

PCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

BT

10-161808

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: **"INHIBIDORES DE CICLOPROPIL POLIMERASA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07H 19/073**

71. SOLICITANTE: **CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS**
L.P. y MEDIVIR AB

DOMICILIO: **BRIDGEWATER, ESTADO DE NEW JERSEY,**
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Y HUDDINGE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. **23 DIC. 2010**

(FORMA P 10).

Pdca. Medivir AB; Cum, 12/20/11
01-09-2011

Ni Exm

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161808- -00000-0000

Fecha: 2010-12-23 17:00:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

OK

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **CENTOCOR ORTHO BIOTECH
PRODUCTS L.P. y MEDIVIR AB**

Dirección: 430 Route 22 East, Bridgewater,
NJ 08807, Estados Unidos de América y
Lunastigen 7, S-141 44 Huddinge, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de
América y Huddinge, Suecia.

Lugar de Constitución: Estado de New
Jersey, Estados Unidos de América y
Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: JONCKERS, Tim Hugo Maria; RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard y
VANDYCK, Koen.

Dirección: c/o Tibotec-Virco Virology BVBA, Generaal de Wittelaan L 11B 3, B-2800
Mechelen.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/004748

Fecha: 01/07/09

Publicación Internacional No. WO 2010/000459 A1

Fecha: 07/01/10

⑥

Título (54) "INHIBIDORES DE CICLOPROPIL POLIMERASA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07H 19/073

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP
EP

01/07/08
08/12/08

08159396.4
08171005.5

⑨

Comprobante de Pago No. 10-96,718

Fecha: Noviembre 16 de 2010

mfr.

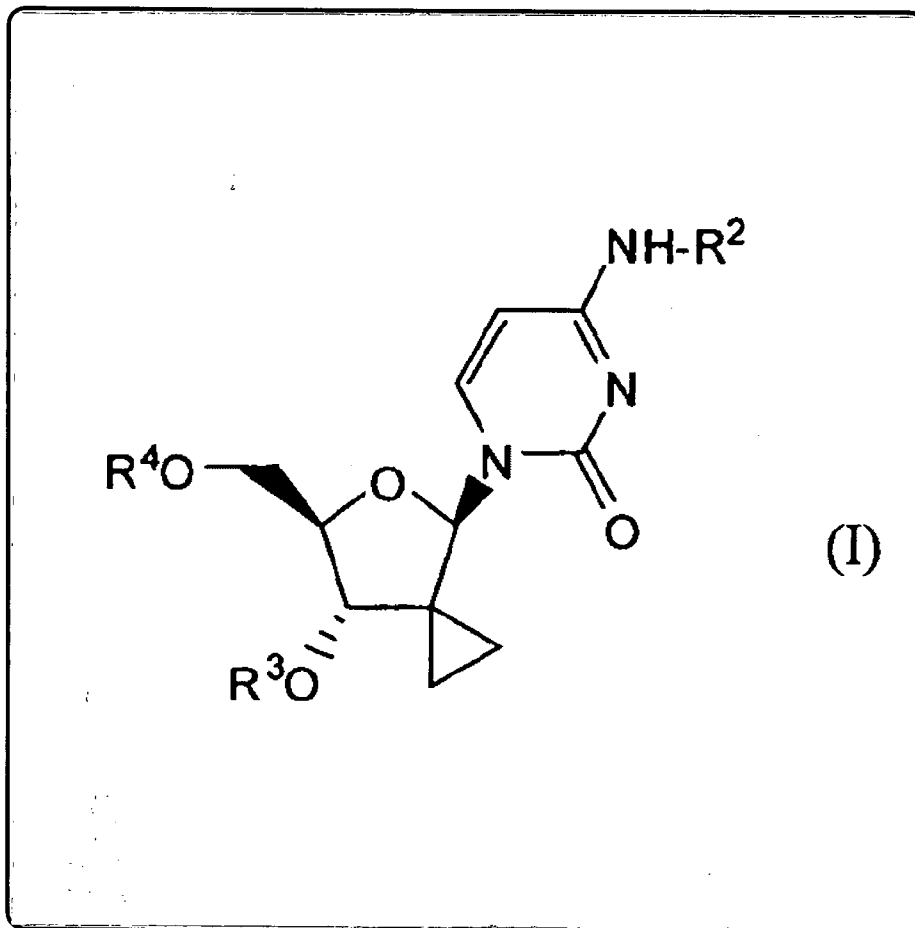
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

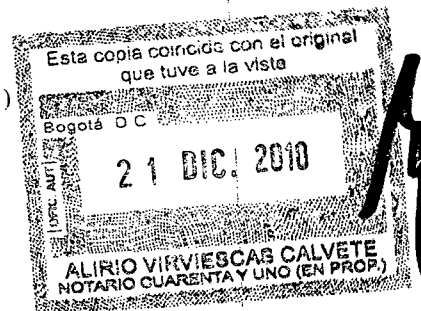
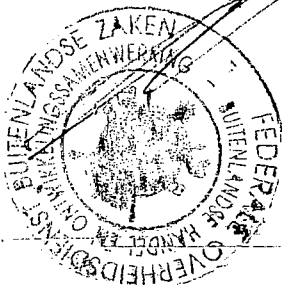
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Tom
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris
Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel
6. Op: 30/09/2010
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805100930724839**
9. Zegel / Stempel:
10. Ondertekening:



Verfaillie Arnaud

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,718
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

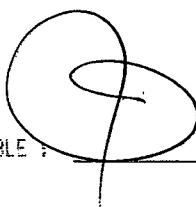
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647106	16/11/2010	27,050,000.00

***** C O N C E P T O *****

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 : 

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

 No. 10-161808- -00000-0000
 Fecha: 2010-12-23 17:00:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA 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 esta 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 LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Traducción Oficial del holandés al español de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento en el cual la compañía CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P., con domicilio en los Estados Unidos de América, otorga un poder a la Dra. Alicia Lloreda y/o Dr. Gustavo Tamayo y/o Dr. Ignacio Santamaria y/o Dr. Enrique Alvarez.

Sello: Tom Coppens – Notario – Vosselaar

Apostilla

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

1. País: BÉLGICA
2. Este documento público fue firmado por: Coppens, Tom
3. actuando en calidad de: Notario
4. lleva estampilla / sello de: Notario - Vosselaar

CERTIFICADO

5. en Bruselas
 6. el día 30 / 09 / 2010
 7. por el Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores, el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica
 8. bajo el número: **9805100930724839**
 9. estampilla / sello:
 10. Firma: (Firma ilegible) Verfaillie Arnaud
- sello: Departamento Público Federal para las Relaciones

Exteriores, el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá D.C., 13 de octubre de 2010.

MAIJA HEMPENIUS
Traductora e Intérprete Oficial
Res. 2667/89 Min. Justicia



Los abajo firmados,

Centocor Ortho Biotech Products L.P.

con domicilio en

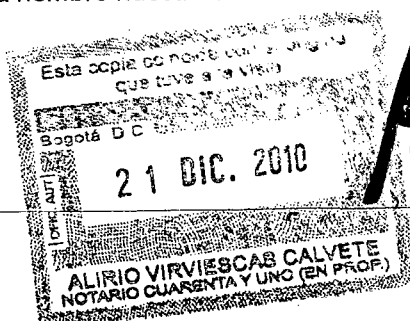
430 Route 22 East, Bridgewater NJ 08807
Estados Unidos de América.

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.

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.

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.

Dado y firmado



The undersigned,

Centocor Ortho Biotech Products L.P.

domiciled at

430 Route 22 East, Bridgewater NJ 08807,
USA

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.

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.

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.

Given and signed this 10th of September 2010

Frank Daelemans, Proxy Holder

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Turnhout (Bélgica)

Hoy 10 de Septiembre de 2010
compareció Frank Daelemans

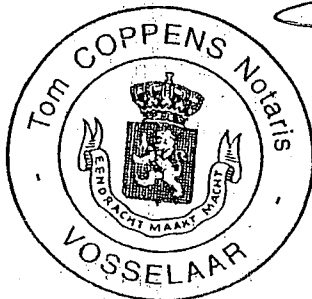
a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior
documento, y quien debidamente juramentado
declaró y dijo que él es el Representante
Legal de Centocor Ortho
Biotech Products L.P., la compañía nombrada
en el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a
las leyes del Estado de New Jersey
Estados Unidos de América, domiciliada en
la ciudad de Bridgewater
Condado de
New Jersey

Estado de New Jersey, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un
período de duración que aún no ha terminado,
que ejerce su objeto social; conforme a las
leyes del Estado de New Jersey

Estados Unidos de
América; que el declarante está autorizado por
dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en
nombre y en representación de la expresada
Compañía, es el sello oficial de ella; y que el
objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Trenton

Estado de New Jersey, con fecha 12 de Octubre
de 1999, y certifica que de conformidad con la
legislación de dicho Estado la anterior
declaración juramentada es prueba suficiente de
que los hechos sobre que ella versa son ciertos
o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

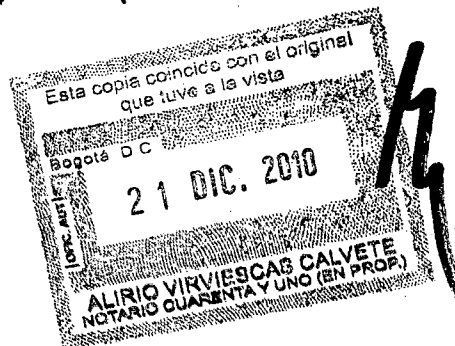
Turnhout (Belgium)

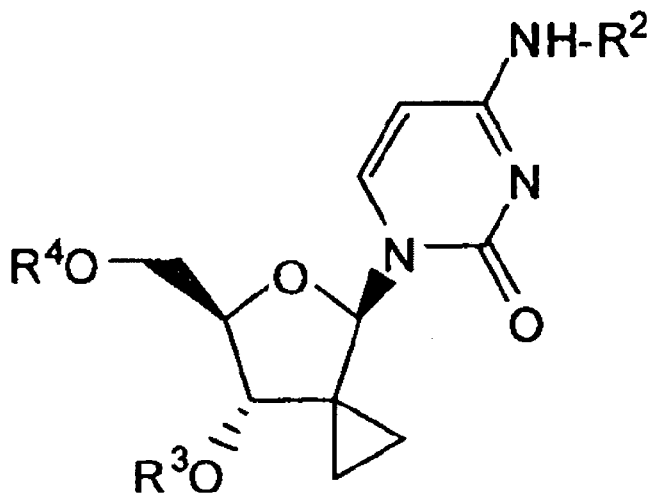
On this 10th day of September, 2010,
personally came Frank Daelemans,
to me known, and known to me to be the
person who signed the foregoing instrument,
who being by me duly sworn did depose and
say that he is the proxy holder
of Centocor Ortho Biotech Products L.P., the
company named within, a Corporation
organized and existing under the laws of the
State of New Jersey, United States of America,
domiciled at the City of Bridgewater,
County of New Jersey, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted
for a period of tenure not yet expired, which
exercises its corporate purposes according to
the laws of the State of New Jersey, United
States of America; that the deponent is
authorized by said Company to confer this
power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on
behalf of said Corporation is the corporate seal
thereof; and that the purpose for which this
instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the
articles of Incorporation of said Corporation
executed at Trenton, State of New Jersey,
under date of 12 October 1999, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof
that the facts therein contained are true, which
he attests.

Centocor Ortho Biotech Products L.P.
430 Route 22 East
Bridgewater NJ 08807
USA

The above signature(s) has been seen by us,
Notary Tom Coppens at Vosselaar, and we certify
it to be genuinely the signature(s) of Frank Daelemans





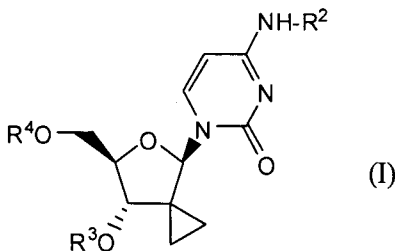
(I)

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 23-12-2010 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 08159396.4 01-07-08 EP 08171005.5 08-12-08 EP		(51) Int Cl: C07H 19/073 (71) Solicitante(s) CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P. y MEDIVIR AB (72) Inventor(es) JONCKERS, Tim Hugo Maria; RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard y VANDYCK, Koen. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 01-02-2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01/07/09 No. de solicitud PCT/EP2009/004748		(87) Publicación internacional Fecha: 07/01/10 N° publicación: WO 2010/000459 A1	
(54) Título: "INHIBIDORES DE CICLOPROPIL POLIMERASA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I:



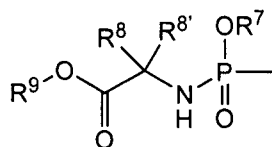
incluyendo cualquiera de los estereoisómeros posibles, donde:

R² es hidrógeno o alquilo C₁–C₄;

R³ y R⁴ se seleccionan, independientemente, del grupo formado por hidrógeno, –C(=O)R⁵, y –C(=O)CHR⁶–NH₂;

o

R³ es hidrógeno y R⁴ es un éster de monofosfato, difosfato, o trifosfato; o R³ es hidrógeno, –C(=O)CHR⁵, o –C(=O)CHR⁶–NH₂ y R⁴ es un grupo de fórmula



cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁–C₆, y cicloalquilo C₃–C₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁–C₆;

R⁷ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁–C₆, alqueno C₃–C₆, alcoxi C₁–C₆, hidroxilo, y amino, o R⁷ es naftilo; o R⁷ es indolilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁–C₆, bencilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁–C₆, bencilo; o

R⁸ y R⁸ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo C₃–C₇;

R⁹ es alquilo C₁–C₆, bencilo, o fenilo, donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁–C₆, amino, mono- y dialquilamino C₁–C₆;

siempre que R², R³ y R⁴ no sean todos hidrógeno;

o sus sales o solvatos aceptables para uso farmacéutico.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 23-12-2010

(51) Clasificación Internacional: C07H 19/073

(71) Solicitante(s) CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P. y MEDIVIR AB

(72) Inventor(es) JONCKERS, Tim Hugo Maria; RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard y VANDYCK, Koen.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

08159396.4

01-07-08

EP

08171005.5

08-12-08

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-02-2011

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 07-01-10

Fecha de presentación de la solicitud: 01-07-09

N° publicación: WO 2010/000459 A1

No. de solicitud PCT/EP2009/004748

(54) Título: "INHIBIDORES DE CICLOPROPIL POLIMERASA"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 23-12-2010

(51) Clasificación Internacional: C07H 19/073

(71) Solicitante(s) CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P. y MEDIVIR AB

(72) Inventor(es) JONCKERS, Tim Hugo Maria; RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard y VANDYCK, Koen.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
08159396.4
08171005.5

(32) Fecha
01-07-08
08-12-08

(33) País
EP
EP

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 01-02-2011

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 01-07-09

No. De solicitud PCT/EP2009/004748

(87) Publicación internacional:

Fecha: 07-01-10

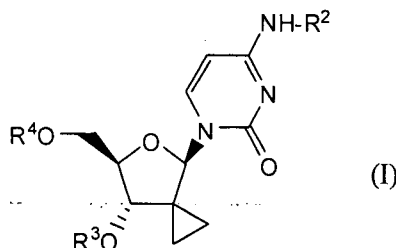
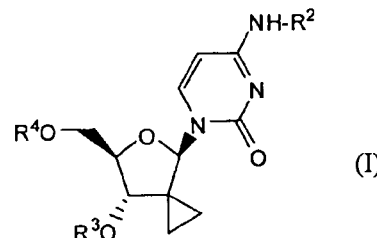
No. Publicación: WO 2010/000459 A1

(54) Título: "INHIBIDORES DE CICLOPROPIL POLIMERASA"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I:



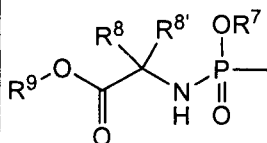
incluyendo cualquiera de los estereoisómeros posibles, donde:

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R³ y R⁴ se seleccionan, independientemente, del grupo formado por hidrógeno, -C(=O)R⁵, y -C(=O)CHR⁶-NH₂;

o

R³ es hidrógeno y R⁴ es un éster de monofosfato, difosfato, o trifosfato; o R³ es hidrógeno, -C(=O)CHR⁵, o -C(=O)CHR⁶-NH₂ y R⁴ es un grupo de fórmula



cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁷ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, y amino, o R⁷ es naftilo; o R⁷ es indolilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo; o

R⁸ y R⁸ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo C₃-C₇;

R⁹ es alquilo C₁-C₆, bencilo, o fenilo, donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- y dialquilamino C₁-C₆;

siempre que R², R³ y R⁴ no sean todos hidrógeno;

o sus sales o solvatos aceptables para uso farmacéutico.

PATENT COOPERATION TREATY

- 2 OCT. 2009

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

TIBOTEC-VIRCO COMM. VA
Attn. Wante, Dirk
J&J Patent Law Department
Generaal De Wittelaan L 11 B 3
2800 Mechelen
BELGIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference TIP193 PCT	Date of mailing (day/month/year) 02/10/2009
International application No. PCT/EP2009/004748	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P.	International filing date (day/month/year) 01/07/2009

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Isabelle Lombart
--	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion 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 (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference TIP193 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/004748	International filing date (day/month/year) 01/07/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/07/2008
Applicant CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P.		

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/EP2009/004748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H19/073 A61K31/513 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

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CZERNECKI S ET AL: "Synthesis of 2'-deoxy-2'-spirocyclopropyl cytidine as potential inhibitor of ribonucleotide diphosphate reductase" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, NATIONAL RESEARCH COUNCIL. OTTAWA, CA, vol. 71, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 413-416, XP002277151 ISSN: 0008-4042 cited in the application page 415; example 9c	1-12
A	WO 2008/043704 A (MEDIVIR AB [SE]; JOHANSSON NILS-GUNNAR [SE]; KALAYANOV GENADIY [SE]; M) 17 April 2008 (2008-04-17) cited in the application claims 1,13	1-17
-/--		



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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2009

Date of mailing of the international search report

02/10/2009

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

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/004748

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MURAKAMI EISUKE ET AL: "Mechanism of activation of beta-D-2 '-deoxy-2 '-fluoro-2 '-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 51, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 503-509, XP002465442 ISSN: 0066-4804 page 507	1-17
A	----- WO 2006/021341 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; MARTIN JOSEPH ARMSTRONG [GB]; SARMA KESHAB [US] 2 March 2006 (2006-03-02) claims 1,7	1-17
A	----- WO 02/100415 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application claims 3,6	1-17
X	----- WO 2004/002999 A (IDENIX CAYMAN LTD [KY]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV CAGLIARI [IT] 8 January 2004 (2004-01-08) cited in the application See compounds (XIII) in claim 7 where XBase is (a) and B is an optionally substituted carbocycle page 33, line 9 - page 34, line 22; claims 7,13 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/004748

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008043704 A	17-04-2008	AU 2007306405 A1 CA 2665049 A1 EP 2084175 A1 US 2008152621 A1	17-04-2008 17-04-2008 05-08-2009 26-06-2008
WO 2006021341 A	02-03-2006	CA 2577526 A1 CN 101044151 A EP 1794172 A1 JP 2008510748 T	02-03-2006 26-09-2007 13-06-2007 10-04-2008
WO 02100415 A	19-12-2002	AT 315938 T BG 108439 A BR 0210350 A CA 2449572 A1 CN 1516590 A CZ 20033543 A3 DE 60208794 T2 DK 1404347 T3 EC SP034897 A EP 1404347 A2 ES 2256494 T3 HR 20031003 A2 HU 0401291 A2 JP 4265969 B2 JP 2004536817 T MA 27040 A1 MX PA03011192 A NZ 529695 A PA 8547701 A1 PL 366726 A1 PT 1404347 E RU 2322989 C2 SI 1404347 T1 SK 16222003 A3 US 2003236216 A1 US 2004266722 A1 UY 27333 A1 YU 98103 A ZA 200309169 A	15-02-2006 31-03-2005 20-07-2004 19-12-2002 28-07-2004 15-09-2004 31-08-2006 29-05-2006 28-01-2004 07-04-2004 16-07-2006 30-06-2004 28-10-2004 20-05-2009 09-12-2004 20-12-2004 26-02-2004 31-08-2006 28-07-2003 07-02-2005 31-05-2006 27-04-2008 30-04-2006 01-12-2004 25-12-2003 30-12-2004 31-03-2003 25-05-2006 25-02-2005
WO 2004002999 A	08-01-2004	AU 2003247084 A1 BR 0312271 A BR 0312286 A CA 2490191 A1 CN 1678621 A EP 1523489 A2 JP 2005533817 T KR 20050048544 A MA 27375 A1 MX PA04012709 A UY 27874 A1 UY 27875 A1 UY 27876 A1	19-01-2004 06-11-2007 19-06-2007 08-01-2004 05-10-2005 20-04-2005 10-11-2005 24-05-2005 01-06-2005 30-09-2005 31-12-2003 31-12-2003 31-12-2003

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 January 2010 (07.01.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/000459 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 19/073 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/004748

(22) International Filing Date:
1 July 2009 (01.07.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08159396.4 1 July 2008 (01.07.2008) EP
08171005.5 8 December 2008 (08.12.2008) EP

(71) Applicants (for all designated States except US): CEN-
TOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P.
[US/US]; 430 Route 22 East, Bridgewater, NJ 08807
(US). MEDIVIR AB [SE/SE]; Lunastigen 7, S-141 44
Huddinge (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JONCKERS, Tim
Hugo Maria [BE/BE]; c/o Tibotec-Virco Virology
BVBA, Generaal de Wittelaan L 11B 3, B-2800 Meche-
len (BE). RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard
[FR/BE]; c/o Tibotec-Virco Virology BVBA, Generaal de
Wittelaan L 11B 3, B-2800 Mechelen (BE). VANDYCK,
Koen [BE/BE]; c/o Tibotec-Virco Virology BVBA, Gen-
eraal de Wittelaan L 11B 3, B-2800 Mechelen (BE).

