



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE II

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-145588-00000-0000

Fecha: 2011-10-27 16:18:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO “NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS”

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07H 19/06

71. SOLICITANTE JANSSEN PRODUCTS, L.P. Y MEDIVIR AB

DOMICILIO HORSHAM, ESTADO DE PENNSYLVANIA,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y HUDDINGE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-145588- -00000-0000

Fecha: 2011-10-27 18:18:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: JANSSEN PRODUCTS, L.P. Y
MEDIVIR AB

Dirección: 800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044, Estados Unidos de
América y Lunastigen 7, S-141 44
Huddinge, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Horsham, Estado
de Pennsylvania, Estados Unidos de América y
Huddinge, Suecia.

Lugar de Constitución:

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; VANDYCK, Koen; VAN HOOFF, Steven, Maurice, Paula; HU, Lili y
TAHRI, Abdellah.

Dirección: Pastoor Wouterstraat 19 bus 5, B-2650 Edegem; Rue Jolie 3, B-1331
Rosieres; Deurnestraat 74, B-3583 Paal-Beringen; Hundelgemsesteenweg 804,
B-9820 Merelbeke; Vrouw van Mechelenstraat 28, B-2800 Mechelen y Rue
Maurice Albert Raskin 30, B-1070 Anderlecht.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/056438

Fecha: 11/05/10

Publicación Internacional No. WO 2010/130726 A1

Fecha: 18/11/10

⑥

Título (54)

"NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07H 19/06

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

14/05/09

(31) Número de Solicitud

09160215.1

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0091999

Fecha: 19 de Septiembre de 2011

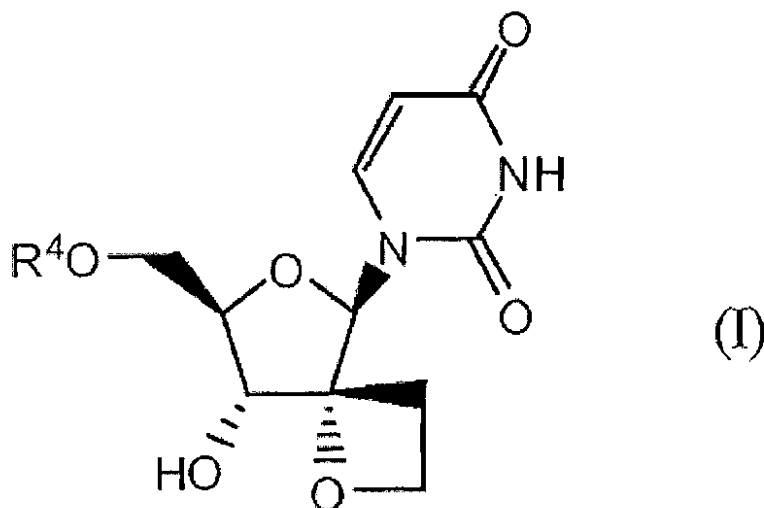
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. (Declaración bajo las Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante)
- ☐ 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, documento de notificación de registro de cambio de nombre del solicitante CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P. a JANSSEN PRODUCTS, L.P. y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091999

Bogotá D.C., Septiembre 19 de 2011 - 16:44:30

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999535	19/09/2011	24.167.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-145588- -00000-0000

Fecha: 2011-10-27 16:18:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fojos: 64

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 19 de 2011 - 16:47:25

LLOREDA & CIA. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 PISO 50.
APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

JANSSEN PRODUCTS, L.P. Y MEDIVIR AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2010/056438

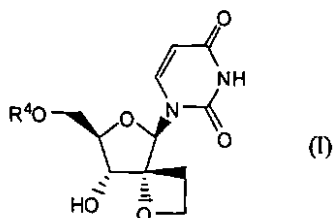
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07H 19/06
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s):	JANSSEN PRODUCTS, L.P. Y MEDIVIR AB
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es):	JONCKERS, Tim, Hugo, Maria; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard; VANDYCK, Koen; VAN HOOFF, Steven, Maurice, Paula; HU, Lili y TAHRI, Abdellah.
	09160215.1	14-05-09	EP	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	18-11-10
	Fecha de presentación de la solicitud:			N° publicación:	WO 2010/130726 A1
	No. de solicitud: PCT/EP2010/056438				
(54) Título:					
NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS					

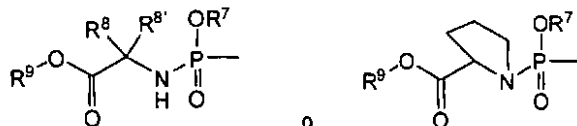
Resumen - Reivindicación(es):

Resumen:

Compuestos de la fórmula I:



incluyendo cualquier estereoisómero posible de los mismos, en donde: R⁴ es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R⁴ es



R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, o indolilo opcionalmente sustituido; R⁸ y R^{8'} are hidrógeno, alquilo C₁–C₆, bencilo, o fenilo; o R⁸ y R^{8'} forman cicloalquilo C₃–C₇; R⁹ es alquilo C₁–C₁₀, cicloalquilo C₃–C₇, fenilo o fenil–alquilo C₁–C₆, en donde la porción fenilo en el fenilo o en el fenil–alquilo C₁–C₆ está opcionalmente sustituida; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; formulaciones farmacéuticas y el uso de los compuestos I como inhibidores del VHC.

Sector: Industria farmacéutica, en particular compuestos que poseen un heteroanillo el cual comparte un átomo con un radical sacárido, específicamente compartiendo el átomo de nitrógeno, siendo dicho heteroanillo una pirimidina que posee dos grupos oxo directamente unidos al anillo, y estando el radical sacárido esterificado por un ácido fosfórico o polifosfórico. Composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y que son útiles en la inhibición de VHC.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
		DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 27-10-11	
(51) Clasificación Internacional: C07H 19/06			
(71) Solicitante(s): JANSSEN PRODUCTS, L.P. Y MEDIVIR AB			
(72) Inventor(es): JONCKERS, Tim, Hugo, Maria; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard; VANDYCK, Koen; VAN HOOF, Steven, Maurice, Paula; HU, Lili y TAHRI, Abdellah.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	09160215.1	14-05-09	EP
(85) Fecha llmite inicio fase nacional: 14-12-11		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 18-11-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-05-10		N° publicación: WO 2010/130726 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/056438			
(54) Título: NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS			

5



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-10-11

(51) Clasificación Internacional: C07H 19/06

(71) Solicitante(s): JANSSEN PRODUCTS, L.P. Y MEDIVIR AB

(72) Inventor(es): JONCKERS, Tim, Hugo, Maria; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard; VANDYCK, Koen; VAN HOOFF, Steven, Maurice, Paula; HU, Lili y TAHRI, Abdellah.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
09160215.1 14-05-09 EP

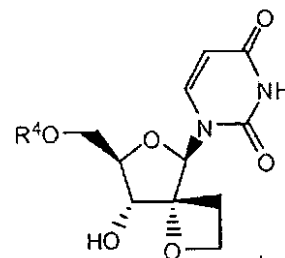
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14-12-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11-05-10
No. de solicitud: PCT/EP2010/056438

(87) Publicación internacional:

Fecha: 18-11-10

No. Publicación: WO 2010/130726 A1



(I)

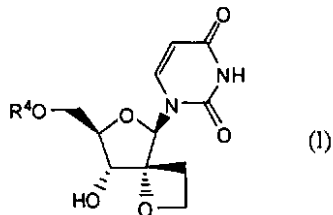
(54) Título:

NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS

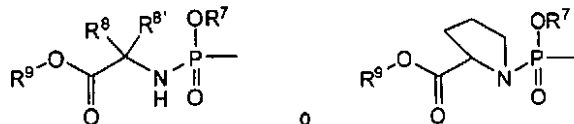
(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen:

Compuestos de la fórmula I:



incluyendo cualquier estereoisómero posible de los mismos, en donde: R⁴ es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R⁴ es



R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, o indolilo opcionalmente sustituido; R⁸ y R^{8'} are hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo, o fenilo; o R⁸ y R^{8'} forman cicloalquilo C₃-C₇; R⁹ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo o fenil-alquilo C₁-C₆, en donde la porción fenilo en el fenilo o en el fenil-alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituida; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; formulaciones farmacéuticas y el uso de los compuestos I como inhibidores del VHC.

Sector: Industria farmacéutica, en particular compuestos que poseen un heteroanillo el cual comparte un átomo con un radical sacárido, específicamente compartiendo el átomo de nitrógeno, siendo dicho heteroanillo una pirimidina que posee dos grupos oxo directamente unidos al anillo, y estando el radical sacárido esterificado por un ácido fosfórico o polifosfórico. Composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y que son útiles en la inhibición de VHC.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference TIP205 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/056438	International filing date (day/month/year) 11/05/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/05/2009
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 4 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/EP2010/056438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H19/06 C07H19/10 A61K31/7072
ADD.

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 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BABU, B. RAVINDRA ET AL: "2'-Spiro ribo- and arabinonucleosides: synthesis, molecular modelling and incorporation into oligodeoxynucleotides" ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, 1(20), 3514-3526 CODEN: OBCRAK; ISSN: 1477-0520, 2003, XP002536360 cited in the application	1-12
A	WO 2007/095269 A (MERCK & CO INC [US]; ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; MACCOSS MALCO) 23 August 2007 (2007-08-23)	1-12
A	WO 2007/020193 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; KLUMPP KLAUS [US]; MARTIN JOSEPH ARMSTRONG [GB]) 22 February 2007 (2007-02-22)	1-12
	----- -/-	



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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2010

Date of mailing of the international search report

14/06/2010

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) 340-3018

Authorized officer

Klein, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056438

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/012078 A (MERCK & CO INC [US]; MACCOSS MALCOLM [US]; OLSEN DAVID B [US]) 2 February 2006 (2006-02-02) -----	1-12

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/056438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007095269 A	23-08-2007	AU 2007215114 A1	23-08-2007
		CA 2637879 A1	23-08-2007
		EP 1987050 A2	05-11-2008
		JP 2009526850 T	23-07-2009
WO 2007020193 A	22-02-2007	CA 2618335 A1	22-02-2007
		CN 101287472 A	15-10-2008
		EP 1928475 A2	11-06-2008
		JP 2009504704 T	05-02-2009
WO 2006012078 A	02-02-2006	AU 2005267421 A1	02-02-2006
		CA 2571079 A1	02-02-2006
		EP 1773355 A2	18-04-2007
		JP 2008504265 T	14-02-2008
		US 2007265222 A1	15-11-2007



(43) International Publication Date
18 November 2010 (18.11.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/130726 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 19/06 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)

[BE/BE]: Rue Maurice Albert Raskin 30, B-1070 Anderlecht (BE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/056438

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

(22) International Filing Date:
11 May 2010 (11.05.2010)

(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, LV, 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09160215.1 14 May 2009 (14.05.2009) EP

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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).

(72) Inventors; and

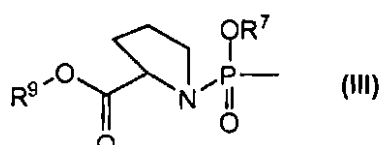
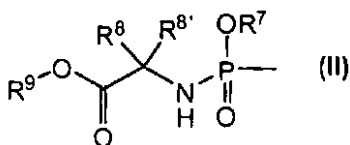
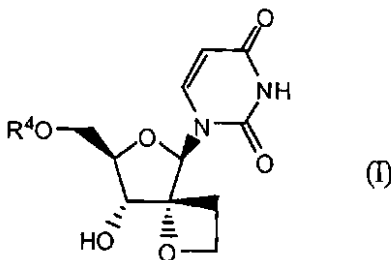
(75) Inventors/Applicants (for US only): JONCKERS, Tim, Hugo, Maria [BE/BE]; Pastoor Wouterstraat 19 bus 5, B-2650 Edegem (BE). RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard [FR/BE]; Rue Jolie 3, B-1331 Rosieres (BE). VANDYCK, Koen [BE/BE]; Deurnestraat 74, B-3583 Paal-Beringen (BE). VAN HOOFF, Steven, Maurice, Paula [BE/BE]; Hundelgemsesteenweg 804, B-9820 Merelbeke (BE). HU, Lih [NL/BE]; Vrouw van Mechelenstraat 28, B-2800 Mechelen (BE). TAHRI, Abdellah

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

[Continued on next page]

(54) Title: URACYL SPIROOXETANE NUCLEOSIDES



(57) Abstract: Compounds of the formula (I) including any possible stereoisomers thereof, wherein: R⁴ is a monophosphate, diphosphate or triphosphate ester; or R⁴ is formula (II) or formula (III), R⁷ is optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, or optionally substituted indolyl; R⁸ and R⁸ are hydrogen, C₁-C₆alkyl, benzyl, or phenyl; or R⁸ and R⁸ form C₃-C₇cycloalkyl; R⁹ is C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, phenyl or phenyl-C₁-C₆alkyl, wherein the phenyl moiety in phenyl or phenyl-C₁-C₆alkyl is optionally substituted; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; pharmaceutical formulations and the use of compounds I as HCV inhibitors.

