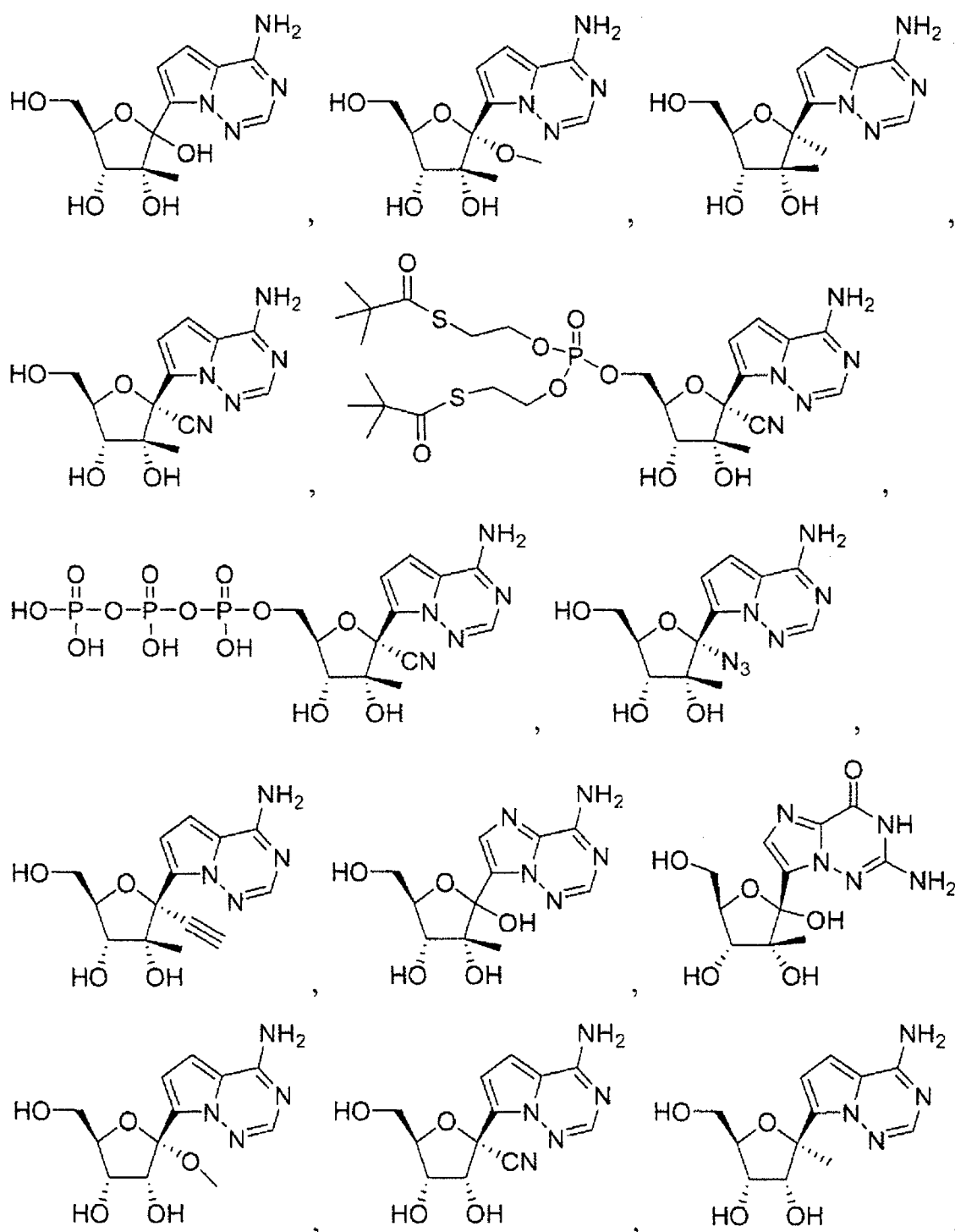
se selecciona de

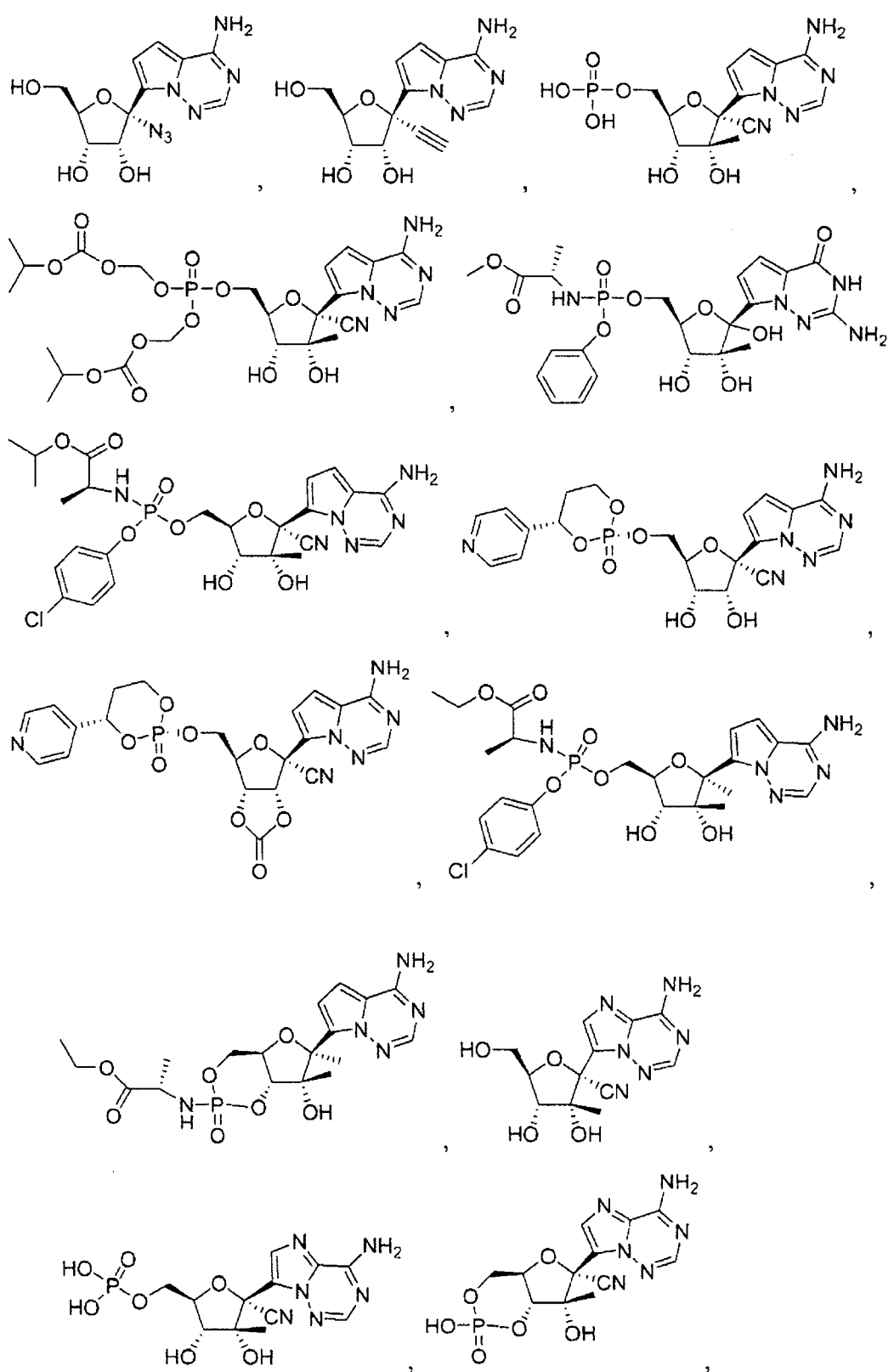


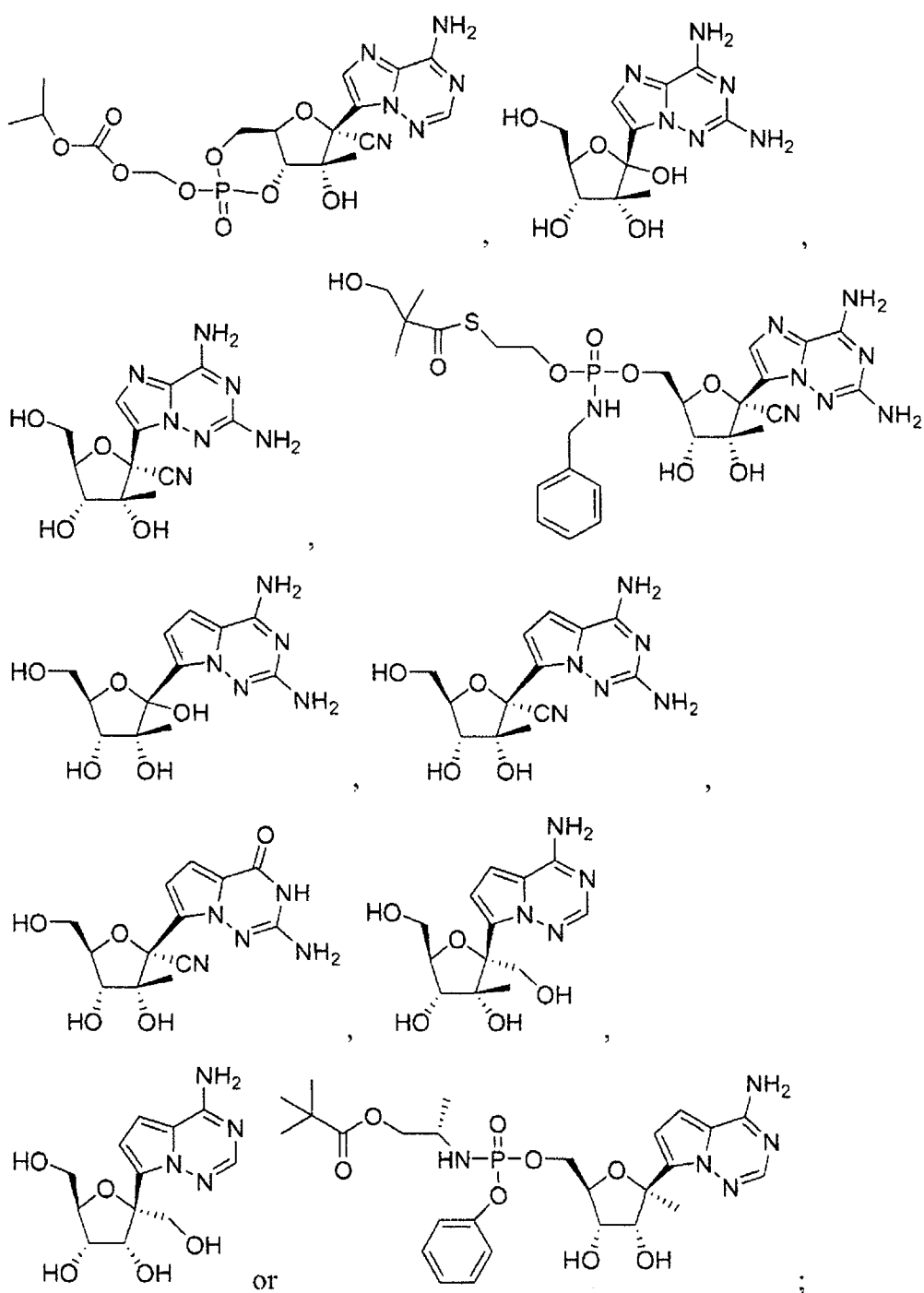
en donde Y^2 es, independientemente, un enlace, O, o CR_2 .

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde R^7 es H.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 que está en una forma de racemato, enantiómero, diastereoisómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo o forma amorfa.

20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un portador farmacéuticamente aceptable.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasaNS3, inhibidoresNS5a, inhibidores de la polimerasaNS5b, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC.

23. Un método para inhibir la VHC polimerasa que comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

24. 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 de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

25. El método de la reivindicación 23 en donde la infección viral es causada por un virus seleccionado del grupo que consiste del virus del dengue virus, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis Japonesa, virus de la encefalitis por garrapatas, virusKunjin, virus de la encefalitis del Valle de Murray, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la fiebrehemorrágica deOmsk, virus de la diarrea viral bovina, virus Zika y virus de la Hepatitis C.

26. El método de la reivindicación 25 en donde la infección viral es causada por el virus de la Hepatitis C.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-26 que comprende además administrar al menos un agente terapéutico adicional.

28. El método de la reivindicación 27 en donde dicho al menos un agente 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.

29. Un compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 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.

30. Un compuesto o método como se describe aquí.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-121513-00000-0000

Fecha: 2010-09-30 17:25:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 213

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - 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

(51) ☒

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 ☐