(74) Agent: WANTE, Dirk; Tibotec-virco Comm. Va, J&J
Patent Law Department, Generaal De Wittelaan L 11 B 3,
2800 Mechelen (BE).

(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, CL, 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, PE, 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, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

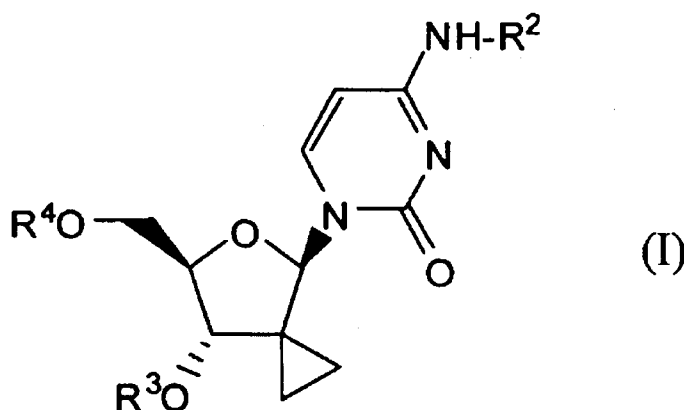
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: CYCLOPROPYL POLYMERASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds of formula I: wherein: R² is hydrogen or C₁-C₄alkyl; R³ and R⁴ are hydrogen, -C(=O)R⁵, or -C(=O)CHR⁶-NH₂; or R³ is hydrogen and R⁴ is a monophosphate-, diphosphate-, or triphosphate ester; or R³ is hydrogen, -C(=O)CHR⁵, or -C(=O)CHR⁶-NH₂ and R⁴ is (formula 2) each R⁵ is hydrogen, C₁-C₆alkyl, or C₃-C₇cycloalkyl; R⁶ is hydrogen or C₁-C₆alkyl; R⁷ is optionally substituted phenyl; naphthyl; or indolyl; R⁸ and R⁹ are hydrogen, C₁-C₇alkyl, benzyl; or R⁸ and R⁹ combined form C₃-C₇cycloalkyl; R⁹ is C₁-C₆alkyl, benzyl, or optionally substituted phenyl; provided that R², R³ and R⁴ are not all hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; pharmaceutical formulations with the compounds I; the use of compounds I, including the compounds of formula I wherein R², R³ and R⁴ are all hydrogen, as HCV inhibitors.

WO 2010/000459 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: see form PCT/ISA/220		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/EP2009/004748	International filing date (day/month/year) 01.07.2009	Priority date (day/month/year) 01.07.2008	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07H19/073 A61K31/513 A61P31/12			
Applicant CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P.			
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 Gettins, Marc Telephone No. +49 89 2399-8273 

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/004748

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:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/004748

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>1-17</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-17</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2009/004748

Re Item V

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

1. Relevant prior art is provided by:

- D1: CZERNECKI S ET AL: "Synthesis of 2'-deoxy-2'-spirocyclopropyl cytidine as potential inhibitor of ribonucleotide diphosphate reductase" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, NATIONAL RESEARCH COUNCIL. OTTAWA, CA, vol. 71, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 413-416, XP002277151
ISSN: 0008-4042
- D2: WO 2008/043704
- D3: MURAKAMI EISUKE ET AL: "Mechanism of activation of beta-D-2 '-deoxy-2 '-fluoro-2 '-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 51, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 503-509, XP002465442
ISSN: 0066-4804
- D4: WO 2006/021341
- D5: WO 02/100415
- D6: WO 2004/002999

2. The current application is novel vis-à-vis D1, compound 9c, on account of the proviso and is novel vis-à-vis D2-D5 on account of the spiro cyclopropyl ring. The current application is a novel selection from within the scope of D6- see compounds (XIII) in claim 7.
3. The compounds of the current application are HCV inhibitors. No activity is given for the compounds of D1 so the closest prior art is considered to be D6. The compounds of D6 including the compounds (XIII) are also HCV inhibitors. The compounds of the current application are therefore part of a selection invention where the problem underlying the current application must be considered to be the provision of HCV inhibitors which are better than the closest prior art, D6, from which they have been selected. An inventive step could only be shown by means of empirical data. There does not appear to be any such comparative data on file

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

International application No.

PCT/EP2009/004748

and accordingly an inventive step cannot be acknowledged for the current application.

The Applicant is asked to demonstrate the presence of an inventive step for the current application e.g. by showing a quantitative superiority vis-à-vis the closest prior art D6. Any comparative tests filed in response to this communication must meet the requirements of **T181/82, /1984, page 401** re comparison with the structurally closest prior art and should be representative for the whole scope of the current application.

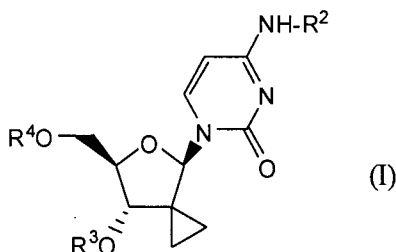
Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. Any references in the description to methods of treatment (see e.g. page 20, lines 18-22) contravene Rule 39.1iv) /67.1 (iv) PCT and should therefore either be reworded so as to comply with the said Article or else deleted.
2. The reference on page 24 to "incorporated by reference" should be deleted.
3. The Applicant should cite and briefly discuss the prior art documents D3-D5 (Rule 5.1 (a) (ii) PCT).

Inhibidores de Ciclopropil Polimerasa
Resumen-Objeto y Finalidad de la invención

Los compuestos de fórmula I:



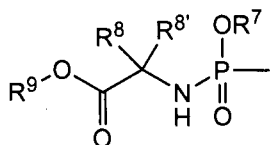
donde:

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R³ y R⁴ son hidrógeno, -C(=O)R⁵, o -C(=O)CHR⁶-NH₂; o

R³ es hidrógeno y R⁴ es un éster de monofosfato, difosfato, o trifosfato; o

10 R³ es hidrógeno, -C(=O)CHR⁵, o -C(=O)CHR⁶-NH₂ y R⁴ es



cada R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido; naftilo; o indolilo;

15 R⁸ y R⁸' son hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo; o

R⁸ y R⁸' combinados forman cicloalquilo C₃-C₇;

R⁹ es alquilo C₁-C₆, bencilo, o fenilo opcionalmente sustituido;

siempre que R², R³ y R⁴ no sean todos hidrógeno;

o su sal o solvato aceptable para uso farmacéutico;

20 formulaciones farmacéuticas con los compuestos I; el uso de compuestos I, incluyendo los compuestos de fórmula I donde R², R³ y R⁴ son todos hidrógeno, como inhibidores del VHC.

Inhibidores de Ciclopropil Polimerasa

Campo Técnico

Esta invención se refiere a derivados de nucleósidos que son inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC) así como también su utilización en el tratamiento
5 o profilaxis del VHC.

Antecedentes de la Invención

El VHC es un virus de ARN de sentido positivo, de una sola hebra, que pertenece a la familia *Flaviviridae* de virus en el género de hepacivirus. Luego de la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrollan
10 hepatitis crónica debido a que VHC se replica preferentemente en los hepatocitos aunque no es directamente citopático. En particular, la falta de una respuesta de linfocitos T vigorosa y la alta propensidad del virus a mutar parecen promover un alto índice de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática, conduciendo a cirrosis, enfermedad del hígado de etapa final, y HCC
15 (carcinoma hepatocelular), convirtiéndola en la causa principal de trasplantes de hígado.

Existen seis genotipos del VHC principales y más de 50 subtipos, los cuales están distribuidos en forma diferente geográficamente. El genotipo 1 del VHC es el genotipo predominante en Europa y en los Estados Unidos de América.
20 La extensa heterogeneidad genética del VHC tiene importantes implicancias de diagnóstico y clínicas, tal vez explicando las dificultades en el desarrollo de vacunas y la eficacia limitada de la terapia actual.

La transmisión del VHC puede ocurrir a través del contacto con sangre o productos de sangre contaminados, por ejemplo, luego de transfusión de sangre o
25 uso de drogas intravenosas. La introducción de ensayos de diagnóstico utilizados en el screening de sangre ha conducido a una tendencia descendente en la incidencia del VHC post-transfusión. Sin embargo, dado el lento progreso a la

enfermedad hepática en etapa final, las infecciones existentes seguirán presentando una carga médica y económica seria por mucho tiempo.

El tratamiento actual de preferencia anti-VHC se basa en interferón-alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia combinada
5 proporciona una respuesta virológica sostenida en aproximadamente 50% de los pacientes infectados con el VHC genotipo 1 y aproximadamente 80% de aquellos infectados con los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada sobre el genotipo 1 del VHC, esta terapia combinada tiene efectos secundarios
10 significativos y es pobremente tolerada en muchos pacientes. Los principales efectos secundarios incluyen síntomas parecidos a la influenza, anormalidades hematológicas, y síntomas neuropsiquiátricos. Por ende, existe la necesidad de brindar tratamientos más eficaces, más convenientes y que sean mejor tolerados.

La experiencia con drogas para el VIH, en particular con los inhibidores de la proteasa de VIH, nos ha enseñado que una farmacocinética subóptima y
15 regímenes de dosificación complejos rápidamente dan como resultado fallas de cumplimiento inadvertidas. Esto, a su vez, quiere decir que, la concentración mínima a las 24 horas (concentración plasmática mínima) para las respectivas drogas en un régimen de VIH frecuentemente cae por debajo del umbral de IC₉₀ o ED₉₀ por gran parte del día. Se considera que un nivel mínimo a las 24 horas de
20 por lo menos la IC₅₀, y más realísticamente, la IC₉₀ o ED₉₀, es esencial para ralentizar el desarrollo de mutantes de escape de droga. El logro de la farmacocinética y metabolismo de la droga necesarios para dar lugar a dichos niveles mínimos proporciona un desafío severo para el diseño de fármacos.

La región NS5B del poligen de ARN codifica una ARN polimerasa
25 dependiente de ARN (RdRp), la cual es esencial para la replicación viral. Por lo tanto, esta enzima ha activado un interés significativo entre los químicos de la medicina. Se conocen tanto inhibidores nucleósidos como no nucleósidos de

NS5B. Los inhibidores nucleósidos pueden actuar tanto como un terminador de cadena o como un inhibidor competitivo, el cual interfiere con la unión del nucleótido a la polimerasa. Para funcionar como un terminador de cadena, el análogo de nucleósido debe ser absorbido por la célula y convertido *in vivo* a un trifosfato. Esta conversión al trifosfato es comúnmente mediada por quinasas celulares, lo cual imparte requerimientos estructurales adicionales sobre un potencial inhibidor nucleósido de la polimerasa. Por añadidura, esto limita la evaluación directa de nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC a ensayos basados en células capaces de fosforilación *in situ*.

Se han hecho diversos intentos de desarrollar nucleósidos como inhibidores de RdRp del VHC, sin embargo, si bien una gran cantidad de compuestos han entrado en la etapa de desarrollo clínico, ninguno ha continuado hasta la etapa de registro. Entre los problemas que han sido encontrados hasta la fecha por los nucleósidos dirigidos al VHC están la toxicidad, mutagenicidad, falta de selectividad, eficacia pobre, pobre biodisponibilidad, regímenes de dosificación subóptimos y la resultante carga de píldoras elevada, y costo de los productos.

Diversas patentes y solicitudes de patentes así como también publicaciones científicas describen análogos de nucleósidos que tienen actividad inhibidora del VHC. WO 2004/002999 describe profármacos de 2' y 3'-nucleósido modificados para tratar infecciones de flaviridae. WO 2008/043704 describe 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirimidin-2-ona y derivados de éster como inhibidores de la polimerasa del VHC. Murakami Eisuke et al. en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, American Society for Microbiology, Vol. 51, no. 2, pp. 503-509 (2007) describe la fosforilación y la inhibición de la polimerasa NS5B del VHC de β -D-2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metilcitidina y algunos análogos. Ninguno de estos compuestos tiene un sustituyente de 2'-espirociclopropilo.

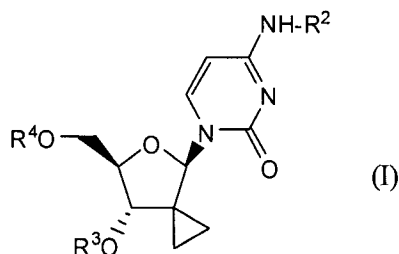
Existe la necesidad de inhibidores del VHC que puedan superar una o más de las desventajas de la terapia anti-VHC actual tal como los efectos secundarios, eficacia limitada, la emergencia de resistencia, y fallas de cumplimiento, así como también que puedan brindar una respuesta viral sostenida
5 mejorada.

La presente invención se refiere a 4-amino-1-(7-hidroxi-6-hidroximetil-5-oxa-espiro[2.4]hept-4-il)-1H-pirimidin-2-onas que inhiben el VHC con propiedades útiles con respecto a uno o más de los siguientes parámetros: eficacia antiviral, perfil favorable de desarrollo de la resistencia, perfil virológico
10 favorable, un perfil toxicológico y genotoxicológico favorable, y farmacocinética y farmacodinámica favorables, y facilidad de formulación y administración. Un compuesto de ese tipo, básicamente 4-amino-1-((4R,6R,7S)-7-hidroxi-6-hidroximetil-5-oxa-espiro[2.4]hept-4-il)-1H-pirimidin-2-ona, también denominado 2'-desoxi-2'-espirociclopropilcitidina ha sido descrito en Can. J.
15 Chem., vol. 71, pp. 413-416, pero no como un inhibidor del VHC.

Los compuestos de la invención también pueden ser atractivos debido al hecho de que los mismos carecen de actividad contra otros virus, en particular contra el VIH. Los pacientes infectados con VIH a menudo sufren de co-infecciones tales como VHC. El tratamiento de dichos pacientes con un inhibidor
20 del VHC que también inhibe el VIH puede conducir a la emergencia de cepas del VIH resistentes.

Descripción de la Invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos, los cuales
25 pueden ser representados por la fórmula I:

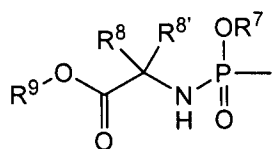


incluyendo cualquiera de sus posibles estereoisómeros, donde:

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, del grupo formado por
5 hidrógeno, $-C(=O)R^5$, y $-C(=O)CHR^6-NH_2$; o

R^3 es hidrógeno y R^4 es un éster de monofosfato, difosfato, o trifosfato; o
 R^3 es hidrógeno, $-C(=O)CHR^5$, o $-C(=O)CHR^6-NH_2$ y R^4 es un grupo de fórmula



cada R^5 se selecciona, independientemente, del grupo formado por
10 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno
seleccionado independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 ,
alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, y amino, o R^7 es naftilo; o R^7 es indolilo;

15 R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo; o

R^8 y R^8 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman
cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^9 es alquilo C_1-C_6 , bencilo, o fenilo, donde dicho fenilo puede estar
20 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado

independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- y dialquilamino C_1-C_6 ;

siempre que R^2 , R^3 y R^4 no sean todos hidrógeno;

o sus sales o solvatos aceptables para uso farmacéutico.

- 5 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I, según lo especificado en esta invención, incluyendo el compuesto de fórmula I donde R^2 , R^3 y R^4 son todos hidrógeno, para inhibir y tratar la infección de VHC. Alternativamente, se proporciona el uso para la manufactura de un medicamento de un compuesto de fórmula I, según lo especificado en esta
- 10 invención, incluyendo el compuesto donde R^2 , R^3 y R^4 son en su totalidad hidrógeno, para inhibir y tratar la infección de VHC.

- El grupo $-NH-C(R^8)(R^{8'})-C(=O)-$ forma un residuo aminoácido, el cual incluye residuos aminoácidos naturales y no naturales. De interés son aquellos residuos aminoácidos donde $R^{8'}$ es hidrógeno. Donde en el último caso R^8 es
- 15 diferente de hidrógeno, la configuración en el átomo de carbono asimétrico que porta R^8 puede ser aquella de un L-aminoácido. Esta configuración también puede ser designada la configuración S. Los ejemplos son alanina (Ala), es decir, donde $R^{8'}$ es hidrógeno y R^8 es metilo; o valina (Val) es decir, donde $R^{8'}$ es hidrógeno y R^8 es isopropilo; leucina (Leu) es decir, donde $R^{8'}$ es hidrógeno y R^8
- 20 es $-CH_2CH(CH_3)_2$; isoleucina (Ile) es decir, donde $R^{8'}$ es hidrógeno y R^8 es $-CH(CH_3)CH_2CH_3$; y fenilalanina (Phe) es decir, donde $R^{8'}$ es hidrógeno y R^8 es bencilo; en particular L-Ala, L-Val, L-Ile, y L-Phe. Un ejemplo de un residuo aminoácido donde R^8 y $R^{8'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo C_3-C_7 , es 1,1-ciclopropilaminoácido. Donde R^8 y $R^{8'}$ ambos
- 25 son hidrógeno, el grupo $-NH-C(R^8)(R^{8'})-C(=O)-$ forma glicina (Gly).

El grupo $-C(=O)CHR^6-NH_2$ forma un éster de aminoácido, con un aminoácido que no tiene cadena lateral (R^6 es hidrógeno) o una cadena lateral de

alquilo C₁-C₆. Ese tipo de aminoácidos comprende glicina (R⁶ es hidrógeno), valina (R⁶ es isopropilo), leucina (R⁶ es -CH₂CH(CH₃)₂), o isoleucina (R⁶ es -CH(CH₃)CH₂CH₃), en particular las formas L-estereoisoméricas H-L-Val-, H-L-Leu- o H-L-Ile-.