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

DAELEMANS, Frank
J&J Patent Law Department
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 20 October 2011 (20.10.2011)	
Applicant's or agent's file reference TIP205 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/056438	International filing date (day/month/year) 11 May 2010 (11.05.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P.
430 Route 22 East
Bridgewater, New Jersey 08807
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

JANSSEN PRODUCTS, L.P.
800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nissen Diana e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 82 70	

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(II)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to the international application No. PCT/EP2010/056438 Centocor Ortho Biotech Products L.P. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from JONCKERS, Tim Hugo Maria to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from VANDYCK, Koen to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from VAN HOOF, Steven Maurice Paula to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from HU, Lili to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from TAHRI, Abdellah to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from Tibotec BVBA to Centocor Ortho Biotech Products L.P., dated 29 June 2010 (29.06.2010)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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/EP2010/056438

International filing date (day/month/year)
11.05.2010

Priority date (day/month/year)
14.05.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07H19/06 C07H19/10 A61K31/7072

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 and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Klein, Didier

Telephone No. +49 89 2399-7896



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/056438

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, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ 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 has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

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

see separate sheet

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>1-12</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item II

Priority

The priority is considered only partially valid as the priority document does not cover the optional substituents present on the R₇ group when being a naphthyl or indolyl.

Furthermore, the fact that in claim 4, R₇ may be substituted by two C1-C6 alkyl groups, is not covered by the priority either.

Claims 7 (R⁸ is ethyl) and claim 9 (R⁹ is n butyl) are not covered by the priority either.

Re Item V

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

1. Novelty (Art. 33(2) PCT) :

The subject-matter of the present application concerns 5'O-modified 2'-spirooxetane nucleosides.

Since none of the cited prior art discloses such compounds, the subject-matter of claims 1-8 is considered new according to Art. 33(2) PCT.

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

D1, which is considered to represent the closest prior art, discloses a series of "spiro-nucleosides" among which 2'-spirooxetane uracil nucleoside, from which the subject-matter of the invention differs by the fact that the claimed compounds are further substituted on the 5'O position by a prodrug.

D2-D4 disclose the same or similar prodrugs (coupled to anti HCV nucleosides) than the one claimed in the application.

Thus, at first glance, the claimed subject-matter could appear a quite obvious combination of D1 with any of D2-D4.

Nevertheless, D1 specifies on p. 3517 that the series of "spiro-nucleosides"-including 2'-spirooxetane uracil nucleoside- are **inactive** as antivirals (against HIV).

Thus, this Authority is of the opinion that, although a man skilled in the art could envisage the coupling of the nucleoside with a prodrug (as it is indeed quite obvious), he would nevertheless not be motivated to do so because he would not envisage with reasonable chances of success to obtain active anti HCV compounds.

Under such circumstances, the subject-matter of the present application is considered inventive according to Art. 33(3) PCT.

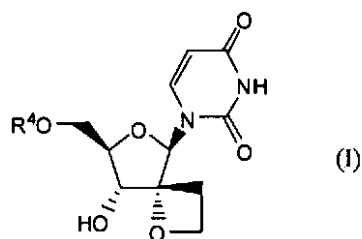
Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

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

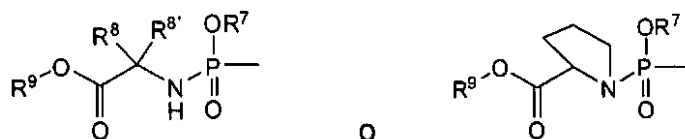
NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Compuestos de la fórmula I:



 incluyendo cualquier estereoisómero posible de los mismos, en donde: R⁴ es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R⁴ es



10 R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, o indolilo opcionalmente sustituido; R⁸ y R^{8'} are hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo, o fenilo; o R⁸ y R^{8'} forman cicloalquilo C₃-C₇; R⁹ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo o fenil-alquilo C₁-C₆, en donde la porción fenilo en el fenilo o en el fenil-alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituida; o una sal o un solvato
15 farmacéuticamente aceptable de los mismos; formulaciones farmacéuticas y el uso de los compuestos I como inhibidores del VHC.

SECTOR: Industria farmacéutica, en particular compuestos que poseen un heteroanillo el cual comparte un átomo con un radical sacárido, específicamente
20 compartiendo el átomo de nitrógeno, siendo dicho heteroanillo una pirimidina que posee dos grupos oxo directamente unidos al anillo, y estando el radical sacárido esterificado por un ácido fosfórico o polifosfórico. Composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y que son útiles en la inhibición de VHC.

NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS

Antecedentes de la invención

Esta invención se relaciona con nucleósidos espiro oxetánicos uracílicos
5 que son inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC).

VHC es un virus ARN de sentido positivo y de una sola hebra que pertenece a la familia de virus *Flaviviridae* del género *hepacivirus*. La región NS5B del poligen ARN codifica una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), que
10 es esencial para la replicación del virus. Luego de la infección aguda inicial, la mayoría de los individuos infectados desarrolla hepatitis crónica dado que el VHC replica preferentemente en los hepatocitos pero no es directamente citopático. En particular, la falta de una respuesta vigorosa del linfocito T y la alta propensión del virus para mutar parecen promover un alto índice de infección crónica. La
15 hepatitis crónica puede progresar hasta transformarse en fibrosis hepática, lo cual puede provocar cirrosis, enfermedad hepática avanzada, y HCC (carcinoma hepatocelular), lo cual hace de ella la causa principal de los trasplantes de hígado. Existen seis genotipos principales de VHC y más de 50 subtipos, los cuales se distribuyen geográficamente de manera distinta. El genotipo 1 de VHC
20 es el genotipo predominante en Europa y en los Estados Unidos. La heterogeneidad genética extensa del VHC tiene implicancias diagnósticas y clínicas importantes, lo cual explica tal vez las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a los tratamientos actuales.

221.796 25 La transmisión del VHC puede ocurrir por contacto con la sangre o
D.R.L productos de la sangre contaminada, por ejemplo después de una transfusión de sangre o del uso intravenoso de fármacos. La introducción de pruebas de diagnóstico utilizadas en la evaluación de la sangre ha conducido a una tendencia descendente en la incidencia del VHC posterior a la transfusión. Sin embargo,

dado el avance lento de la enfermedad hepática avanzada, las infecciones existentes continuarán representando un problema médico y económico serio durante décadas.

5 El tratamiento actual del VHC se basa en interferon-alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirin. Este tratamiento combinado produce una respuesta virológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados con el genotipo 1 de VHC y en aproximadamente el 80% de los infectados con los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada del genotipo 1 de VHC, este tratamiento
10 combinado tiene importantes efectos secundarios y es poco tolerado por muchos pacientes. Los principales efectos secundarios incluyen síntomas similares a los de la gripe, anormalidades hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos más eficaces, convenientes y de mayor tolerancia.

15

La experiencia con fármacos para el VIH, en particular con inhibidores de la proteasa del VIH, ha enseñado que la farmacocinética sub-óptima y los regímenes complejos de dosificación resultan rápidamente en fracasos inadvertidos del cumplimiento. Ello a su vez significa que la concentración durante
20 24 horas (concentración mínima en plasma) para los fármacos respectivos en un régimen de VIH cae frecuentemente por debajo del umbral de IC₉₀ o ED₉₀ durante gran parte del día. Se considera que un nivel durante 24 horas de al menos la IC₅₀, y más realmente, la IC₉₀ o ED₉₀, es esencial para hacer más lento el desarrollo de los mutantes de escape a los fármacos. El logro de la
25 farmacocinética y el metabolismo de los fármacos necesarios para permitir dichos niveles constituye un estricto desafío para el diseño de los fármacos.

La RdRp de NS5B es esencial para la replicación del genoma ARN de VC de sentido positivo y de una sola hebra. Esta enzima ha despertado un interés

significativo entre los químicos farmacéuticos. Tanto los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de NS5B son conocidos. Los inhibidores nucleósidos pueden actuar como un exterminador de cadena o como un inhibidor competitivo, o como ambos. Para ser activos, los inhibidores nucleósidos tienen que ser absorbidos por la célula y convertirse *in vivo* en un trifosfato. Esta conversión en trifosfato está mediada normalmente por las cinasas celulares, que imparte otros requisitos estructurales en un inhibidor nucleósido potencial de la polimerasa. Además ello limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC a los ensayos que se basan en células capaces de la fosforilación *in situ*.

Se realizaron varios intentos para desarrollar nucleósidos como inhibidores de la RdRp del VHC, sin embargo, si bien algunos compuestos han ingresado en el desarrollo clínico, ninguno de ellos continuó hasta el registro. Entre los problemas que los nucleósidos dirigidos al VHC han encontrado hasta la fecha se encuentran la toxicidad, mutagenicidad, falta de selectividad, eficacia escasa, biodisponibilidad escasa, regímenes de dosificación sub-óptimos y cantidad alta de medicamentos y costo de la materia prima.

Existe la necesidad de inhibidores del VHC que puedan contrarrestar las desventajas de los tratamientos actuales del VHC tales como los efectos secundarios, la limitada eficacia, la aparición de la resistencia, y la falta de cumplimiento, como así también mejorar la respuesta viral sostenida.

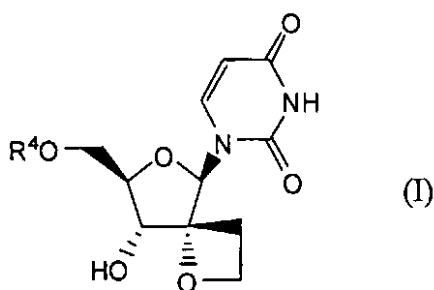
La presente invención se relaciona con un grupo de derivados de 1-(8-hidroxi-7-(hidroxi-metil)-1,6-dioxaspiro[3.4]octan-5-il)pirimidina-2,4-diona inhibidores del VHC con propiedades útiles relacionadas con uno o más de los siguientes parámetros: eficacia antiviral, perfil favorable de desarrollo de la resistencia, falta de toxicidad y genotoxicidad, farmacocinética y farmacodinámica

favorables y facilidad para la formulación y administración. Los nucleósidos espiro
oxetánicos, en particular 1-(2-O,2-C-etano-β-D-ribofuranosil)timina y 1-(2-
O,2-C-etano-β-D-ribofuranosil)uracilo se han descrito en Org. Biomol. Chem.,
2003, 3514-3526. Estos compuestos fueron probados contra el VIH, pero no se
5 ha encontrado actividad.

Los compuestos de la invención también pueden ser interesantes por el
hecho de que carecen de actividad contra otros virus, en particular contra el VIH.
Los pacientes infectados con VIH a menudo padecen de otras infecciones como
10 la del VHC. El tratamiento de dichos pacientes con un inhibidor del VHC también
inhibe el VIH lo cual puede conducir a la aparición de cepas resistentes del VIH.

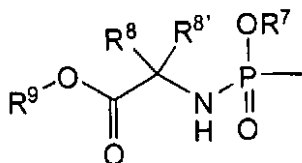
Descripción de la invención

En un aspecto la presente invención proporciona compuestos que pueden
15 representarse mediante la fórmula I:

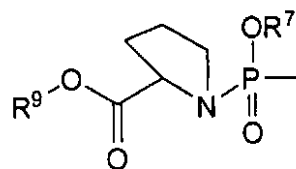


incluyendo cualquier estereoisómero posible del mismo, en donde:

R⁴ es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R⁴ es un grupo de
20 fórmula



o



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

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

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

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

R^9 es alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo o fenil-alquilo C_1-C_6 , en donde la porción fenilo en el fenilo o en el fenil-alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- y dialquilamino C_1-C_6 ;

o las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

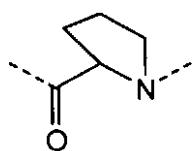
20

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I, como se especifica en la presente, para inhibir el VHC. Alternativamente, se proporciona el uso para la fabricación de un medicamento de un compuesto de fórmula I, como se especifica en la presente; para inhibir el VHC.

