SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-145588- -00009-0000
Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8
No. 14-017350- -00000-0000
Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Cm

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

P.I.

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

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. 28 ENE 2014

(FORMA P 10)

1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-145588- -00009-0000

Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8

No. 14-017350- -00000-0000

Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

JANSSEN PRODUCTS, L.P. Y MEDIVIR AB

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Horsham, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América y Huddinge, Suecia	800/850 Ridgeview Drive Horsham, PA 19044, Estados Unidos de América y Lunastigen 7, S-141 44 Huddinge, Suecia	Horsham y Huddinge

Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

☒ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA — **Apellidos y Nombre**

C.C. 39.690.713 — **Documento de Identificación**

53.215 — **Tarjeta Profesional**

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	**No. Fax**	**Número Telefónico**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite		
CONVERSIÓN	**DIVISIÓN**	**FUSIÓN**
Expediente No. _____ De: _____ A: _____	**Expediente No.** **11-145.588** **No. Divisionales** **1**	**Expediente No.** _____ **Expediente No.** _____

5.			
Comprobante de Pago No.	**14-003081**	**Fecha:**	**Enero 14, 2014**

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma		
ALICIA LLOREDA RICAURTE		
Nombre y apellidos	Representante Apoderado	Firma
C.C. 39.690.713 de Usaquén		**53.215**
Identificación		Tarjeta Profesional

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:

Fecha: 2014 01 28 (AAAA MM DD) 2014

Recorrido: 4

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	11-145588	9	7
2	14-17350	0	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	**Soporte Documental**
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD. ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 7 ARCHIVOS:
7 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.
EL CD SE ENCUENTRA UBICADO EN EL FOLIO (2)

3

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 004573

Bogotá D.C., Enero 15 de 2014 - 15:16:36

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	4537	15/01/2014		2.104.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				$31.000.00

SON: ** TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8

No. 14-017350- -00000-0000

Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-145588- -00009-0000

Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 004574

Bogotá D.C., Enero 15 de 2014 - 15:16:36

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	4537	15/01/2014		2.104.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8
No. 14-017350- -00000-0000
Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-145588- -00009-0000
Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 003081

Bogotá D.C., Enero 14 de 2014 - 10:04:02

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	2961	13/01/2014		4.640.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8
No. 14-017350- -00000-0000
Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-145588- -00009-0000
Fecha: 2014-01-28 16:56:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-10-11

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

(51) Int Cl: 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**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-12-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11-05-10
No. de solicitud: ***PCT/EP2010/056438***

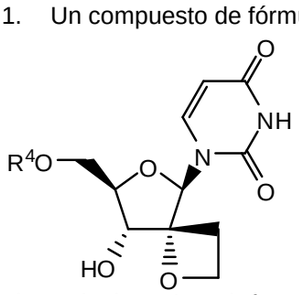
(87) Publicación internacional
Fecha: ***18-11-10***
N° publicación: ***WO 2010/130726 A1***

(54) Titulo: **NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen:

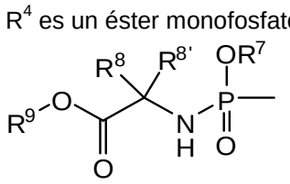
1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

incluyendo cualquier estereoisómero posible del mismo, en donde:

R^4 es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R^4 es un grupo de 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, hidroxi, 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, hidroxi, y amino; o R^7 es indolilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi C_1–C_6–carbonilo 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, hidroxi, 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

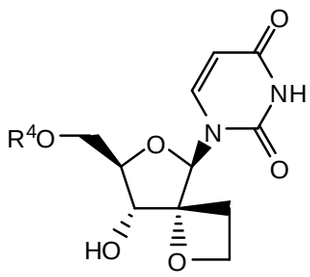
R^8 y $R^{8'}$ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_3–C_7;

R^9 es alquilo C_1–C_{10}, cicloalquilo C_3–C_7, 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 hidroxi, alcoxi C_1–C_6, amino, mono– y dialquilamino C_1–C_6;

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

REIVINDICACIONES

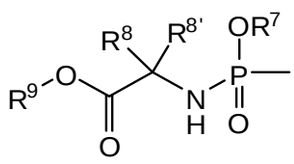
1. Un compuesto de fórmula I:



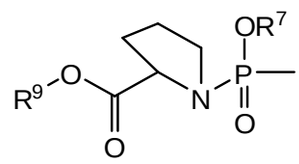
(I)

incluyendo cualquier estereoisómero posible del mismo, en donde:

R^4 es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R^4 es un grupo de 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, hidroxi, 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, hidroxi, y amino; o R^7 es indolilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi C_1–C_6–carbonilo 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, hidroxi, y amino;

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

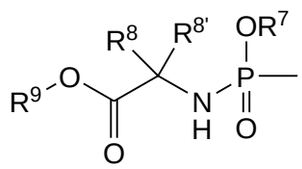
$R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo C_1–C_6, bencilo, o fenilo; o

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, 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 hidroxi, alcoxi C_1–C_6, amino, mono– y dialquilamino C_1–C_6;

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



.

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.

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 R^7 es fenilo o naftilo.

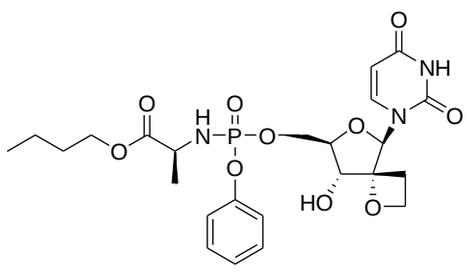
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, en donde R^8 es hidrógeno, y $R^{8'}$ es hidrógeno o alquilo C_1–C_6.

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.

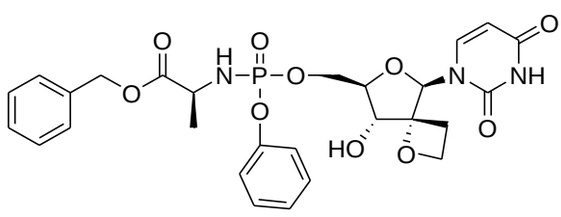
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en donde R^9 es n.butilo o bencilo.