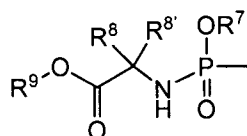
5 Los subgrupos de los compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o subgrupos de los compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde R² es hidrógeno.

Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta
10 invención, donde R³ es hidrógeno.

Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde R⁴ es hidrógeno.

Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de
15 fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro de R³ y R⁴ se selecciona entre acetilo, pivaloilo, y, preferentemente, isobutirilo; o uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro de R³ y R⁴ se selecciona entre leucilo, isoleucilo, y, preferentemente, valilo; o ambos R³ y R⁴ se seleccionan entre acetilo, pivaloilo, y,
20 preferentemente, isobutirilo; o ambos R³ y R⁴ se seleccionan entre leucilo, isoleucilo, y, preferentemente, valilo. En una realización, R³ es hidrógeno y R⁴ es según lo definido anteriormente. En otra realización, R⁴ es hidrógeno y R³ es según lo definido anteriormente. Los subgrupos particulares de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos
25 de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde R³ y R⁴ son ambos isobutirilo (-C(=O)-CH(CH₃)₂).

Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde R^3 es hidrógeno o $-C(=O)R^5$, y R^4 es un grupo de fórmula



- 5 Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde cada R^5 es alquilo C_1-C_6 , en particular metilo, isopropil (1-metiletilo), isobutil (2-metilpropilo), sec-butil (1-metilpropilo).

- Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , en particular hidrógeno, metilo o isobutilo.

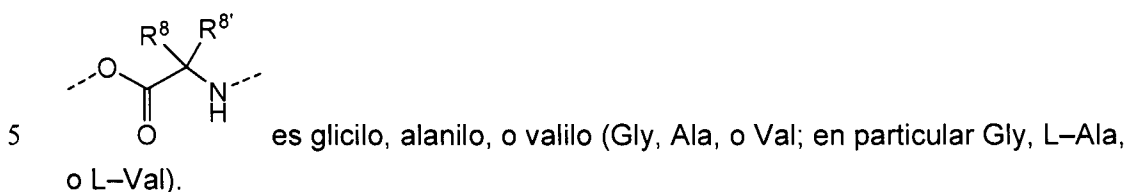
- Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde:

- (a) R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, y amino, o R^7 es naftilo; o R^7 es indolilo;
- (b) R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 , o R^7 es naftilo;
- (c) R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_1-C_6 , o R^7 es naftilo.

En una realización, el grupo indolilo en los compuestos de fórmula I o cualquiera de sus subgrupos es 5-indolilo.

- 25 Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta

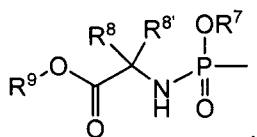
invención, donde R^8 es hidrógeno y $R^{8'}$ es metilo o alquilo C_1-C_6 , tal como isopropilo o isobutilo. Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde la porción



Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o los subgrupos de compuestos de fórmula I, según lo definido en esta invención, donde

- 10 (a) R^9 es alquilo C_1-C_6 o bencilo;
 (b) R^9 es alquilo C_1-C_6 ;
 (c) R^9 es alquilo C_1-C_4 ; o
 (d) R^9 es metilo, etilo, o t-butilo.

- 15 Los compuestos de fórmula I tienen diversos centros de quiralidad, en particular en los átomos de carbono 1', 3', y 4'. Si bien la estereoquímica en estos átomos de carbono es fija, los compuestos pueden exhibir por lo menos 75%, preferentemente por lo menos 90%, tal como en exceso de 95%, pureza enantiomérica en cada uno de los centros quirales. La quiralidad también puede
 20 estar presente en los sustituyentes, tal como donde R^3 y/o R^4 son $-C(=O)CHR^6-NH_2$, siendo R^6 diferente de hidrógeno; o tal como en el grupo



el cual puede tener quiralidad en el R^8 que porta carbono (donde R^8 y $R^{8'}$ son diferentes) y en el átomo de fósforo. El centro de fósforo puede estar presente

como R_P o S_P , o una mezcla de dichos estereoisómeros, incluyendo racematos. Los diastereoisómeros que son el resultado del centro de fósforo quiral y un átomo de carbono quiral pueden existir también.

Las realizaciones de la invención se refieren al uso como inhibidores del VHC del compuesto denotado 2'-desoxi-2'-espirociclopropilcitidina (el compuesto de fórmula I donde R^2 , R^3 y R^4 son todos hidrógeno); o el compuesto denotado bis 3',5'-isobutiril-2'-desoxi-2'-espirociclopropilcitidina (el compuesto de fórmula I donde R^2 es hidrógeno y R^3 y R^4 son ambos $-C(=O)R^5$ donde R^5 es isopropilo); tanto en forma libre o en la forma de una sal de adición de ácido aceptable para uso farmacéutico o su solvato; como inhibidores del VHC o en el tratamiento o prevención de la infección de VHC.

Una realización se refiere a los compuestos designados como compuestos 1, 2a, 2b, 2c, 2d, 3, 4, 5, 6 y 7, según lo mencionado en la sección de ejemplos más adelante, en forma libre. Otra realización se refiere a estos compuestos así como también a sus sales y solvatos aceptables para uso farmacéutico. Una realización en particular se refiere al compuesto bis 3',5'-isobutiril-2'-desoxi-2'-espirociclopropilcitidina en forma libre. Una realización en particular adicional se refiere a bis 3',5'-isobutiril-2'-desoxi-2'-espirociclopropilcitidina, sus sales de adición de ácido y solvatos aceptables para uso farmacéutico.

En un aspecto más, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o su sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico, para utilizar en el tratamiento o profilaxis (o la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis) de la infección de VHC. Los genotipos del VHC representativos en el contexto de tratamiento o profilaxis de acuerdo con la invención incluyen el genotipo 1b (prevaleciente en Europa) o 1a (prevaleciente en América del Norte). La invención proporciona además un método para el tratamiento o profilaxis de la infección de VHC, en particular del genotipo 1a o 1b.

Los compuestos de fórmula I son representados como un estereoisómero definido. La configuración absoluta de tales compuestos puede determinarse utilizando métodos conocidos en el arte tales como, por ejemplo, difracción de rayos X o RMN y/o implicancia de materiales de partida de estereoquímica conocida. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenderán, preferentemente, preparaciones sustancial y estereoisoméricamente puras del estereoisómero indicado.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios según lo mencionado en esta invención son definidas como isómeros sustancialmente libre de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, el término "estereoisoméricamente puro" se refiere a los compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de por lo menos 80% (es decir, un mínimo de 90% de un isómero y un máximo del 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y ninguno del otro), más en particular, los compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deberían entenderse en forma similar, aunque entonces haciendo referencia al exceso enantiomérico, y el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el arte. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse uno del otro mediante la cristalización selectiva de sus sales

diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Los ejemplos de los mismos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas utilizando fases fijas quirales. Dichas formas
5 estereoquímicamente isoméricas puras también pueden ser derivadas de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto es sintetizado mediante métodos estereoespecíficos
10 de preparación. Estos métodos emplearán, ventajosamente, materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse separadamente mediante métodos convencionales. Los métodos de separación físicos apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por
15 ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ej., cromatografía en columna.

La presente invención tiene el propósito de incluir además a todos los isótopos de átomos que se presentan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico aunque diferentes
20 números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Las sales de adición aceptables para uso farmacéutico comprenden las formas de sales de adición de base y ácido no tóxicas, terapéuticamente activas,
25 de los compuestos de fórmula I. De interés son las formas libres (es decir, no sales) de los compuestos de fórmula I, o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula I especificado en esta invención. Como se utiliza en esta invención, el

término "forma libre" se refiere a un compuesto de fórmula I que no es una forma de sal o un solvato.

Las sales de adición de ácido aceptables para uso farmacéutico pueden obtenerse, convenientemente, tratando la forma libre con un ácido apropiado. Los
5 ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, por ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propiónico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etandioico), malónico, succínico (es decir, ácido butandioico), maleico, fumárico, málico (es
10 decir, ácido hidroxibutandioico), tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares. A la inversa, dichas formas de sales de adición de ácido pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma libre.

15 Los compuestos de fórmula I que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sales de adición de metal o amina aceptables para uso farmacéutico mediante tratamiento de la forma libre con una base orgánica e inorgánica apropiada. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y
20 alcalinotérreos, por ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y sales similares, sales como bases orgánicas, por ej., las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, dichas formas de sales de adición de metal o amina pueden convertirse en la forma libre mediante tratamiento con un
25 ácido apropiado.

El término "solvatos" cubre cualquier solvato aceptable para uso farmacéutico que los compuestos de fórmula I así como también sus sales, son

capaces de formar. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, por ej., etanolatos, propanolatos, y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula I también pueden existir en su forma tautomérica. Por ejemplo, las formas tautoméricas de grupos amida (–
5 C(=O)–NH–) son iminoalcoholes (–C(OH)=N–), los cuales pueden estabilizarse en anillo con carácter aromático. Dichas formas, si bien no están explícitamente indicadas en las fórmulas estructurales representadas en esta invención, tienen el propósito de estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

10 Como se utiliza en esta invención "alquilo C₁–C₄" como un grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo de cadena recta o ramificada saturados que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo metilo, etilo, 1–propilo, 2–propilo, 1–butilo, 2–butilo, 2–metil–1–propilo, 2–metil–2–propilo. "Alquilo C₁–C₆" abarca radicales de alquilo C₁–C₄ y sus homólogos superiores que tienen
15 5 o 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1–pentilo, 2–pentilo, 3–pentilo, 1–hexilo, 2–hexilo, 2–metil–1–butilo, 2–metil–1–pentilo, 2–etil–1–butilo, 3–metil–2–pentilo, y similares. De interés entre alquilo C₁–C₆ es alquilo C₁–C₄.

'Alcoxi C₁–C₆' significa un radical –O–alquilo C₁–C₆ donde alquilo C₁–C₆ es según lo definido anteriormente. Los ejemplos de alcoxi C₁–C₆ son metoxi, etoxi,
20 n–propoxi, e isopropoxi.

"cicloalquilo C₃–C₇" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un subgrupo de estos es cicloalquilo C_{3–6}. De interés es ciclopropilo.

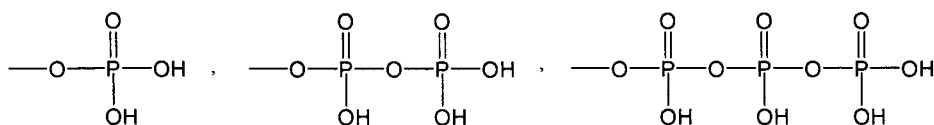
El término "alquenoC_{3–6}" como un grupo o como parte de un grupo define radicales de hidrocarburo de cadena recta y ramificada que tienen enlaces
25 carbono- carbono saturados y por lo menos un enlace doble, y que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 1–propenilo, 2–propenilo (o alilo), 1–butenilo, 2–butenilo, 3–butenilo, 2–metil–2–propenilo, 2–pentenilo, 3–

pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. De interés entre alquenilo_{C₃₋₆} es alquenilo_{C₃₋₄}. De interés entre alquenilo C₃₋₆ o alquenilo C₃₋₄ son aquellos radicales que tienen un enlace doble.

- 5 El término 'halo' es genérico de flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza en esta invención, el término '(=O)' o 'oxo' forma una porción carbonilo cuando está adherido a un átomo de carbono. Debería señalarse que un átomo puede solamente ser sustituido con un grupo oxo cuando la valencia de ese átomo así lo permite.

- 10 El término "éster de monofosfato, difosfato o trifosfato" se refiere a grupos:



Como se utiliza en esta invención, las posiciones de los radicales en cualquier porción molecular utilizada en las definiciones pueden estar en cualquier otro lado en ese tipo de porción siempre y cuando sea químicamente estable.

- 15 Cuando cualquier variable está presente más de una vez en cualquier porción dada, cada definición de esta variable es independiente.

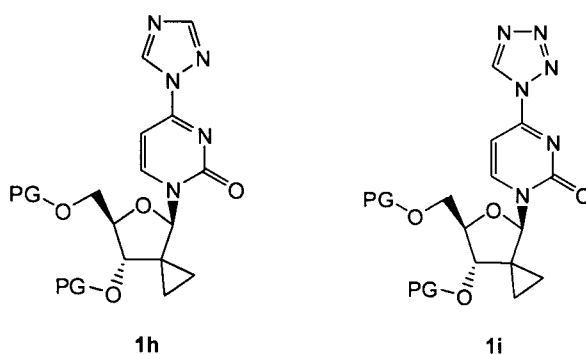
Siempre que se utilice en esta invención, el término 'compuestos de fórmula I', o 'los presentes compuestos' o términos similares, tiene el propósito de incluir los compuestos de fórmula I, incluyendo las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, y sus sales y solvatos aceptables para uso farmacéutico.

- 20

Métodos de Preparación

- 25 Los compuestos de fórmula I donde R³ y R⁴ son ambos hidrógeno, en esta invención representados mediante la fórmula I-a, pueden prepararse mediante una reacción de conversión de uracilo a citosina a partir de una 2'-desoxi-2'-

espirociclopropiluridina 1f en la correspondiente 2'-desoxi-2'-espirociclopropil
 citidina 1g, seguido por remoción de los grupos protectores PG proporcionando el
 producto final deseado I-a. Esta conversión de uracilo a citosina puede llevarse a
 cabo haciendo reaccionar el derivado de uracilo con POCl_3 o un fosforodichloridato,
 5 tal como un fenilo o fosforodichloridato de fenilo sustituido, por ej. 4-clorofenil
 fosforodichloridato, y triazol o tetrazol. Esta reacción puede llevarse a cabo en un
 solvente inerte a la reacción en presencia de una base, por ejemplo, un
 hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, en presencia de una amina
 terciaria tal como trietilamina. O también puede utilizarse un solvente básico tal
 10 como piridina. En caso deseado, los derivados de triazol o tetrazol resultantes de
 las fórmulas



pueden aislarse y purificarse. El tratamiento de estos últimos con amoníaco
 o $\text{R}^2\text{-NH}_2$ proporciona el correspondiente derivado de citosina 1g. La remoción de
 15 los grupos PG finalmente conduce al producto final deseado I. Como se utiliza en
 esta invención, PG representa un grupo protector hidroxil, en particular uno de los
 grupos mencionados más adelante.

Los compuestos intermedios 1f utilizados en la conversión antes descrita
 se obtienen mediante una reacción de formación de anillo de ciclopropano en el
 20 doble enlace exo en los compuestos intermedios 1d y subsiguiente remoción del
 grupo protector de nitrógeno en los compuestos intermedios 1e. La formación del
 anillo de ciclopropano involucra la adición de diazometano al doble enlace exo,

seguido por una redistribución fotoquímica con la formación de una porción de ciclopropano y expulsión de nitrógeno, preferentemente en presencia de un fotosintetizador tal como benzofenona. Estas reacciones, preferentemente, se llevan a cabo en solventes inertes a la reacción, por ejemplo, la reacción de
5 diazometano puede realizarse en un éter tal como éter dietílico y la redistribución fotoquímica en un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno, o un solvente dipolar aprótico tal como acetonitrilo, o mezclas de los mismos.

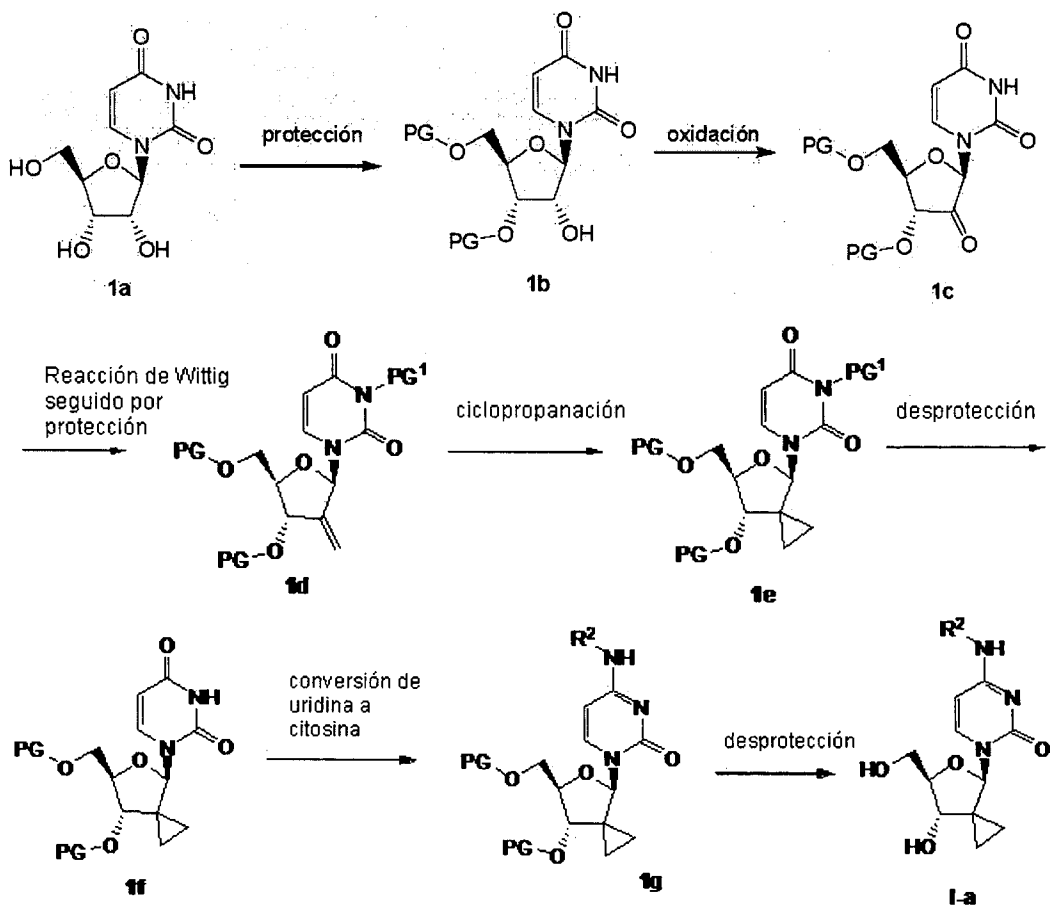
Los compuestos intermedios 1d se obtienen mediante una reacción de Wittig a partir de los compuestos intermedios 1c. En esta reacción, estos últimos
10 se hacen reaccionar con un haluro de metiltrifenilfosfonio, preferentemente el cloruro o bromuro, en un solvente inerte a la reacción tal como un éter, por ej. éter dietílico o tetrahidrofurano. Los compuestos intermedios 1c, a su vez, son derivados mediante una reacción de oxidación del grupo 2'-hidroxi en los compuestos intermedios 1b, por ejemplo con trióxido de cromo en presencia de
15 anhídrido acético en piridina. La protección selectiva de los grupos 4' y 5'-hidroxi en 1a proporciona los compuestos intermedios 1b.

A fin de evitar reacciones colaterales, los grupos 4' y 5'-hidroxi son preferentemente protegidos con grupos protectores PG hidroxi y la función amino (NH) en la porción uracilo es protegida con un grupo protector amino PG¹. Los
20 grupos protectores PG hidroxi pueden ser diferentes o iguales o combinados pueden formar un grupo protector cíclico. PG por ejemplo es un grupo trialquilsililo tal como trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), o triisopropilsililo (TIPS). O los dos grupos PG combinados forman un grupo disiloxano-1,3-diilo polialquilado tal como tetraisopropildisiloxano-1,3-diilo (TIPDS). Estos grupos
25 pueden ser eliminados mediante ácido o un ion de fluoruro (tal como NaF o fluoruro de tetra-*n*-butilamonio - TBAF). Otro grupo protector hidroxi, el cual también puede ser un grupo protector amino, es el grupo tritilo o grupo tritilo

sustituido, por ej. 4-metoxitritilo ((4-metoxifenil)(bisfenil)metilo), el cual es eliminado bajo condiciones ácidas, por ej. mediante tratamiento con etanol/HCl, o con ácido acético.