25

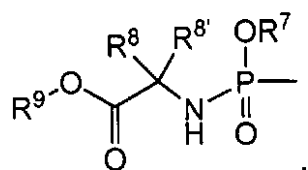
El grupo $-NH-C(R^8)(R^{8'})-C(=O)-$ puede formar un residuo de aminoácido, que incluye residuos de aminoácidos naturales y no naturales. Los más importantes son glicina (Gly) y dimetil glicina (Dmg). También son importantes

aquellos residuos de aminoácidos en donde R^8 es hidrógeno. Mientras que en el ultimo ejemplo R^8 no es hidrógeno, el residuo de aminoácido tiene un centro quiral y la configuración en el átomo de carbono asimétrico puede ser la de un L-aminoácido. Los ejemplos incluyen residuos de alanina (Ala), valina (Val), isoleucina (Ile), ácido α -aminobutírico (ABA también denominado ácido 2-aminobutírico o etilglicina), fenilalanina (Phe) y fenilglicina (Phg), en particular L-Ala, L-Val, L-Ile, L-ABA, L-Phe y L-Phg. Un ejemplo de un residuo de aminoácido en donde R^8 y R^8 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_7 , es el ácido 1,1-ciclopropilamino. De modo similar, el grupo



forma un residuo de prolina, preferentemente un residuo de L-prolina.

Los subgrupos de los compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o subgrupos de compuestos de fórmula I, como se defina en la presente, en donde R^4 es un grupo de fórmula



Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o subgrupos de compuestos de fórmula I, como se defina en la presente, en donde:

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

(b) R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, con 2, o con 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de 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;

5 (c) R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o con 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de 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;

(d) R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o con 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o R^7 es naftilo;

(e) R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con halo o con 1 o 2 radicales alquilo C_1-C_6 , o R^7 es naftilo;

(f) R^7 es fenilo, halofenilo, dialquilfenilo C_1-C_4 , o naftilo;

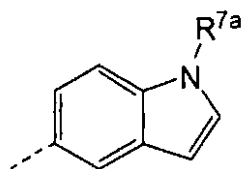
(g) R^7 es fenilo;

15 (h) R^7 es naftilo;

(i) R^7 es 5-indolilo.

En una forma de realización R^7 es indolilo, opcionalmente sustituido en su átomo de nitrógeno con un grupo alquilo C_1-C_6 -carbonilo y opcionalmente en sus átomos de carbono además con 1, 2, o con 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, y amino;

En otra forma de realización, el grupo R^7 que es indolilo en los compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos del mismo, es 5-indolilo o el grupo R^7 que es $N-C_1-C_6$ alquilo C_1-C_6 carbonilindolilo es $N-t$.butiloxycarbonil-5-indolilo, en particular $N-t$.butiloxycarbonil-5-indolilo. El grupo indolilo cuando está unido en su posición 5 puede representarse de la siguiente manera:

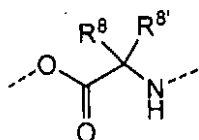


, en donde R^{7a} es hidrógeno o C_1-C_6 alquiloxi-carbonilo, o en particular R^{7a} es hidrógeno, C_1-C_4 alquiloxicarbonilo, o más en particular R^{7a} es hidrógeno o t.butiloxicarbonilo. En otra forma de realización, el grupo indolilo en los compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los mismos es 5-indolilo (es decir, en donde R^{7a} es hidrógeno).

Los subgrupos de los compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o subgrupos de compuestos de fórmula I, como se defina en la presente, en donde

(a) R^8 es metilo y $R^{8'}$ es metilo; o

(b) R^8 es hidrógeno y $R^{8'}$ es fenilo, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_4 , tal como metilo, etilo, isopropilo o isobutilo. Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o subgrupos de compuestos de fórmula I, como se defina en la presente, en donde la porción



es glicilo, dimetilglicilo, α -aminobutirilo, fenilglicina, isoleucilo, alanilo, fenilalanil o valilo (respectivamente Gly, Dmg, ABA, Phg, Ile, Ala, Phe o Val; en particular L-ABA, L-Phg, L-Ile, L-Ala, L-Phe o L-Val).

Los subgrupos de los compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o de subgrupos de compuestos de fórmula I, como se defina en la presente, en donde R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo, o fenilo; y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo, o fenilo.

Los subgrupos de los compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o subgrupos de compuestos de fórmula I, como se defina en la presente, en donde



en donde R^8 es hidrógeno y $R^{8'}$ es hidrógeno, fenilo, alquilo C_1-C_6 ,

5 bencilo; o

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

R^8 es hidrógeno y $R^{8'}$ es alquilo C_1-C_2 ;

R^8 es hidrógeno y $R^{8'}$ es metilo.

10 En una forma de realización R^8 y $R^{8'}$ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_7 ; o en particular forman cicloalquilo C_3-C_4 ; o en particular forman ciclopropilo.

15 Los subgrupos de los compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o de subgrupos de compuestos de fórmula I, como se defina en la presente, en donde

(a) R^9 es alquilo C_1-C_6 , bencilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- y dialquilamino C_1-C_6 ;

20 (b) R^9 es alquilo C_1-C_6 o bencilo;

(c) R^9 es alquilo C_1-C_6 ;

(d) R^9 es alquilo C_1-C_4 ;

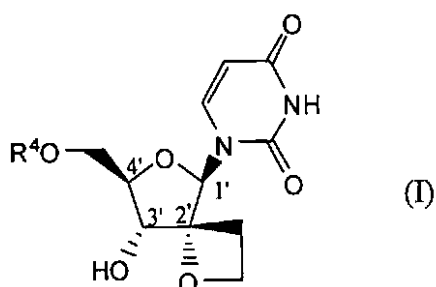
(e) R^9 es metilo, etilo, o t-butilo;

(f) R^9 es cicloalquilo C_3-C_7 .

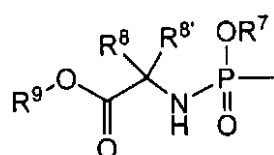
25

Son interesantes los compuestos 12a, 12b, 12c, 12d, 12e, 12f, 12g, 12h, 12i, 12j, 12k, 12l, 12m mencionados en la sección "Ejemplos" como así también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. De particular interés son los compuestos 12a, 12c, 12d y 12k, ya sea en forma libre (es decir, no en forma de sal) de estos compuestos o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I tienen varios centros de quiralidad, en particular en los átomos de carbono 1', 3', y 4'. Si bien la estereoquímica de estos átomos de carbono es fija, los compuestos pueden exhibir al menos 75%, preferentemente al menos 90%, como por ejemplo más de 95%, o de 98%, de pureza enantiomérica en cada uno de los centros quirales.



La quiralidad también puede estar presente en los sustituyentes, tal como en donde R^4 es



, que puede tener quiralidad en el carbono que porta R^8 (en 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. También pueden existir los diastereoisómeros que resultan del centro quiral de fósforo y un átomo de carbono quiral.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal, un hidrato o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para

utilizarse en el tratamiento o la profilaxis (o la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis) de una infección por VHC. Los genotipos representativos de VHC en el contexto del tratamiento o la profilaxis según la invención incluyen el genotipo 1b (prevalente en Europa) o 1a (prevalente en América del Norte). La invención también proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de una infección por VHC, en particular del genotipo 1a o 1b.

Los compuestos de fórmula I se representan como un estereoisómero definido, excepto por el estereoisomerismo del átomo de fósforo del grupo fosforamidato. La configuración absoluta de dichos compuestos puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X o RMN y/o implicación de materiales de partida de estereoquímica conocida. Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenderán preferentemente formas puras del estereoisómero indicado del compuesto particular de fórmula I.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios mencionados en la presente se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, el término "estereoisoméricamente puro" se relaciona con compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, un mínimo de 90% de un isómero y un máximo de 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, los compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, aún 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%, o de 98% hasta 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben interpretarse de modo similar, pero en relación al exceso enantiomérico, y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

5

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse uno de otro mediante cristalización selectiva de sus sales diastereoisoméricas con ácidos o bases óptimamente activos. Ejemplos de los mismos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido camforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando capas estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

20

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse separadamente mediante métodos convencionales. Los métodos adecuados de separación física que pueden emplearse de manera conveniente son, cristalización y cromatografía selectiva, por ej. cromatografía en columna.

25

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables comprenden formas de sales de adición de base y de ácido no tóxicas y terapéuticamente activas de los compuestos de fórmula I. Especialmente interesantes son las formas libres, es

decir, no las formas de sal, de los compuestos de fórmula I, o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula I especificados en la presente.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden
5 obtenerse de manera conveniente tratando la forma base con un dicho ácido
adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos
tales como los hidrácidos, por ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico,
fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como por ejemplo, acético,
propiónico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico),
10 malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es
decir ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico,
bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico,
pamoico y ácidos similares. Por el contrario, dichas formas de sal pueden
convertirse mediante tratamiento con una base adecuada en una forma de base
15 libre.

Los compuestos de fórmula I que contienen un protón ácido también
pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal no tóxicas
mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas
20 de sal de base adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las
sales de metal alcalino y de metal alcalino térreo, por ej. las sales de litio, sodio,
potasio, magnesio, calcio y similares, sales con 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.

25

El término "solvatos" abarca cualquier solvato farmacéuticamente aceptable
que puedan formar los compuestos de fórmula I como así también las sales de la
misma. 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 ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$) son iminoalcoholes ($-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$), que pueden estabilizarse en anillos con carácter aromático. La base uridina es un ejemplo de dicha forma. Tales formas, si bien no se indican explícitamente en sus fórmulas estructurales representadas en la presente, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Según se utiliza en la presente "alquilo C_1-C_4 " como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como por ejemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo. "Alquilo C_1-C_6 " comprende los radicales alquilo C_1-C_4 y los homólogos más altos de los mismos que tienen 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. Especialmente interviniente de los alquilo C_1-C_6 es alquilo C_1-C_4 . "Alquilo C_1-C_{10} " comprende los radicales alquilo C_1-C_6 y los homólogos más altos de los mismos que tienen 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo, octilo, 2-octilo, 3-octilo, nonilo, 2-nonilo, 3-nonilo, 2-butilpentilo, decilo, 2-decilo, y similares. Especialmente interviniente de los alquilo C_1-C_{10} es alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_2 define metilo y etilo.

'Alcoxi C_1-C_6 ' significa un radical $-\text{O}-$ alquilo C_1-C_6 en donde alquilo C_1-C_6 es como se ha definido más arriba. Los ejemplos de alcoxi C_1-C_6 son metoxi, etoxi, n-propoxi, o isopropoxi.

"Cicloalquilo C_3-C_6 " incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Especialmente interesante es ciclopropilo.

El término "alquenilo C₃-C₆" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un enlace doble, y que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 1-propenilo, 2-propenil (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. Especialmente interesante de alquenilo C₃-C₆ es alquenilo C₃-C₄. Especialmente interesante de alquenilo C₃-C₆ o alquenilo C₃-C₄ son aquellos radicales que tienen un enlace doble.

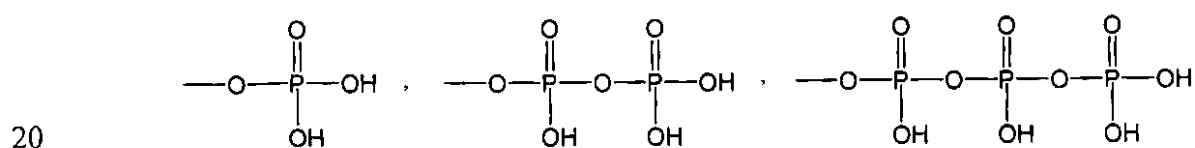
10

El término 'halo' es genérico para fluoro, cloro, bromo y iodo.