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



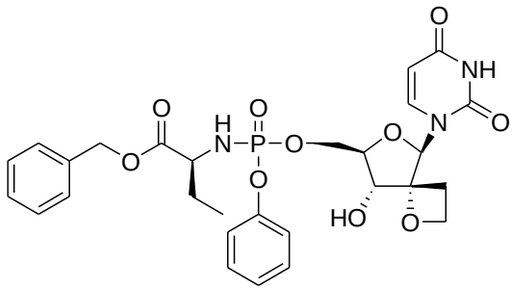
,

12a



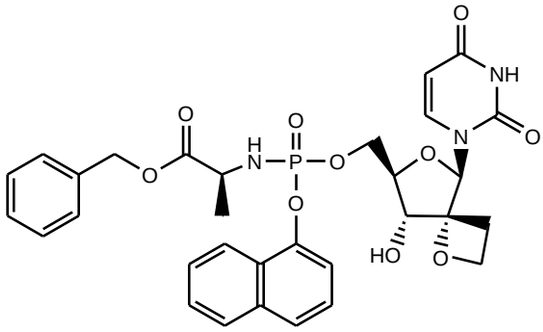
,

12c



, or

12d



12k

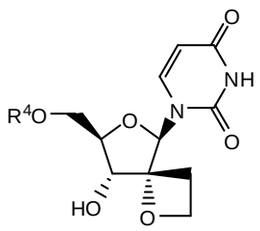
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz como antiviral de un compuesto de fórmula I tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1–10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

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

NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS

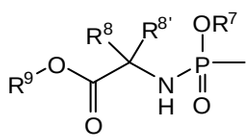
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la fórmula I:

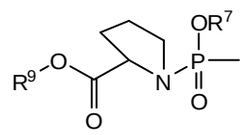


(I)

incluyendo cualquier estereoisómero posible de los mismos, en donde: R^4 es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R^4 es



o



R^7 es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, o indolilo opcionalmente sustituido; R^8 y $R^{8'}$ are hidrógeno, alquilo C_1–C_6, bencilo, o fenilo; o R^8 y $R^{8'}$ 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; 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 polifosfófico. 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 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 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 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 transplantes 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 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.

La transmisión del VHC puede ocurrir por contacto con la sangre o 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.

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 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 neurosiquiátricos. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos más eficaces, convenientes y de mayor tolerancia.

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 24 horas (concentración mínima en plasma) para los fármacos respectivos en un régimen de VIH cae frecuentemente por debajo del umbral de IC_{90} o ED_{90} durante gran parte del día. Se considera que un nivel durante 24 horas de al menos la IC_{50}, y más realmente, la IC_{90} o ED_{90}, es esencial para hacer más lento el desarrollo de los mutantes de escape a los fármacos. El logro de la 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 inhhibidores 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.

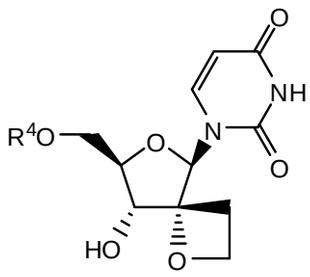
La presente invención se relaciona con un grupo de derivados de 1–(8–hidroxi–7–(hidroxi–metil)–1,6–dioxaspiro[3.4]octan–5–il)pirimidina–2,4–diona inhibidores del VHC con propiedades útiles relacionadas con uno o más de los siguientes parámetros: eficacia antiviral, perfil favorable de desarrollo de la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

favorables y facilidad para la fórmulación 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 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 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

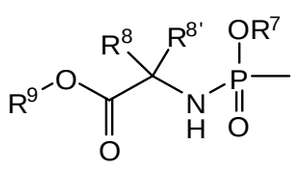
En un aspecto la presente invención proporciona compuestos que pueden representarse mediante la fórmula I:



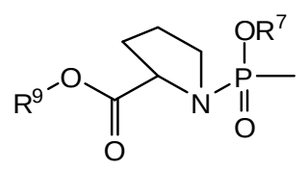
(I)

incluyendo cualquier estereoisómero posible del mismo, en donde:

R^4 es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R^4 es un grupo de 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, hidroxi, 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, hidroxi, y amino; o R^7 es indolilo, opcionalmente sustituido con un grupo C_1–C_6alquiloxicarbonilo 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, hidroxi, 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;

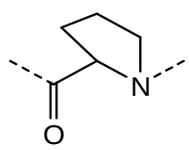
R^9 es alquilo C_1–C_{10}, cicloalquilo C_3–C_7, fenilo o fenil–alquilo C_1–C_6, en donde la porción fenilo en el fenilo o en el fenil–alquilo C_1–C_6 está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxi, alcoxi C_1–C_6, amino, mono– y dialquilamino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

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

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.

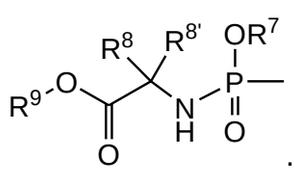
El grupo –NH–C(R^8)($R^{8'}$)–C(=O)– puede formar un residuo de aminoácido, que incluye residuos de aminoácidos naturales y no naturales. Los más importantes son glicina (Gly) y dimetil glicina (Dmg). También son importantes

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 ácido1,1–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, hidroxi, 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, hidroxi, y amino; o R^7 es naftilo; o R^7 es indolilo;

(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, hidroxi, 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;

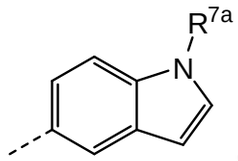
(g) R^7 es fenilo;

(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 alquiloxi 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, hidroxi, 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_6alquiloxicarbonilindolilo es *N*–t.butiloxicarbonil–5–indolilo, en particular N–t.butiloxicarbonil–5–indolilo. El grupo indolilo cuando está unido en su posición 5 puede representarse de la siguiente manera:

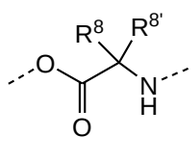


, en donde R^{7a} es hidrógeno o C_1–C_6alquiloxi–carbonilo, o en particular R^{7a} es hidrógeno, C_1–C_4alquiloxicarbonilo, o más en particular R^{7a} es hidrógeno o t.butiloxicarbonilo. En otra forma de realización, el grupo indolilo en los compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los 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

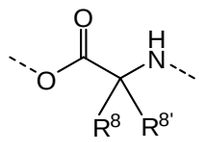
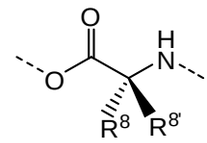
(b) R^8 es hidrógeno y $R^{8'}$ es fenilo, alquilo C_1–C_6 o alquilo C_1–C_4, tal como metilo, etilo, isopropilo o isobutilo. Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o subgrupos de compuestos de fórmula I, como se defina en la presente, en donde la porción



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

la porción  tiene la estructura 

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

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.