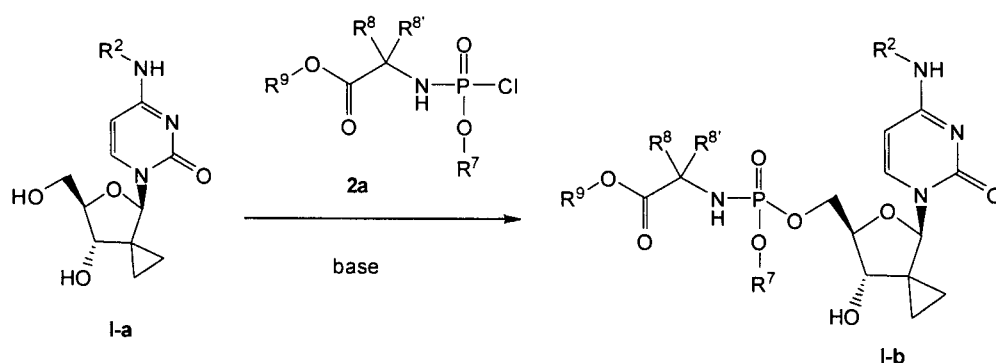
El grupo protector amino PG¹ se selecciona de modo tal que sea selectivamente dissociable hacia los grupos PG. Un grupo protector amino que puede utilizarse es un grupo benzoilo. Otro grupo de ese tipo es el grupo dimetilamino metileno, el cual puede ser introducido utilizando dimetilformamida dimetilacetal. El grupo dimetilamino metileno es eliminado bajo condiciones ácidas, por ej. mediante tratamiento con etanol/HCl.

Las reacciones antes descritas son ilustradas en el siguiente esquema de reacción.



Esquema 1: Síntesis general de 2'-desoxi-2'-espirociclopropilcitidinas

Los compuestos de fórmula I-a, a su vez, pueden ser convertidos en fosforamidatos según lo expuesto en el siguiente esquema de reacción. Los compuestos I-a se hacen reaccionar con un fosforocloridato 2a en presencia de una base proporcionando fosforamidatos I-b. Los solventes que pueden utilizarse en esta reacción comprenden éteres, por ej. éter dietílico o THF, o piridina, o sus mezclas. Puede agregarse una base tal como N-metilimidazol para capturar el ácido que se forma durante la reacción.

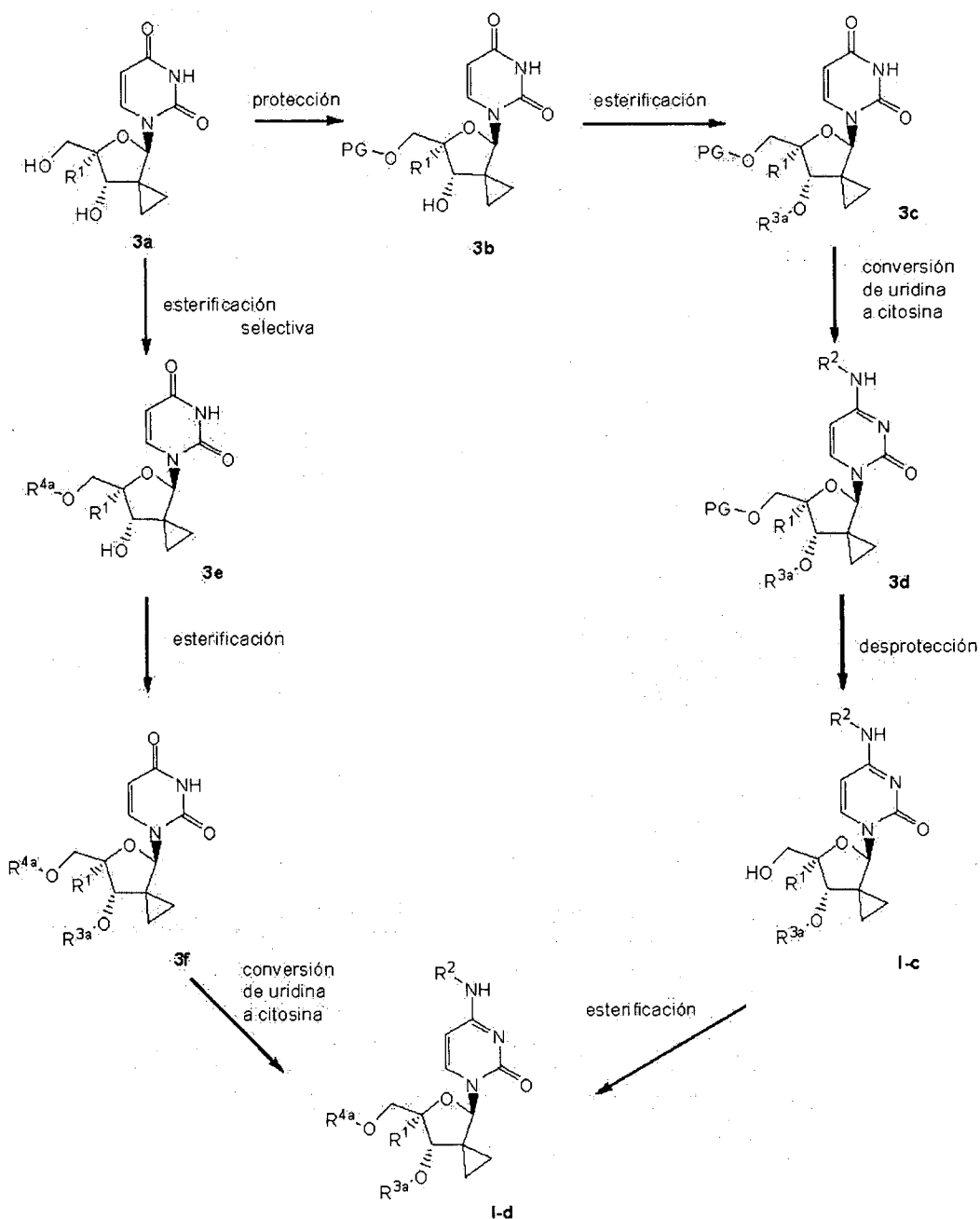


Esquema 2: Método general para la síntesis de fosforamidatos

La síntesis de los mono- o di-ésteres de I-a se ilustra en el Esquema 3 que aparece a continuación. En este esquema R^{3a} y R^{4a} son independientemente $-C(=O)R^5$ o $-C(=O)CHR^6-NH_2$, o en particular R^{3a} y R^{4a} son independientemente $-C(=O)R^5$. Donde R^{3a} y R^{4a} son independientemente $-C(=O)CHR^6-NH_2$, el amino en este último grupo preferentemente es protegido mediante un grupo protector amino tal como cualquiera de los grupos protectores amino PG^1 antes descritos, y este grupo puede ser representado por $-C(=O)CHR^6-NH-PG^1$. El grupo protector amino puede ser eliminado utilizando las condiciones de reacción apropiadas para la remoción de dicho grupo. Por ejemplo PG^1 puede ser un grupo BOC y puede ser eliminado bajo condiciones ácidas. El grupo protector amino puede ser

eliminado en cualquier etapa cuando el grupo amino libre ya no interfiere con subsiguientes pasos de reacción, aunque generalmente es eliminado en el último paso.

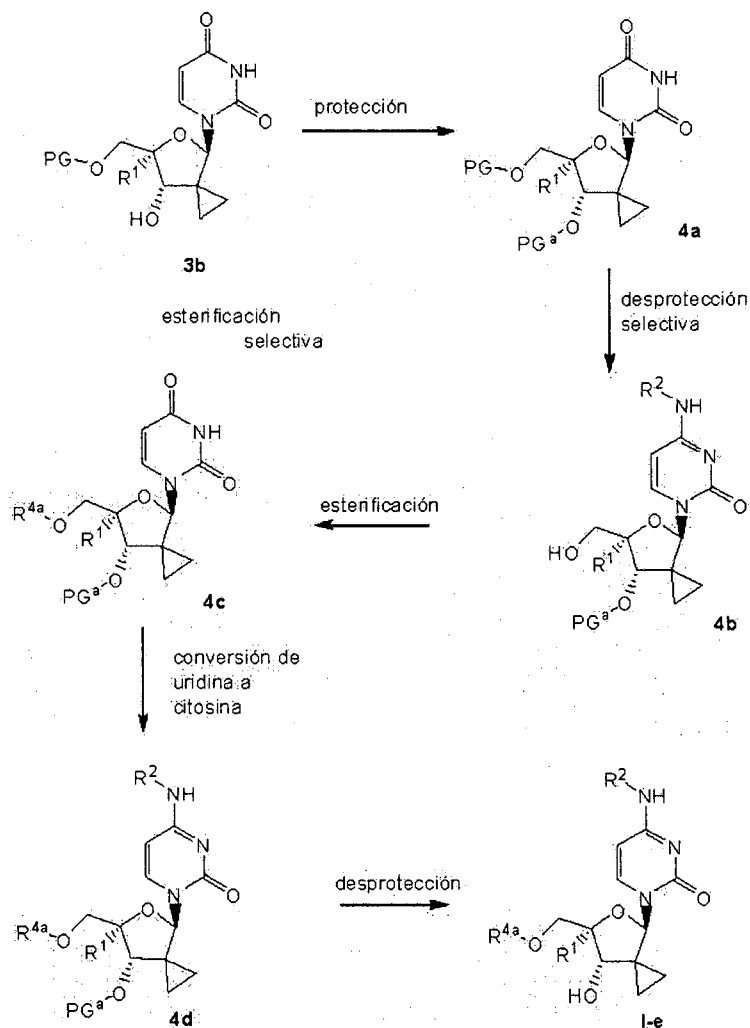
El grupo 5'-hidroxi más reacción en el compuesto intermedio 3a puede ser
5 selectivamente protegido como en el compuesto intermedio 3b, el cual a su vez es
esterificado a 3c, seguido por una conversión de uracilo a citosina a 3d. Este
último es desprotegido proporcionando el 3'-monoéster l-c. La esterificación del
5'-hidroxi en l-c proporciona el producto final l-d. El 5'-hidroxi más reactivo
también puede ser selectivamente esterificado introduciendo un grupo R⁴ para
10 proporcionar 3e, y el compuesto intermedio 5'-éster resultante puede ser
posteriormente esterificado con un ácido diferente introduciendo de ese modo un
grupo R^{3a}, el cual es según lo definido anteriormente. Estas reacciones de
esterificación proporcionan los compuestos intermedios di-éster 3f, los cuales son
sometidos a una conversión de uracilo a citosina, para proporcionar productos
15 finales l-d. La conversión de uracilo a citosina se realiza utilizando los
procedimientos descritos anteriormente para la preparación del compuesto
intermedio 1g.



Esquema 3: Síntesis de mono y di-ésteres

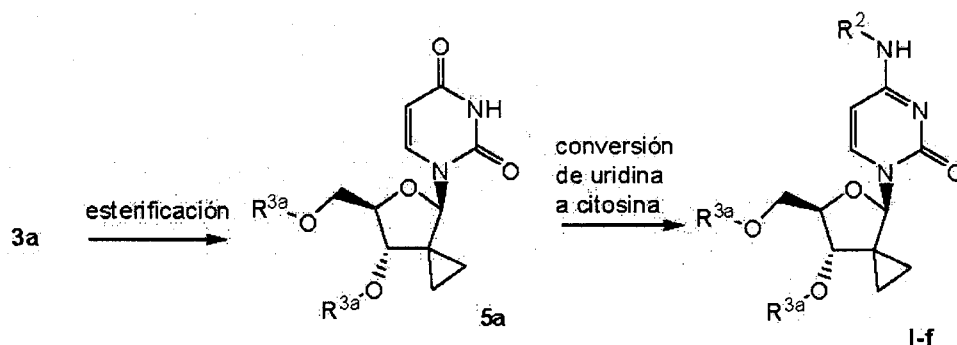
Los compuestos de fórmula I donde R^{3a} es hidrógeno y R^{4a} es un éster
 5 según lo especificado anteriormente, estando dichos compuestos representados
 por I-e, pueden prepararse mediante protección del hidroxilo libre en el compuesto
 intermedio 3b con un grupo protector hidroxilo que es selectivamente dissociable

hacia el otro grupo protector hidroxil dando como resultado los compuestos intermedios 4a. Luego, el siguiente paso involucra la remoción del grupo protector 5'-hidroxil proporcionando los compuestos intermedios 4b, seguido por una reacción de esterificación a los compuestos intermedios 4c. La subsiguiente
5 conversión de uracilo a citosina proporciona los correspondientes derivados de citidina protegidos con 4'-hidroxil 4d, los cuales son desprotegidos para proporcionar derivados 5'-sustituídos, 4'-no sustituídos I-e. Estas reacciones son representadas en el Esquema 4, donde el grupo PG^a tiene el mismo significado que PG, aunque se selecciona de modo que PG sea selectivamente disociable
10 hacia el grupo PG^a. Por ejemplo, PG puede ser un grupo tritilo o 4-metoxitritilo y PG^a un grupo trialquilsililo tal como trimetilsililo o t.butildimetilsililo.



Esquema 4: Síntesis de monoésteres

Los compuestos de fórmula I donde R^{3a} y R^{4a} son los mismos grupos
 5 ésteres, en adelante representados por I-f, pueden prepararse a partir de los
 compuestos 3a esterificando ambos grupos hidroxilo con el mismo ácido
 carboxílico.



Esquema 5: Síntesis de di-ésteres

Los materiales de partida 3a se pueden preparar mediante remoción de los
5 grupos protectores hidroxí PG en los compuestos intermedios 1f, los cuales
pueden prepararse según lo ilustrado anteriormente en el Esquema 1.

Los términos "grupo protector amino" o "grupo N-protector" incluyen grupos
acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo,
2-bromoacetilo, trifluoracetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, α-
10 clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromo-benzoilo, 4-nitrobenzoilo, y
similares; grupos sulfonilo tales como bencensulfonilo, p-toluensulfonilo, y
similares; grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-
cloro-benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-
nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxi-
15 carbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo,
3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α-dimetil-
3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butoxi-carbonilo,
diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo,
aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-
20 nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo,
adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo, y similares; grupos
alquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo
tales como trimetilsililo y similares.

Los grupos protectores hidroxilo incluyen éteres tales como metilo, éteres de metilo sustituidos tales como metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, t-butoximetilo, 2-metoxietoximetilo y similares; éteres de sililo tales como trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS) tribencilsililo, trifenilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo y similares; éteres de etilo sustituidos tales como 1-etoximetilo, 1-metil-1-metoxietilo; t-butilo, alilo, bencilo, p-metoxibencilo, difenilmetilo, tritilo, y similares. Los grupos protectores hidroxilo de ésteres incluyen ésteres tales como formiato, bencilformiato, cloroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, pivaloato, adamantato, mesitoato, benzoato y similares.

10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de fórmula I, según lo especificado en esta invención, y un portador aceptable para uso farmacéutico. Una cantidad eficaz terapéutica en este contexto es una cantidad suficiente para actuar de una manera profiláctica contra,
15 o para estabilizar o reducir la infección viral, particularmente la infección viral de VHC, en sujetos infectados o sujetos que corren riesgo de ser infectados. En aun un aspecto adicional, esta invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica según lo especificado en esta invención, el cual comprende mezclar íntimamente un portador aceptable para uso farmacéutico
20 con una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de fórmula I, según lo especificado en esta invención.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las
25 composiciones generalmente empleadas para administrar fármacos en forma sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de

adición o complejo metálico, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un portador aceptable para uso farmacéutico, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están, 5 convenientemente, en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de las 10 preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elíxires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más 15 ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador generalmente comprenderá agua estéril, por lo menos en gran parte, si bien pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para asistir en la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables, en las cuales el portador comprende solución 20 salina, solución de glucosa o una mezcla de salina y solución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluye preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas, brevemente antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las 25 composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador opcionalmente comprende un agente intensificador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados

de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivo el cual no introduce un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados por mediante de inhalación oral o insuflación en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco
5 utilizando cualquier sistema de administración conocido en la técnica.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosificación unitaria para una fácil administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se utiliza en esta invención, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como
10 dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son tabletas (incluyendo tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvo, obleas,
15 soluciones inyectables o suspensiones y similares, y sus múltiplos segregados.

Los compuestos de fórmula I muestran actividad contra VHC y pueden utilizarse en el tratamiento y profilaxis de la infección del VHC o enfermedades asociadas con VHC. Estas enfermedades incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conduce a cirrosis, enfermedad hepática en etapa final
20 y HCC. Los compuestos de esta invención, asimismo, pueden ser activos contra cepas mutadas del VHC. Por añadidura, los compuestos de esta invención pueden mostrar un perfil farmacocinético favorable y pueden tener propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una vida media aceptable, AUC (área bajo la curva) y valores pico y pueden carecer de fenómenos
25 desfavorables tales como inicio rápido insuficiente y retención tisular.

Los compuestos de la invención son también atractivos debido a su baja toxicidad e índice de selectividad favorable según puede ser demostrado, por

ejemplo, en un ensayo de toxicidad celular. Los compuestos de la invención, adicionalmente, carecen de actividad contra otros virus, en particular contra el VIH. El uso de fármacos con un efecto antiviral doble o múltiple en pacientes co-infectados puede conducir a una dosificación subóptima contra el otro virus, el
5 cual, a su vez, puede conducir a la emergencia de cepas virales resistentes.

La actividad antiviral *in vitro* contra el VHC de los compuestos de fórmula I puede ser analizada en un sistema de replicón de VHC celular basado en Lohmann et al. (1999) Science 285:110–113, con las modificaciones adicionales descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614–4624
10 (incorporadas a la presente como referencia), lo cual es adicionalmente ejemplificado en la sección de ejemplos. Este modelo, si bien no es un modelo de infección completo para VHC, es ampliamente aceptado como el modelo más fuerte y eficaz de la replicación del ARN de VHC actualmente disponible. Se apreciará que es importante distinguir entre los compuestos que interfieren
15 específicamente con las funciones del VHC de aquellos que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicón de VHC, y como consecuencia, causan una disminución en el ARN de VHC o en la concentración de la enzima reportera vinculada. Se conocen en el campo ensayos para la evaluación de la citotoxicidad celular basada por ejemplo en la actividad de enzimas mitocondriales
20 utilizando colorantes redox fluorogénicos tales como resazurina. Por añadidura, existen screens de recuento celular para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen reportero vinculado, tal como luciferasa de luciérnaga. Los tipos celulares apropiados pueden estar equipados mediante transfección estable con un gen reportero de luciferasa cuya expresión depende de un promotor
25 génico constitutivamente activo, y dichas células pueden ser utilizadas como un contra-screen para eliminar inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-VHC, los compuestos de fórmula I, incluyendo cualquier estereoisómero posible, las sales de adición aceptables para uso farmacéutico o sus solvatos, son útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados con VHC, y para la profilaxis de infecciones del VHC en animales de sangre caliente, en particular en seres humanos. Por añadidura, la presente invención se refiere a un método para tratar a un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, infectado con VHC, o que corre el riesgo de infectarse con VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz anti-VHC de un compuesto de fórmula I, según lo especificado en esta invención.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como un medicamento, en particular como un medicamento anti-VHC o como un medicamento inhibidor del VHC. La presente invención también se refiere al uso de los compuestos en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección del VHC. Dicho uso como un medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con VHC, o a sujetos susceptibles a la infección por VHC, de una cantidad de un compuesto de fórmula I, según lo especificado en esta invención, eficaz para combatir las condiciones asociadas con la infección de VHC.