En una forma de realización, el término "fenil-alquilo C₁-C₆" es bencilo.

Según se utiliza en la presente, el término '(=O)' u 'oxo' forma una porción carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono. Debe notarse que un átomo puede solo sustituirse con un grupo oxo cuando la Valencia de dicho átomo así lo permite.

El término "éster monofosfato, difosfato o trifosfato " se refiere a los grupos:



Cuando no se especifica la posición de un radical en una porción molecular (por ejemplo un sustituyente en fenilo) o se representa mediante enlaces suspendidos, dicho radical puede ubicarse en cualquier átomo de dicha porción, siempre que la estructura resultante sea químicamente estable. Cuando está presente una variable más de una vez en la molécula, cada definición es independiente.

Cuando se utiliza en la presente, el término 'compuestos de fórmula I', o 'los presentes compuestos' o términos similares, se pretende incluir a los compuestos de fórmula I, incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5

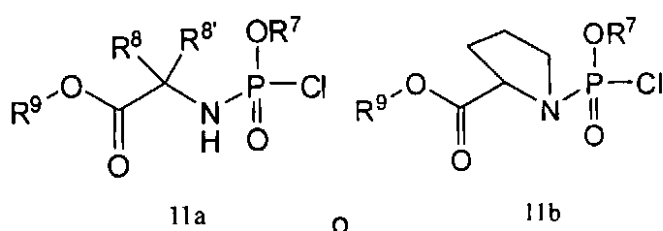
La presente invención también incluye compuestos de fórmula I o cualquier subgrupo de fórmula I marcados con isótopos, en donde uno o más de los átomos se reemplaza con un isótopo que difiere de el/ los que se encuentran normalmente naturalmente. Ejemplos de dichos isótopos incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H ; carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N ; oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; fósforo, tales como ^{31}P y ^{32}P , azufre, tales como ^{35}S ; flúor, tales como ^{18}F ; cloro, tales como ^{36}Cl ; bromo tales como ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br ; y iodo, tales como ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . Los compuestos de la invención marcados con isótopos pueden prepararse mediante procesos análogos a los descritos en la presente usando los reactivos o materiales de partida marcados con isótopos adecuados, o mediante técnicas conocidas. La elección del isótopo incluido en el compuesto marcado con isótopo depende de la aplicación específica de dicho compuesto. Por ejemplo, para ensayos de distribución de tejidos se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C . Para la aplicación con radioimágenes, será útil un isótopo que emita positrones tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N o ^{15}O . La incorporación de deuterio puede proporcionar una mayor estabilidad metabólica, lo cual produce, por ej. un aumento de la vida media in vivo del compuesto o reducción de la dosis requerida.

25

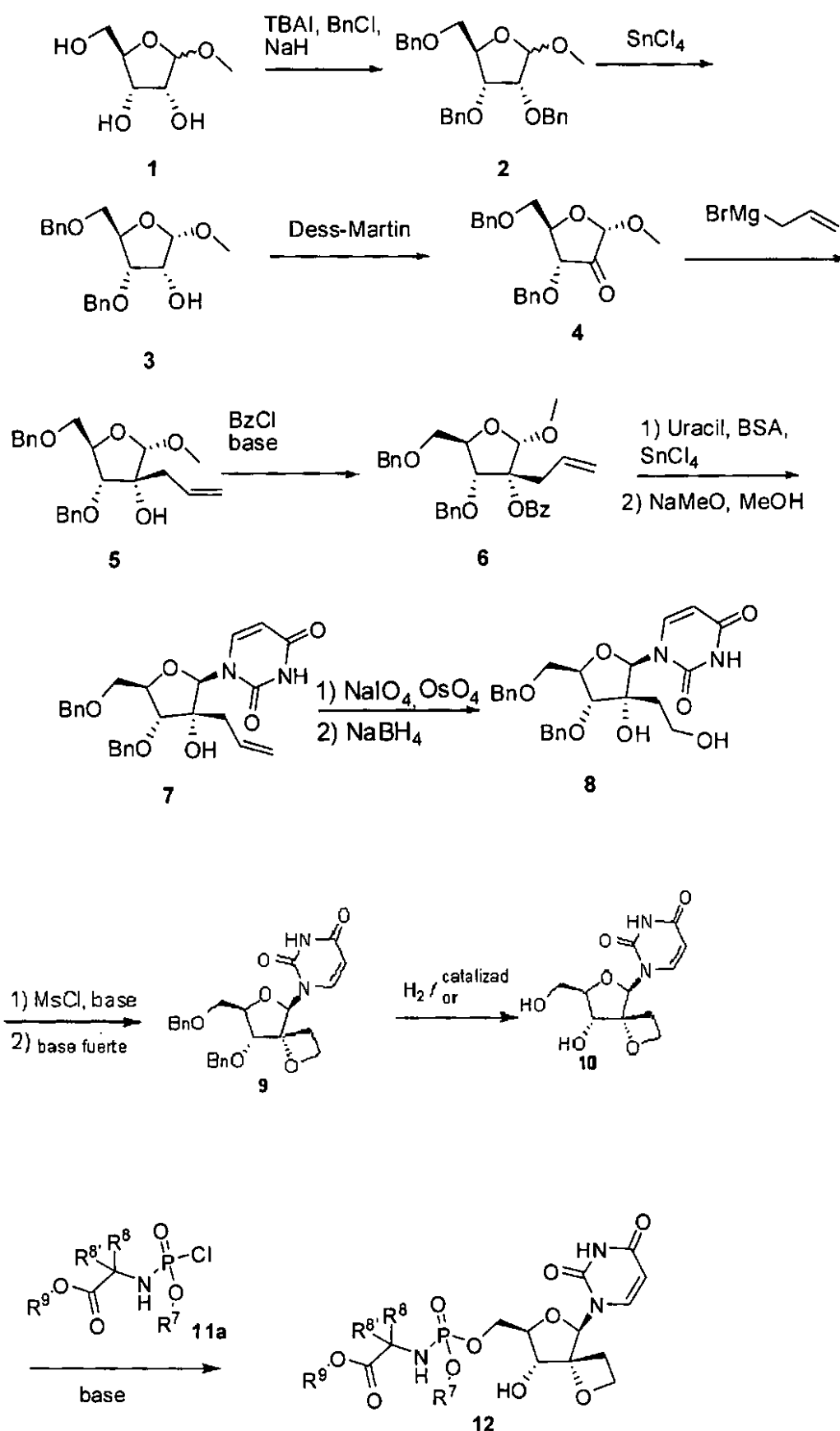
Procedimientos de síntesis

El material de partida 1-[(4R,5R,7R,8R)-8-hidroxi-7-(hidroximetil)-1,6-dioxaspiro[3.4]octan-5-il]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **10** puede prepararse de la siguiente manera. El producto intermedio **4** puede obtenerse como se describe en *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3009-3012 y se hace reaccionar con bromuro de alilmagnesio

para el producto intermedio **5**. El grupo hidroxilo del último benzoilado con cloruro de benzoilo en presencia de una base, por ejemplo una trialkilamina tal como trietilamina, o *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (DMAP), produciendo así el producto intermedio **6**. Este último producto intermedio se activa con ácido de Lewis; en particular con SnCl_4 , y se hace reaccionar con un uracilo sililado, que se obtiene, por ejemplo haciendo reaccionar uracilo con *N,O*-bis[Trimetilsilil]acetamida (BSA). Esta reacción proporciona el producto intermedio **7** en el cual el doble enlace del grupo alilo es oxidado con tetraóxido de osmio en presencia de periodato para dar un aldehído, que posteriormente es reducido al alcohol **8** correspondiente. La mesilación del último con cloruro de mesilo en presencia de una base, por ejemplo piridina, seguida de tratamiento con una base fuerte tal como hidruro de sodio produce la formación de oxetano. La eliminación de los grupos bencilo en **9**, por ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ej. hidróxido de paladio, proporciona el producto intermedio **10**. El último puede hacerse reaccionar con un éster de ácido fosforamidoclorídico **11a** o **11b** en presencia de una base, por ej. *N*-metilimidazol (NMI).

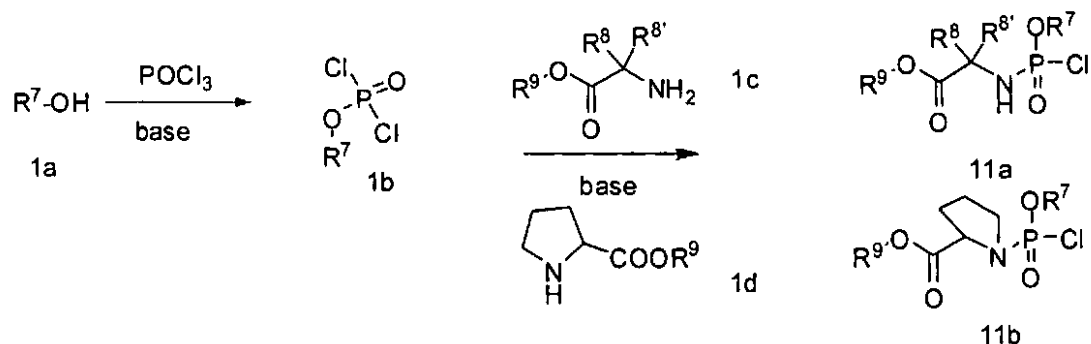


Las reacciones descritas anteriormente se ilustran en el siguiente esquema.



5

10 aminoácido 1c o 1d.



En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se especifica en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición puede contener de 1% a 50%, o de 10% a 40% de un compuesto de fórmula I y el resto de la composición es dicho portador. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar de modo profiláctico contra una infección por VHC, para inhibir el VHC, para estabilizar o reducir la infección por VHC, en sujetos infestados o sujetos que corren riesgo de infectarse. En aún otro aspecto, esta invención se relaciona con un proceso para preparar una composición farmacéutica como se especifica en la presente, que comprende mezclar bien un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, como se especifica en la presente.

Los compuestos de fórmula I o de cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en distintas formas farmacéuticas para la administración. Como composiciones adecuadas pueden mencionarse todas las composiciones que se emplean habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina en una mezcla una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo de metal, como ingrediente activo con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tener distintas formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas

composiciones farmacéuticas son convenientes en formas unitarias de dosificación adecuadas, particularmente, para la administración oral, rectal percutánea, o para inyección parenteral. Por ejemplo, para la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los

5 medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, 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 comprimidos.

10 Dada la facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación más convenientes, en cuyo caso se usan obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua esterilizada, al menos en su mayor parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes para mejorar la

15 solubilidad. Las soluciones inyectables, por ejemplo, se pueden preparar utilizando un portador que comprenda una solución salina y una solución de glucosa. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar utilizando portadores líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones de forma sólida para convertirse, inmediatamente antes

20 del uso, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones que son adecuadas para la administración percutánea, el portador puede comprender opcionalmente un agente que mejore la penetración y/o agentes humidificantes adecuados, combinados opcionalmente con proporciones menores de aditivos adecuados de cualquier naturaleza y que no provoquen un efecto nocivo

25 significativo a la piel. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inhalación o insuflación oral en forma de solución, suspensión o polvo seco utilizando cualquier sistema de aplicación conocido en la técnica.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en formas unitarias de dosificación debido a su facilidad para la administración y a la uniformidad de dosificación. "Forma unitaria de dosificación", como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en combinación con el portador farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas unitarias de dosificación son los comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes con polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, y similares, y compuestos segregados de los mismos.

Los compuestos de fórmula I muestran actividad contra el VHC y pueden utilizarse en el tratamiento y la profilaxis de una infección de VHC o enfermedades asociadas con VHC. Estas últimas pueden incluir fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que pueden provocar cirrosis, enfermedad hepática avanzada y HCC. Además se cree que algunos compuestos de esta invención son activos contra cepas mutadas del VHC. También cualquier de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinética favorable y tienen buenas propiedades en términos de biodisponibilidad, incluyendo una vida media aceptable, una AUC (área debajo de la curva, por sus siglas en inglés) y valores de los picos aceptables mientras que a su vez carecen de fenómenos desfavorables tales como inicio rápido insuficiente y retención de los tejidos.

La actividad antiviral *in vitro* contra VHC de los compuestos de fórmula I puede evaluarse en un sistema celular de replicas de VHC basado en Lohmann et al. (1999) Science 285:110–113, con otras modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614–4624 (incorporado a la presente como referencia), que se ejemplifica además en la sección Ejemplos. Este modelo, si

bien no es un modelo completo de infección para VHC, es ampliamente aceptado como el modelo más robusto y eficiente de replicación autónoma del ARN del VHC actualmente disponible. Como se podrá apreciar, es importante distinguir entre los compuestos que interfieren específicamente con las funciones del VHC de los que ejercen efectos citotóxicos y citostáticos en el modelo de replicón del VHC y como consecuencia provoca una disminución en el ARN del VHC o en la concentración de enzima indicadora unida. En el campo se conocen los ensayos para la evaluación de la citotoxicidad celular en base por ejemplo a la actividad de las enzimas mitocondriales usando tintes fluorogénicos tales como resazurin.

Además, existen antagonistas celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen indicador unido, tales como la luciferasa de las luciérnagas o *firefly luciferase*. Los tipos adecuados de células pueden equiparse con una transfección estable con un gen indicador de luciferasa cuya expresión depende de un gen promotor constitutivamente activo, y dichas células pueden utilizarse como un antagonista para eliminar los inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades anti-VHC, los compuestos de fórmula I, incluyendo cualquier estereoisómero posible, sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, son útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados con VHC, y en la profilaxis de infecciones por VHC. Los compuestos de la presente invención pueden entonces utilizarse como medicamentos, en particular como un medicamento anti-VHC o inhibidor de VHC. La presente invención también se relaciona con el uso de los presentes compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por VHC. En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar un animal de sangre caliente en particular un ser humano, infectado con VHC, o que se encuentra en riesgo de infectarse con VHC, método que comprende la administración de una cantidad anti-VHC eficaz de un compuesto de fórmula I, como se especifica en la presente. Dicho

uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con VHC o a sujetos susceptibles de infectarse con VHC de una cantidad eficaz para combatir los trastornos asociados con la infección por VHC.

5

En general se considera que una cantidad antiviral diaria eficaz sería de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 175 mg/kg, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 mg/kg, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal. Las dosis diarias promedio pueden obtenerse multiplicando estas cantidades diarias por aproximadamente 70. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida. Puede ser conveniente administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis en intervalos adecuados durante el día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas unitarias de dosificación, por ejemplo, que contengan de aproximadamente 1 a aproximadamente 5000 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Según se utiliza en la presente el término "aproximadamente" tiene el significado que el experto en la técnica conoce. En ciertas formas de realización el término "aproximadamente" puede obviarse y se hace referencia a la cantidad exacta. En otras formas de realización el término "aproximadamente" significa que el número que sigue al término "aproximadamente" está en el rango de $\pm 15\%$, o de $\pm 10\%$, o de $\pm 5\%$, o de $\pm 1\%$, de dicho valor numérico.

Ejemplos

Los siguientes esquemas tienen la intención de ilustrar y de ningún modo limitan el alcance de la invención.

- 5 El análisis LC–MS se realiza utilizando uno de los siguientes métodos. Los datos de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker de 400MHz.

Condición A de HPLC

Sistema: Waters Alliance 2695

Columna: Waters XTerra 2,5µm 4,6 x 50mm; Temp. de columna.: 55°C;

- 10 Flujo: 2mL/min

Fase móvil A: 10 mM acetato de amonio + HCOOH 0,1% en H₂O

Fase móvil B: CH₃CN

Tiempo %A %B

0,00 85 15

- 15 3,00 5 95

4,20 5 95

4,30 85 15

5,40 85 15

- 20 Condición B de HPLC

Sistema: Waters Alliance 2695

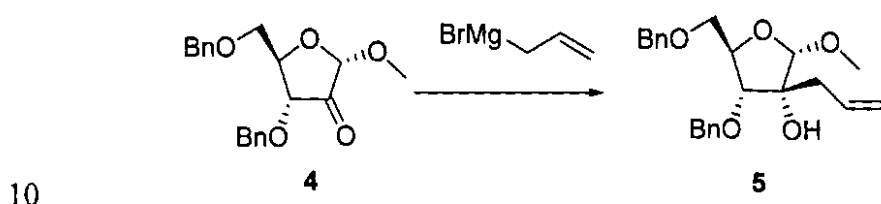
Columna: Hypercarb 3µ 4,6 x 50mm; Temp. de columna.: 50°C; Flujo: 2mL/min

Fase móvil A: 10 mM acetato de amonio en H₂O/CH₃CN 1/9

- 25 Fase móvil B: 10 mM acetato de amonio en H₂O/CH₃CN 9/1

	Tiempo	%A	%B
	0,00	0	100
	3,00	100	0
	4,20	100	0
5	4,30	0	100
	5,40	0	100

Ejemplo 1: (2S,3R,4R,5R)-3-allylo-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-metoxitetrahidrofuran-3-ol (**5**)



Bajo una atmósfera de argón, se agregó a una solución de **4** (obtenida como en *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3009–3012) en tetrahidrofurano seco (THF; 400 mL) a -78°C , bromuro de alilmagnesio (400 mL, 400 mmol; 1,0 M en dietiléter). Luego de agitar la mezcla de reacción a -78°C durante 4 horas, se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con salmuera. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (600 g sílice), con elución por gradiente con 15% a 20% de acetato de etilo en hexano para dar el producto de reacción **5** como un aceite incoloro (32.9 g, 70%).

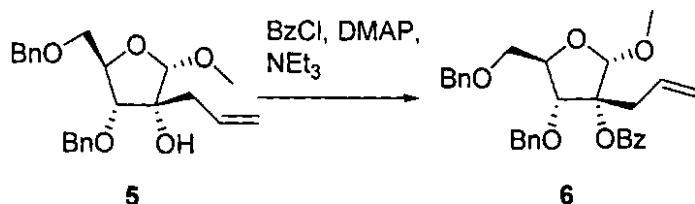
15

20

Condición A de HPLC, Tr: 2,97 min, $m/z = 402$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,38–7,20 (m, 10H), 5,84–5,97 (m, 1H), 5,12 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 5,01 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz), 4,74 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 4,56 (s, 1H), 4,53–4,40 (m, 3H), 4,05–4,11 (m, 1H), 3,32–3,53 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 2,37 (dd, 1H, $J = 14,3, 6,7$ Hz), 2,25 (dd, 1H, $J = 14,3, 7,6$ Hz).

25

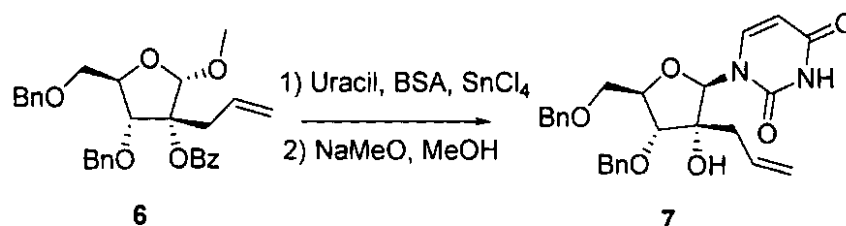
Ejemplo 2: Benzoato de (2S,3R,4R,5R)-3-alil-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-metoxitetrahidrofuran-3-ilo (6)



A una solución de **5** (26,6 g, 69,2 mmol) en diclorometano seco (500 mL) a temperatura ambiente, se agregaron *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (DMAP; 2,113 g, 17,30 mmol), trietilamina (217 mL, 1557 mmol) y cloruro de benzoilo (18,05 mL, 156 mmol). Luego de 1 hora, se agregó más cloruro de benzoilo (6 mL) y DMAP (2.1 g). La mezcla se agitó durante 5 días.

Luego se agitó la mezcla de reacción con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado seguido de salmuera. Luego del secado con MgSO₄, la filtración y la evaporación de los volátiles, el residuo se purificó con cromatografía en columna (400 g sílice) eluyendo con heptano a 15% de acetato de etilo en heptano para dar el producto de la reacción como un aceite (como una mezcla con el compuesto **5**). La mezcla se purificó nuevamente con CH₂Cl₂ como eluyente (400 g de sílice). Se recogieron las fracciones puras y se obtuvo el producto intermedio **6** como un aceite incoloro (13,05 g, 39 %). Condición A de HPLC, Tr: 3,41 min, *m/z* = 457 (M-OMe)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,1 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,68–7,28 (m, 13H), 5,84–5,77 (m, 1H), 5,12 (d, 1H, J = 16 Hz), 4,95 (d, 1H, J = 16 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,56 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 4,40 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 4,2 (m, 1H), 3,85 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 3,7 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H, J = 10,8, 6,2 Hz), 3,25 (dd, 1H, J = 15,5, 7,3 Hz), 2,45 (dd, 1H, J = 15,5, 7,3 Hz).

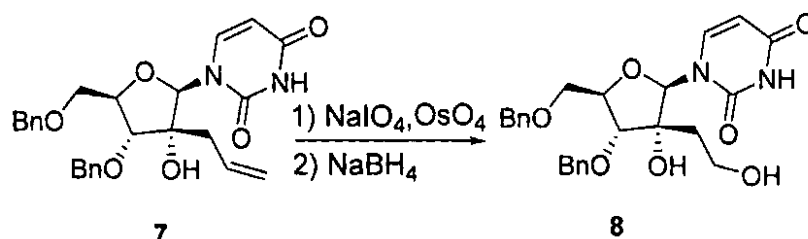
Ejemplo 3: 1-[(2R,3R,4R,5R)-3-allylo-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7)



Se agregó *bis*(trimetilsilil)acetamida (BSA; 29.2 mL, 118 mmol) a una
 5 mezcla de 6 (14,0 g, 23,1 mmol) y uracilo (5,99 g, 53,4 mmol) en acetonitrilo
 anhidro (300 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora y la
 solución transparente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó gota a
 gota cloruro de estaño (11,55 mL, 99 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla
 se agitó durante 1 hora. La mezcla se agitó luego a reflujo durante 1,5 hora y
 10 nuevamente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo
 (250 mL), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (250 mL) y la mezcla se agitó
 durante 15 minutos. Luego de la filtración con Celite, la capa orgánica se separó y
 se lavó con NaHCO₃ acuoso (250 mL). La capa acuosa combinada se extrajo con
 acetato de etilo (250 mL) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), filtró y
 15 evaporó a sequedad bajo presión reducida. El aceite amarillo resultante se
 disolvió en metanol y se agregó metanolato de sodio al 25% (25 mL). La
 agitación continuó durante toda la noche. Se agregó más metanolato de sodio al
 25% (15 mL) y la agitación continuó durante toda la noche. Se agregó ácido
 acético (30 mL) y el solvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía
 20 en columna con heptano/ acetato de etilo 50:50 a acetato de etilo 100%. Se
 obtuvo el producto intermedio 7 (9,38 g, 76%) como un aceite incoloro. Condición
 A de HPLC, Tr: 2,49 min, *m/z* = 465 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm
 8,39 (1H, NH), 7,75 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 7,22–7,43 (m, 10H), 6,05 (s, 1H), 5,71–
 5,84 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 5,00–5,11 (m, 2H), 4,70 (d, 1H, J= 11,5 Hz),
 25 4,53 (d, 1H, J= 11,5 Hz), 4,47 (d, 1H, J= 11,1 Hz), 4,47 (d, 1H, J= 11,1 Hz), 4,11–

4,16 (m, 1H), 4,04 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 3,81–3,87 (m, 1H), 3,45–3,52 (m, 1H), 3,17 (bs, OH), 2,15–2,33 (m, 2H).

Ejemplo 4: 1-[(2R,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxietil)tetrahidrofuran-2-il]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**8**)

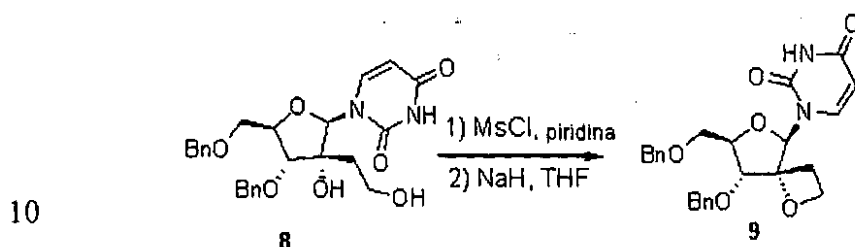


A una solución agitada de **7** (7,8 g, 16,79 mmol) en una mezcla de THF (10 mL) y H₂O (10 mL) se agregó periodato de sodio (11,17 g, 52,2 mmol) seguido de tetróxido de osmio(VIII) (2 mL, 2,5 p/v % en *ter*-Butanol, 0,168 mmol) y la
 10 agitación continuó durante 2 hora a temperatura ambiente. Se agregó agua (100 mL) y la extracción se realizó con acetato de etilo (2×50 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2×30 mL). La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo aceitoso se disolvió en
 15 una mezcla de THF (100 mL) y H₂O (20 mL) y se agregó borohidruro de sodio (1,361 g, 36,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se agregó agua (100 mL) y se realizó la extracción con acetato de etilo (2×50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, la capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo, y la
 20 capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se purificó por cromatografía en columna (0–10% (v/v) metanol en CH₂Cl₂ luego 10% isocrático) produciendo el producto de reacción **8** como una espuma blanca (4,8 g, 57 %). Condición A de HPLC, Tr: 2,12 min, *m/z* = 469 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,85
 25 (1H, NH), 7,85 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 7,22–7,43 (m, 10H), 6,05 (s, 1H), 5,35 (d, 1H,

J= 8,0 Hz), 4,75 (d, 1H, J= 11,5 Hz), 4,53 (d, 1H, J= 11,5 Hz), 4,45 (d, 1H, J= 11,3 Hz), 4,35 (d, 1H, J= 11,3 Hz), 4,27 (d, 1H, J= 6,6 Hz), 4,2 (s, 1H), 4,1, (d, 1H, J = 6,6 Hz), 3,95 (d, 1H, J= 10,8 Hz), 3,75–3,7 (m, 1H), 3,62 (d, 1H, J= 10,8 Hz), 3,17 (bs, OH), 1,8–1,7 (m, 2H).

5

Ejemplo 5: 1-[(4R,5R,7R,8R)-8-(benciloxi)-7-(benciloximetil)-1,6-dioxaspiro[3.4]octan-5-il]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (9)



Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.800 mL, 10,34 mmol) a **8** (4,32 g, 9,22 mmol) en piridina seca (100 mL). Después de 1 hora y 15 minutos, se agregó 0,1 equivalente de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego, se agregó una pequeña cantidad de metanol y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y lavó con NaHCO₃ saturado (2×50 mL). La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y concentró *in vacuo*. El residuo obtenido se disolvió en THF seco y se agregó inmediatamente NaH 95% (932 mg, 36,9 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL) seguida de la adición de CH₂Cl₂ (250 mL). La capa orgánica separada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 100 mL) y la capa acuosa combinada se extrajo con CH₂Cl₂ (250 mL). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna fluyendo primero con heptano, luego con acetato de etilo para dar **9** (3,27 g, 79 %) como una espuma. Condición A de HPLC, Tr: 2,33 min, *m/z* = 451 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm 2,20 – 2,38 (m, 1 H) 2,38 – 2,52 (m, 1

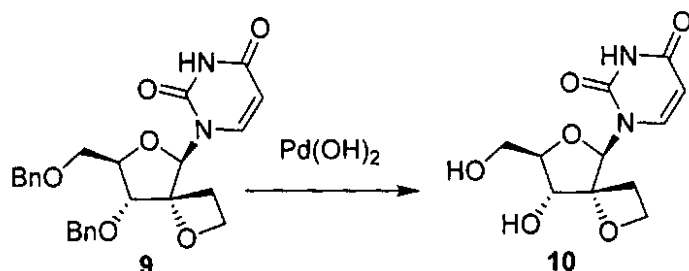
15

20

25

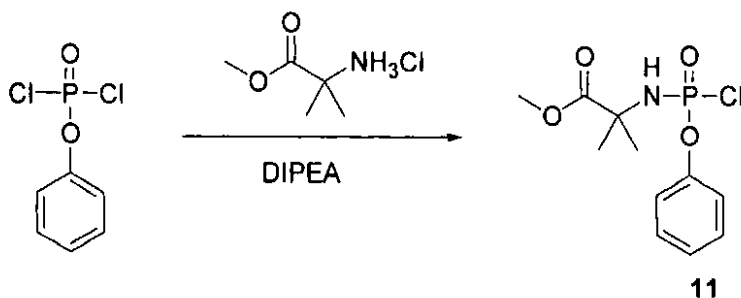
H) 3,62 – 3,73 (m, 1 H) 3,89 – 4,13 (m, 3 H) 4,38 – 4,56 (m, 3 H) 4,56 – 4,68 (m, 1 H) 4,70 – 4,88 (m, 2 H) 5,25 (d, $J=8,00$ Hz, 1 H) 6,25 (s, 1 H) 7,18 – 7,47 (m, 10 H) 7,87 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 8,90 (br. s., 1 H)

5 Ejemplo 6: 1-[(4R,5R,7R,8R)-8-hidroxi-7-(hidroximetil)-1,6-dioxaspiro[3.4]octan-5-il]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**10**)



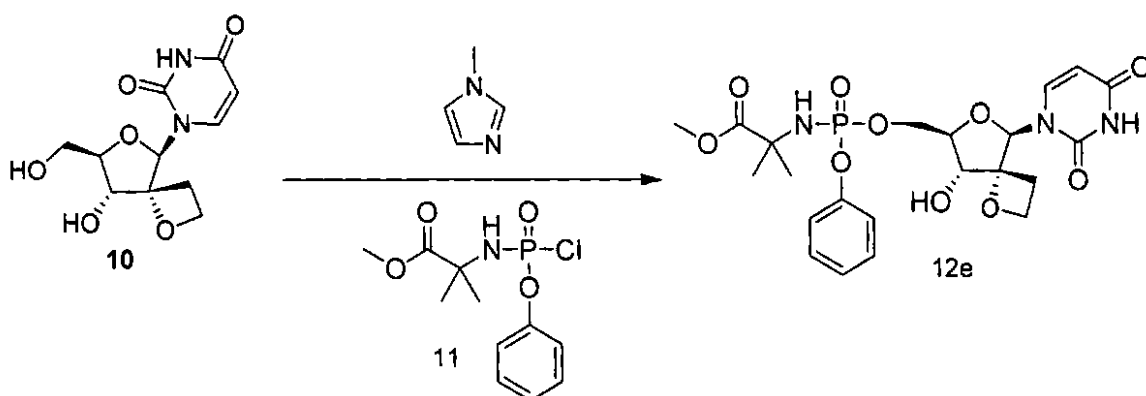
Se agitó una mezcla de **9** (50 mg, 0,111 mmol) en metanol (1 mL) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (8 mg) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después
 10 de 4 horas, se agregó más $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (30 mg) y metanol (1 mL). La mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de H_2 durante la noche. Se eliminó el catalizador por filtración sobre decalite, y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo resultante se purificó por cromatografía con gel de sílice eluido con metanol 10% en acetato de etilo para dar el producto intermedio **10** como un polvo blanco (16,8
 15 mg; 56 %). HPLC Condition B, Tr: 1,98 min, $m/z = 271$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm 7,65 (d, 1H, $J= 8,0$ Hz), 6,11 (s, 1H), 5,82 (d, 1H, $J= 8,0$ Hz), 4,46–4,61 (m, 2H), 4,06–4,13 (m, 1H), 3,87–3,95 (m, 1H), 3,69–3,77 (m, 2H), 2,62–2,73 (m, 1H), 2,48–2,58 (m, 1H).

20 Ejemplo 7: metil 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)-2-metilpropionato (**11**)



Una solución de fenilfosforodichloridato (1,0 eq., 13,0 mmol, 1,9 mL) y clorhidrato de metil α -aminoisobutirato (1,0 eq., 13,0 mmol, 2,0 g) en CH_2Cl_2 (80 mL) se enfrió a -80°C . Se agregó gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina seca (DIPEA; 2,0 eq., 26,0 mmol, 4,3 mL). Después de 2 horas, la reacción se calentó a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se agregó dietiléter seco y el precipitado se filtró y lavó dos veces con dietiléter seco bajo una atmósfera de argón. El filtrado se evaporó a sequedad para dar **11** que se almacenó como una solución 0,90 M en tetrahidrofurano seco (THF) a -18°C .

Ejemplo 8: 2-[[[(4R,5R,7R,8R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-8-hidroxi-1,6-dioxaspiro[3.4]octan-7-il]metoxi](fenoxi)fosforilamino]-2-metilpropanoato de metilo (**12e**)



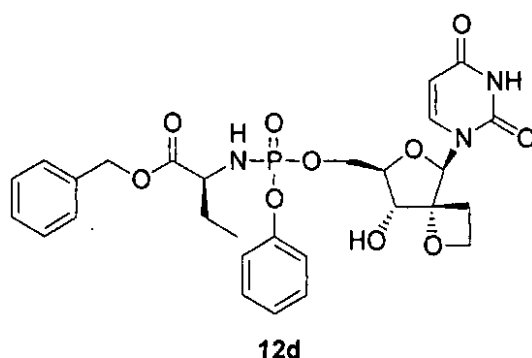
15

A una solución de **10** (1,0 eq., 0,28 mmol, 75 mg) en THF seco (3 mL) se agregó 1-metilimidazol (NMI; 12,0 eq., 3,33 mmol, 0,27 mL) a temperatura ambiente. Se agregó gota a gota una solución del producto intermedio **11** (1,4 eq., 0,39 mmol, 0,43 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó tres veces con 0,5 M HCl. La capa orgánica se secó con MgSO_4 y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol 0–10% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto **12e** (24 mg, rendimiento = 15%, pureza = 95%) como una mezcla de diastereómeros. Condición A de HPLC; Tr: 1,49 min, $m/z = 526$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN

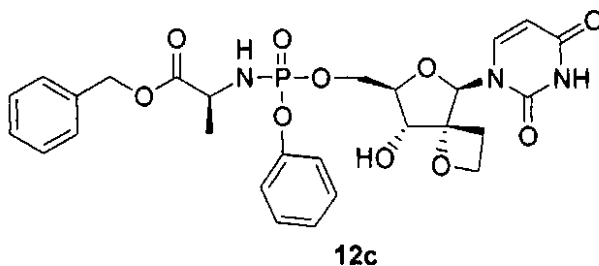
(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 2,42 – 2,43 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,70 – 3,79 (m, 1 H), 3,80 – 3,88 (m, 0,4 H), 3,88 – 3,96 (m, 0,6 H), 4,09 – 4,20 (m, 1 H), 4,26 – 4,48 (m, 3 H), 5,50 – 5,56 (m, 1 H), 5,61 – 5,69 (m, 1 H), 5,88 – 5,97 (m, 1 H), 5,97 – 6,04 (m, 1 H), 7,12 – 7,24 (m, 3 H), 7,31 – 7,41 (m, 2 H), 7,44 (d, $J=8,22$ Hz, 0,4 H), 7,52 (d, $J=8,02$ Hz, 0,6 H), 11,49 (br. s., 1 H).

Ejemplo 9

Utilizando un procedimiento similar al descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos. En cada caso el análisis se realizó en mezclas de diastereómeros.

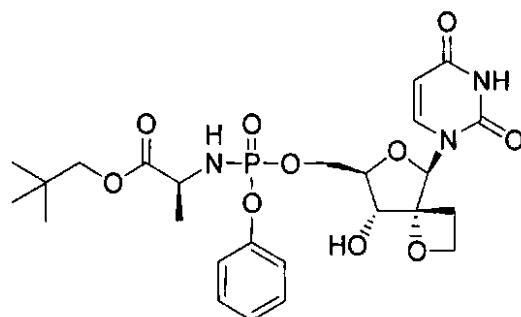


Condición A de HPLC Tr: 2,00 min, $m/z = 602$ (M+H) $^{+}$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,71 – 0,83 (m, 3 H), 1,45 – 1,73 (m, 2 H), 2,33 – 2,48 (m, 2 H), 3,59 – 3,80 (m, 2 H), 3,79 – 3,96 (m, 1 H), 4,04 – 4,19 (m, 1 H), 4,24 – 4,47 (m, 3 H), 4,98 – 5,14 (m, 2 H), 5,47 – 5,57 (m, 1 H), 5,58 – 5,73 (m, 1 H), 5,96 – 6,03 (m, 1 H), 5,96 – 6,03 (m, 1 H), 7,09 – 7,22 (m, 3 H), 7,27 – 7,39 (m, 7 H), 7,44 (d, $J=8,02$ Hz, 0,5 H), 7,48 (d, $J=8,22$ Hz, 0,5 H), 11,50 (br. s., 1 H).



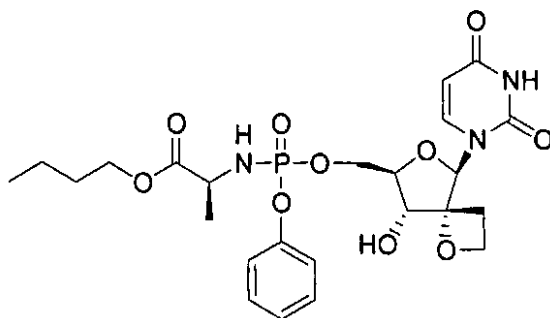
Condición A de HPLC; Tr: 1.92 min, $m/z = 588$ (M+H) $^{+}$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 – 1,29 (m, 3 H), 2,38 – 2,46 (m, 2 H), 3,53 – 3,97 (m, 3 H),

4,06 – 4,20 (m, 1 H), 4,26 – 4,46 (m, 3 H), 5,05 – 5,14 (m, 2 H), 5,49 – 5,59 (m, 1 H), 5,61 – 5,73 (m, 1 H), 5,88 – 6,05 (m, 1 H), 6,07 – 6,18 (m, 1 H), 7,09 – 7,23 (m, 3 H), 7,30 – 7,40 (m, 7 H), 7,43–7,51 (m, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H).



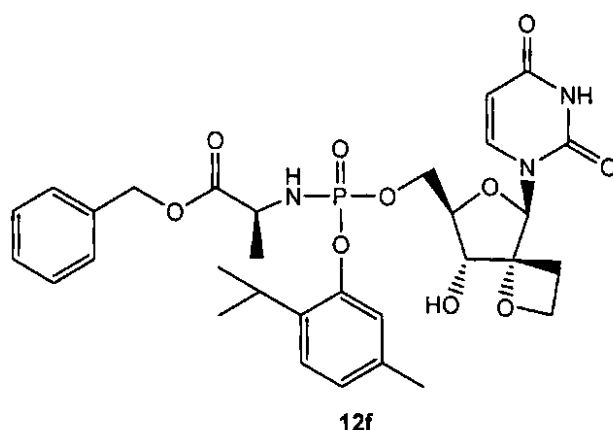
12b

5 Condición A de HPLC Tr: 2,00 min, $m/z = 568 (M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79 – 0,93 (m, 9 H), 1,20 – 1,32 (m, 3 H), 2,33 – 2,50 (m, 2 H), 3,63 – 3,70 (m, 1 H), 3,71 – 3,80 (m, 2 H), 3,80 – 3,93 (m, 2 H), 4,04 – 4,21 (m, 1 H), 4,23 – 4,46 (m, 3 H), 5,49 – 5,59 (m, 1 H), 5,58 – 5,72 (m, 1 H), 5,94 – 6,03 (m, 1 H), 6,02 – 6,14 (m, 1 H), 7,11 – 7,25 (m, 3 H), 7,32 – 7,39 (m, 2 H), 7,41 –
10 7,53 (m, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H).

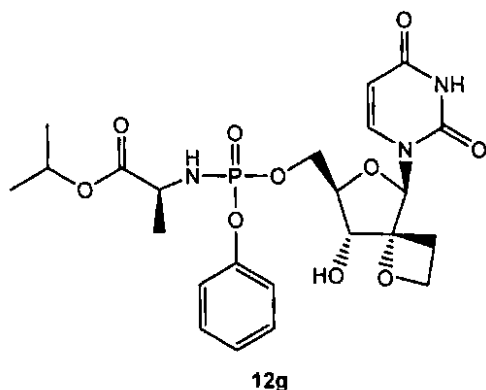


12a

Condición A de HPLC, Tr: 1,88 min, $m/z = 554 (M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 – 0,93 (m, 3 H), 1,14 – 1,25 (m, 3 H), 1,24 – 1,37 (m, 2 H), 1,41 – 1,62 (m, 2 H), 2,35 – 2,47 (m, 2 H), 3,63 – 3,92 (m, 3 H), 3,92 – 4,06 (m, 2 H), 4,05 – 4,21 (m, 1 H), 4,23 – 4,46 (m, 3 H), 5,48 – 5,59 (m, 1 H), 5,59 – 5,72 (m, 1 H), 5,89 – 6,15 (m, 2 H), 7,09 – 7,25 (m, 3 H), 7,31 – 7,41 (m, 2 H), 7,43 –
15 7,52 (m, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H)



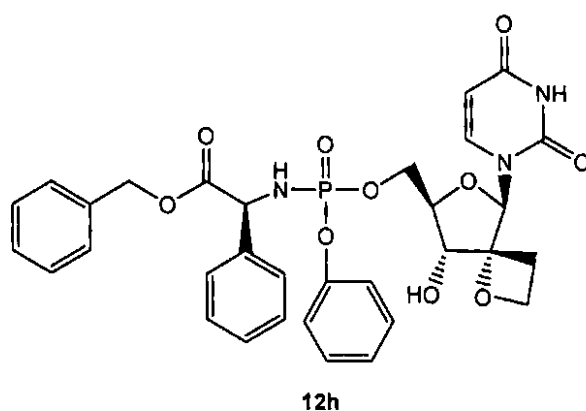
Condición A de HPLC, Tr: 3,46 min, $m/z = 644 (M+H)^+$ ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,37 – 11,61 (1 H, m) 7,40 – 7,46 (1 H, m) 7,27 – 7,39 (5 H, m)
 5 7,09 – 7,19 (2 H, m) 6,89 – 6,96 (1 H, m) 6,07 – 6,20 (1 H, m) 5,98 – 6,03 (1 H, m)
 5,58 – 5,72 (1 H, m) 5,45 – 5,52 (1 H, m) 5,02 – 5,15 (2 H, m) 4,23 – 4,45 (3 H, m)
 4,05 – 4,18 (1 H, m) 3,82 – 3,98 (2 H, m) 3,69 – 3,78 (1 H, m) 3,13 – 3,26 (1 H, m)
 2,37 – 2,47 (2 H, m) 2,15 – 2,23 (3 H, m) 1,24 – 1,32 (3 H, m) 1,06 – 1,15 (6 H, m)



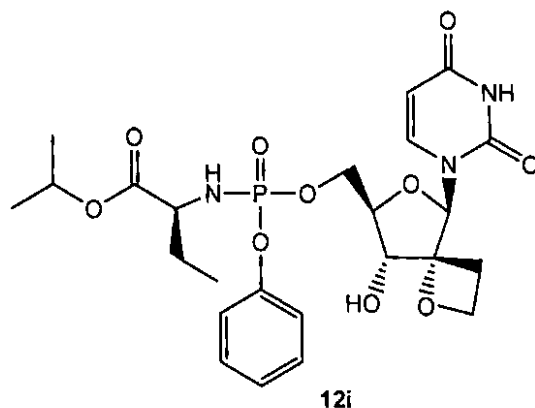
10

Condición A de HPLC, Tr: 2,08 & 2,21 min (se observaron diastereómeros individuales) , $m/z = 540 (M+H)^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,39 – 11,60 (1 H, m) 7,44 – 7,52 (1 H, m) 7,31 – 7,40 (2 H, m) 7,12 – 7,24 (3 H, m) 5,95
 15 – 6,07 (2 H, m) 5,59 – 5,71 (1 H, m) 5,51 – 5,58 (1 H, m) 4,78 – 4,91 (1 H, m) 4,26 – 4,44 (3 H, m) 4,06 – 4,20 (1 H, m) 3,84 – 3,95 (1 H, m) 3,68 – 3,83 (2 H, m) 2,37 – 2,58 (2 H, m) 1,16 – 1,25 (3 H, m) 1,11 – 1,16 (6 H, m)

54

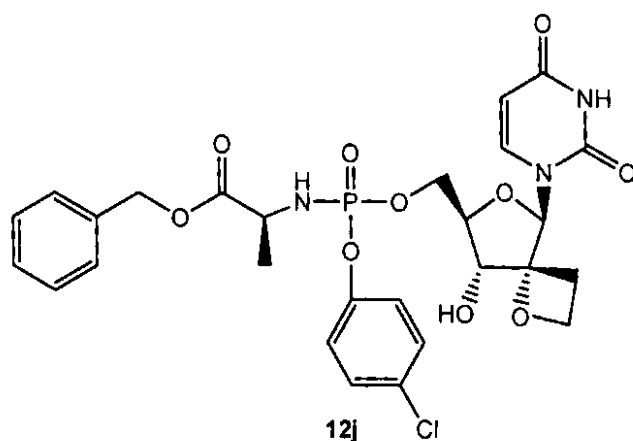


Condición A de HPLC, Tr: 3,03 min, $m/z = 650$ (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,34 – 11,62 (1 H, m) 7,05 – 7,46 (16 H, m) 6,71 – 6,84 (1 H, m) 5,95 – 6,03 (1 H, m) 5,56 – 5,71 (1 H, m) 5,46 – 5,53 (1 H, m) 4,95 – 5,16 (3 H, m) 4,23 – 4,45 (3 H, m) 4,05 – 4,21 (1 H, m) 3,77 – 3,88 (1 H, m) 3,68 – 3,77 (1 H, m) 2,35 – 2,45 (2 H, m)

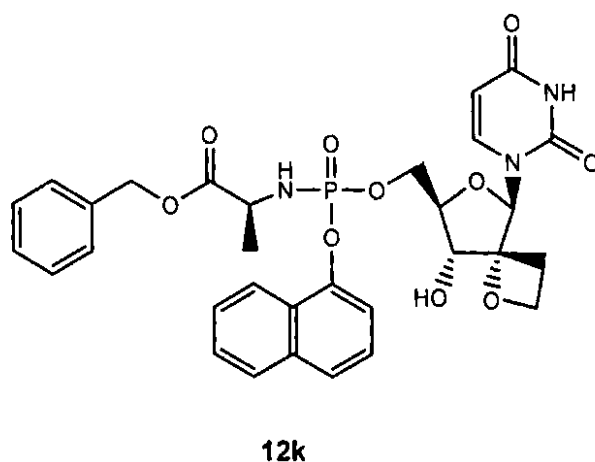


10

Condición A de HPLC, Tr: 2,38 & 2,48 min (se observaron diastereómeros individuales), $m/z = 554$ (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,38 – 11,61 (1 H, m) 7,43 – 7,53 (1 H, m) 7,31 – 7,41 (2 H, m) 7,11 – 7,25 (3 H, m) 5,90 – 6,06 (2 H, m) 5,59 – 5,71 (1 H, m) 5,50 – 5,59 (1 H, m) 4,79 – 4,93 (1 H, m) 4,27 – 4,46 (3 H, m) 4,03 – 4,21 (1 H, m) 3,82 – 3,95 (1 H, m) 3,68 – 3,81 (1 H, m) 3,52 – 3,66 (1 H, m) 2,38 – 2,51 (2 H, m) 1,44 – 1,72 (2 H, m) 1,09 – 1,21 (6 H, m) 0,72 – 0,89 (3 H, m)



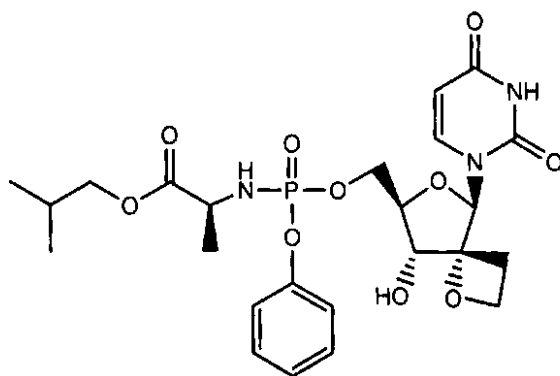
Condición A de HPLC, Tr: 2,84 & 2,94 min (se observaron diastereómeros individuales), $m/z = 622 (M+H)^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,38 (d, $J=8,59$ Hz, 3 H), 2,38 – 2,57 (m, 1 H), 2,66 – 2,84 (m, 1 H), 3,25 (br, s., 1 H), 3,78 (br, s., 1 H), 3,81 – 3,94 (m, 1 H), 3,95 – 4,15 (m, 2 H), 4,23 – 4,42 (m, 1 H), 4,42 – 4,58 (m, 2 H), 4,60 – 4,72 (m, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 5,68 (d, $J=8,00$ Hz, 1 H), 6,07 (s, 0 H), 7,01 – 7,19 (m, 2 H), 7,20 – 7,43 (m, 7 H), 8,76 (br. s., 1 H)



10

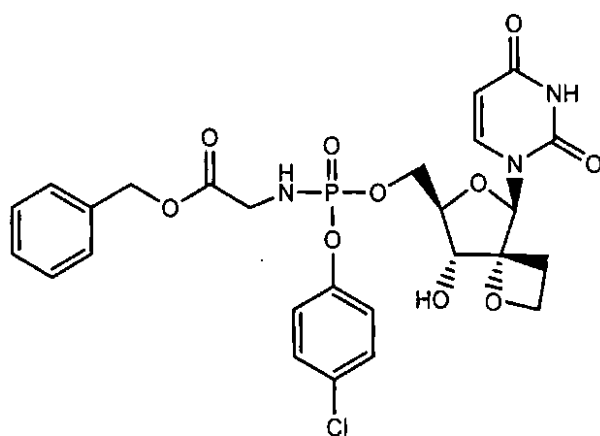
Condición A de HPLC, Tr: 3,06 min, $m/z = 638 (M+H)^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 – 1,41 (m, 2 H), 1,66 (br, s., 0 H), 1,93 (br, s., 1 H), 2,37 (m, $J=12,56$, 12,56, 8,63, 6,24 Hz, 1 H), 2,54 – 2,75 (m, 1 H), 3,44 – 3,67 (m, 1 H), 3,78 (dd, $J=9,27$, 1,85 Hz, 1 H), 3,86 – 4,03 (m, 1 H), 4,05 – 4,17 (m, 1 H), 4,18 – 4,28 (m, 1 H), 4,31 – 4,41 (m, 1 H), 4,41 – 4,66 (m, 3 H), 4,96 – 5,16 (m, 2 H), 5,32 (d, $J=8,20$ Hz, 0 H), 5,44 (d, $J=8,20$ Hz, 0 H), 6,11 (s, 1 H), 7,08 (d, $J=8,19$

Hz, 0 H), 7,18 – 7,41 (m, 6 H), 7,44 – 7,57 (m, 3 H), 7,64 (d, $J=8,00$ Hz, 1 H), 7,78 – 7,89 (m, 1 H), 8,01 – 8,18 (m, 1 H), 9,37 (br. s., 1 H)



12l

5 Condición A de HPLC, Tr: 2,48 & 2,59 min (se observaron diastereómeros individuales), $m/z = 554$ ($M+H$)⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 (d, $J=5,46$ Hz, 5 H) 1,28 – 1,45 (m, 2 H) 1,48 – 2,02 (m, 2 H) 2,38 – 2,56 (m, 1 H) 2,64 – 2,87 (m, 1 H) 3,67 – 4,17 (m, 5 H) 4,28 – 4,58 (m, 2 H) 4,66 (br. s., 1 H) 5,60 – 5,70 (m, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 7,10 – 7,49 (m, 6 H) 8,56 (br. s., 1 H)



12m

10

Condición A de HPLC, Tr: 2,61 min, $m/z = 608$ ($M+H$)⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,40 – 2,56 (m, 1 H), 2,67 – 2,82 (m, 1 H), 3,29 (br. s., 1 H), 3,71 – 3,97 (m, 4 H), 3,97 – 4,10 (m, 1 H), 4,32 – 4,44 (m, 1 H), 4,45 – 4,59 (m, 2 H), 15 4,61 – 4,70 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 5,68 (d, $J=7,80$ Hz, 1 H), 6,10 (d, $J=6,44$ Hz, 1 H), 7,10 – 7,19 (m, 2 H), 7,24 – 7,30 (m, 3 H), 7,30 – 7,42 (m, 5 H), 8,82 (br. s., 1 H)

JF

Ejemplos biológicos

Ensayos de replicones

Los compuestos de fórmula I se examinaron para determinar su actividad en la inhibición de la replicación de ARN-VHC en un ensayo celular. El ensayo se
5 utilizó para demostrar que los compuestos de fórmula I inhibían la línea celular funcional que replica el VHC, también conocida como replicones del VHC. El ensayo celular se basó en una construcción de expresión bicistrónica, como describen Lohmann et al. (1999) *Science* vol. 285 pp. 110–113 con modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) *Journal of Virology* 75: 4614–
10 4624, en una estrategia de *screening* de múltiples blancos.

En esencia, el método fue el siguiente. El ensayo utilizó una línea celular Huh-7 luc/neo (de aquí en adelante denominada Huh-Luc) transfectada de manera estable. Esta línea celular alberga un ARN que codifica una construcción
15 de expresión bicistrónica que comprende las regiones NS3–NS5B de tipo silvestre de VHC tipo 1b traducidas del sitio interno de entrada al ribosoma (IRES, por sus siglas en inglés) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedidas por una porción indicadora (FfL–luciferasa), y una porción marcadora seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). La construcción está limitada por 5' y 3' NTRs
20 (regiones no traducidas) de VHC genotipo 1b. El cultivo continuado de las células del replicón en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN-VHC. Las células de replicón transfectadas de manera estable que expresan VHC-ARN, que replica de manera autónoma y a altos niveles, y que codifica entre otros la luciferasa, se utilizaron para el *screening* de los compuestos
25 antivirales.

Las células de replicón se cultivaron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de prueba y de control que se agregaron en distintas concentraciones. Luego de una incubación de tres días, se midió la replicación del

VHC evaluando la actividad de la luciferasa (usando sustratos y reactivos estándar para ensayos con luciferasa y un procesador de imágenes de microplaca Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células de replicón en los cultivos de control tienen una alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor.

5 La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de la luciferasa se monitoreó en células Huh–Luc, permitiendo una curva de dosis–respuesta para cadun compuesto de prueba. Luego se calcularon los valores de EC₅₀, valor que representa la cantidad requerida de compuesto para disminuir el nivel detectado de actividad de la luciferasa en un 50%, o más específicamente, la capacidad de

10 replicarse del ARN del replicón de VHC unido genéticamente.

Resultados

La Tabla 1 muestra los resultados del replicón (EC₅₀, replicón) y los resultados de citotoxicidad (CC₅₀ (µM) (Huh–7)) obtenidos para los compuestos

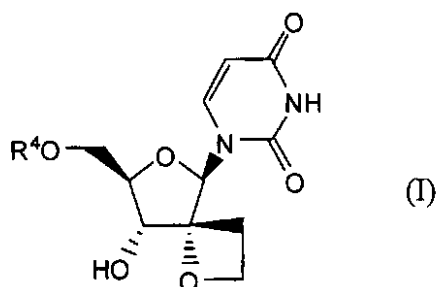
15 de los ejemplos proporcionados más arriba. También se proporciona la actividad en el VIH (EC₅₀ VIH (µM)) y la toxicidad celular en la línea celular del VIH (CC₅₀ (µM) (MT–4)).

Número de Compuesto	EC ₅₀ (µM) (VHC)	CC ₅₀ (µM) (Huh–7)	EC ₅₀ (µM) (VIH)	CC ₅₀ (µM) (MT4)
12a	3,4	>98	>98	>98
12b	3,7	>98	>98	>98
12c	5,6	>98	>98	>98
12d	5,5	>98	>98	>98
12e	23,4	>98	>98	>98
12f	8,7	18,7	>98	1,3
12g	17,8	>98	>98	>98

12h	79,64	>88	>98	>98
12i	>96	>98	>98	>98
12j	0,7	>98	>98	>98
12k	2,0	>98	>76,9	>98
12l	0,44	>98	>98	>98
12m	7,17	>98	>98	>98

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 incluyendo cualquier estereoisómero posible del mismo, en donde:

R⁴ es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R⁴ es un grupo de fórmula



10 R⁷ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o con 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, y amino; o R⁷ es naftilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o con 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, y amino; o R⁷ es indolilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi C₁-C₆-carbonilo y opcionalmente además con 1, 2, o con 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, y amino;

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

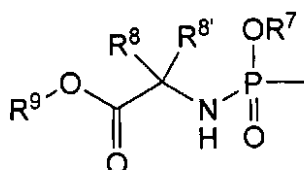
20 R^{8'} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo, o fenilo; o

R⁸ y R^{8'} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃-C₇;

R^9 es alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , o fenil-alquilo C_1-C_6 , en donde la porción fenilo en el fenilo o en el fenil-alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- y dialquilamino C_1-C_6 ;

5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^4 es un grupo de fórmula



10

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, en donde R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con halo o con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 , o R^7 es naftilo o indolilo.

15 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, en donde R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, o con dos grupos alquilo C_1-C_6 , o R^7 es naftilo.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, en donde
20 R^7 es fenilo o naftilo.

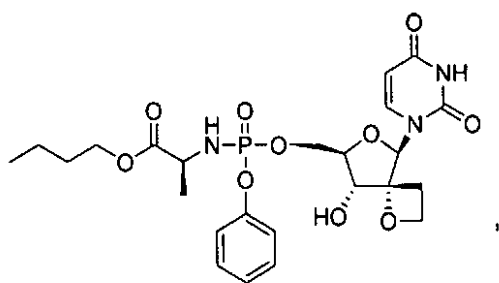
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, en donde R^8 es hidrógeno, y $R^{8'}$ es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

25 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1–6, en donde R^8 es hidrógeno y $R^{8'}$ es metilo o etilo.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en donde R^9 es alquilo C_1-C_6 o bencilo.

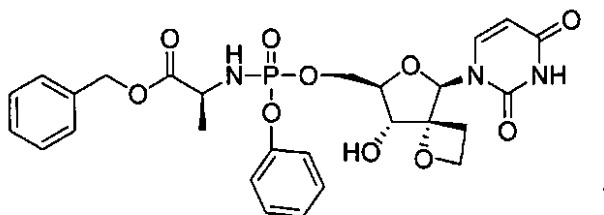
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en donde R^9 es n.butilo o bencilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula I es:

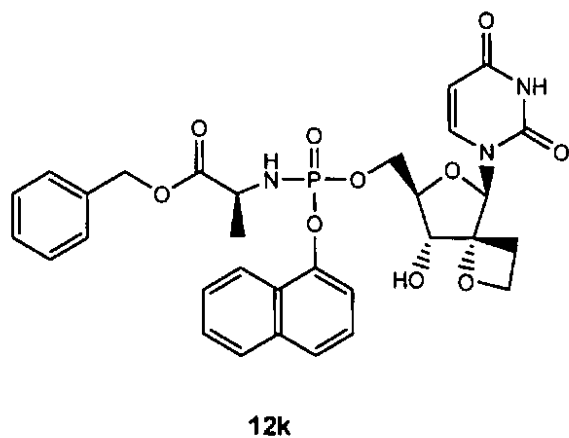
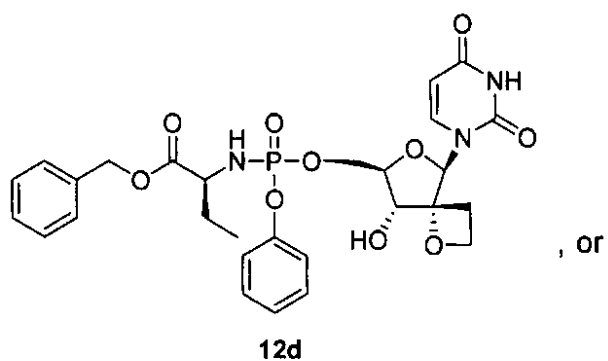


12a

10



12c



11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz
5 como antiviral de un compuesto de fórmula I tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para utilizarse como un inhibidor del VHC.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMISIÓN A	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-145588-00000-0000 Fecha: 2011-10-27 16:18:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 64
PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐		Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que 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 caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

ESQUEMA 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 grafica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