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 hidroxi, alcoxi C_1–C_6, amino, mono– y dialquilamino C_1–C_6;

(b) R^9 es alquilo C_1–C_6 o bencilo;

(c) R^9 es alquilo C_1–C_6;

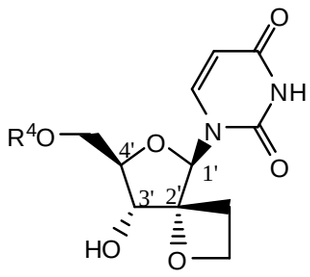
(d) R^9 es alquilo C_1–C_4;

(e) R^9 es metilo, etilo, o t–butilo;

(f) R^9 es cicloalquilo C_3–C_7.

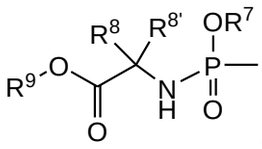
Son interesantes los compuestos 12a, 12b, 12c, 12d, 12e, 12f, 12g, 12h, 12i, 12j, 12k, 12l, 12m mencionados en la sección “Ejemplos” como así también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. De particular interés son los compuestos 12a, 12c, 12d y 12k, ya sea en 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.



(I)

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 definane 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.

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 ditoluoiltartarico y ácido camforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando capas estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden deriver de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materials 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.

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.

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 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), malónico, succinico (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 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 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.

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 (–C(=O)–NH–) son iminoalcoholes (–C(OH)=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 homólgos 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 intervente 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 intervente 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 –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.

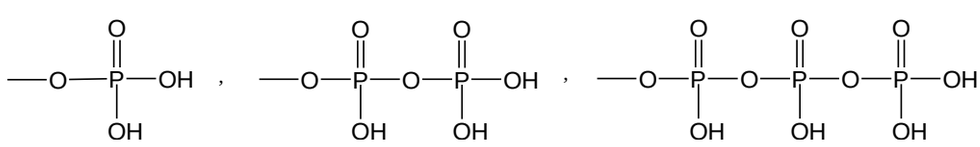
El término “alquenilo C_3–C_6” como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tienen enlaces carbono–carbono saturados y al menos un enlace doble, y que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 1–propenilo, 2–propenil (o alilo), 1–butenilo, 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 C_3–C_6 es alquenilo C_3–C_4. Especialmente interesante de alquenilo C_3–C_6 o alquenilo C_3–C_4 son aquellos radicales que tienen un enlace doble.

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

En una forma de realización, el término “fenil–alquilo C_1–C_6” 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.

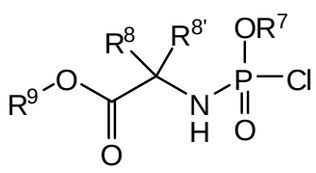
Cuando se utiliza en la presente, el término ‘compuestos de fórmula I’, o ‘los presentes compuestos’ o términos similares, se pretende incluir a los compuestos de fórmula I, incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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 ^{2}H y ^{3}H; carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C; nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N; oxigeno, 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 ^{3}H o ^{14}C. Para la saplicaciones con radioimágentes, 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.

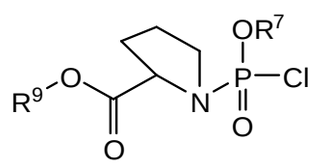
<u>Procedimientos de síntesis</u>

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

para el producto intermedio **5**. El grupo hidroxi del último benzoilado con cloruro de benzoilo en presencia de una base, por ejemplo una trialquilamina 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 fosforamidocloridico **11a** o **11b** en presencia de una base, por ej. *N*–metilimidazol (NMI).