En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz antiviral sería entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 700 mg/kg, o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 400 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 250 mg/kg, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 200 mg/kg, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 150 mg/kg de peso del cuerpo. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas

subdosis pueden ser formuladas como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5000 mg, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 3000 mg, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 mg, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 mg de ingrediente activo por cada forma de dosificación unitaria.

La invención también se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I, su sal o solvato aceptable para uso farmacéutico, y otro compuesto antiviral, en particular otro compuesto anti-VHC. El término "combinación" puede hacer referencia a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula I, según lo especificado anteriormente, y (b) opcionalmente otro compuesto anti-VHC, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento de infecciones de VHC.

Los compuestos anti-VHC que se pueden utilizar en ese tipo de combinaciones incluyen inhibidores de la polimerasa de VHC, inhibidores de la proteasa de VHC, inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC, y agentes inmunomoduladores, y sus combinaciones. Los inhibidores de la polimerasa del VHC incluyen, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479, R-7128, MK-0608, VCH-759, PF-868554, GS9190, XTL-2125, NM-107, GSK625433, R-1626, BILB-1941, ANA-598, IDX-184, IDX-375, MK-3281, MK-1220, ABT-333, PSI-7851, PSI-6130, VCH-916. Inhibidores de las proteasas del VHC (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A) incluyen BILN-2061, VX-950 (telaprevir), GS-9132 (ACH-806), SCH-503034 (boceprevir), TMC435350 (también denominado TMC435), TMC493706, ITMN-191, MK-7009, BI-12202, BILN-2065, BI-201335, BMS-605339, R-7227, VX-500, BMS650032, VBY-376, VX-813, SCH-6, PHX-

1766, ACH-1625, IDX-136, IDX-316. Un ejemplo de un inhibidor NS5A del VHC es BMS790052, A-831, A-689, NIM-811 y DEBIO-025 son ejemplos de inhibidores de ciclofilina NS5B.

Los inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC, incluyendo NS3
 5 helicasa; inhibidores de metaloproteasa; inhibidores de oligonucleótidos antisentido, tales como ISIS-14803 y AVI-4065; ARNsi tales como SIRPLEX-140-N; ARN de horquilla corto codificado por vector (ARNsh, siglas correspondientes a "vector-encoded short hairpin RNA"); DNazimas; ribozimas específicas de VHC tales como heptazima, RPI.13919; inhibidores de entrada
 10 tales como HepeX-C, HuMax-HepC; inhibidores de alfa glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002; y BIVN 401.

Los agentes inmunomoduladores incluyen, compuestos de isoformas de interferón naturales y recombinantes, incluyendo α -interferón, β -interferón, γ -interferón, y ω -interferón, tales como Intron A®, Roferon-A®, Canferon-A300®,
 15 Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, y Feron®; compuestos de interferón derivados de polietilenglicol (pegilado), tal como PEG interferón- α -2a (Pegasys®), PEG interferón- α -2b (PEG-Intron®), y IFN- α -con1 pegilado; formulaciones de larga acción y derivaciones de compuestos de inteferón tales como el interferón fusionado con albúmina
 20 albuferon α ; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células, tales como resiquimod; interleucinas; compuestos que aumentan el desarrollo de la respuesta de células T ayudantes tipo 1, tales como SCV-07; agonistas del receptor topo TOLL tales como CpG-10101 (actilon), e isatoribina; timosina α -1; ANA-245; ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermanio;
 25 tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir y XTL-6865; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C y HCV E1E2/MF59.

Otros agentes antivirales incluyen, ribavirina, amantadina, viramidina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores de la entrada interna al ribosoma; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores IMPDH, y ácido micofenólico y sus derivados, e incluyendo, aunque sin limitarse a, VX-497 (merimepodib), VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Los agentes particulares para utilizar en dichas combinaciones incluyen interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado o ribavirina, así como también agentes terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítomos de VHC, ARN de pequeña interferencia (ARN Si), ribozimas, DNazimas, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña de, por ejemplo, NS3 proteasa, NS3 helicasa y NS5B polimerasa.

En otro aspecto, se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula I según lo especificado en esta invención y un compuesto anti-VIH. Estos últimos preferentemente son aquellos inhibidores de VIH que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo farmacológico y/o farmacocinética que mejoran la biodisponibilidad. Un ejemplo de ese tipo de inhibidor de VIH es ritonavir. Como tal, esta invención proporciona además una combinación que comprende (a) un compuesto de fórmula I o su sal o solvato aceptable para uso farmacéutico; y (b) ritonavir o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico. El compuesto ritonavir, sus sales aceptables para uso farmacéutico, y métodos para su preparación son descritos en WO 94/14436, US 6.037.157, y las referencias citadas allí: US 5.484.801, US 08/402.690, WO 95/07696, y WO 95/09614, describen formas de dosificación preferidas de ritonavir.

La invención se refiere además a un proceso para preparar una combinación según lo descrito en esta invención, que comprende el paso de combinar un compuesto de fórmula I, según lo especificado anteriormente, y otro

58

agente, tal como un agente antiviral, incluyendo un agente anti-VHC o anti-VIH, en particular aquellos mencionados anteriormente.

Dichas combinaciones pueden ser útiles en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la infección de VHC en un mamífero infectado con el mismo, dicha combinación en particular comprende un compuesto de fórmula I, según lo especificado anteriormente e interferón- α (IFN- α), interferon- α pegilado, o ribavirina. O la invención proporciona un método para tratar a un mamífero, en particular un ser humano, infectado con VHC que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de una combinación según lo especificado en esta invención. En particular, dicho tratamiento comprende la administración sistémica de dicha combinación, y una cantidad eficaz es aquella cantidad que es eficaz para tratar las afecciones clínicas asociadas con la infección de VHC.

En una realización, las combinaciones antes mencionadas son formuladas en la forma de una composición farmacéutica que incluye los ingredientes activos descritos anteriormente y un portador, según lo descrito anteriormente. Cada uno de los ingredientes activos puede ser formulado en forma separada y las formulaciones pueden ser co-administradas, o puede proporcionarse una formulación que contiene ambos y en caso deseado, otros ingredientes activos. En el primer caso, las combinaciones también pueden ser formuladas como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o consecutivo en terapia para VHC. Dicha composición puede adoptar cualquiera de las formas descritas anteriormente. En una realización, ambos ingredientes son formulados en una forma de dosificación tal como una combinación de dosificación fija. En una realización particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de fórmula I, incluyendo una posible forma estereoisomérica del mismo, o su sal

aceptable para uso farmacéutico, o un solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, y (b) una cantidad eficaz terapéutica de ritonavir o su sal aceptable para uso farmacéutico, y (c) un portador.

Los componentes individuales de las combinaciones de la presente
5 invención pueden administrarse separadamente en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia o en forma consecutiva en formas de combinación únicas o divididas. La presente invención tiene el propósito de abarcar todos esos regímenes de tratamiento simultáneo o alternando y el término "administrar" debe ser interpretado concordantemente. En una realización preferida, las formas de
10 dosificación separadas se administran en forma simultánea.

En una realización, las combinaciones de la presente invención contienen una cantidad de ritonavir, o su sal aceptable para uso farmacéutico, que es suficiente para mejorar clínicamente la biodisponibilidad del compuesto de fórmula I con relación a la biodisponibilidad cuando dicho compuesto de fórmula I se
15 administra por sí solo. O, las combinaciones de la presente invención contienen una cantidad de ritonavir, o su sal aceptable para uso farmacéutico, la cual es suficiente para aumentar por lo menos una de las variables farmacocinéticas del compuesto de fórmula I seleccionado entre $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , AUC a 12 horas, o AUC a las 24 horas, con relación a dicha por lo menos una variable
20 farmacocinética cuando el compuesto de fórmula I es administrado por sí solo.

Las combinaciones de esta invención pueden administrarse a seres humanos en rangos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas combinaciones, por ej. el compuesto de fórmula I según lo especificado anteriormente, y ritonavir o una sal aceptable para uso farmacéutico,
25 pueden tener niveles de dosificación en el rango de 0,02 a 5,0 g/día. La relación de pesos del compuesto de fórmula I a ritonavir puede estar en el rango entre aproximadamente 30:1 y aproximadamente 1:15, o aproximadamente 15: 1 y

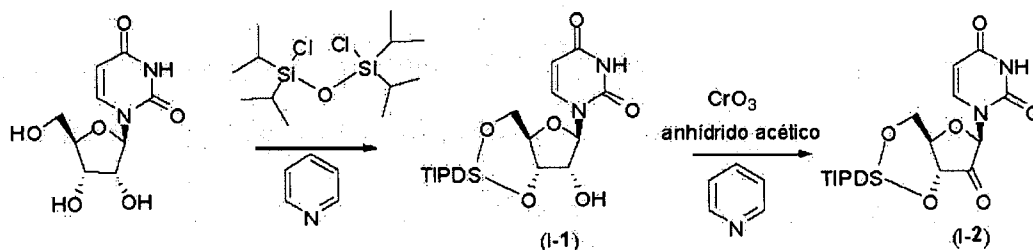
aproximadamente 1: 10, o aproximadamente 15: 1 y aproximadamente 1: 1, o aproximadamente 10: 1 y aproximadamente 1: 1, o aproximadamente 8: 1 y aproximadamente 1: 1, o aproximadamente 5: 1 y aproximadamente 1: 1, o aproximadamente 3: 1 y aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2:1 y 1:1. El compuesto de fórmula I y ritonavir pueden administrarse en forma conjunta una o dos veces al día, preferentemente por vía oral, donde la cantidad del compuesto de fórmula I por cada dosis es según lo descrito anteriormente; y la cantidad de ritonavir por cada dosis es entre 1 y aproximadamente 2500 mg, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1500 mg, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 mg, o entre 40 y aproximadamente 100 mg de ritonavir.

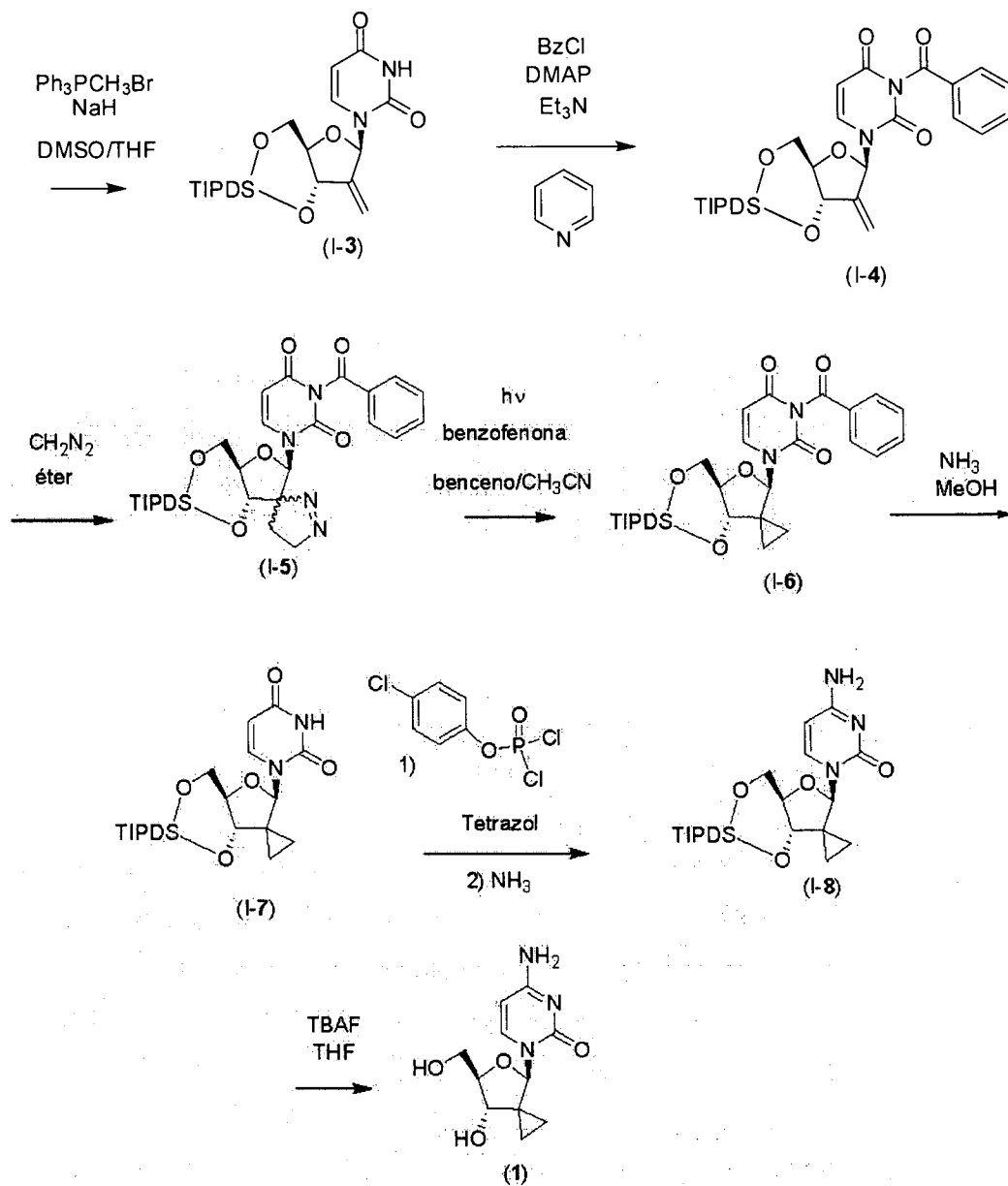
Todas las referencias citadas se incorporan como referencia.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, los nombres de los compuestos fueron generados mediante el programa informático Chemdraw Ultra™, Cambridgesoft, versión 9.0.7.

Ejemplo 1: 4-Amino-1-(7-hidroxi-6-hidroximetil-5-oxa-espiro[2.4]hept-4-il)-1H-pirimidin-2-ona (1)





Paso 1: 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-hidroxi-2,2,4,4-tetraisopropil-6a,8,9,9a-tetrahidro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (I-1)

Una mezcla de D-uridina (20 g) y 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (1,018 eq) en piridina (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Se eliminó la piridina *in vacuo* (30°C). El residuo se

redisolvió en 100 mL de CH₂Cl₂, se lavó con agua (3×75 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró. El líquido filtrado se evaporó hasta sequedad y se utilizó como tal en la siguiente reacción. CL-EM: Tr: 3,16 min, m/z: 487 (M+H)⁺.

5 Paso 2: 1-((6aR,8R,9aR)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-oxotetrahidro-6H-furo[3,2-f] [1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (I-2)

El compuesto intermedio I-1 (19.93 g) se disolvió en 200 mL de CH₂Cl₂, se agregaron piridina (1 eq) y anhídrido acético (2,91 eq) seguido por CrO₃ (2,75 eq).
10 La mezcla se agitó a temperatura ambiente y después de 30 minutos se observó una suave reflujo. Después de agitar durante 90 minutos, CL-EM indicó que se había formado el producto de reacción I-2 (50%) y que quedaba material de partida I-1 (50%). La agitación adicional durante 2 horas dio como resultado 55% de producto I-2 y 45% de I-1 remanente. Se agregaron otros 10 mL de piridina, 5
15 mL de anhídrido de ácido acético y 5 gramos de CrO₃ y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La CL-EM indicó poco progreso. La solución de color marrón oscuro se vertió en 1300 mL de acetato de etilo y el residuo se filtró a través de una almohadilla de dicalita. El precipitado se lavó con acetato de etilo adicional. Los líquidos filtrados combinados se
20 evaporaron hasta sequedad. El compuesto intermedio I-2 se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/acetato de etilo 1:1. La cromatografía de capa fina (TLC, según sus siglas en inglés) indicó dos manchas. El compuesto intermedio I-2 fue, por ende, repurificado mediante cromatografía en columna utilizando heptano a heptano/acetona 7:3. Las fracciones que
25 contienen el producto se recolectaron y evaporaron dando como resultado 8,5 gramo de un sólido blanco (I-2) CL-EM: Tr: 3,31 min, m/z: 485 (M+H)⁺, nota: el

hidrato de la cetona es también observado: CL-EM: Tr: 3,20 min, m/z: 503 (M+H)⁺.

Paso 3: 1-((6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-metilentetrahydro-6H-furo[3,2-f] [1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (I-3)

5 Se suspendió NaH (0,897 g) en 15 mL de sulfóxido de dimetilo seco (DMSO) y se calentó hasta 65°C durante 1,5 horas bajo Ar. Se agregó bromuro de metiltrifenilfosfonio (12,84 g) con agitación seguido por 30 mL de DMSO seco y 15 mL de tetrahidrofurano seco (THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se formó una mezcla amarilla/ naranja. Luego, el compuesto
10 intermedio I-2 (6,97g), disuelto en 20 mL de THF seco, se agregó por goteo por medio de una jeringa, y la totalidad se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente y luego a 50°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración sobre un tapón de dicalita, el líquido filtrado se concentró (para eliminar THF) y el residuo se repartió
15 entre CHCl₃ y agua (300 mL cada uno). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se re-extrajo con CHCl₃. Las capas combinadas se filtraron sobre un tapón de dicalita y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/acetato de etilo 7:3 como eluyente. La evaporación dio como resultado 2,97 g del compuesto intermedio I-3
20 en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: Tr: 3,56 min, m/z: 483 (M+H)⁺.

Paso 4: 3-benzoil-1-((6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-metilentetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (I-4)

El compuesto intermedio I-3 (2,4 g) se evaporó dos veces con 20 mL de
25 piridina seca. Luego, se redisolvió en 30 mL de piridina seca. Se agregó diisopropiletilamina (3 eq) seguido por cloruro de benzoílo (1,5 eq). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la piridina *in vacuo* por

debajo de 30°C y se agregaron 150 mL de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se lavó dos veces con 50 mL de NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó, y el residuo se secó *in vacuo* durante 64 horas. El compuesto intermedio **I-4** se purificó mediante cromatografía en columna
5 utilizando CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/acetato de etilo 8:2 como eluyente. Después de la evaporación, se obtuvieron 2,89 g de **I-4** en forma de una espuma blanca. CL-EM: Tr: 3,79 min, m/z: 587 (M+H)⁺.

Paso 5: 3-benzoil-1-((3'R,6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropil-4',5',6,6a,8,9a-hexahidroespiro[furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9,3'-pirazol]-
10 8-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona y su epímero 3-benzoil-1-((3'S,6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropil-4',5',6,6a,8,9a-hexahidroespiro[furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9,3'-pirazol]-8-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**I-5**)

Diazometano, generado a partir de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida (DIAZALD) (4,862 g), y KOH (2,9 g) en éter dietílico y 2-(2-etoxietoxi)etanol, se destiló en una solución de agitación de **I-4** (1,072g) en éter dietílico (20 mL) que se enfrió en un baño de agua helada. Cuando se completó la
15 destilación, la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC o CL-EM mostró la compleción de la reacción. La mezcla se evaporó hasta sequedad dando como resultado 1,149 g de espuma blanca. CL-EM indicó una
20 mezcla 3:1 de epímeros (**I-5**) que se utilizó como tal en la siguiente reacción. CL-EM: Tr: 3,67 & 3,68 min, m/z: 629 (M+H)⁺.

Paso 6: 3-benzoil-1-((6a'R,8'R,9a'S)-2',2',4',4'-tetraisopropilhexahidroespiro[ciclopropan-1,9'-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin]-8'-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**I-6**)

25 Una mezcla del compuesto intermedio **I-5** (250 mg) y benzofenona (1 eq) disuelta en 5 mL de benceno seco /CH₃CN 1:1 se agitó a temperatura ambiente bajo Ar. La mezcla se irradió con una lámpara de halógeno de 150 W hasta que

CL-EM mostró la completa conversión del material de partida. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el compuesto intermedio I-6 se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ como el eluyente. Luego de la evaporación de las fracciones puras, se obtuvo I-6 en forma de un aceite
5 transparente (150 mg). CL-EM: Tr: 3,91 min, m/z: 601 (M+H)⁺.

Paso 7:

1-((6a'R,8'R,9a'S)-2',2',4',4'-tetraisopropilhexahidroespiro[ciclopropan-1,9'-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin]-8'-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (I-7)

El compuesto intermedio I-6 (150 mg) se disolvió en 3 mL CH₂Cl₂ y se
10 agregaron 10 mL de NH₃/metanol. La mezcla se agitó durante 1 hora, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/acetato de etilo 9:1 como el eluyente. Luego de la evaporación, se obtuvo un aceite incoloro, el cual después de la trituración con éter dietílico y la evaporación dieron como resultado 87 mg del compuesto intermedio I-7 en forma
15 de una espuma blanca. CL-EM: Tr: 3,66 min, m/z: 497 (M+H)⁺.

Paso 8:

4-amino-1-((6a'R,8'R,9a'S)-2',2',4',4'-tetraisopropilhexahidroespiro[ciclopropan-1,9'-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin]-8'-il)pirimidin-2(1H)-ona (I-8)

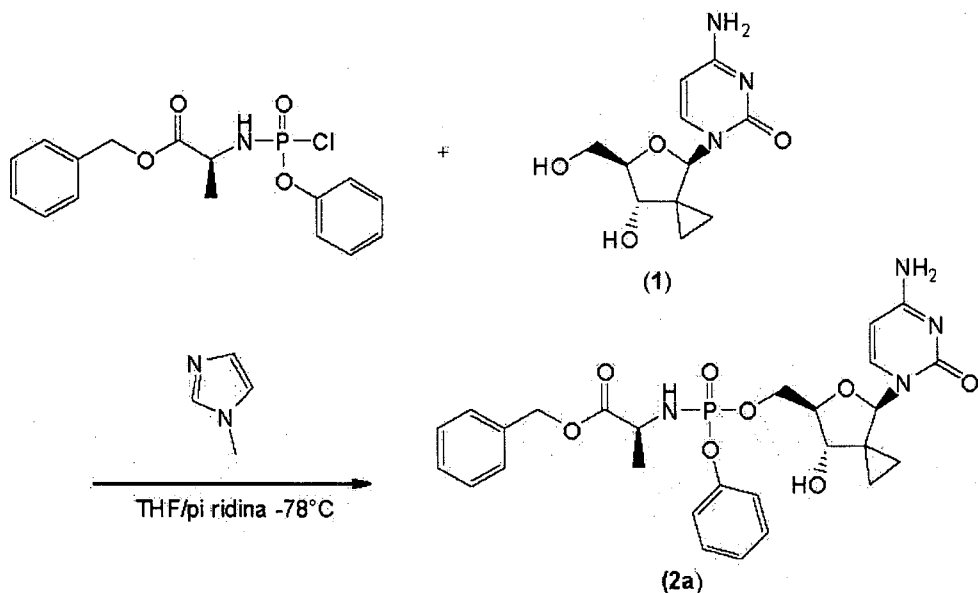
Una solución de I-7 (1,0 g) se disolvió en 20 mL de piridina seca y la
20 solución se enfrió en un baño de hielo. Se agregó por goteo 4-clorofenil fosforodichloridato (1,5 eq) y la solución se agitó en frío durante 5 minutos. Luego se agregó por goteo tetrazol (3 eq, solución 0,45 M en CH₃CN). El baño de hielo se eliminó y la reacción se dejó proceder hasta que la CL-EM no mostró más progreso. Se agregó otro 1 eq de 4-clorofenil fosforodichloridato y la mezcla se
25 agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. La CL-EM indicó que ya no quedaba más material de partida. La mezcla se evaporó hasta sequedad (<40°C) y el residuo se absorbió en CH₂Cl₂ (75 mL) y se lavó dos veces

con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El residuo de la reacción previa se disolvió en solución de 25 mL de NH₃ en dioxano (0,5 M). Se agregó más NH₃ en dioxano en intervalos regulares hasta que la reacción se había completado según lo juzgado por CL-EM. Cuando se
5 terminó, la mezcla se evaporó hasta sequedad. El compuesto intermedio I-8 se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/metanol 9:1 como el eluyente. Luego de la evaporación, se obtuvo I-8 en forma de un sólido pegajoso de color amarillo a naranja (840 mg). CL-EM: Tr: 3,42 min, m/z: 496 (M+H)⁺.

10 Paso 9: 4-amino-1-(7-hidroxi-6-hidroximetil-5-oxa-espiro[2.4]hept-4-il)-1H-pirimidin-2-ona (1)

El compuesto intermedio I-8 (840 mg) se disolvió en 25 mL de THF. Se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF; 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó *in vacuo*. El compuesto
15 se purificó dos veces mediante cromatografía en columna utilizando CHCl₃/metanol 9:1 a CHCl₃/metanol 3:1 como el eluyente. Después de la evaporación de las fracciones que contienen producto, se obtuvo el compuesto 1 (300 mg) en forma de un sólido blanco. CL-EM: Tr: 1,25 min m/z: 254 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,31 – 0,59 (m, 3 H), 0,93 – 1,02 (m, 1 H), 3,51
20 – 3,65 (m, 1 H), 3,71 (d, *J*=4,89 Hz, 2 H), 3,97 (t, *J*=5,87 Hz, 1 H), 4,98 (t, *J*=4,99 Hz, 1 H), 5,12 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H), 5,72 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 7,13 (br, s., 2 H), 7,77 (d, *J*=7,24 Hz, 1 H).

Ejemplo 2: 2-((((4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-7-hidroxi-5-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)metoxi)((fenoxi)fosforil)amino)propanoato de
25 (2S)-bencilo (2a)



Se disolvió el compuesto 1 (100 mg) en THF seco /piridina junto con 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-bencilo (279 mg, 2,0 eq). La

5 mezcla se enfrió hasta -78°C . Se agregó N-metilimidazol (NMI) (259 mg, 8 eq) y esta mezcla se agitó durante 15 minutos a -78°C y luego se agitó a TA durante la noche. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad. Se agregaron 10 mL de CH_2Cl_2 y el residuo se lavó con 10 mL de HCl 0,5N. La capa orgánica se separó y se lavó con 10 mL de agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó. El

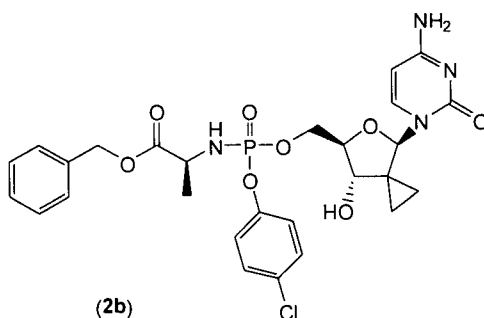
10 compuesto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9–1 como el eluyente. ($R_f = 0,2$ en este eluyente). Se obtuvo un sólido amarillo, el cual se repurificó utilizando cromatografía en columna utilizando EtOAc a EtOAc/ MeOH 8–2 como el eluyente. Luego de la evaporación y secado durante la noche in vacuo, se obtuvieron 80 mg (33,4%) de

15 **2a** (mezcla de diastereómeros). CL-EM: Tr: 3,37 min m/z: 569 ($\text{M}-\text{H}^-$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,31 – 0,41 (m, 1 H), 0,43 – 0,58 (m, 2 H), 0,95 – 1,06 (m, 1 H), 1,20 – 1,31 (m, 3 H), 3,82 – 4,01 (m, 3 H), 4,09 – 4,23 (m, 1 H), 4,23 – 4,36 (m, 1 H), 4,98 – 5,15 (m, 2 H), 5,29 – 5,39 (m, 1 H), 5,70 (d, $J=7,43$

Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 6,13 (dd, $J=12,81, 10,47$ Hz, 1 H), 7,08 – 7,25 (m, 6 H), 7,29 – 7,39 (m, 6 H), 7,54 (d, 1 H).

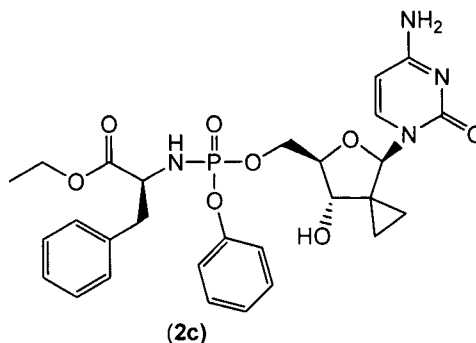
Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar:

- 5 2-(((4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-7-hidroxi-5-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)metoxi)(4-clorofenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-bencilo (2b)



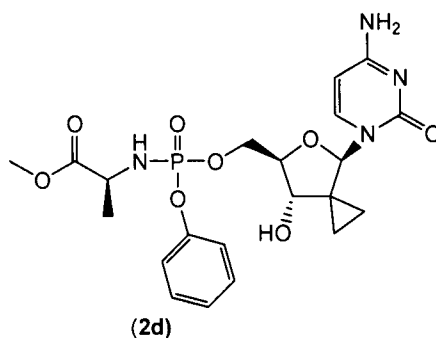
CL-EM: Tr: 3,65 min m/z : 603 ($M-H$)⁻. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ
 10 ppm 0,30 – 0,43 (m, 1 H), 0,44 – 0,60 (m, 2 H), 0,95 – 1,06 (m, 1 H), 1,20 – 1,31 (m, 3 H), 3,84 – 4,01 (m, 3 H), 4,09 – 4,23 (m, 1 H), 5,04 – 5,14 (m, 2 H), 5,29 – 5,39 (m, 1 H), 5,71 (d, $J=7,63$ Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 6,12 – 6,27 (m, 1 H), 7,08 – 7,26 (m, 5 H), 7,27 – 7,43 (m, 7 H), 7,55 (d, $J=7,24$ Hz, 1 H).

- 15 2-(((4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-7-hidroxi-5-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)-3-fenilpropanoato de (2S)-etilo (2c)



CL-EM: Tr: 1,84 min m/z : 585 ($M+H$)⁺

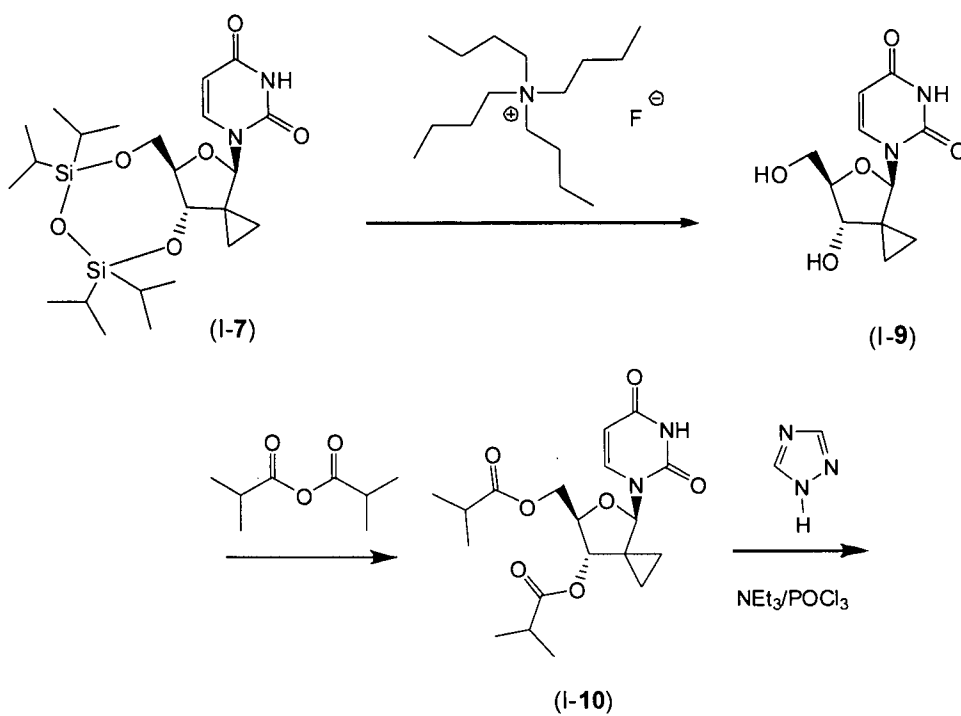
2-((((4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-7-hidroxi-5-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-metilo
(2d)



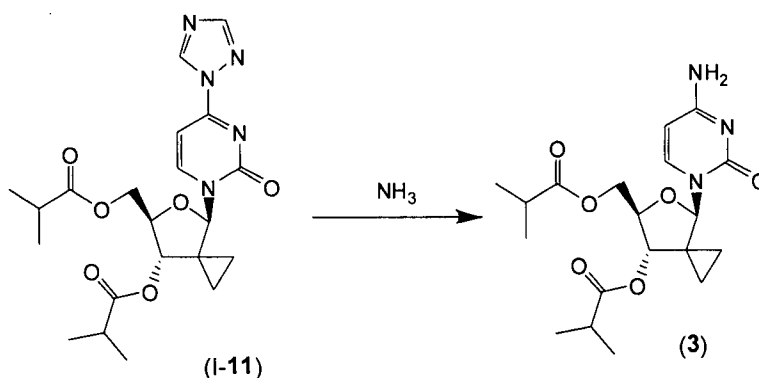
5

CL-EM: Tr: 1,25 min m/z: 495 (M+H)⁺

Ejemplo 3: Isobutirato de (4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-6-(isobutiril-oximetil)-5-oxaespiro[2.4]heptan-7-ilo (3)



10



El compuesto intermedio I-7 (11,00 g, 22,14 mmol) se disolvió en THF (280 mL) y se agregó TBAF (59,8 mL, 59,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una mezcla de piridina, metanol y agua (80 mL, 3:1:1), seguido por un intercambiador catiónico fuertemente ácido, Dowex 50 Wx4 (128g), en una mezcla de piridina, metanol y agua (320 mL, 3:1:1). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y se filtró. El residuo Dowex se lavó dos veces con una mezcla de piridina, metanol y agua (320 mL, 3:1:1) y los líquidos filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante elución en gradiente a 10% de metanol en acetato de etilo, dando como resultado el compuesto intermedio I-9 (5,597 g, 84%) en forma de una espuma blanca. CL-EM Tr: 2,05 min, $m/z = 253$ (M-H)⁻.

El compuesto intermedio I-9 (5,16 g, 20,30 mmol) se disolvió en piridina seca (100 mL) y la solución se enfrió externamente con agua fría. Se agregó anhídrido isobutírico (16,85 mL, 101 mmol) y la reacción se dejó proceder a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió nuevamente externamente con agua fría y el exceso de anhídrido isobutírico se templó mediante la adición de metanol. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente y evaporación de los volátiles, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2×). La fase orgánica se secó

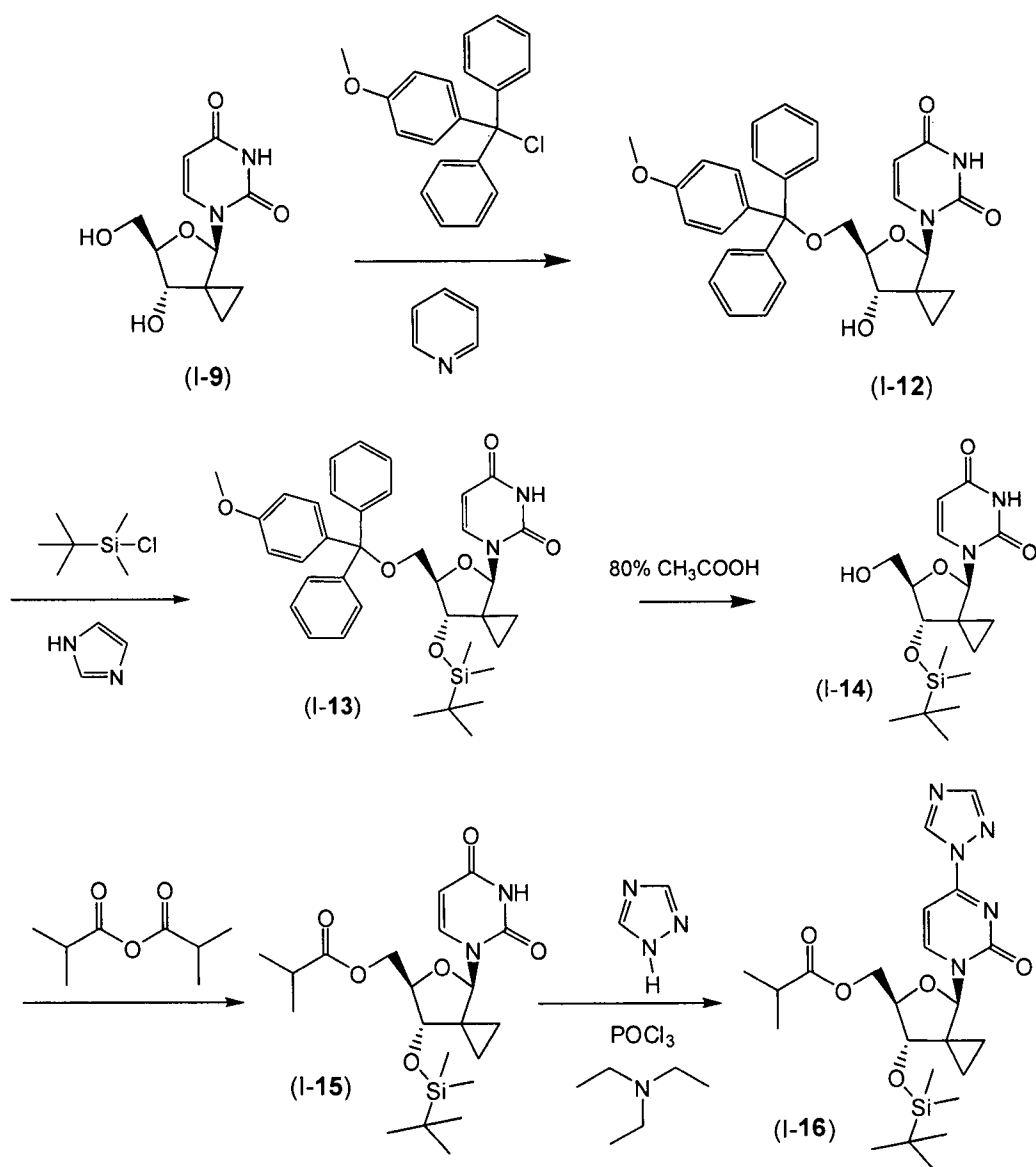
con MgSO_4 y se concentró *in vacuo* para proporcionar **I-10** (7,68 g, 96%) como un sólido blanco. CL-EM: Tr: 2,26 min, $m/z = 393$ (M-H)⁻.