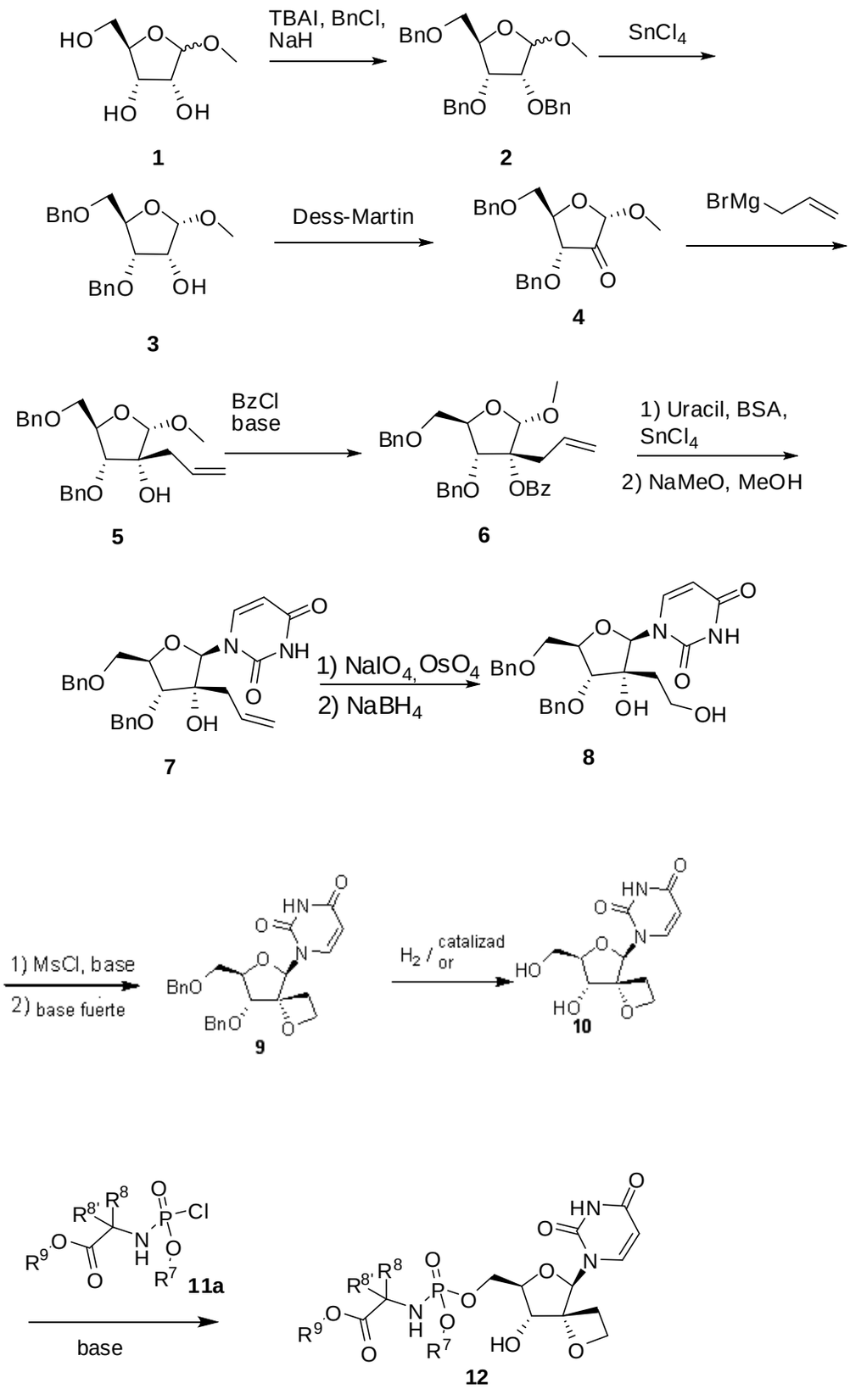


11a o

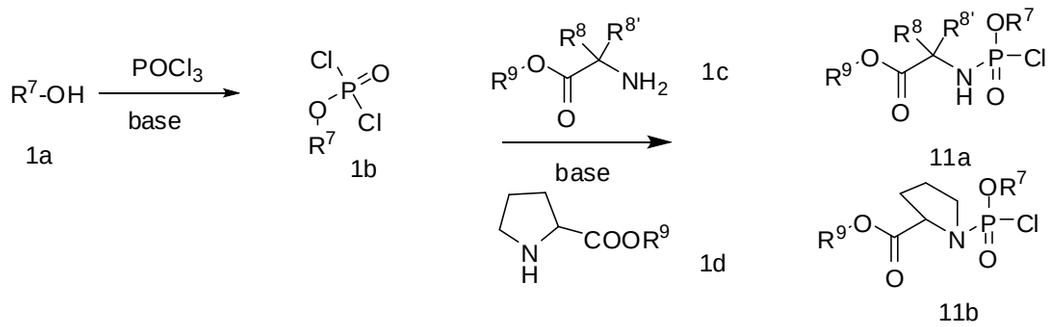


11b .

Las reacciones descritas anteriormente se ilustran en el siguiente esquema.



El éster de ácido fosforamidocloridico **11a** o **11b** puede prepararse haciendo reaccionar un alcohol **1a** con $POCl_3$ en presencia de una base, obteniendo así bicloruro de fosforilo **1b**, que además se hace reaccionar con el 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 especto, 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 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. 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 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 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 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 mientas 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.

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 ± 15%, o de ± 10%, o de ± 5%, o de ± 1%, de dicho valor numérico.

Ejemplos

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

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; Flujo: 2mL/min

Fase móvil A: 10 mM acetato de amonio + HCOOH 0,1% en H_2O

Fase móvil B: CH_3CN

Tiempo	%A	%B
0,00	85	15
3,00	5	95
4,20	5	95
4,30	85	15
5,40	85	15

Condición B de HPLC

Sistema: Waters Alliance 2695

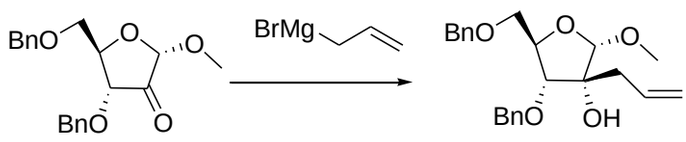
Columna: Hypercarb 3µ 4,6 x 50mm; Temp. de columna.: 50°C; Flujo: 2mL/min

Fase móvil A: 10 mM acetato de amonio en H_2O/CH_3CN 1/9

Fase móvil B: 10 mM acetato de amonio en H_2O/CH_3CN 9/1

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

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

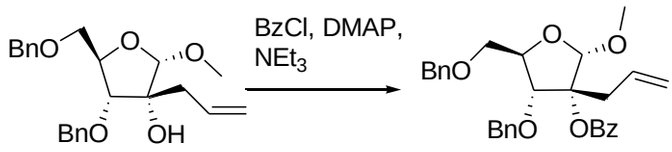


4 **5**

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 –78ºC, bromuro de alilmagnesio (400 mL, 400 mmol; 1,0 M en dietiléter). Luego de agitar la mezcla de reacción a –78ºC 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 silice), 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%).

Condición A de HPLC, Tr: 2,97 min, *m/z* = 402 $(M+NH_4)^+$. ^{1}H 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).

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

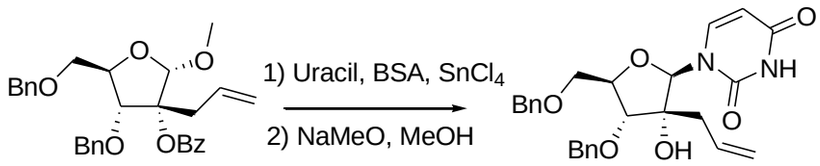


5 **6**

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 $NaHCO_3$ acuoso saturado seguido de salmuera. Luego del secado con $MgSO_4$, 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 CH_2Cl_2 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, $CDCl_3$) 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–allilo–4–(benciloxi)–5–(benciloximetil)–3–hidroxitetrahidrofuran–2–il]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (**7**)

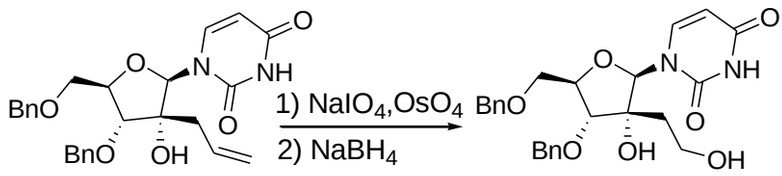


6 **7**

Se agregó *bis*(trimetilsilil)acetamida (BSA; 29.2 mL, 118 mmol) a una 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 nuevamente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (250 mL), seguido de $NaHCO_3$ 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 $NaHCO_3$ acuoso (250 mL). La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo (250 mL) y la capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), filtró y 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 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, $CDCl_3$) 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), 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).

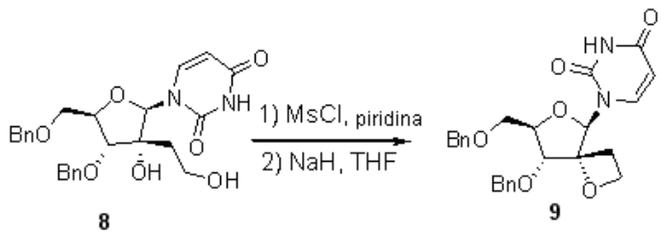
Ejemplo 4: 1–[(2R,3R,4R,5R)–4–(benciloxi)–5–(benciloximetil)–3–hidroxi–3–(2–hidroxietil)tetrahidrofuran–2–il]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (**8**)



A una solución agitada de **7** (7,8 g, 16,79 mmol) en una mezcla de THF (10 mL) y H_2O (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 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 $NaHCO_3$ acuoso saturado (2×30 mL). La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), filtró y evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo aceitoso se disolvió en una mezcla de THF (100 mL) y H_2O (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 $NaHCO_3$ acuoso saturado, la capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), filtró y evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se purificó por cromatografía en columna (0–10% (v/v) metanol en CH_2Cl_2 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, $CDCl_3$) δ ppm 9,85 (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).

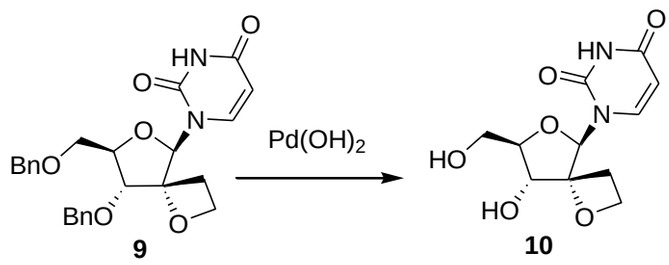
Ejemplo 5: 1–[(4R,5R,7R,8R)–8–(benciloxi)–7–(benciloximetil)–1,6–dioxaspiro[3.4]octan–5–il]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (**9**)



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 $NaHCO_3$ saturado (2×50 mL). La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 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 NH_4Cl (30 mL) seguida de la adición de CH_2Cl_2 (250 mL). La capa orgánica separada se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 × 100 mL) y la capa acuosa combinada se extrajo con CH_2Cl_2 (250 mL). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), 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, $CDCl_3$) δppm 2,20 – 2,38 (m, 1 H) 2,38 – 2,52 (m, 1

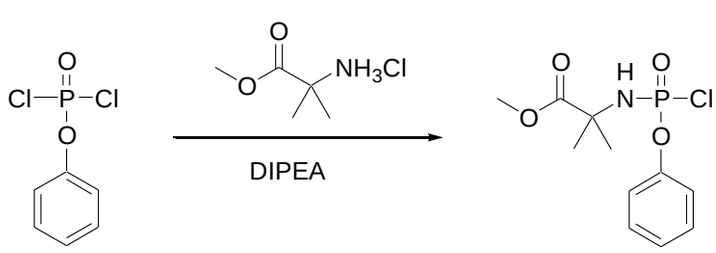
H) 3,62 – 3,73 (m, 1 H) 3,89 – 4,13 (m, 3 H) 4,38 – 4,56 (m, 3 H) 4,56 – 4,68 (m, 1 H) 4,70 – 4,88 (m, 2 H) 5,25 (d, *J*=8,00 Hz, 1 H) 6,25 (s, 1 H) 7,18 – 7,47 (m, 10 H) 7,87 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 8,90 (br. s., 1 H)

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



Se agitó una mezcla de **9** (50 mg, 0,111 mmol) en metanol (1 mL) y $Pd(OH)_2$ (8 mg) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se agregó más $Pd(OH)_2$ (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 mg; 56 %). HPLC Condition B, Tr: 1,98 min, *m/z* = 271 $(M+H)^+$. ^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).

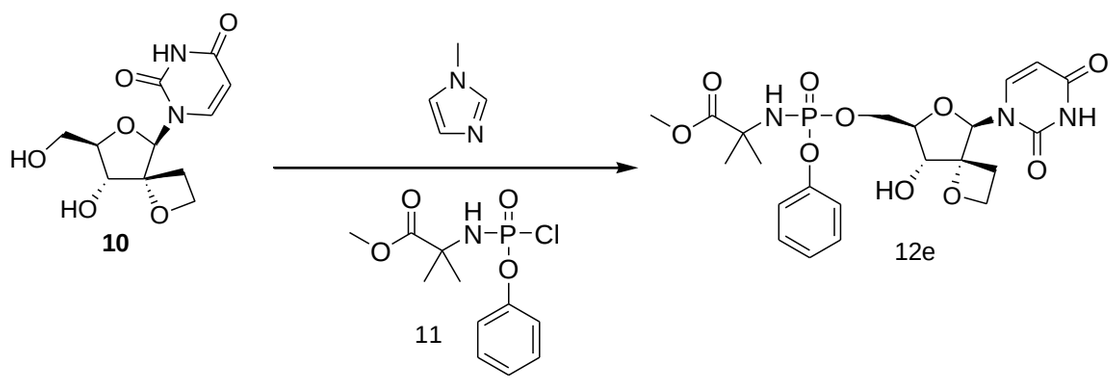
Ejemplo 7: metil 2–(cloro(fenoxi)fosforilamino)–2–metilpropionato (**11**)



11

Una solución de fenilfosforodicloridato (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)**

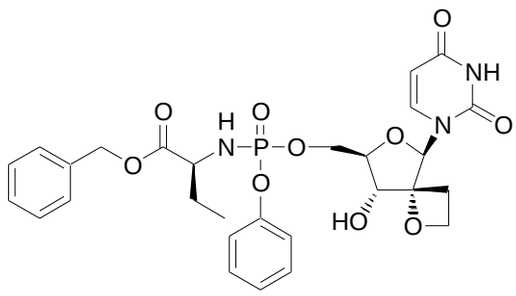


A una solución de **10** (1,0 eq., 0,28 mmol, 75 mg) en THF seco (3 mL) se agregó 1–metilimidazol (NMI; 12,0 eq., 3,33 mmol, 0,27 mL) a temperatura ambiente. Se agregó gota a gota una solución del producto intermedio **11** (1,4 eq., 0,39 mmol, 0,43 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 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 $(M+H)^+$. 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).

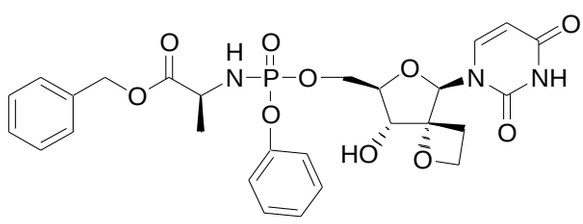
Ejemplo 9

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



12d

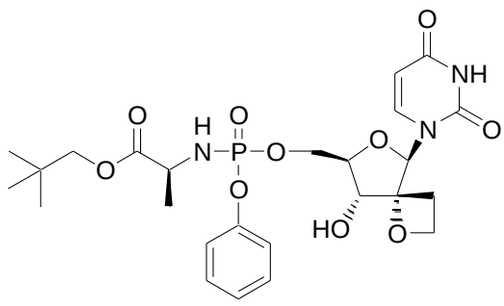
Condición A de HPLC Tr: 2,00 min, *m/z* = 602 $(M+H)^{+;}$ 1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,71 – 0,83 (m, 3 H), 1,45 – 1,73 (m, 2 H), 2,33 – 2,48 (m, 2 H), 3,59 – 3,80 (m, 2 H), 3,79 – 3,96 (m, 1 H), 4,04 – 4,19 (m, 1 H), 4,24 – 4,47 (m, 3 H), 4,98 – 5,14 (m, 2 H), 5,47 – 5,57 (m, 1 H), 5,58 – 5,73 (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).



12c

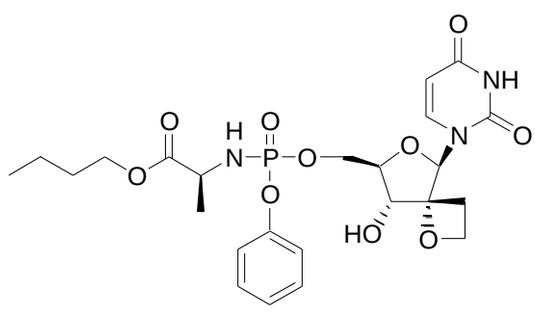
Condición A de HPLC; Tr: 1.92 min, *m/z* = 588 $(M+H)^{+;}$ 1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,19 – 1,29 (m, 3 H), 2,38 – 2,46 (m, 2 H), 3,53 – 3,97 (m, 3 H),

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).



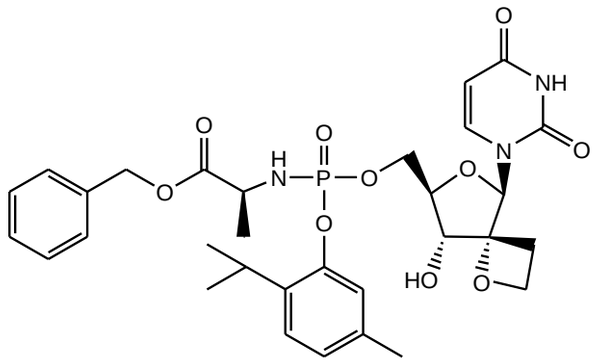
12b

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 – 7,53 (m, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H).



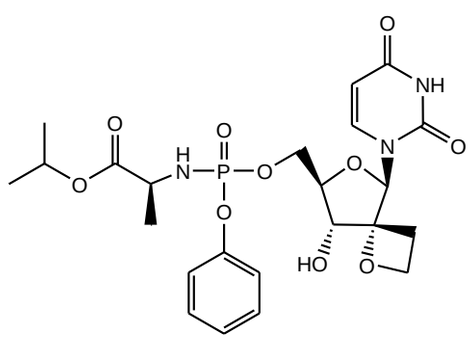
12a

Condición A de HPLC, Tr: 1,88 min, *m/z* = 554 $(M+H)^+$; ^{1}H 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 – 7,52 (m, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H)



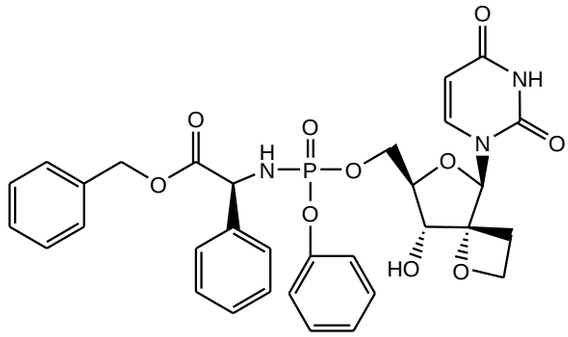
12f

Condición A de HPLC, Tr: 3,46 min, *m/z* = 644 $(M+H)^{+1}$H 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) 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)



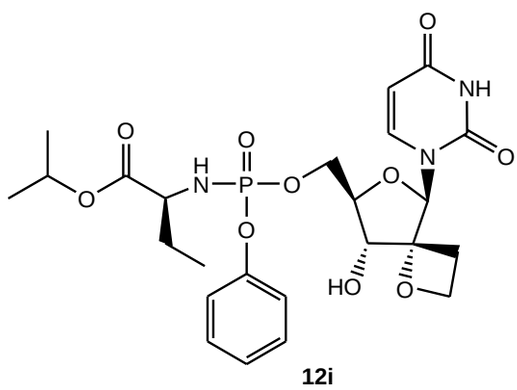
12g

Condición A de HPLC, Tr: 2,08 & 2,21 min (se observaron diastereómeros individuales) , *m/z* = 540 $(M+H)^+$, ^{1}H 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 – 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)



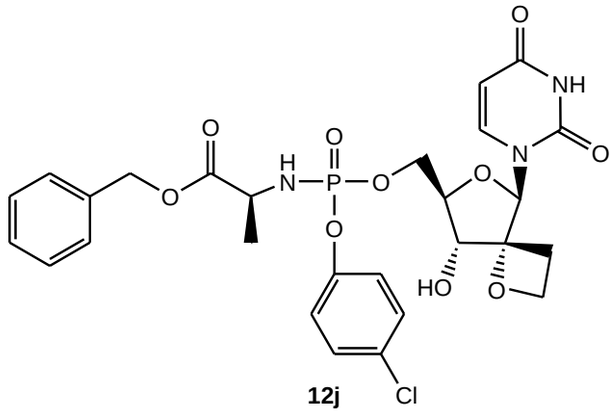
12h

Condición A de HPLC, Tr: 3,03 min, *m/z* = 650 $(M+H)^+$, ^{1}H 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)



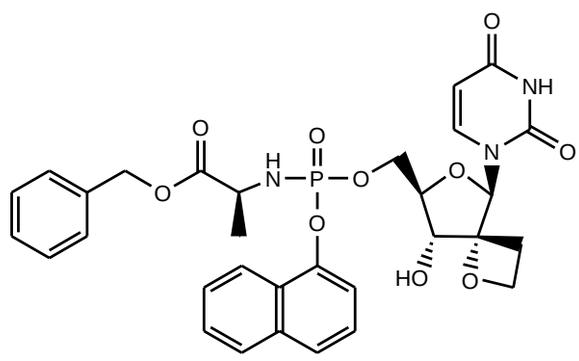
12i

Condición A de HPLC, Tr: 2,38 & 2,48 min (se observaron diastereómeros individuales), *m/z* = 554 $(M+H)^+$, ^{1}H 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)



12j

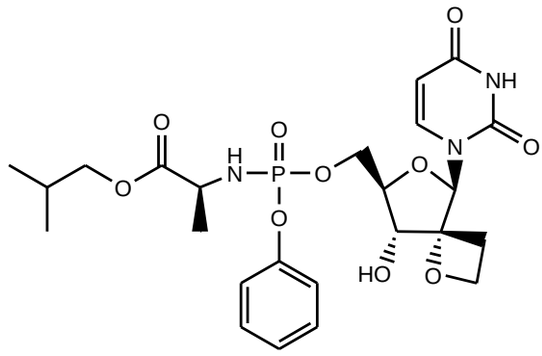
Condición A de HPLC, Tr: 2,84 & 2,94 min (se observaron diastereómeros individuales), *m/z* = 622 $(M+H)^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,38 (d, *J*=8,59 Hz, 3 H), 2,38 – 2,57 (m, 1 H), 2,66 – 2,84 (m, 1 H), 3,25 (br, s,, 1 H), 3,78 (br, s,, 1 H), 3,81 – 3,94 (m, 1 H), 3,95 – 4,15 (m, 2 H), 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)



12k

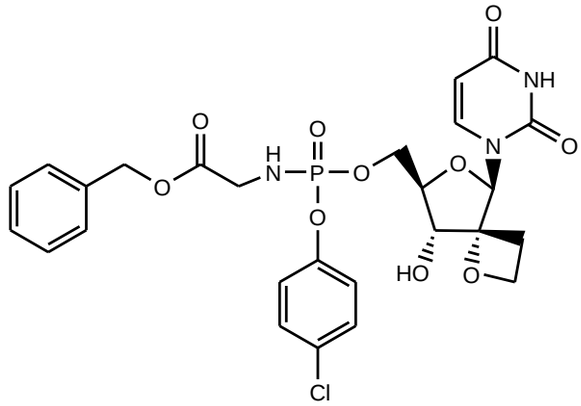
Condición A de HPLC, Tr: 3,06 min, *m/z* = 638 $(M+H)^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 – 1,41 (m, 2 H), 1,66 (br, s,, 0 H), 1,93 (br, s,, 1 H), 2,37 (m, *J*=12,56, 12,56, 8,63, 6,24 Hz, 1 H), 2,54 – 2,75 (m, 1 H), 3,44 – 3,67 (m, 1 H), 3,78 (dd, *J*=9,27, 1,85 Hz, 1 H), 3,86 – 4,03 (m, 1 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

Condición A de HPLC, Tr: 2,48 & 2,59 min (se observaron diastereómeros individuales), *m/z* = 554 $(M+H)^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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

Condición A de HPLC, Tr: 2,61 min, *m/z* = 608 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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), 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)

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 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: 4614–4624, 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 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 (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 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. 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 $EC_{50,}$ 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 replicarse del ARN del replicón de VHC unido genéticamente.

Resultados

La Tabla 1 muestra los resultados del replicón (EC_{50}, replicón) y los resultados de citotoxicidad (CC_{50} (µM) (Huh–7)) obtenidos para los compuestos de los ejemplos proporcionados más arriba. También se proporciona la actividad en el VIH (EC_{50} VIH (µM)) y la toxicidad celular en la línea celular del VIH (CC_{50} (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

Traducción Oficial del holandés al español de la apostilla que aparece en el documento en el cual la compañía JANSSEN PRODUCTS, LP, con domicilio en los Estados Unidos de América, otorgan un poder a la Dra. Alicia Lloreda y/o Dr. Gustavo Tamayo y/o Dr. Ignacio Santamaria y/o Dr. Enrique Alvarez.

Sello: Jan Coppens – Notario asociado – Vosselaar

Apostilla

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

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

CERTIFICADO

5. en Bruselas 6. el día 01 / 12 / 2011
7. por el Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores, el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica
8. bajo el número: **98051112012191 24**
9. estampilla / sello: 10. Firma: (Firma ilegible) Bulcke Dominique

2 veces sello: Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores, el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica

---

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá D.C., 12 de enero de 2012.

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

Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: *REPUBLICA DE COLOMBIA*
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: *HEMPENIUS MAIJA*
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: *TRADUCTOR OFICIAL*
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: *TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL*
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: *BOGOTA D.C*
(At: - À:)

El: *1/13/2012 13:46:40 PM*
(On: - Le:)

Por: *APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN*
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: ***LMBN134640438***
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: *9805111201219124*
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: *TRADUCCION APOSTILLA*
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: *1*
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100114275000758

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
GIOVANNY ANGULO ARIZA
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

Los abajo firmados,

Janssen Products, LP.

con domicilio en
800/850 Ridgeview,Drive
Horsham, PA 19044.
USA.

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned,

Janssen Products, LP

domiciled at

800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044
USA

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

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

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

Given and signed this 24th November 2011

Frank DAELEMANS
Proxy Holder

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 01/12/2011
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805111201219124**
9. Zegel / Stempel:
10. Ondertekening:

Bulcke Dominique

CERTI ... ORPORATION)

País
Ciudad

Hoy 24 de ... compareció ...

de quien me ... y quien debi ... él es Rep ...

Products ... el docume ... debidamente ... leyes del E ... domiciliada ... Pennsilvan ... período de ... ejerce su ob ... de New, ... que el de ... Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en New Jersey, Estados Unidos de América, con fecha 12, Octubre 1999 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

... 1, personally came ... and known to me to ... regoing instrument, ... depose and say that ... n Products, LP, the ... ation organized and ... f New Jersey, USA, ... orsham, State of ... d for a period of ... ercises its corporate ... s of State of New ... s authorized by said ... of attorney; that the ... ponent in the name ... on is the corporate ... pose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

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

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

Jan COPPENS Geassocieerd Notaris VOSSELAAR

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **País:** Suecia

El presente documento oficial

2. **ha sido firmado por** Anne-Marie Bonde
3. **en su calidad de** Notario Público
4. **y lleva el timbre/sello de** Notario Público en Estocolmo

Lo cual se certifica

5. **en** Estocolmo
6. **el** 30.11.2011
7. **por** Björn Sandin
   Notario Público
8. **No** 6278
9. **Timbre/Sello:**
10. **Firma:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

CO

Los abajo firmados,

Medivir AB

con domicilio en

Lunastigen 7
SE-141 44 Huddinge
Suecia

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned,

Medivir AB

domiciled at

Lunastigen 7
SE-141 44 Huddinge
Sweden

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

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

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

Given and signed this

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

IAIN MORRISON
Authorized signatory

CHRISTINA KASSBERG
Vice President
Business Control, Finance

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Sweden
dad Stockholm

/ 30 de Noviembre de 2011,
nparecio Iain Morrison y
ntina Kassberg , a quien conozco y
quien me consta que firmó el anterior documento,
quien debidamente juramentado declaró y dijo que
es Authorized signatory y
Vice president de Medivir AB
la compañía nombrada en
l documento que antecede, una sociedad
ebidamente organizada y existente conforme a las
yes de Suecia ,
omiciliada en la ciudad de Huddinge
, legalmente constituida para un
eriodo de duración que aún no ha terminado, que
jerce su objeto social, conforme a las leyes de
;
ue el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder, que el sello
stampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
epresentación de la expresada Compañía, es el
ello oficial de ella, y que el objeto para el cual se
onfiere este instrumento está comprendido dentro
el de la sociedad
l suscrito Notario ha visto los Estatutos de
ncorporación firmados en ,
, con fecha ,
certifica que de conformidad con la legislación de
icho Estado la anterior declaración juramentada es
rueba suficiente de que los hechos sobre que ella
ersa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Country Sweden
City Stockholm

On this 30 day of November , 2011,
personally
came Iain Morrison and Christina Kassberg
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Authorized signatory and of Medivir AB
Vice president , the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of Sweden ,
domiciled at the City of Huddinge
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of ;
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof, and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
, under date of
, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests

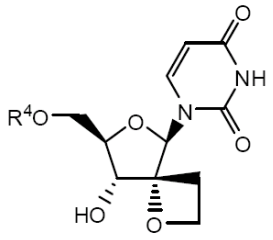
Ex officio:

Anne-Marie Bonde

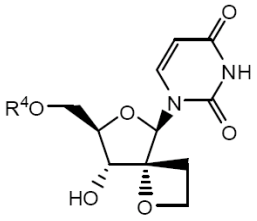
Ex officio:

Anne-Marie Bonde

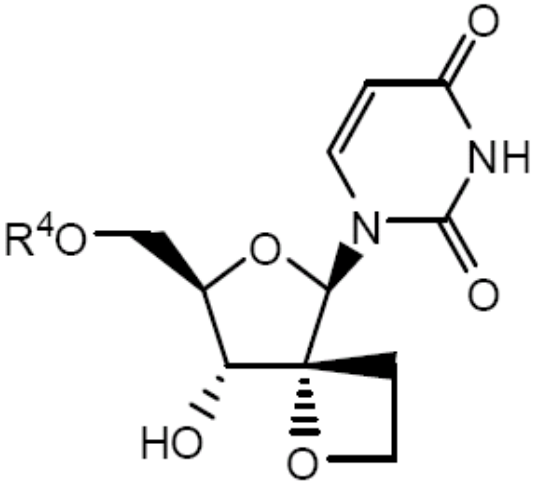
NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE



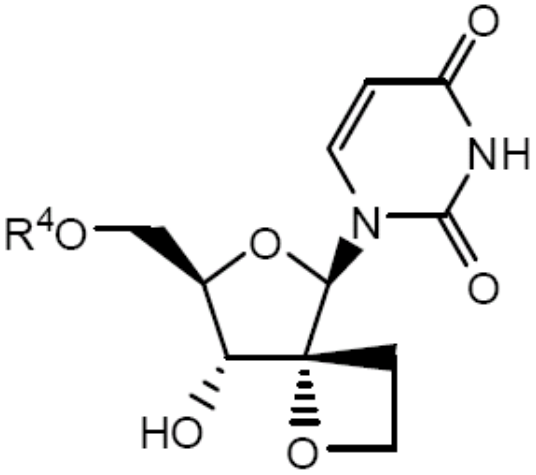
(I)



(I)



(I)



(I)

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(iv)		an assignment from JONCKERS, Tim Hugo Maria to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from VANDYCK, Koen to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from VAN HOOF, Steven Maurice Paula to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HU, Lili to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from TAHRI, Abdellah to Tibotec BVBA, dated 17 May 2010 (17.05.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from Tibotec BVBA to Centocor Ortho Biotech Products L.P., dated 29 June 2010 (29.06.2010)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ 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*** 09160215.1 (32) ***Fecha*** 14-05-09 (33) ***País*** EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-12-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. 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***

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Titulo:
NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS

(57) Resumen - Reivindicación(es):

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ 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*** 09160215.1 (32) ***Fecha*** 14-05-09 (33) ***País*** EP

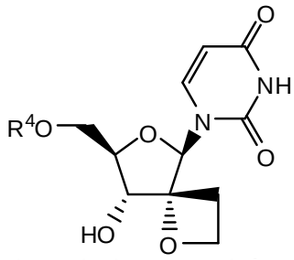
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-12-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11-05-10
No. de solicitud: ***PCT/EP2010/056438***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***18-11-10***
N° publicación: ***WO 2010/130726 A1***

(54) Titulo: **NUCLEÓSIDOS ESPIRO OXETÁNICOS URACÍLICOS**

Reiv. 1

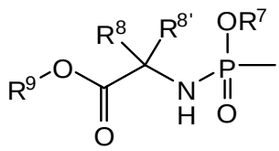
1. Un compuesto de fórmula I:



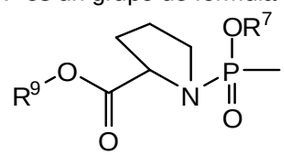
(I)

incluyendo cualquier estereoisómero posible del mismo, en donde:

R^4 es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato; o R^4 es un grupo de 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, hidroxi, 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, hidroxi, y amino; o R^7 es indolilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi C_1–C_6–carbonilo 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, hidroxi, 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, 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 hidroxi, alcoxi C_1–C_6, amino, mono– y dialquilamino C_1–C_6;

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