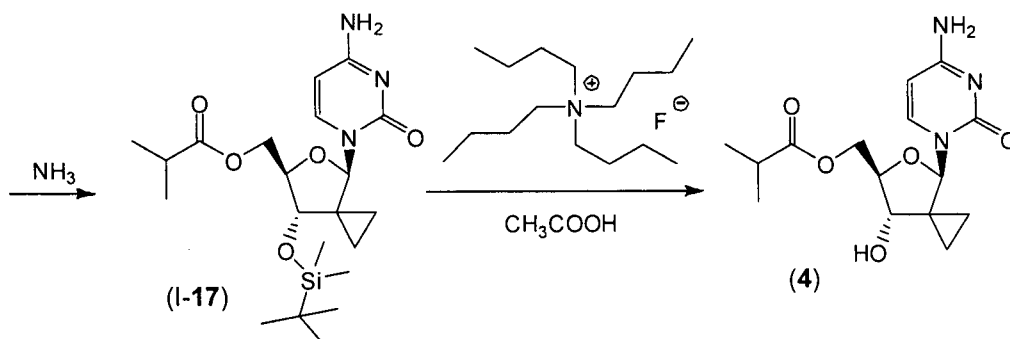
Se agregó POCl_3 (4,72 mL, 50,6 mmol) a una mezcla enfriada de **I-10** (7,68 g, 19,47 mmol), 1H-1,2,4-triazol (15,20 g, 220 mmol) y trietilamina (30,7 mL, 220 mmol) en CH_2Cl_2 seco (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El POCl_3 en exceso se templó mediante la adición de agua fría y la capa orgánica se separó y se concentró *in vacuo*. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante elución en gradiente CH_2Cl_2 /acetato de etilo 90:10 a 85:15, dando como resultado el compuesto intermedio **I-11** (7,5 g, 86%). CL-EM: Tr: 2,38 min, $m/z = 446$ (M+H)⁺.

El compuesto intermedio **I-11** (7,49 g, 16,81 mmol) se disolvió en THF (200mL) y se trató con NH_4OH acuoso concentrado (15 mL). Después de 3,5 horas, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante elución en gradiente con 0 a 5% de metanol en CH_2Cl_2 . El producto se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (2×) y salmuera (2×). La fase orgánica se secó con MgSO_4 y después de la filtración, se concentró *in vacuo*, dando como resultado el compuesto **3** (5,597 g, 84%) en forma de una espuma blanca. CL-EM: Tr: 1,95 min, $m/z = 394$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,36 – 0,46 (m, 1 H) 0,64 – 0,75 (m, 1 H) 0,77 – 0,92 (m, 2 H) 1,06 – 1,15 (m, 12 H) 2,53 – 2,66 (m, 2 H) 4,18 – 4,36 (m, 3 H) 4,98–5,02 (m, 1 H) 5,77 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H) 6,25 (s, 1 H) 7,25 (br, s., 1 H) 7,29 (br, s., 1 H) 7,55 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H)

Ejemplo 4: ((4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-7-hidroxi-5-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)metil isobutirato (4)





Una solución de compuesto intermedio **I-9** (350 mg, 1,377 mmol) en piridina seca (15 mL) se enfrió en un baño de agua helada y se agregó (cloro(4-metoxifenil)metilen)dibenceno (900 mg, 2,91 mmol). La mezcla de reacción se dejó en un baño de agua helada de derretimiento y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó metanol en exceso y después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró, se secó y se utilizó como estaba en la siguiente reacción. CL-EM: Tr: 2,48 min, $m/z = 525$ (M-H)⁻.

A una solución del residuo anterior en DMF seca (15 mL) se le agregó terc-butilcloro-dimetilsilano (TBDMSCl; 311 mg, 2,065 mmol) e imidazol (169 mg, 2,478 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. En total, se agregaron 6 equivalentes de TBDMSCl e imidazol durante el día siguiente y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se templó con metanol y los volátiles se eliminaron en parte, se diluyeron con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (2×) y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y luego de la filtración, se concentró *in vacuo*. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante elución por gradiente con CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/metanol 19:1, dando como resultado el compuesto intermedio **I-13** el cual se utilizó como estaba en la siguiente reacción. CL-EM: Tr: 3,70 min, $m/z = 639$ (M-H)⁻.

El compuesto intermedio **I-13** se disolvió en ácido acético acuoso al 80% (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 8 horas, los

volátiles se evaporaron y la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente con CH_2Cl_2 a 4% de metanol/ CH_2Cl_2 . La evaporación del solvente dio como resultado el compuesto intermedio **I-14** (318 mg, 73%). CL-EM: Tr: 2,46 min, $m/z = 367$ (M-H)⁻.

5 El compuesto intermedio **I-14** (318 mg 0,863 mmol) se disolvió en piridina seca (8 mL) y la solución se enfrió externamente con agua fría. Se agregó anhídrido isobutírico (430 μl , 2,59 mmol) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se templó el anhídrido isobutírico en exceso mediante la adición de metanol, y luego se
10 eliminaron los volátiles. Se agregó acetato de etilo y la solución se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó con MgSO_4 y después de la filtración se concentró *in vacuo* dando como resultado el compuesto intermedio **I-15** (307 mg, 81%). CL-EM: Tr: 3,0 min, $m/z = 437$ (M-H)⁻.

El compuesto intermedio **I-15** (307 mg, 0,700 mmol), 1H-1,2,4-triazol (546
15 mg, 7,91 mmol) y trietilamina (1,1 mL, 7,91 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 seco (7 mL) y se enfriaron a 0°C. Se agregó POCl_3 (0,170 mL, 1,820 mmol) mientras que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 25°C. La mezcla se agitó durante la noche. Se agregaron 3,0 equivalentes de 1H-1,2,4-triazol y trietilamina así como también CH_2Cl_2 (5 mL) y la mezcla se agitó durante otras 3
20 horas a temperatura ambiente. Se templó el POCl_3 en exceso mediante la adición cuidadosa de agua fría. La capa orgánica inferior se separó y se concentró mediante evaporación bajo vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente con CH_2Cl_2 a 4% de metanol/ CH_2Cl_2 , dando como resultado el compuesto intermedio **I-16** (200 mg, 58%). CL-EM: Tr:
25 3,09 min, $m/z = 490$ (M+H)⁺.

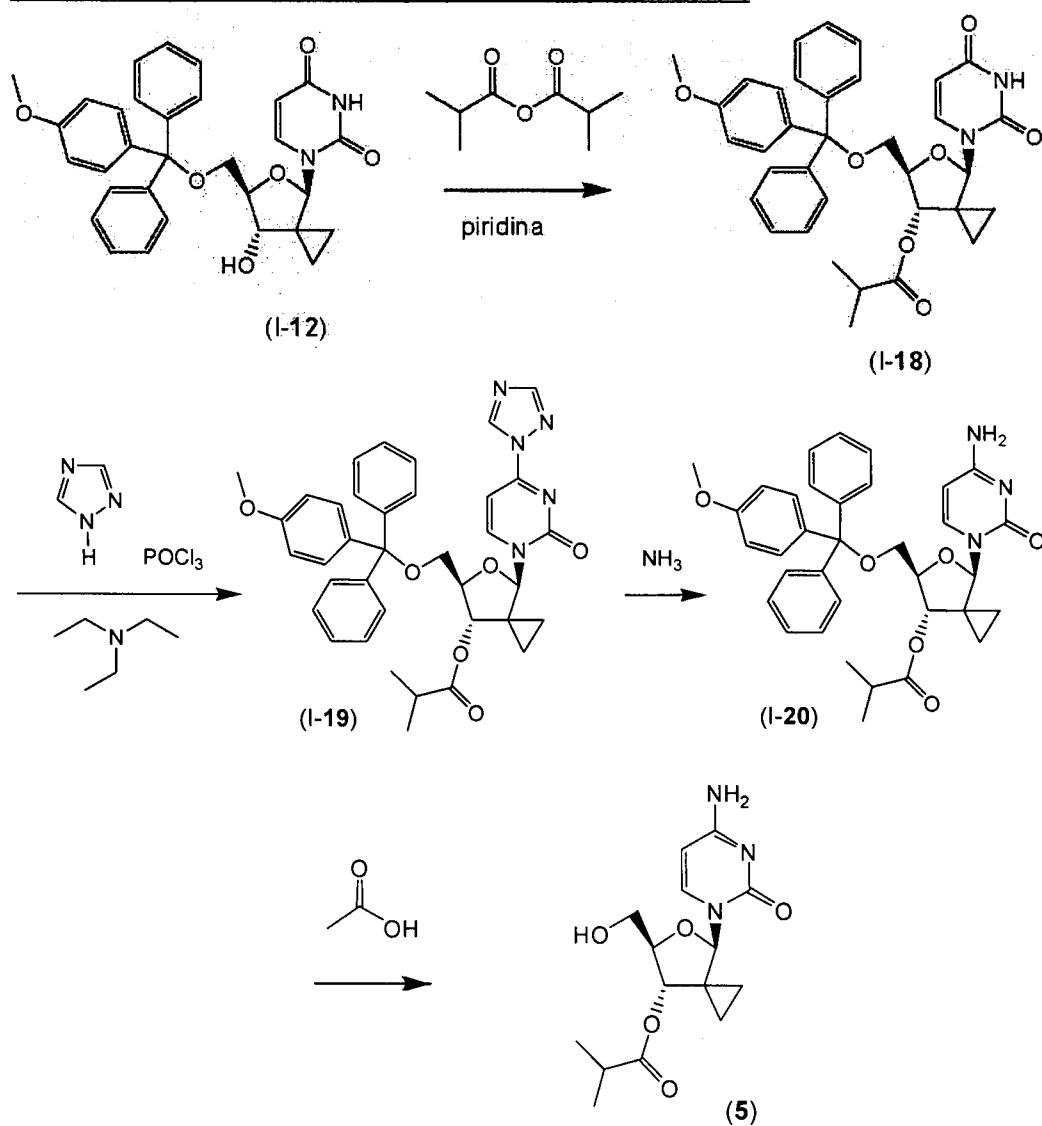
El compuesto intermedio **I-16** (200 mg, 0,408 mmol) se disolvió en THF (5 mL) y se trató con NH_4OH acuoso concentrado (0,5 mL). Después de 7 horas, se

eliminaron los volátiles y la mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente con CH_2Cl_2 a 5% de metanol/ CH_2Cl_2 . Luego de la evaporación del solvente, se obtuvo el compuesto intermedio **I-17** (179 mg, 100%). CL-EM: Tr: 2,74 min, $m/z = 438$ (M+H)⁺.

A una solución de compuesto intermedio **I-17** (179 mg, 0,409 mmol) y ácido acético (147 mg, 2,454 mmol) en THF (10 mL), se agregó TBAF (1227 μL , 1,227 mmol, 1M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante 2 horas y luego el solvente se eliminó. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente con metanol/ CH_2Cl_2 4% a 8 %. El producto (100 mg) se mezcló con CaCO_3 (60 mg) y Dowex 50 Wx4 (200 mg) en THF (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y después de la evaporación de los volátiles, se repurificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente: 0 a 15% de metanol en cloroformo), dando como resultado el compuesto **4** en forma de un sólido blanco (59 mg, 44%) CL-EM: Tr: 1,08 min, $m/z = 324$ (M+H)⁺.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,36 – 0,45 (m, 1 H) 0,46 – 0,57 (m, 2 H) 0,96 – 1,05 (m, 1 H) 1,10 (d (ap.)), $J=6,5$ Hz, 6 H) 2,58 (h(ap.)), $J=6,5$ Hz, 1 H) 3,86 – 3,91 (m, 1 H) 3,97–4,01 (m, 1 H) 4,21 (dd, $J=12,0$, 5,9 Hz, 1 H) 4,33 (dd, $J=12,0$, 2,3 Hz, 1 H) 5,34 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H) 5,74 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H) 7,06 – 7,28 (m, 2 H) 7,57 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H).

Ejemplo 5: (4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-6-(hidroximetil)-5-oxaespiro[2.4]heptan-7-il isobutirato (5)



5

El compuesto intermedio I-12 (250 mg, 0,475 mmol) se disolvió en piridina seca (10 mL) y la solución se enfrió externamente con agua fría. A la solución se le agregó anhídrido isobutírico por medio de jeringa (236 µl, 1,424 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó más anhídrido isobutírico (236 µl, 1,424 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Se agregó más anhídrido isobutírico (236 µl, 1,424 mmol) y la

mezcla se agitó durante la noche. Posteriormente, el anhídrido isobutírico en exceso se templó mediante la adición de metanol. La solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad. El residuo se absorbió en acetato de etilo (30 mL) y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2×20mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el sólido se separó por filtración y el solvente se eliminó por evaporación. Dando como resultado I-18 en forma de un aceite incoloro, utilizado como estaba en la siguiente reacción. CL-EM: Tr: 3,07 min.

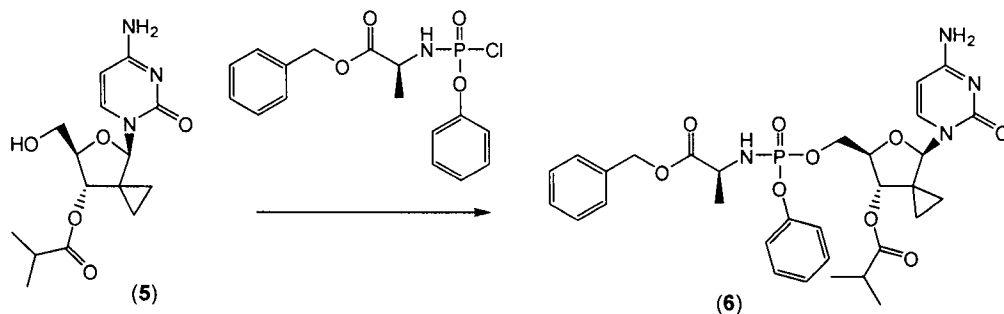
Se agregó POCl₃ (102 µl, 1,089 mmol) a una mezcla enfriada de compuesto intermedio I-18 (250 mg, 0,419 mmol), 1H-1,2,4-triazol (327 mg, 4,73 mmol), trietilamina (661 µl, 4,73 mmol), y CH₂Cl₂ (6,0 mL) mientras que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 25°C (dando como resultado una precipitación blanca). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Cuando la reacción se completó, se templó el POCl₃ en exceso mediante la adición cuidadosa de H₂O fría. La capa orgánica se separó y se concentró por evaporación bajo vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente CH₂Cl₂/acetato de etilo 90:10 a 85:15 dando como resultado el compuesto intermedio I-19 en forma de un aceite (200 mg, 74%): Tr: 3,15 min.

El compuesto intermedio I-19 (200 mg, 0,309 mmol) se disolvió en THF (5 mL) y se trató con NH₄OH acuoso concentrado (0,6 mL). Después de 4 horas se agregó más NH₄OH acuoso concentrado (0,3 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se eliminó *in vacuo*, el aceite se absorbió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Después del secado con Na₂SO₄, la filtración y evaporación de los volátiles, se utilizó el residuo (I-20) como estaba en la siguiente reacción. CL-EM: Tr: 2.86 min, *m/z* = 594 (M-H)⁻.

El compuesto intermedio **1-20** (180 mg, 0,302 mmol) se disolvió en ácido acético acuoso al 80% (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego de 9 horas, se eliminaron los volátiles y la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente con 5% a 15% de metanol en CH₂Cl₂. El residuo obtenido se trituró con iPr₂O y se secó *in vacuo*. Se obtuvo el compuesto **5** (60,8 mg, 62%). CL-EM: Tr: 1,25 min, *m/z* = 324 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,33 – 0,41 (m, 1 H) 0,62 – 0,71 (m, 1 H) 0,74 – 0,82 (m, 2 H) 1,08–1,14 (m, 6 H) 2,55–2,64 (1H, m) 3,62–3,68 (m, 2H) 3,99 – 4,04 (m, 1 H) 4,98–5,03 (m, 1 H) 5,12 (t, *J*=5,2 Hz, 1 H) 5,76 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 7,14 – 7,33 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H)

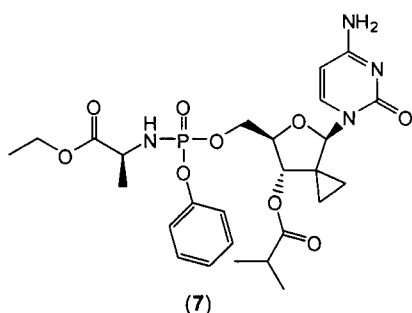
Ejemplo 6: el isobutiril éster de (2S)-bencil 2-((((4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxo-pirimidin-1(2H)-il)-7-hidroxi-5-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)metoxi) (fenoxi) fosforil-amino)propanoato (6)



El compuesto **5** se disuelve en THF seco/piridina junto con 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-bencil (2,0 eq). La mezcla se enfría hasta -78°C. Se agrega N-metilimidazol (NMI) (8 eq) y la mezcla se agita durante 15 minutos a -78°C y luego se agita a TA durante la noche. La mezcla se evapora hasta sequedad. Se agregan 10 mL de CH₂Cl₂ y el residuo se lava con 10 mL de HCl 0,5N. La capa orgánica se separa y se lava con 10 mL de agua, se seca

sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora. El compuesto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como el eluyente.

Siguiendo los mismos procedimientos aunque comenzando a partir de 2-
5 (cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-etilo, también se prepara el isobutilil éster de 2-((((4R,6R,7S)-4-(4-amino-2-oxo-pirimidin-1(2H)-il)-7-hidroxi-5-oxaespиро[2.4]heptan-6-il)metoxi) (fenoxi) fosforil-amino)propanoato de (2S)-etilo (7):



10

Ejemplos Biológicos

Ensayo de replicones

Los compuestos de fórmula I se examinaron para determinar la actividad
en la inhibición de la replicación del ARN de VHC en un ensayo celular con el
15 objeto de identificar compuestos que inhiben una línea celular de replicación celular funcional del VHC, también conocido como replicones del VHC. El ensayo celular se basó en un constructo de expresión bicistrónica, según lo descrito por Lohmann et al. (1999), Science vol. 285 pp. 110–113 con las modificaciones descritas por Krieger et al. (2001), Journal of Virology 75: 4614–4624, en una
20 estrategia de screening multi-objetivo.

El ensayo utilizó la línea celular establemente transfectada Huh-7 luc/neo (en adelante Huh-Luc). Esta línea celular alberga un ARN que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones NS3–NS5B del

77

tipo salvaje de VHC tipo 1b traducidas de un Sitio de Entrada Interno al Ribosoma (IRES, siglas correspondientes a "Internal Ribosome Entry Site") del virus de encefalomiocarditis (EMCV), precedido por una porción reportera (FfL-luciferasa), y una porción marcadora seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). El
5 constructo está bordeado por 5' y 3' NTRs (regiones no traducidas) de VHC tipo 1b. El cultivo continuado de las células de replicones en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN de VHC. Las células de replicones establemente transfectadas que expresan ARN de VHC, el cual se replica autónomamente y a niveles elevados, que codifica *inter alia* luciferasa, se
10 utilizaron para el screening de los compuestos antivirales.

Las células de replicones se colocaron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y controles los cuales fueron agregados en diversas concentraciones. Luego de una incubación de tres días, se midió la replicación del VHC ensayando la actividad de luciferasa (utilizando sustratos de
15 ensayo de luciferasa convencionales y reactivos y un formador de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLuxTM ultraHTS). Las células de replicones en los cultivos de control tienen expresión elevada de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se monitoreó en las células Huh-Luc, permitiendo una curva de dosis-
20 respuesta para cada compuesto de ensayo. Luego se calcularon los valores EC50, valor que representa la cantidad del compuesto requerida para disminuir el nivel de actividad detectado de luciferasa en 50%, o más específicamente, la capacidad de replicarse del ARN de replicón de VHC genéticamente vinculado.

Toxicidad Celular

25 Se determinó la toxicidad celular en el ensayo de replicón Huh7-CMV-Luc. Las células de replicón (2500 células/ pocillo), transformadas establemente con un gen reportero de luciferasa bajo el control del promotor constitutivo de

cytomegalovirus (CMV), se cultivaron en presencia o ausencia de concentraciones del compuesto de ensayo. Después de tres días de incubación a 37°C en una atmósfera de CO₂ 5% humidificada, se midió la proliferación celular midiendo la actividad de Luc, y se expresó como valores CC₅₀ (citotoxicidad, 50% de concentración inhibitoria de crecimiento celular). Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos.

Ensayo de VIH

Los compuestos de la invención se analizaron para determinar su potencia contra el virus de inmunodeficiencia humana tipo salvaje (VIH). La actividad antiviral se evaluó utilizando un ensayo celular llevado a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se construyó la línea de células T humana MT4 con Proteína Fluorescente Verde (GFP, Green Fluorescent Protein) y un promotor específico de VIH, repetición terminal largo VIH-1 (LTR). Esta línea celular, designada MT4 LTR-EGFP, puede utilizarse para la evaluación *in vitro* de la actividad anti-VIH de los compuestos en investigación. En células infectadas con VIH-1, se produce proteína Tat, la cual regula ascendentemente al promotor LTR y eventualmente conduce a la estimulación de la producción del reportero de GFP, permitiendo medir la infección del VIH progresiva en forma fluorométrica. Los valores de concentración eficaz tales como 50% de concentración eficaz (EC₅₀) pueden determinarse y son generalmente expresados en μM . Se define un valor de EC₅₀ como la concentración de compuesto de ensayo que reduce la fluorescencia de células infectadas con VIH en 50%. El control de la infección de VIH-1 se llevó a cabo utilizando un microscopio de barrido. El análisis de imágenes permite una detección muy sensible de la infección viral. Las mediciones se realizaron antes de la necrosis celular, la cual generalmente se produce aproximadamente cinco días después de la infección, en particular se llevaron a cabo las mediciones tres días después de la infección. La columna IIIB en la tabla muestra los valores de EC₅₀ contra la cepa del tipo salvaje IIIB.

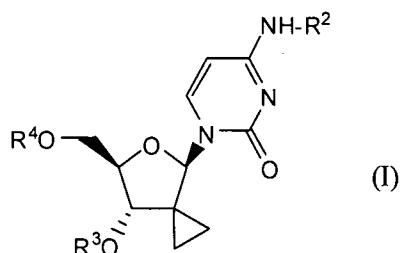
Los resultados en la siguiente tabla ilustran que los compuestos de la presente invención muestran la actividad contra el VHC, mientras que carecen de actividad contra el VIH. Los mismos muestran resultados favorables en términos de toxicidad y tienen un índice de selectividad aceptable (relación entre EC₅₀ y CC₅₀).

Tabla: Resultados del Ensayo

Número de compuesto	EC ₅₀ (replicón) µM	CC ₅₀ (Huh7) µM	EC ₅₀ (IIIB) µM
1	8,4	>98	>98
2a	15,3	>98	>98
2b	26,3	>98	>98
2c	98	>98	>98
2d	63,1	>98	>98
3	27,2	>98	>98
4	9,2	>98	>98
5	42,5	>98	>98

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



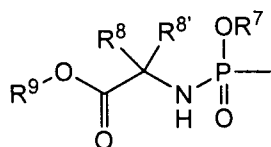
- 5 incluyendo cualquiera de los estereoisómeros posibles, donde:

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, del grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^5$, y $-C(=O)CHR^6-NH_2$; o

R^3 es hidrógeno y R^4 es un éster de monofosfato, difosfato, o trifosfato; o

- 10 R^3 es hidrógeno, $-C(=O)CHR^5$, o $-C(=O)CHR^6-NH_2$ y R^4 es un grupo de fórmula



cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

- 15 R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, y amino, o R^7 es naftilo; o R^7 es indolilo;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo;

$R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo; o

- 20 R^8 y $R^{8'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo C_3-C_7 ;

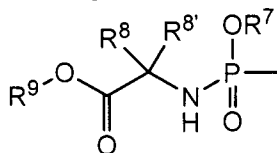
R^9 es alquilo C_1-C_6 , bencilo, o fenilo, donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- y dialquilamino C_1-C_6 ;

- 5 siempre que R^2 , R^3 y R^4 no sean todos hidrógeno;
o sus sales o solvatos aceptables para uso farmacéutico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 y R^4 son
10 hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, donde R^3 es hidrógeno y R^4 es un grupo de fórmula



15 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 o con la reivindicación 4, donde R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, o alquilo C_1-C_6 , o R^7 es naftilo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 o con las reivindicaciones 4 o 5, donde R^8 es hidrógeno, y $R^{8'}$ es hidrógeno o
20 alquilo C_1-C_6 .

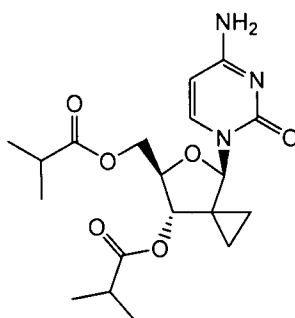
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 o con las reivindicaciones 4 o 5, donde uno de R^3 y R^4 es $-C(=O)R^5$ y el otro de R^3 y R^4 es hidrógeno; o donde ambos R^3 y R^4 son $-C(=O)R^5$; y donde R^5 es alquilo C_1-C_6 .

25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde R^5 es isopropilo.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 o con las reivindicaciones 4 – 8, donde R⁹ es alquilo C₁–C₆ o bencilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula:

5



11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde el compuesto está en forma libre.

10 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antiviral de un compuesto de fórmula I según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1–11 y un portador aceptable para uso farmacéutico.

13. Un compuesto de fórmula I, según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, así como también el compuesto de fórmula I donde R², R³
15 y R⁴ son todos hidrógeno, para utilizar como un inhibidor del VHC.

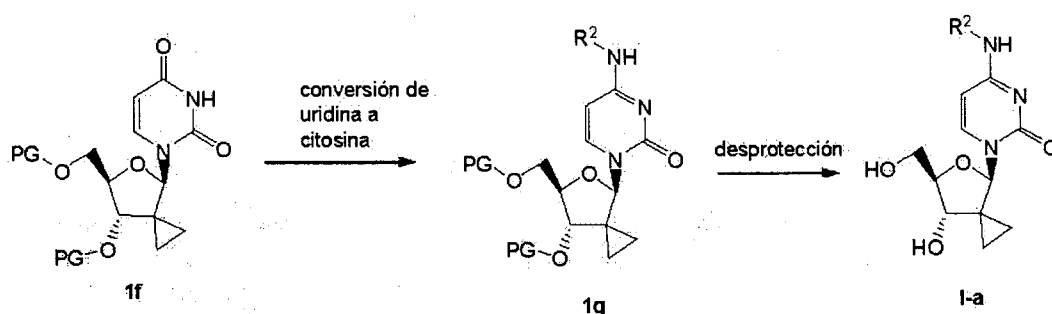
14. Un compuesto de fórmula I, para utilizar como un inhibidor del VHC, de acuerdo con la reivindicación 13 donde el compuesto de fórmula I R², R³ y R⁴ son todos hidrógeno.

15 20 15. Un compuesto de fórmula I, para utilizar como un inhibidor del VHC, de acuerdo con la reivindicación 14, donde el compuesto está en forma libre.

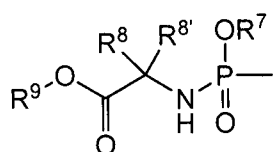
16. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula I, así como también el compuesto de fórmula I donde R², R³ y R⁴ son todos hidrógeno, con otro inhibidor del VHC.

17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde

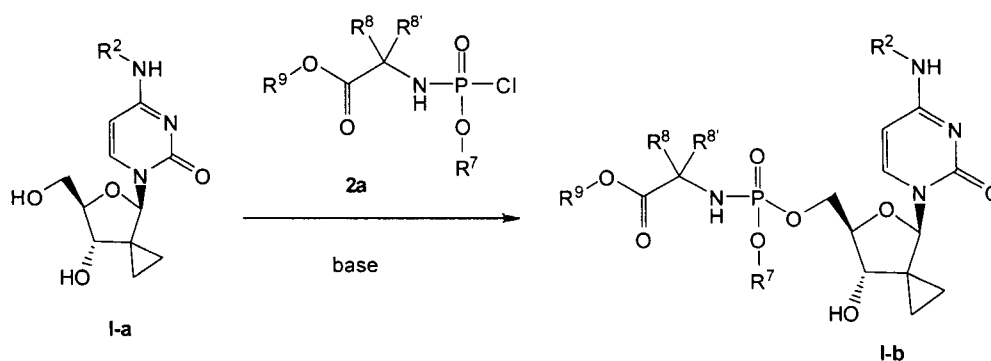
(a) un compuesto de fórmula I se prepara donde R^3 y R^4 son ambos hidrógeno, en la presente representado mediante la fórmula I-a, mediante una reacción de conversión de uracilo a citosina a partir de una 2'-desoxi-2'-espirociclopropiluridina 1f a la correspondiente 2'-desoxi-2'-espirociclopropilcitidina 1g, seguido por la remoción de los grupos protectores PG proporcionando el compuesto I-a:



(b) se prepara un compuesto de fórmula I donde R^3 es hidrógeno y R^4 es



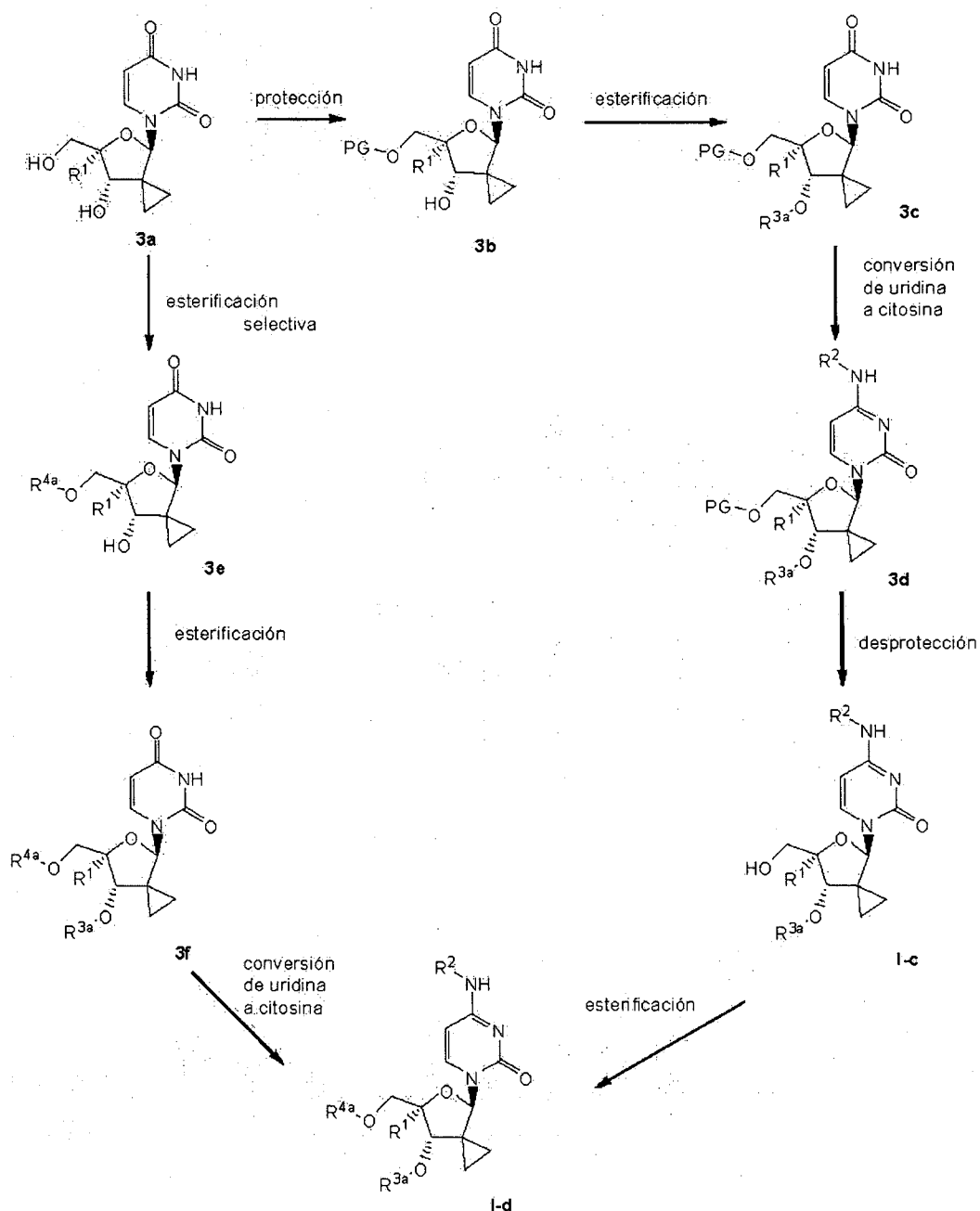
haciendo reaccionar un compuesto I-a con un fosforocloridato 2a en presencia de una base proporcionando un fosforamidato I-b:



(c) se prepara un compuesto de fórmula I donde R^3 es hidrógeno y R^4 es $-C(=O)R^5$ o $-C(=O)CHR^6-NH_2$, en la presente representado por R^{4a} y dicho compuesto mediante la fórmula I-c; o R^3 y R^4 independientemente uno del otro son $-C(=O)R^5$ o $-C(=O)CHR^6-NH_2$, en adelante representado mediante R^{3a} respectivamente R^{4a} y dicho compuesto mediante la fórmula I-d; y donde el grupo amino en $-C(=O)CHR^6-NH_2$ puede ser protegido con un grupo protector amino que puede ser eliminado después;

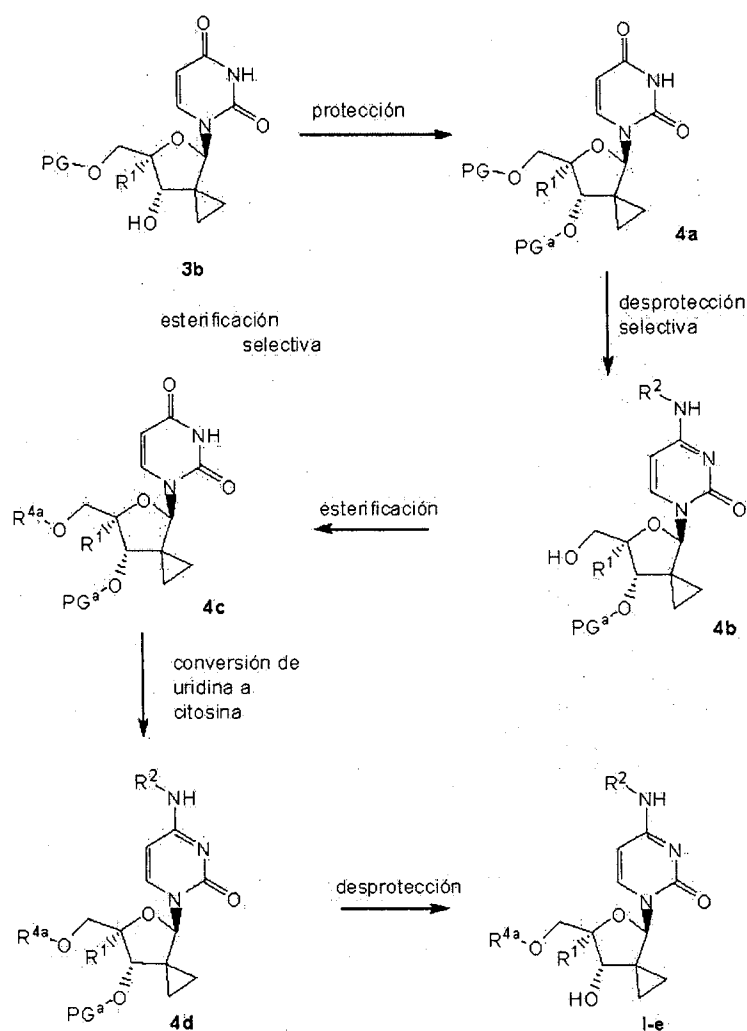
protegiendo selectivamente el grupo 5'-hidroxi en un compuesto intermedio 3a proporcionando un compuesto intermedio 3b, el cual, a su vez, es esterificado a un compuesto intermedio 3c, seguido por una conversión de uracilo a citosina a un compuesto intermedio 3d; desprotegiendo éste último al 3'-monoéster I-c; o esterificando el 5'-hidroxi en I-c a un compuesto I-d; o

esterificando selectivamente el grupo 5'-hidroxi en un compuesto intermedio 3a introduciendo de ese modo un grupo R^{4a} dando como resultado un compuesto intermedio 3e, y el compuesto intermedio 3e es posteriormente esterificado con un ácido diferente introduciendo de ese modo un grupo R^{3a} , proporcionando un compuesto intermedio di-éster 3f, el cual es sometido a una conversión de uracilo en citosina, para proporcionar un compuesto I-d:



(d) se prepara un compuesto de fórmula I donde R³ es hidrógeno y R⁴ es R^{4a} según lo especificado anteriormente, estando dicho compuesto representado mediante la fórmula I-e, protegiendo el hidroxilo libre en un compuesto intermedio 3b con un grupo protector hidroxilo que es selectivamente dissociable hacia el otro grupo protector hidroxilo dando como resultado un

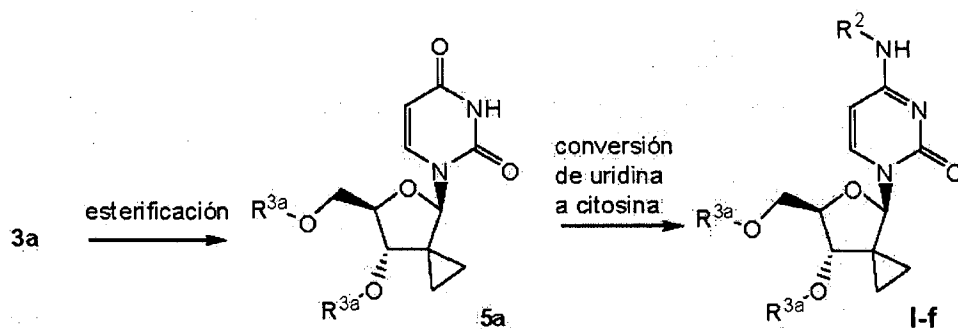
compuesto intermedio 4a; eliminando el grupo protector 5'-hidroxi proporcionando un compuesto intermedio 4b; esterificando este último a un compuesto intermedio 4c; sometiendo a este último a una conversión de uracilo en citosina obteniendo de ese modo un derivado de citidina protegida con 4'-hidroxi 4d, el cual es desprotegido para proporcionar un compuesto I-e; según lo representado en el siguiente esquema, donde el grupo PG^a tiene los mismos significados que PG, aunque se selecciona de modo que sea selectivamente dissociable hacia el grupo PG:



10

Esquema 4: Síntesis de monoésteres

(e) se prepara un compuesto de fórmula I donde R^{3a} y R^{4a} son iguales y son según lo especificado anteriormente, estando dicho compuesto representado mediante la fórmula I-f, esterificando ambos grupos hidroxilo en un compuesto intermedio 3a:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161808- -00000-0000

Fecha: 2010-12-23 17:00:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89



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) ☒
(23) ☒
☐
(2) ☒

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño Industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P. Y MEDIVIR AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 161808
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/004748
	Fecha inicio fase nacional	01/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	003905

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad MEDIVIR AB, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.



Continuación radicado No: 10 161808



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR. 2011
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P. Y MEDIVIR AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 161808
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/004748
	Fecha inicio fase nacional	01/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 03906

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR. 2011
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

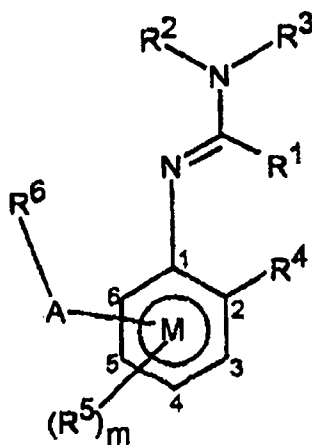
El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:



Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica