



Organización
Digital de la CSA Ltda

Nº 161
RGT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

ye
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

09-33094

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : "INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DEL HCV"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07H 19/073

71. SOLICITANTE MEDIVIR AB

DOMICILIO: HUDDINGE, SUECIA.

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

22. BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2009

(FORMA P 10)

Poli, G. 2009, No pago secundario
FN- 10-05- 2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033094-00000-0000

Fecha: 2009-03-31 16:27:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **MEDIVIR AB**

Dirección: Lunastigen 7, 141 44 Huddinge, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Huddinge, Suecia.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: JOHANSSON, Nils-Gunnar; KALAYANOV, Genadiy; MARTIN, Joseph Armstrong; SMITH, David Bernard y WINQVIST, Anna.

Dirección: Lunastigen 7, S-141 44 Huddinge; 10 The Chowns, West Common, Harpenden Hertfordshire AL5 2BN y 218 West 40th Avenue, San Mateo, CA 94403.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia, Gran Bretaña y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/060557

Fecha: 04/10/07

Publicación Internacional No. WO 2008/043704 A1

Fecha: 17/04/08

⑥

Título (54) "INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DEL HCV"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07H 19/073

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10/10/06

(31) Número de Solicitud

60/850,926

⑨

Comprobante de Pago No. 09-17,023

Fecha: Marzo 3 de 2009

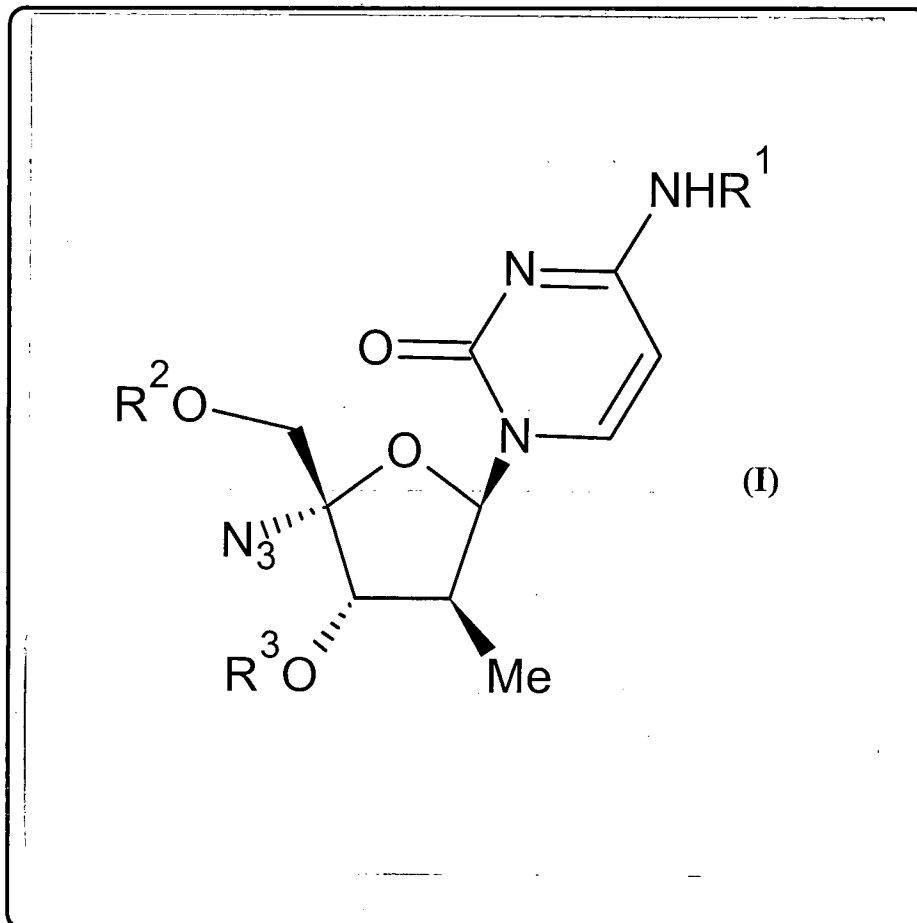
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033094-00000-0000

Fecha: 2009-03-31 16:27:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 17,023
FECHA : MARZO 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134951	03/03/2009	14,564,760.00

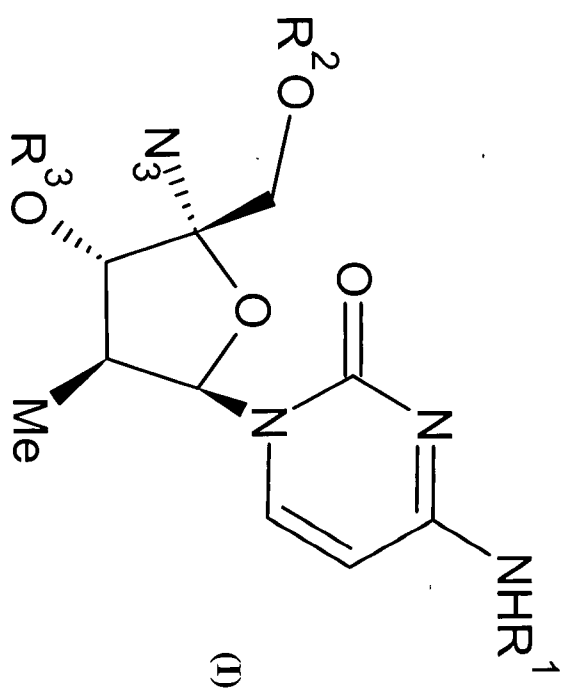
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



(II)

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 50. PISO

APARTADO AEREO 12304

PBX. 326 4270 - 606 9700

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

MEDIVIR AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/EP2007/060557

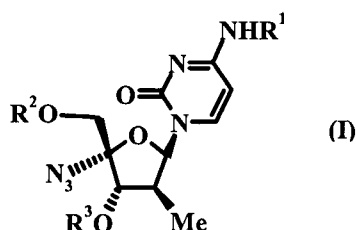
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	C07H 19/073
(22) Fecha de solicitud: 31-03-09					(71) Solicitante(s)	MEDIVIR AB
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		60/850,926		10-10-06		US
					(72) Inventor(es)	JOHANSSON, Nils-Gunnar; KALAYANOV, Genadiy; MARTIN, Joseph Armstrong; SMITH, David Bernard y WINQVIST, Anna.
					(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10-05-09					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 17/04/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 04/10/07					N° publicación: WO 2008/043704 A1	
No. de solicitud PCT/EP2007/060557						
(54) Título:					"INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DEL HCV"	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

. Un compuesto de fórmula I



donde:

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, COR^4 , $C(=O)OR^4$ y $C(=O)CHR^5NHR^6$; o R^1 y R^3 son H y R^2 es el éster monofosfato, difosfato o trifosfato;

R^4 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en (a) C_{1-18} alquilo lineal o ramificado, (b) C_{1-18} haloalquilo, (c) C_{3-8} cicloalquilo, (d) C_{1-10} heteroalquilo y (e) fenilo donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados en forma independiente entre C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, halógeno, ciano o nitro;

R^5 es hidrógeno, C_{1-10} alquilo, fenilo o C_{1-3} fenilalquilo donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} alquilo, ciano y nitro;

R^6 es hidrógeno o C_{1-6} alcoxi; o,

sales de adición ácida del mismo.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-03-09

(51) Clasificación Internacional: C07H 19/073

(71) Solicitante(s) **MEDIVIR AB**

(72) Inventor(es) JOHANSSON, Nils-Gunnar; KALAYANOV, Genadiy; MARTIN, Joseph Armstrong; SMITH, David Bernard y WINQVIST, Anna.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
60/850,926

(32) Fecha
10-10-06

(33) País
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-05-09

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

Fecha de presentación de la solicitud: 04-10-07

No. de solicitud **PCT/EP2007/060557**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 17-04-08

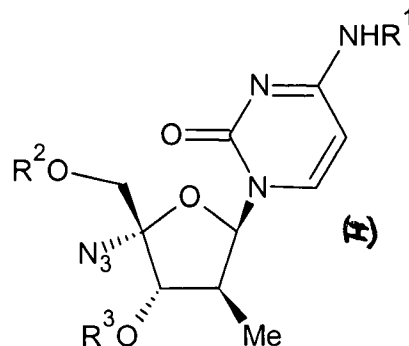
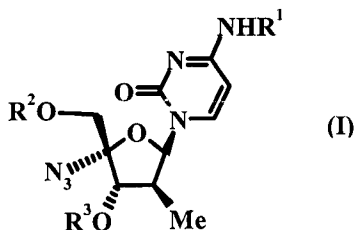
No. Publicación: **WO 2008/043704 A1**

(54) Título: "INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DEL HCV"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I



donde:

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, COR^4 ,

$C(=O)OR^4$ y $C(=O)CHR^5NHR^6$; o R^1 y R^3 son H y R^2 es el éster monofosfato, difosfato o trifosfato;

R^4 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en (a) C_{1-18} alquilo lineal o ramificado, (b) C_{1-18} haloalquilo, (c) C_{3-8} cicloalquilo, (d) C_{1-10} heteroalquilo y (e) fenilo donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados en forma independiente entre C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, halógeno, ciano o nitro;

R^5 es hidrógeno, C_{1-10} alquilo, fenilo o C_{1-3} fenilalquilo donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en

halógeno,

hidroxi,

C_{1-3}

alcoxi,

C_{1-3} alquilo, ciano y nitro;

R^6 es hidrógeno o C_{1-6} alcoxi; o,

sales de adición ácida del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/060557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H19/073 A61K31/513 A61P31/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/100415 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application claims 1,5,6	1-22
Y	WO 2006/021341 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; MARTIN JOSEPH ARMSTRONG [GB]; SARMA KESHAB [US] 2 March 2006 (2006-03-02) claims 1,7	1-22
Y	WO 01/90121 A (NOVIRIO PHARMACEUTICALS LTD [KY]; UNI DEGLI STUDI DI CAGLIARI [IT]; SO) 29 November 2001 (2001-11-29) cited in the application claim 35 and 5th compound in page 141 ----- -/-	1-22
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
& document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 January 2008		Date of mailing of the international search report 01/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer SAHAGUN KRAUSE, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/060557

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	MURAKAMI EISUKE ET AL: "Mechanism of activation of beta-D-2 '-deoxy-2 '-fluoro-2 '-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 51, no. 2, February 2007 (2007-02), pages 503-509, XP002465442 ISSN: 0066-4804 2'-C-Me-dC (Figure 1, page 504) -----	1-22



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31-03-09

(51) Clasificación Internacional : C07H 19/073

(71) Solicitante(s) **MEDIVIR AB**

(72) Inventor(es) JOHANSSON, Nils-Gunnar; KALAYANOV, Genadiy; MARTIN, Joseph Armstrong; SMITH, David Bernard y WINQVIST, Anna.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

32)

Fecha

(33) **País**

60/850,926

10-10-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-05-09

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

Fecha de presentación de la solicitud: **04-10-07**

No. De solicitud **PCT/EP2007/060557**

(87) Publicación internacional

Fecha: **17-04-08**

N° publicación: **WO 2008/043704 A1**

(54) Título: **"INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DEL HCV"**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/060557

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 13-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/060557

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100415	A	19-12-2002	AT 315938 T	15-02-2006
			BG 108439 A	31-03-2005
			BR 0210350 A	20-07-2004
			CA 2449572 A1	19-12-2002
			CN 1516590 A	28-07-2004
			CZ 20033543 A3	15-09-2004
			DE 60208794 T2	31-08-2006
			DK 1404347 T3	29-05-2006
			EP 1404347 A2	07-04-2004
			ES 2256494 T3	16-07-2006
			HR 20031003 A2	30-06-2004
			HU 0401291 A2	28-10-2004
			JP 2004536817 T	09-12-2004
			MA 27040 A1	20-12-2004
			MX PA03011192 A	26-02-2004
			NZ 529695 A	19-12-2003
			PL 366726 A1	07-02-2005
			PT 1404347 T	31-05-2006
			SK 16222003 A3	01-12-2004
			US 2003236216 A1	25-12-2003
			UY 27333 A1	31-03-2003
			YU 98103 A	25-05-2006
			ZA 200309169 A	25-02-2005
WO 2006021341	A	02-03-2006	CA 2577526 A1	02-03-2006
			CN 101044151 A	26-09-2007
			EP 1794172 A1	13-06-2007
WO 0190121	A	29-11-2001	AU 7490601 A	03-12-2001
			BR 0111127 A	24-06-2003
			CA 2409613 A1	29-11-2001
			CN 1443191 A	17-09-2003
			CZ 20024149 A3	17-09-2003
			EP 1292603 A2	19-03-2003
			JP 2004533401 T	04-11-2004
			KR 20070036806 A	03-04-2007
			MA 27292 A1	02-05-2005
			MX PA02011635 A	30-07-2004
			NO 20025627 A	06-01-2003
			NZ 522863 A	29-07-2005
			PL 366159 A1	24-01-2005
			UY 26724 A1	29-06-2001
			ZA 200210101 A	14-06-2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/043704 A1

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

(74) Agent: TEUTEN, Andrew; Sagittarius IPC Ltd, Taylor House, 39 High St, Marlow SL7 1AF Buckinghamshire (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/060557

(22) International Filing Date: 4 October 2007 (04.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/850,926 10 October 2006 (10.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MEDIVIR AB [SE/SE]; Box 1086, S-141 22 Huddinge (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JOHANSSON, Nils-Gunnar [SE/SE]; Lunastigen 7, S-14144 Huddinge (SE). KALAYANOV, Genadiy [UA/SE]; Lunastigen 7, S-14144 Huddinge (SE). MARTIN, Joseph Armstrong [GB/GB]; 10 The Chowns, West Common, Harpenden Hertfordshire AL5 2BN (GB). SMITH, David Bernard [US/US]; 218 West 40th Avenue, San Mateo, CA 94403 (US). WINQVIST, Anna [SE/SE]; Lunastigen 7, S-14144 Huddinge (SE).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report



WO 2008/043704 A1

(54) Title: HCV NUCLEOSIDE INHIBITOR

(57) Abstract: 4-Amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4hydroxy-5-hydroxymethyl-3-methyl-tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrimidin-2-one(22) are hepatitis C (HCV) polymerase inhibitors. Also disclosed are compositions and methods for inhibiting HCV and treating HCV-mediated diseases, processes for making the compounds and synthetic intermediates employed in the process.

INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DEL HCV

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona (**22**) son inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis C (HCV). También se describen composiciones y métodos para inhibir el HCV y tratar enfermedades mediadas por el HCV, procesos para preparar los compuestos e intermediarios de síntesis empleados en el proceso.

INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DEL HCV

En la presente invención se proveen compuestos nucleósidos y determinados derivados de éstos que son inhibidores de la ARN polimerasa viral dependiente de ARN. Estos compuestos son inhibidores de la replicación dependiente de ARN del ARN viral, y son útiles para el tratamiento de las infecciones de ARN viral dependientes de ARN. Son particularmente útiles como inhibidores de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV), como inhibidores de la replicación del HCV, y para el tratamiento de infecciones de hepatitis C.

La invención se relaciona con inhibidores nucleósidos de la replicación del ARN de replicón del HCV. En particular, la invención se relaciona con el uso de compuestos basados en el nucleósido pirimidina como inhibidores de la replicación del ARN subgenómico del HCV, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

El virus de la hepatitis C es la causa principal de enfermedades hepáticas crónicas en el mundo (Boyer, N. *et al. J. Hepatol.* **2000** 32:98-112). Los pacientes infectados con HCV se hallan en riesgo de desarrollar cirrosis hepática, que puede ser seguida por un carcinoma hepatocelular, por lo que el HCV es la señal más importante de la necesidad de realizar un trasplante hepático.

El HCV ha sido clasificado como un miembro de la familia de virus Flaviviridae, que incluye los géneros de flavivirus, pestivirus y haptocivirus que incluyen el virus de la hepatitis C (Rice, C. M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*, en: *Fields Virology*, editores: Fields, B. N., Knipe, D. M. y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, PA, Capítulo 30, 931-

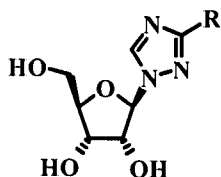
959, 1996). El HCV es un virus encapsulado que contiene un genoma de ARN de cadena simple en sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma viral consiste en una región no traducida 5' (UTR), un marco abierto de lectura largo que codifica una poliproteína precursora de aproximadamente 3011 aminoácidos y una UTR 3' corta. La UTR 5' es la parte más conservada del genoma del HCV, y es importante para el inicio y el control de la traducción de la poliproteína.

El análisis genético del HCV ha permitido identificar seis genotipos principales cuyas secuencias de ADN divergen en más de 30%. Se han distinguido más de 30 subtipos. En los EEUU, aproximadamente 70% de los individuos infectados tienen infecciones de los tipos 1a y 1b. El tipo 1b es el subtipo predominante en Asia (X. Forns y J. Bukh, *Clinics in Liver Disease* **1999** 3:693-716; J. Bukh *et al.*, *Semin. Liv. Dis.* **1995** 15:41-63). Desafortunadamente, las infecciones tipo 1 son más resistentes a la terapia que aquellas provocadas por los genotipos de los tipos 2 ó 3 (N. N. Zein, *Clin. Microbiol. Rev.*, **2000** 13:223-235).

Las proteínas estructurales virales incluyen una proteína del núcleo de la nucleocápside (C) y dos glicoproteínas de la cápsula, E1 y E2. El HCV también codifica dos proteasas, una metaloproteinasa dependiente de cinc, codificada por la región NS2-NS3, y una proteasa de serina codificada en la región NS3. Estas proteasas son necesarias para el corte de regiones específicas de la poliproteína precursora en péptidos maduros. La mitad de carboxilo de la proteína no estructural 5, NS5B, contiene una ARN polimerasa dependiente de ARN. La función de las proteínas no estructurales restantes, NS4A y NS4B, y la de NS5A (la mitad aminoterminal de la proteína no estructural 5) aún son

desconocidas. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructurales codificadas por el genoma de ARN del HCV participan en la replicación del ARN.

En la actualidad hay una cantidad limitada de terapias aprobadas disponibles para el tratamiento de las infecciones de HCV. Se han analizado los abordajes terapéuticos nuevos y existentes para el tratamiento del HCV y la inhibición de la polimerasa NS5B del HCV: R. G. Gish, *Sem. Liver. Dis.*, **1999** 19:5; Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., *Scientific American*, Octubre de **1999**, 80-85; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, *Curr. Drug Targ. Infect Dis.* **2003** 3(3):247-253; P. Hoffmann *et al.*, Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), *Exp. Opin. Ther. Patents* **2003** 13(11):1707-1723; M. P. Walker *et al.*, Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, *Exp. Opin. investing. Drugs* **2003** 12(8):1269-1280; S.-L. Tan *et al.*, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002** 1:867-881.



1a: R = C(=O)NH₂

1b: R = C(=NH⁺)NH₂

La ribavirina (**1a**; amida de ácido 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico; virazol) es un análogo de nucleósido antiviral sintético de amplio espectro que no induce interferón. La ribavirina presenta actividad *in vitro* contra diversos virus de ADN

y ARN, incluyendo Flaviviridae (Gary L. Davis, *Gastroenterology* 2000 118:S104-S114). En la monoterapia, la ribavirina reduce los niveles de amino transferasa en suero hasta los normales en 40% de los pacientes, pero no reduce los niveles de ARN del HCV en suero. La ribavirina también presenta una toxicidad significativa, y se sabe que induce anemia. La viramidina, **1b**, es una prodroga que se convierte en **1a** en los hepatocitos.

Los interferones (IFNs) han estado disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica por casi una década. Los IFN son glicoproteínas producidas por las células inmunes en respuesta a las infecciones virales. Se reconocen dos tipos diferentes de interferones: el tipo 1 incluye diversos interferones α y un interferón β , el tipo 2 incluye el interferón γ . Los interferones tipo 1 son producidos principalmente por las células infectadas, y protegen a las células cercanas de una infección *de novo*. Los IFN inhiben la replicación de muchos virus, incluyendo el HCV, y cuando se usan como único tratamiento para las infecciones de hepatitis C, los IFN suprimen el ARN del HCV en suero hasta niveles indetectables. Adicionalmente, los IFN normalizan los niveles de amino transferasa en suero. Desafortunadamente, los efectos de los IFN son transitorios. La interrupción de la terapia resulta en una tasa de recurrencia de 70%, y solamente 10-15% presentan una respuesta virológica sostenida con niveles de alanina transferasa en suero normales (L.-B. Davis, *supra*)

Una limitación de las primeras terapias con IFN era la eliminación rápida de la proteína de la sangre. La derivatización química del IFN con polietilenglicol (PEG) ha resultado proteínas con propiedades farmacocinéticas sustancialmente mejoradas. PEGASYS® es un interferón α -2a conjugado, y un mono-metoxi PEG ramificado de 40 kD y PEG-INTRON® constituyen un

conjugado de interferón α -2b y un mono-metoxi PEG de 12 kD (B. A. Luxon *et al.*, *Clin. Therap.* **2002** 24(9):1363-1383; A. Kozlowski y J. M. Harris, *J. Control. Release*, **2001** 72:217-224).

En la actualidad, la terapia de combinación del HCV con ribavirina e interferón- α representa la terapia óptima. La combinación de la ribavirina y el PEG-IFN (*infra*) resulta en una respuesta viral sostenida en 54-56% de los pacientes. La SVR alcanza 80% para HCV de los tipos 2 y 3 (Walker, *supra*). Desafortunadamente, la combinación también produce efectos colaterales que son problemáticos para la aplicación clínica. La aplicación subcutánea de IFN- α está asociada con depresión, síntomas similares a los de la gripe y reacciones cutáneas, y el tratamiento sostenido con ribavirina está asociado con anemia hemolítica.

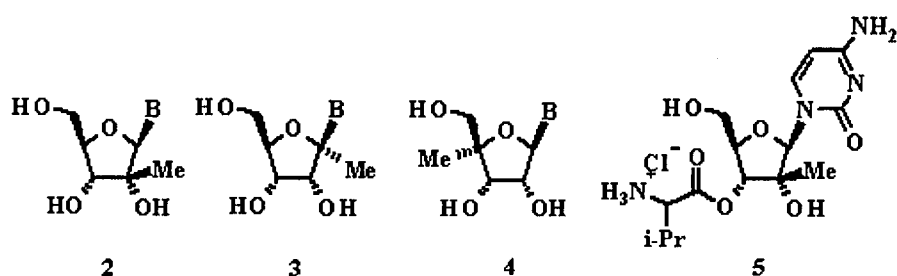
Recientemente se ha identificado una cantidad de blancos moleculares potenciales para el desarrollo de drogas como terapias anti-HCV, incluyendo, sin limitaciones, la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN de una sola cadena en sentido positivo. Esta enzima ha generado un interés significativo entre los químicos médicos. Se conocen inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de NS5B.

Los inhibidores nucleósidos pueden actuar como terminadores de cadena o inhibidores competitivos que interfieren con la unión de los nucleótidos a la polimerasa. Para que funcione como terminador de cadenas, un análogo de nucleósido debe ser tomado por la célula y convertido *in vivo* en un trifosfato, de modo que compita por el sitio de unión a nucleótidos de la polimerasa. Esta conversión en el trifosfato comúnmente es mediada por

quinasas celulares, lo que agrega requerimientos estructurales a un nucleótido inhibidor de la polimerasa en potencia. Además, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación de HCV a ensayos basados en células capaces de realizar una fosforilación *in situ*.

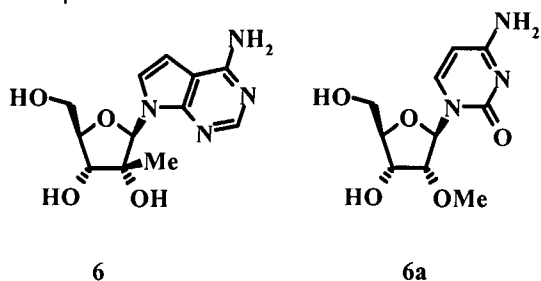
En WO 01 90121, publicada el 29 de Noviembre de 2001, J.-P. Sommadossi y P. Lacolla describen y presentan ejemplos de la actividad anti-polimerasa del HCV de 1'-alquil- y 2'-alquil nucleósidos de las fórmulas **2** y **3**. En WO 01/92282, publicada el 6 de Diciembre de 2001, J.-P. Sommadossi y P. Lacolla describen y presentan ejemplos del tratamiento de flavivirus y pestivirus con 1'-alquil- y 2'-alquil nucleósidos de las fórmulas **2** y **3**. En WO 03/026675 y WO03/026589, ambas publicadas el 3 de Abril de 2003, G. Gosselin *et al.* describen 4'-alquil nucleósidos **4** y métodos para usar los 4'-alquil nucleósidos para tratar flavivirus y pestivirus. En WO2004003000 y WO2004002999, ambas publicadas el 8 de Enero de 2004, J.-P. Sommadossi *et al.* describen prodrogas de β -d y β -L nucleósidos 1', 2', 3' y 4'-sustituídos. En WO04/002422, publicada el 8 de Enero de 2004 J.-P. Sommadossi *et al.* describen el éster de 3'-O-L-valina de la 2'-C-metil-ribofuranosil citidina y su uso en el tratamiento del HCV.

Idenix ha descrito pruebas clínicas para un compuesto relacionado, NM283, que es el éster de valina **5** del análogo de citidina **2** (B = citosina). Además, Idenix Pharmaceuticals, Ltd. también describe en WO 04/046331 mutaciones en Flaviviridae causadas por β -d o β -L nucleósidos con ramificaciones 2' con actividad biológica, o sales o prodrogas de éstos farmacéuticamente aceptables.



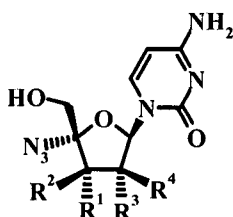
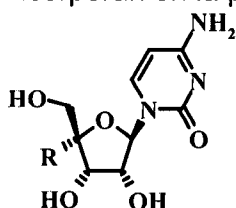
B = adenina, timidina, uracilo, citidina, guanina e hipoxantina

En WO02/057425, publicada el 25 de Julio de 2002, S. S. Carroll *et al.* describen inhibidores nucleósidos de la ARN polimerasa dependiente de ARN, donde la subunidad de hidrato de carbono ha sido modificada químicamente. En WO02/05787, publicada el 25 de Julio de 2002, S. S. Carroll *et al.* describen derivados relacionados de 2 α -metil y 2 β -metilribosa, donde la base es un radical de 7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina opcionalmente sustituida **6**. En la misma solicitud se describe un ejemplo de un 3 β -metil nucleósido. S.S. Carroll *et al.* (*J. Biol. Chem.* **2003** 278(14):11979-11984) describe la inhibición de la HCV polimerasa por 2'-O-metilcitidina (**6a**). En la Publicación de los EEUU N° 2004/0259934, publicada el 23 de Diciembre de 2004, D. B. Olsen *et al.* describen métodos para inhibir la replicación de virus de la familia Coronaviridae y tratar infecciones de virus de la familia Coronaviridae con compuestos nucleósidos.



En WO02/100415, publicada el 19 de Diciembre de 2002 (US 2003/0236216 A1), R. R. Devos *et al.* describen compuestos nucleósidos 4'-

sustituidos que presentan actividad contra el HCV. Cuatro compuestos identificados explícitamente incluyen el compuesto de 4'-azido **7a**, el compuesto de 4'-etino **7b**, el compuesto de 4'-etoxilo **7c** y el compuesto de 4'-acetilo **7d**. Las modificaciones a la porción de ribosa presentadas a modo de ejemplo incluyen el derivado de 2'-desoxilo **8a**, el derivado de 3'-desoxilo **8b**, el derivado de 3'-metoxilo **8e**, el derivado de 3'-fluoro **8c** y el derivado de 2',2'-difluoro **8d**. En WO2004/046159, publicada el 3 de Junio de 2004 (US 2004121980), J. A. Martin *et al.* describen prodrogas de **7a** útiles para tratar enfermedades mediadas por el HCV. Ambas solicitudes de los EEUU se incorporan en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad.



7a: R = N₃

7b: R = ethynyl

7c: R = OEt

7d: R = C(=O)Me

8a: R¹ = OH, R² = R³ = R⁴ = H

8b: R³ = OH, R¹ = R² = R⁴ = H

8c: R³ = OH, R² = F, R¹ = R⁴ = H

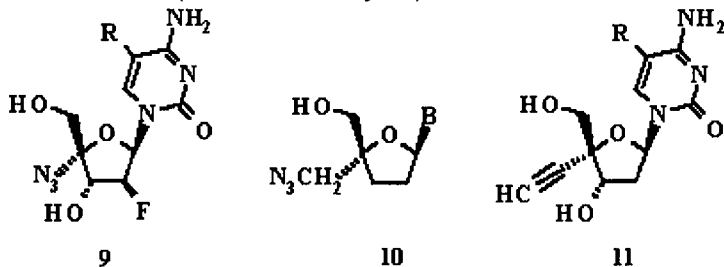
8d: R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = F

8e: R¹ = OMe, R³ = OH, R² = R⁴ = H

En la Solicitud de los EEUU con N° de Acta 10/167106, presentada el 11 de Junio de 2002, intitulada "4'-Substituted Nucleoside Derivatives as Inhibitors of HCV RNA Replication", y la Solicitud de los EEUU N° 10/717260, presentada el 19 de Noviembre de 2003, se describen compuestos relacionados con la presente invención. Ambas solicitudes se incorporan en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad.

Y.-H. Yun *et al.* (*Arch. Pharm. Res.* **1985** 18(5):364-35) describen la síntesis y la actividad antiviral de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluoro-arabinofuranosil

nucleósidos (**9**: R = H, Me y Cl).



B = adenina, uracilo, timina

G. S. Jeon y V. Nair (*Tetrahedron* **1996** 52(39):12643-50) describen la síntesis de 4'-azidometil-2',3'-desoxirribonucleósidos **10** (B = adenina, timina y uracilo) como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

Se han descrito diversos estudios computacionales de 4'-azidonucleósidos: D. Galisteo *et al.*, *J. Mol. Struct.* **1996** 384(1):25-33; J. Pepe *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1996** 32(10):775-786; E. Estrada *et al.*, *In silico studies toward the discovery of New Anti HIV Nucleoside*, *J. Chem. Info. Comp. Sci.* **2002** 42(5):1194-1203.

I. Sugimoto *et al.* describieron la síntesis y el bioensayo en VIH y *H. simplex* de 4'-etnil-2'-desoxicitidina (**11**) y otros dos sustituyentes de dos carbonos en la posición 4' (Nucleosides and Nucleotides. 183. Synthesis of 4' β -Branched Thymidines as a New Type of Antiviral Agent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** 9:385-88). T. Wada *et al.* (*Nucleosides & Nucleotides* **1996** 15(1-3):287-304) describen la síntesis y la actividad anti-VIH de 4'-C-metil nucleósidos.

En WO 01/32153, publicada el 10 de Mayo de 2001, R. Storer describe métodos para tratar o prevenir la infección de virus de la familia Flaviviridae mediante la administración de análogos de nucleósidos de dioxolano.

En WO02/18404, publicada el 7 de Marzo de 2002, R. Devos *et al.*

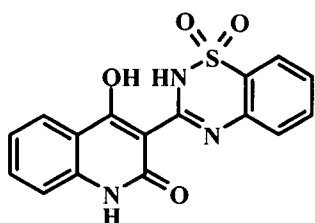
describen derivados de nucleósidos de purina y pirimidina nuevos y conocidos, su uso como inhibidores de la replicación subgenómica del HCV, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de nucleósidos. Los compuestos descritos consisten en nucleósidos con bases de purina y pirimidina sustituidas.

En la Publicación EPA N° 0 352 248 se describe un amplio rango de nucleósidos de L-ribofuranosil purina para el tratamiento del VIH, el herpes y la hepatitis. Se halla una descripción similar en WO 88/09001, presentada por Aktiebolaget Astra.

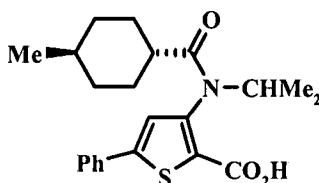
K. Kitano *et al.* (*Tetrahedron* **1997** 53(39):13315-13322) describen la síntesis de 4'-fluorometil 2-desoxi-d-eritro, ribo y arabino-pentofuranosil citosinas y su actividad anti-neoplástica.

Los inhibidores alostéricos no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH han probado ser terapias efectivas, solos y en combinación con inhibidores nucleósidos e inhibidores de proteasas. Se han descrito varias clases de inhibidores no nucleósidos de NS5B del HCV que en la actualidad se hallan en diversas etapas de desarrollo, donde estas clases incluyen benzimidazoles (H. Hashimoto *et al.* WO 01/47833, H. Hashimoto *et al.* WO 03/000254, P. L. Beaulieu *et al.* WO 03/020240 A2; P. L. Beaulieu *et al.* US 6448281 B1; P. L. Beaulieu *et al.* WO 03/007945 A1); indoles (P. L. Beaulieu *et al.* WO 03/0010141 A2); benzotiadiazinas, por ejemplo, 1 (D. Dhanak *et al.* WO 01/85172 A1, presentada el 5/10/2001; D. Chai *et al.*, WO2002098424, presentada el 7/6/2002, D. Dhanak *et al.* WO 03/037262 A2, presentada el 28/10/2002; K. J. Duffy *et al.* WO03/099801 A1, presentada el 23/5/2003, M. G. Darcy *et al.* WO2003059356, presentada el 28/10/2002; D.Chai *et al.* WO

2004052312, presentada el 24/6/2004, D.Chai *et al.* WO2004052313, presentada el 13/12/2003; D. M. Fitch *et al.*, WO2004058150, presentada el 11/12/2003; D. K. Hutchinson *et al.* WO2005019191, presentada el 19/8/2004; J. K. Pratt *et al.* WO 2004/041818 A1, presentada el 31/10/2003);



1



2

tiofenos, por ejemplo, **2** (C. K. Chan *et al.* WO 02/100851 A2); benzotiofenos (D. C. Young y T. R. Bailey WO 00/18231); β -cetopiruvatos (S. Attamura *et al.* US 6492423 B1, A. Attamura *et al.* WO 00/06529); pirimidinas (C. Gardelli *et al.* WO 02/06246 A1); pirimidindionas (T. R. Bailey y D. C. Young WO 00/13708); triazinas (K.-H. Chung *et al.* WO 02/079187 A1); derivados de rodanina (T. R. Bailey y D. C. Young WO 00/10573, J. C. Jean *et al.* WO 01/77091 A2); 2,4-dioxopiranos (R. A. Love *et al.* EP 256628 A2); derivados de fenilalanina (M. Wang *et al.* *J. Biol. Chem.* **2003** 278:2489-2495). Las tiazinas que inhiben NS5B del HCV han sido descritas por J. F. Blake *et al.* En la Pub. de los EEUU N° 20060040927, presentada el 22 de Agosto de 2005.

También se han descrito inhibidores de la proteasa del HCV necesarios para la replicación viral (F. McPhee *et al.*, *Drugs de the Future* **2003** 28(5):465-488; Y. S. Tsantrizos *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2003** 42(12):1356-1360). Un compuesto nucleósido de la presente invención puede usarse en combinación con estos y otros inhibidores de la polimerasa y la proteasa.

Se han analizado los resultados de estos esfuerzos (J. Z. Chen y Z. Hong, Targeting NS5B RNA-dependent RNA polimerase for Anti-HCV

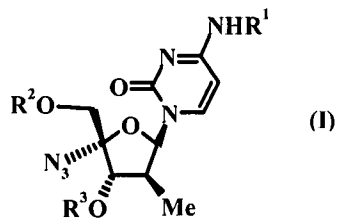
Chemotherapy, Curr. Drug Targ. *Inf. Dis.* **2003** 3(3):207-219). Los inhibidores no nucleósidos no están relacionados con la presente invención.

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos nucleósidos, métodos y composiciones para el tratamiento de un huésped infectado con el virus de la hepatitis C.

En la actualidad no existe un tratamiento preventivo para el virus de la hepatitis C (HCV), y las terapias aprobadas hoy en día, que solamente están disponibles contra el HCV, son limitadas. Es esencial el diseño y el desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos.

Sorprendentemente, la 2'-desoxi-2'-β-metil-4'-azido-citidina y sus ésteres son útiles para tratar el HCV y presentan una toxicidad menor después de la administración al huésped. En la presente invención también se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y al menos un vehículo, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

La terapia de combinación ha probado ser útil para el tratamiento de enfermedades virales, y los nuevos compuestos de la presente invención que sean sinérgicos con otras terapias aprobadas y en desarrollo contra el HCV permitirán tratar el HCV de forma combinada, donde la combinación comprenderá nucleósidos de la fórmula general descrita con anterioridad, o sales de éstos farmacéuticamente aceptables, en combinación o alternados con uno o más agentes antivirales o inmunomoduladores adicionales, incluyendo opcionalmente al menos un vehículo, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptable.



La presente invención provee un nucleósido de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de un huésped infectado con HCV donde:

R¹, R² y R³ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, COR⁴, C(=O)OR⁴ y C(=O)CHR⁵NHR⁶;

R⁴ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en (a) C₁₋₁₈ alquilo lineal o ramificado, (b) C₁₋₁₈ haloalquilo, (c) C₃₋₈ cicloalquilo, (d) C₁₋₁₀ heteroalquilo y (e) fenilo donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados en forma independiente entre C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alcoxi, halógeno, ciano o nitro;

R⁵ es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, fenilo o C₁₋₃ fenilalquilo donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₃ alquilo, ciano y nitro;

R⁶ es hidrógeno o C₁₋₆ alcoxi; o,
sales de adición ácida del mismo.

La presente invención también provee el uso de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con uno o más agente antiviral efectivo adicional y que incluye opcionalmente al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de infección por HCV en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de HCV en un huésped.

Sin desear restringirse a la teoría, se cree que los compuestos de la invención son fosforiladas en serie por quinasas en las células humanas para dar el 5'-O-monofosfato, 5'-O-difosfato y finalmente el 5'-O-trifosfato que es el metabolito con actividad antiviral. Un aspecto adicional de la invención provee por lo tanto estas especies 5'-O fosforiladas, es decir compuestos de la fórmula I donde R^1 y R^3 son H y R^2 es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato.

La actividad antiviral de un nucleósido inhibidor es típicamente el resultado combinado de la incorporación del nucleósido en las células huésped, la conversión del nucleósido al trifosfato activo, la estabilidad intracelular del trifosfato, y la habilidad del trifosfato para interferir con la actividad de síntesis de RNA de la polimerasa viral. Como se presenta en los ejemplos biológicos más adelante, los compuestos de la invención se fosforilan espontáneamente en vivo al trifosfato activo y tienen una vida media intracelular larga como trifosfato, favoreciendo así concentraciones altas y sostenidas de la especie antiviral activa.

En una realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La frase "como se ha definido en la presente" hace referencia a la definición más abarcativa para cada grupo según se provee en la definición de la fórmula I que se ha dado. En otras realizaciones que se proveen a continuación, los sustituyentes que se presentan en cada realización y no están definidos en forma explícita mantienen la definición más abarcativa provista en el Resumen de la Invención.

En otra realización de la presente invención se provee un compuesto de

acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 son hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 y R^3 son H y R^2 es un éster monofosfato, difosfato o trifosfato.

En aún otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno, COR^4 o $C(=O)OR^4$ y R^4 es como se ha descrito en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno, COR^4 o $C(=O)OR^4$ y R^4 es C_{1-10} alquilo lineal o ramificado, como por ejemplo alquilo inferior, especialmente metilo, etilo, i-propilo o t-butilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 es hidrógeno; R^2 y R^3 son COR^4 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 es hidrógeno; R^2 y R^3 son COR^4 , y R^4 es C_{1-10} alquilo lineal o ramificado, como por ejemplo alquilo inferior, especialmente metilo, etilo, i-propilo o t-butilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando un compuesto comprende dos porciones R^4 , éstas son típicamente iguales, por conveniencia sintética.

En aún otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 y R^3 son hidrógeno; R^2 es COR^4 , $C(=O)OR^4$ o $COCH(R^5)NHR^6$; y R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la

presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 y R^2 son hidrógeno; R^3 es COR^4 , $C(=O)OR^4$ o $COCH(R^5)NHR^6$; y R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^2 es $COCH(R^5)NHR^6$, R^5 es *iso*-propilo, *iso*-butilo o *sec*-butilo y R^6 es hidrógeno. En un arreglo preferido de esta realización, la configuración estérica del grupo R^5 es (S), es decir que R^2 es un residuo de aminoácido L-alifático. R^1 en esta realización es típicamente H, mientras que R^3 es H o $COCH(R^5)NHR^6$, R^5 es *iso*-propilo, *iso*-butilo o *sec*-butilo y R^6 es hidrógeno. Cuando un compuesto tiene dos porciones $COCH(R^5)NHR^6$ son típicamente el mismo aminoácido por conveniencia sintética.

En otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^3 es $COCH(R^5)NHR^6$, R^5 es *iso*-propilo, *iso*-butilo o *sec*-butilo y R^6 es hidrógeno. En un arreglo preferido de esta realización, la configuración estérica del grupo R^5 es (S), es decir que R^3 es un residuo de aminoácido L-alifático. R^1 en esta realización es típicamente H.

En aún otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 y R^3 son hidrógeno; R^2 es COR^4 ; y R^4 es como se ha definido en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 y R^3 son hidrógeno; R^2 es COR^4 ; y R^4 es C_1 .

¹⁰ alquilo lineal o ramificado, como por ejemplo alquilo inferior, especialmente metilo, etilo, i-propilo o t-butilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 es hidrógeno; R^2 y R^3 son cada uno COR^4 ; R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-10} alquilo inferior lineal o ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 y R^3 son

hidrógeno; R^2 es COR^4 o $COCH(R^5)NHR^6$; R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-10} alquilo inferior lineal o ramificado; R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una dosis de entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar en combinación a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un modulador del sistema inmunológico y/o al menos un agente antiviral que inhiba la replicación de HCV.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar en combinación a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un modulador del sistema inmunológico seleccionado entre interferón, interleuquina, factor de necrosis tumoral o factor de estimulación de colonias. Un especialista en ciencia médica notará que estas moléculas del sistema inmune pueden encontrarse en su

forma natural o pueden estar derivatizadas para adquirir propiedades farmacocinéticas beneficiosas.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar en combinación a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son como se ha definido en la presente; y un interferón o interferón químicamente derivatizado.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar en combinación a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 son como se ha definido en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, al menos un agente antiviral adicional.

En otra realización de la presente invención se provee un método para tratar una enfermedad mediada por el virus de la Hepatitis C (HCV) que comprende administrar en combinación a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 son como se ha definido en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, al menos un inhibidor de HCV proteasa adicional, otro nucleósido inhibidor de HCV polimerasa, un inhibidor de HCV polimerasa no nucleósido, un inhibidor de HCV helicasa, un inhibidor de HCV primasa o un inhibidor de fusión de HCV.

En una realización de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprende un comprimido de 500-1500 mg que contiene 35-75 % en peso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donde el resto comprende al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprende un comprimido de 500-1500 mg que contiene 40-60 % en peso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido en la presente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donde el resto comprende al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "un" o "uno", aplicado a una entidad, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a una o más entidades; por ejemplo, un compuesto hace referencia a uno o más compuestos o al menos un compuesto. De este modo, los términos "un" (o "uno"), "uno o más" y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en la presente documentación.

La frase "como se definió con anterioridad" hace referencia a la primera definición de cada grupo proporcionada en la definición de la fórmula I.

Los términos "opcional" y "opcionalmente", como se los usa en la presente documentación, indican que el acontecimiento o la circunstancia descrita puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias donde dicho acontecimiento o circunstancia ocurre, e instancias donde no ocurre. Por ejemplo, "fenilo opcionalmente sustituido" indica que el fenilo puede estar o no sustituido, y que la descripción incluye fenilos no sustituidos y fenilos sustituidos.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos localizados en la cadena lateral de una porción de éster carboxílico, amida o carbonato que produzcan diastereómeros cuando se la una con el nucleósido. Están contemplados todos los estereoisómeros de una cadena lateral de los compuestos de la presente invención, combinados o en una forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los enantiómeros ópticos aislados y las mezclas, incluyendo la mezcla racémica. El isómero óptico puro puede prepararse por síntesis estereoespecífica a partir de α -D-ribosa o puede obtenerse resolviendo la mezcla racémica de acuerdo con métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de los derivados diastereoméricos, o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos de acuerdo con métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sales con un ácido con actividad óptica, seguida cristalización.

El término "alquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un residuo de hidrocarburo de cadena no ramificada o ramificada que contiene entre 1 y 18 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" hace

referencia a un residuo de hidrocarburo de cadena no ramificada o ramificada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior representativos incluyen metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo.

Cuando el término “alquilo” se usa como sufijo después de otro término, tal como en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo definió con anterioridad, que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del otro grupo mencionado específicamente. Por consiguiente, por ejemplo, “fenilalquilo” hace referencia a un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilos, por lo que incluye bencilo, feniletilo y bifenilo. Un “alquilaminoalquilo” es un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino.

El término “haloalquilo”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo de cadena no ramificada o ramificada, como se lo definió con anterioridad, donde se han reemplazado 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno por un halógeno. Los ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-iodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triiodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-iodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

El término “cicloalquilo”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un anillo carbocíclico saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término “cicloalquilalquilo”, como se lo usa en la presente

documentación, hace referencia al radical $R'R''$ -, donde R' es un radical cicloalquilo, como se lo definió en la presente documentación, y R'' es un radical alquileo, como se lo definió en la presente documentación, donde ha de comprenderse que el punto de unión de la porción de cicloalquilalquilo se hallará en el radical alquileo. Los ejemplos de radicales cicloalquilalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiletilo. C_{3-7} cicloalquil- C_{1-3} alquilo hace referencia al radical $R'R''$ -, donde R' es C_{3-7} cicloalquilo y R'' es C_{1-3} alquileo, como se lo definió en la presente documentación.

El término "alquileo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un radical de hidrocarburo divalente saturado de entre 1 y 8 átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo divalente saturado ramificado de entre 3 y 8 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de radicales alquileo incluyen sin limitaciones, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "alqueno", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un radical con una cadena de hidrocarburo no sustituido [o sustituido] que tiene entre 2 y 18 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 y 4 átomos de carbono, y que tiene uno o dos enlaces dobles olefínicos, preferiblemente un enlace doble olefínico. Los ejemplos son vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

El término "alquino", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un radical con una cadena de hidrocarburo no sustituido que tiene entre 2 y 18 átomos de carbono [preferiblemente entre 2 y 4 átomos de carbono], y que tiene uno, o cuando sea posible, dos enlaces triples

[preferiblemente un enlace triple]. Los ejemplos son etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.

El término "alcoxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo no sustituido, de cadena no ramificada o ramificada, donde la porción de "alquilo" es como se la definió con anterioridad, tal como metoxilo, etoxilo, *n*-propiloxilo, *i*-propiloxilo, *n*-butiloxilo, *i*-butiloxilo, *t*-butiloxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, incluyendo sus isómeros. Un "alcoxilo inferior", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxilo con un grupo "alquilo inferior", como se lo definió con anterioridad.

El término "alquiltiol" o "tioalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo (alquil)S de cadena no ramificada o ramificada, la porción de "alquilo" es como se la definió con anterioridad. Los ejemplos son metiltiol, etiltiol, *n*-propiltiol, *i*-propiltiol, *n*-butiltiol, *i*-butiltiol o *t*-butiltiol.

Los términos "alquilsulfinilo" y "arilsulfinilo", como se los usa en la presente documentación, hacen referencia a un grupo de fórmula $-S(=O)R$, donde R es alquilo o arilo, respectivamente, y el alquilo y el arilo son como se los definió en la presente documentación.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo", como se los usa en la presente documentación, hacen referencia a un grupo de fórmula $-S(=O)_2R$, donde R es alquilo o arilo respectivamente, y el alquilo y el arilo son como se los definió en la presente documentación.

El término "arilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo aromático monocíclico o policíclico, opcionalmente

sustituido, que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo apropiados incluyen, sin limitaciones, fenilo y naftilo (por ejemplo, 1-naftilo o 2-naftilo). Los sustituyentes apropiados para el arilo se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ariloxilo, cicloalquilo, acilo, acilamino, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, nitro y ciano.

El término "acilo" ("alquilcarbonilo"), como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo de fórmula $C(=O)R$, donde R es hidrógeno, un alquilo no ramificado o ramificado que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono, o un grupo fenilo.

Los términos "alcoxycarbonilo" y "ariloxycarbonilo", como se los usa en la presente documentación, hacen referencia a un grupo de fórmula $-C(=O)OR$, donde R es alquilo o arilo, respectivamente, y el alquilo y el arilo son como se los definió en la presente documentación.

El término halógeno representa flúor, cloro, bromo o iodo, preferiblemente flúor, cloro, bromo.

El término "agente acilante", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia un anhídrido, un haluro de acilo u otro derivado activado de un ácido carboxílico. El término "anhídrido", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a compuestos con la estructura general $RC(O)-O-C(O)R$, que es como se la definió en el párrafo anterior. El término "haluro de acilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia al grupo $RC(O)X$, donde X es bromo o cloro. El término "derivado activado" de un compuesto, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a una forma reactiva transitoria del compuesto

original, que torna al compuesto activo en una reacción química deseada en la que el compuesto original solamente presenta una reactividad moderada o nula. La activación se obtiene formando un derivado o una agrupación química con una molécula con un mayor contenido de energía libre que el compuesto original, lo que torna a la forma activada más susceptible a la reacción con otro reactivo. En el contexto de la presente invención, la activación del grupo carboxilo es de particular importancia. El término agente acilante, como se lo usa en la presente documentación, también incluye reactivos que producen ésteres de carbonato $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^4$, donde R^4 es como se lo definió con anterioridad.

El término "grupo protector", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo químico que (a) evita que un grupo reactivo participe en una reacción química indeseable; y (b) puede eliminarse con facilidad cuando ya no se necesita proteger el grupo reactivo. Por ejemplo, el trialkylsilyl es un grupo protector para una función de hidroxilo primario, y la acetonida es un grupo protector de un diol adyacente.

En la representación gráfica de los compuestos proporcionada en esta solicitud, un enlace con una cuña gruesa que se afina indica un sustituyente que está sobre el plano del anillo al que pertenece el átomo de carbono asimétrico (también denominado β), y un enlace con una cuña punteada indica un sustituyente que está debajo del plano del anillo al que pertenece el átomo de carbono asimétrico (también denominado α).

El término "combinación" o "terapia de combinación", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a la administración de una pluralidad de drogas en un régimen terapéutico, mediante la administración

concurrente o consecutiva de las drogas, al mismo tiempo o en momentos diferentes.

El término "interferón derivatizado químicamente", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a una molécula de interferón unida covalentemente a un polímero que altera las propiedades físicas y/o farmacocinéticas del interferón. Una lista no limitativa de estos polímeros incluye hopolímeros de óxido de polialquileno, tales como polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG), polioles polioxietilenados, copolímeros de éstos y copolímeros de bloques de éstos, siempre que se mantenga la solubilidad en agua de los copolímeros de bloques. Aquél entrenado en la técnica conocerá los numerosos abordajes disponibles para unir el polímero y el interferón (por ejemplo, véanse A. Kozlowski y J. M. Harris *J. Control. Release* **2001** 72(1-3):217-24). Una lista no limitativa de IFN α derivatizados químicamente contemplados en esta patente incluye peginterferón- α -2a (PEGASYS®) y peginterferón- α -2b (PEGINTRON®).

Los compuestos de fórmula I presentan tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos son el resultado de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio, y los intentos de aislar un tautómero individual comúnmente producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles predomina la forma de

enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen los tautómeros de ceto/enol ($-C(=O)-CH-$ Δ $-C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH-$ Δ $-C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH-$ Δ $-C(-NHR)=N-$). Estos dos últimos son particularmente comunes en los anillos de heteroarilo y heterocíclicos, y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Las abreviaturas utilizadas comúnmente incluyen: acetilo (Ac), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (Atm), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*tert*-butilo o anhídrido boc (BOC_2O), bencilo (Bn), butilo (Bu), benciloxycarbonilo (CBZ o Z), carbonildiimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), etiléster de ácido 2-etoxi-2*H*-quinolin-1-carboxílico (EEDQ), dietiléter (Et_2O), hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N, N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), $MeSO_2-$ (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masa (ms), metil-*t*-butiléter (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP),

clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pyr), temperatura ambiente (rt o RT), *tert*-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂⁻ (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), cromatografía en capa delgada (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂⁻ o tosilo (Ts), N-uretan-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, incluyendo los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*ter*-) y *neo*, tiene el significado convencional correspondiente al uso con una porción de alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse con una variedad de métodos ilustrados en los esquemas de reacciones de síntesis ilustrativos que se presentarán y se describirán más adelante. Los materiales iniciales y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos generalmente están disponibles en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como *Fieser and Fieser's Reactives for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, Volúmenes 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost y I. Fleming (editores) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (editores) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9;

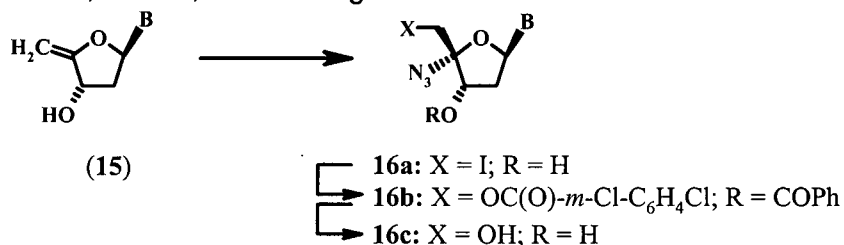
Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky y C. W. Rees (editores) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, **1991**, Volúmenes 1-40. Los esquemas de reacciones de síntesis más adelante se presentan meramente para ilustrar algunos métodos con los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y aquellos entrenados en la técnica, al consultar la descripción contenida en esta solicitud, podrán sugerir diversas modificaciones para estos esquemas de reacciones de síntesis.

Si se lo desea, los materiales iniciales y los intermediarios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse usando técnicas convencionales, incluyendo, sin limitaciones, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y semejantes. Estos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente documentación preferiblemente se realizan bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica, a una temperatura de reacción en el rango de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferiblemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y más preferiblemente y convenientemente aproximadamente a temperatura ambiente (o ambiental), por ejemplo, aproximadamente 20°C.

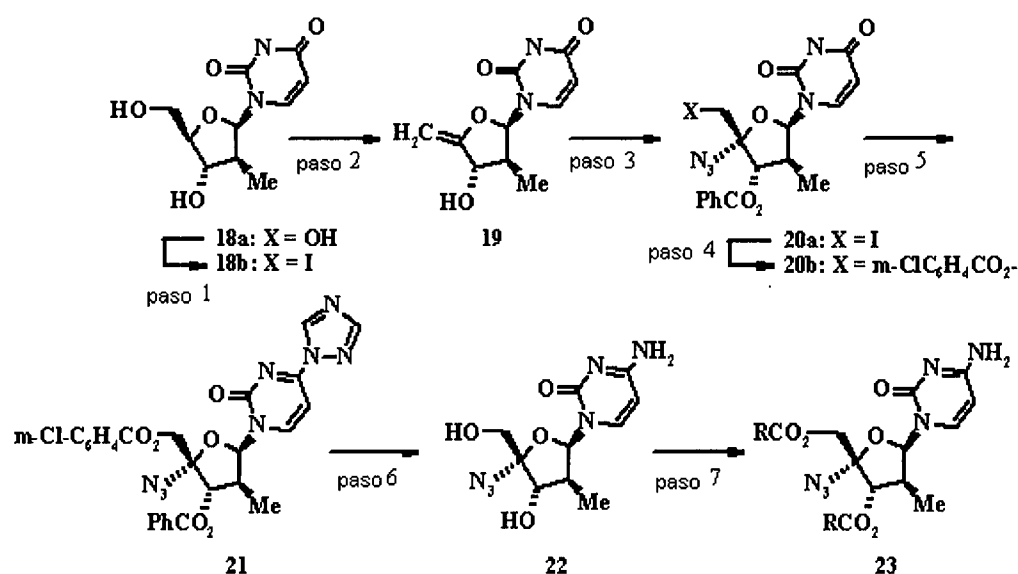
Si bien se ha explorado la modificación química de las posiciones 2' y 3' de los nucleósidos, la modificación de la posición 4' ha sido menos prevalente, probablemente debido a los problemas de síntesis adicionales del caso. Maag *et al.* (Anti-HIV Activity of 4'-Azido and 4'-Methoxynucleosides, *J. Med Chem.*

1992 35:1440-1451) describen la síntesis de 4'-azido-2-desoxirribonucleósidos y 4'-azido nucleósidos. C. O'Yang, *et al.* (*Tetrahedron Lett.* **1992** 33(1):37-40 y 33(1):41-44) describen la síntesis de compuestos nucleósidos que comprenden nucleósidos con sustituciones de 4'-ciano, 4'-hidroximetilo y 4'-formilo. Estos compuestos fueron evaluados como compuestos anti-VIH. Maag *et al.* (*supra*) describen que los 4'-azido nucleósidos **16c** pueden prepararse agregando azida de iodo a los 5-metilen-tetrahidro-furan-2-il nucleósidos **15**, donde B es timina, uracilo, adenina o guanosina.



En la Pub. de Patente de los EEUU N° 20050038240, publicada el 17 de Febrero de 2005, T. J. Connolly *et al.* Describen un proceso mejorado para preparar 4'-azido nucleósidos. En WO 02/100415, R. Devos *et al.* describen nuevos derivados de nucleósidos 4'-sustituidos que inhiben la ADN polimerasa NS5B del HCV. La adición de azida de iodo se realiza con mayor eficiencia en las uridinas **15** (B = uracilo), que pueden convertirse en la citidina correspondiente utilizando el método descrito por A. D. Borthwick *et al.*, (*J. Med. Chem.* **1990** 33(1):179; véase también K. J. Divakar y C. B. Reese *J. Chem Soc., Perkin Trans. I* **1982** 1171-1176).

Esquema A



La 4-amino-1-(5-azido-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona (**22**) se prepara a partir de 1-(4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (**18a**) (D. O. Cicero *et al.*, "Stereoselective synthesis of novel analogs of 2'-deoxy- and 2',3'-dideoxynucleosides with potential antiviral activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994** 4(7):861-6; A. Iribarren, EP547008 A1, intitulada "Preparation of new (2'R)- y (2'S)-2'-deoxy-2'-C-hydrocarbyl antisense oligonucleotides useful in scientific research, therapeutics and diagnostics", publicada el 16 de Junio de 1993), usando el procedimiento de Maag *et al.* (*vide supra*) (Esquema A).

La 4-amino-1-(5-azido-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona (**22**) presenta buena actividad en un ensayo de replicación basado en células para analizar la actividad de la polimerasa del HCV (Tabla I). Además, el compuesto presentó niveles bajos de citotoxicidad en el ensayo.

Tabla I		
Compuesto	% de inhibición máxima de la polimerasa del HCV (100 µM)	% de citotoxicidad máxima (100 µM)
22	98,58	9,48

Los derivados de nucleósidos comúnmente son agentes antivirales (por ejemplo, VIH, HCV, *Herpes simplex*, CMV) y agentes quimioterapéuticos anticáncer potentes. Desafortunadamente, su utilidad práctica frecuentemente se ve limitada por dos factores. Primero, sus propiedades farmacocinéticas pobres frecuentemente limitan la absorción del nucleósido desde el intestino y la concentración intracelular de los derivados de nucleósidos, y segundo, sus propiedades físicas subóptimas restringen las opciones de formulación que podrían emplearse para mejorar la administración del ingrediente activo.

Albert introdujo el término prodroga para describir un compuesto que carece de actividad biológica intrínseca, pero que puede sufrir una transformación metabólica para obtener la sustancia de droga activa (A. Albert, *Selective Toxicity*, Chapman and Hall, Londres, 1951). Las prodrogas han sido revisadas recientemente (P. Ettmayer *et al.*, *J. Med Chem.* 2004 47(10):2393-2404; K. Beaumont *et al.*, *Curr. Drug Metab.* 2003 4:461-485; H. Bundgaard, *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, en *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (editor) Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985; G. M. Pauletti *et al. Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997 27:235-256; R. J. Jones y N. Bischofberger, *Antiviral Res.* 1995 27: 1-15 y C. R. Wagner *et al.*, *Med. Res. Rev.* 2000 20:417-45). Si bien la

transformación metabólica puede ser catalizada por enzimas específicas, comúnmente hidrolasas, el compuesto activo también puede ser regenerado por procesos químicos no específicos.

Las prodrogas farmacéuticamente aceptables hacen referencia a un compuesto que se metaboliza en el huésped, por ejemplo, se hidroliza o se oxida, para formar el compuesto de la presente invención. La bioconversión debería evitar la formación de fragmentos con riesgos toxicológicos. Los ejemplos típicos de prodrogas incluyen compuestos que tienen grupos protectores lábiles ante reacciones biológicas unidos a una porción funcional del compuesto activo. En el diseño de pronucleótidos se ha utilizado la alquilación, la acilación u otras modificaciones lipofílicas de los uno o más grupos hidroxilo en la porción de azúcar. Estos pronucleótidos pueden hidrolizarse o desalquilarse *in vivo* para generar el compuesto activo.

Los factores que limitan la biodisponibilidad oral frecuentemente son la absorción desde el tracto gastrointestinal y la excreción de primer pasaje por la pared intestinal y el hígado. La optimización de la absorción transcelular a través del tracto GI requiere un valor de $D_{(7,4)}$ mayor que cero. Sin embargo, la optimización del coeficiente de distribución no asegura el éxito. Puede ser necesario que la prodroga evite transportadores de flujo activo en los enterocitos. El metabolismo intracelular en el enterocito puede resultar en el transporte pasivo o el transporte activo del metabolito por bombas de flujo nuevamente hacia el lumen intestinal. La prodroga también debe resistir a las biotransformaciones indeseables en la sangre, antes de que alcance las células o los receptores blanco.

Si bien las prodrogas potenciales pueden diseñarse algunas veces de

forma racional, sobre la base de la funcionalidad química presente en la molécula, la modificación química de un compuesto activo produce una entidad molecular completamente nueva que puede presentar propiedades físicas, químicas y biológicas indeseables, ausentes en el compuesto progenitor. Los requerimientos de regulación para identificar los metabolitos pueden ser problemáticos si varias vías conducen a una pluralidad de metabolitos. Por ende, la identificación de las prodrogas sigue siendo un ejercicio inseguro y complicado. Más aún, la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de las prodrogas potenciales es una tarea complicada y costosa. Los resultados farmacocinéticos provenientes de modelos animales pueden ser difíciles de extrapolar a los seres humanos.

En la Patente de los EEUU N° 6846810, adjudicada el 25 de Enero de 2005, J. A. Martin *et al.* demostraron que los 4'-azidonucleósidos acilados pueden ser prodrogas efectivas. Los derivados de di-acilo **23**, provenientes de **22**, pueden prepararse mediante la acilación del nucleósido progenitor **22**.

Los compuestos de la presente invención se preparan convenientemente en un paso, mediante la acilación de **22** en un solvente orgánico acuoso. El solvente puede ser una solución homogénea o una solución de dos fases. El pH del solvente orgánico acuoso se mantiene sobre 7,5 mediante la adición de una base para neutralizar el ácido producido por la acilación. La base puede ser un álcali o un hidróxido de un metal alcalino, o una amina terciaria. La reacción se efectúa en presencia de DMAP, que es conocido en la técnica como un catalizador para la acilación. Una ventaja de este proceso es que el producto deseado puede obtenerse sin la acilación de la base heterocíclica.

Como alternativa, la acilación se efectúa convenientemente con un

haluro de acilo o un anhídrido correspondiente, en un solvente tal como DCM, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, THF, dioxano, benceno, tolueno, MeCN, DMF, solución de hidróxido de sodio o sulfolano, opcionalmente en presencia de una base inorgánica u orgánica, a temperaturas de entre -20 y 200°C., pero preferiblemente a temperaturas de entre -10 y 160°C. La reacción de acilación también puede llevarse a cabo bajo condiciones de Schotten Baumann, en un medio orgánico acuoso bifásico, en presencia de catalizadores de transferencia de fase y DMAP.

Es posible realizar la acilación selectiva de los grupos hidroxilo. Como alternativa, el grupo N-acilo de un N,O,O-triacil nucleósido puede separarse selectivamente con bromuro de cinc para producir el compuesto de diacilo protegido (R. Kierzek *et al. Tetrahedron Lett.* **1981** 22(38): 3762-64).

La acilación selectiva de grupos hidroxilo específicos en el radical de hidrato de carbono puede realizarse convenientemente con acilaciones o desacilaciones catalizadas por enzimas. Los catalizadores enzimáticos proporcionan condiciones selectivas suaves para las transformaciones orgánicas. S. M. Roberts ha analizado las biotransformaciones preparativas (*J. Chem. Soc. Perkin 1*, **2001**, 1475; **2000** 611; **1999**, 1; and, **1998** 157). M. Mahmoudian *et al.* (*Biotechnol. Appl. Biochem.* **1999** 29:229-233) describieron la acilación selectiva de la posición 5' de la 2-amino-9-β-d-arabinofuranosil-6-metoxi-9H-purina Novozyme 435, una preparación inmovilizada de lipasa de *Candida antarctica*. Otras enzimas confirmadas como acilantes selectivas del hidroxilo 5' incluyen la proteasa de *Bacillus licheniformis*, Lipozyme IM (lipasa de *Mucor miehei*, CLEC-BL (proteasa de *B. licheniformis*), savinasa (proteasa de *Bacillus sp.*), Novozyme-243 (proteasa de *Bacillus licheniformis*), la lipasa y

la lipolasa de *Alcaligenes* sp. (Novo).

Se descubrió que la preparación enzimática Lipolase® (lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, catálogo Sigma # L 0777) hidroliza selectivamente el grupo acilo 5' de los derivados de triacilo para proporcionar compuestos de 2',3'-diacilo. En WO2004043894, G. G. Heraldsson *et al.* describen el uso de lipasa de *T. lanuginosus* para la esterificación de aceites de marinos. N. Weber *et al.* (*Eur. J. de Lipid Sci. and Technol.* **2003** 105(10):624-626) describen la transesterificación de oleato de metilo catalizada por *T. lanuginosus*. V. Bodai *et al.* (*Adv. Synth. Cat.* **2003** 345(6 y 7):811-818) describen nuevas hidrolasas de hongos filamentosos termofílicos que pueden usarse para biotransformaciones selectivas.

Otras descripciones de hidrólisis enzimáticas regioselectivas de ésteres incluyen R. Hanson *et al.*, *Bioorg. and Med. Chem.* **2000**, 2681-2687 (síntesis de una prodroga de lobucavir por acilación e hidrólisis regioselectiva); R. Pfau *et al.*, *Syn Lett* **1999**, 1817-1819 (hidrólisis selectiva de ésteres de hidratos de carbono); A. Bianco *et al.*, *J. of Mol. Cat. B: Enzymatic* **1997** 209-212 (acilación e hidrólisis regioselectiva de derivados de ácido siálico); Y. Ota *et al.*, *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry* (1997), 166-167 (hidrólisis regioselectiva de ésteres de 1,2,3-trihexanolilglicerol); U. T. Bornscheuer *et al.*, *Enzima Microbial Technol.* **1995**, 578-86 (síntesis catalizada por lipasa de monoacilglicerol; revisión); C. T. Goodhue *et al.* WO9403625 (proceso regioselectivo para la resolución de monoésteres de hidratos de carbono); N. W. Boaz, WO9115470 (separación de mezclas de alcoholes-ésteres por hidrólisis enzimática selectiva); Y. S. Sanghvi *et al.* US2002142307 (hidrólisis regioselectiva de 3',5'-di-O-levulinilnucleósidos); J. Garcia *et al.* *J. Org. Chem.*

2002, 4513-4519 (hidrólisis regioselectiva de 3',5'-di-O-levulinilnucleósidos); O. Kirk *et al. Biocat and Biotransformation* (1995) 91-7 (acilación y desacilación regioselectiva catalizada por lipasa de derivados de glucosa).

Aquellos entrenados en la técnica han de reconocer que las esterificaciones selectivas también pueden llevarse a cabo con una metodología química convencional. Se ha descrito la protección selectiva del grupo hidroxilo 5', que permitirá la esterificación directa del hidroxilo 2', o como alternativa, la incorporación de un segundo grupo protector que permitirá la desprotección y la acilación selectiva del alcohol primario.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas y vehículos de dosificación de administración oral. La administración oral puede realizarse en forma de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran en forma de supositorios, entre otras rutas de administración. La forma de administración más conveniente generalmente es la oral, usando un régimen de dosificación diaria conveniente, que puede ajustarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente a la medicación antiviral.

Uno o más compuestos de la presente invención, así como sus sales útiles para aplicaciones farmacéuticas, junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden prepararse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación individuales pueden estar compuestas por ingredientes convencionales en proporciones convencionales,

con o sin compuestos activos adicionales, y las formas de dosificación individuales pueden contener cualquier cantidad eficaz apropiada del ingrediente activo, en función del rango de dosificación diaria que se desee emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos, tales como suspensiones, emulsiones o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Una preparación típica contendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de uno o más compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" incluye formulaciones sólidas y líquidas del compuesto activo, y aquél entrenado en la técnica podrá apreciar que un ingrediente activo puede existir en distintas preparaciones, dependiendo de la dosis y los parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica, generalmente es seguro y no es tóxico o indeseable desde el punto de vista biológico, e incluye excipientes que son aceptables para el uso veterinario, y también para el uso farmacéutico en seres humanos. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos, diluyentes o vehículos seleccionados en función de la ruta de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede conferirle inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al ingrediente activo, propiedad que estaba ausente en la forma distinta de sal, y

que inclusive puede tener un efecto positivo sobre la farmacodinámica del ingrediente activo con relación a su actividad terapéutica en el cuerpo. La fase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto, como se la usa en la presente documentación, denota que la sal es aceptable para el uso farmacéutico y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor. Estas sales incluyen (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fósforico, y semejantes; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido camforsulfónico, ácido lauril sulfurico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido mucónico, y semejantes. Ha de comprenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición con solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimórficas) de la misma sal de adición ácida, como se las definió en la presente documentación.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, preservantes, agentes desintegradores de tabletas o materiales de encapsulación. En los polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente

dividido que forma una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con un vehículo que tiene una capacidad aglutinante necesaria en proporciones apropiadas, y se compacta con la forma y el tamaño deseado. Los vehículos apropiados incluyen, sin limitaciones, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y semejantes. Además del componente activo, las preparaciones en forma sólida pueden contener colorantes, saborizantes, estabilizadores, amortiguadores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes sulubilizantes, y semejantes.

Las formulaciones líquidas también son apropiadas para la administración oral, e incluyen formulaciones líquidas como emulsiones, jarabes, elixires y suspensiones acuosas. Éstas incluyen preparaciones en forma sólida, que han de convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de usarlas. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitan o acacia. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para una administración en forma de supositorios. Primero se funde una cera con un punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o

manteca de cacao, y el componente activo se dispersa en forma homogénea, por ejemplo, con agitación. Después, la mezcla homogénea se vierte en moldes del tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para una administración vaginal. En la técnica se conocen formas apropiadas con este fin, tales como DIU, tampones, cremas, gels, pastas, espumas o rocíos, que además del ingrediente activo, contienen vehículos.

Las formulaciones apropiadas, junto con los vehículos farmacéuticos, los diluyentes y los excipientes, se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Aquél entrenado en la técnica podrá modificar las formulaciones de acuerdo con lo indicado en la memoria descriptiva para adaptarlas a una ruta de administración particular, sin que las composiciones de la presente invención se tornen inestables o se vea comprometida su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos para tornarlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede realizarse fácilmente con modificaciones menores (por ejemplo, la formulación de sales), que son bien conocidas por aquellos entrenados en la técnica. En la técnica también es conocida la posibilidad de modificar la ruta de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular, lo que manipular su farmacocinética y maximizar sus efectos beneficiosos en los pacientes.

El término "cantidad eficaz para el uso terapéutico", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis será ajustada

en función de los requerimientos individuales en cada caso particular. Esta dosificación puede variar dentro de límites amplios dependiendo de numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y las condiciones de salud generales del paciente, otros medicamentos que puedan emplearse para tratar el paciente, la ruta y la forma de administración, y las preferencias y la experiencia del médico a cargo. Para la administración oral debería ser apropiada una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 g por día en una monoterapia y/o una terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 7,5 g por día, más preferiblemente entre 1,5 y aproximadamente 6,0 g por día. En general, el tratamiento se inicia con una "dosis de carga" inicial elevada, para reducir o eliminar rápidamente el virus, a lo que sigue la reducción de la dosis hasta un nivel suficiente para prevenir la reaparición de la infección. Aquél familiarizado con el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente documentación, sin experimentación innecesaria y empleando su conocimiento personal, su experiencia y las descripciones en esta solicitud, podrá determinar la cantidad eficaz para el uso terapéutico de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y un paciente dado.

La eficacia terapéutica puede evaluarse con pruebas de la función hepática, incluyendo, sin limitaciones, los niveles de proteínas, tales como las proteínas del suero (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutamiltranspeptidasa, etcétera), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol y síntesis de ácidos biliares; una función

metabólica del hígado, incluyendo, sin limitaciones, el metabolismo de los hidratos de carbono, el metabolismo de los aminoácidos y el amoníaco. Como alternativa, la efectividad terapéutica puede monitorearse midiendo el ARN del HCV. Los resultados de estas pruebas permitirán optimizar la dosis.

En algunas realizaciones de la invención, el compuesto activo, o su sal, puede administrarse en combinación con otro agente antiviral, tal como ribavirina, otro inhibidor nucleósido de la polimerasa del HCV, un inhibidor no nucleósido de la polimerasa del HCV, un inhibidor de la proteasa del HCV, un inhibidor de la helicasa del HCV o un inhibidor de la fusión del HCV. Cuando el compuesto activo, o un derivado o una sal de éste, se administra en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede incrementar respecto de la del compuesto progenitor. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, esta administración puede ser concurrente o consecutiva con relación a la de los derivados de nucleósidos. Por lo tanto, la "administración concurrente", como se la usa en la presente documentación, incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede obtenerse con una única formulación que contiene dos o más ingredientes activos, o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un solo agente activo.

Ha de comprenderse que las referencias al tratamiento en la presente documentación se extienden a la profilaxis tanto como al tratamiento de condiciones existentes. Además, el término "tratamiento" de una infección de HCV, como se lo usa en la presente documentación, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una condición asociada o

mediada por una infección de HCV, o sus síntomas clínicos.

Ejemplo 1

paso 1 - Una solución de **18a** (2,17 g, 8,96 mmol, 1 equiv.), imidazol (732 mg, 10,7 mmol, 1,2 equiv.) y Ph_3P (2,82 g, 10,7 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (30 mL) se enfrió en un baño de hielo-agua, y se agregó una solución de iodo (2,50 g, 9,85 mmol, 1,1 equiv.) en THF seco (10 mL) por goteo a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0-5° C durante otros 10 min. El baño de agua-hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5 M en NaHCO_3 acuoso saturado (150 mL). La fase acuosa se lavó con DCM (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente en pasos de MeOH/DCM (1-5% v/v MeOH) para dar 1,75 g (55%) de **18b**: datos de ^1H -RMN (CDCl_3 , 25 °C): δ 8,22 (s ancho, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,13 (d, 1H), 1,00 (d, 3H).

paso 2 - Una solución de **18b** (1,84 g, 5,22 mmol) y metóxido de sodio 0,4 M en MeOH (81 mL) se agitó a 60° C durante 5 h, y luego se enfrió en un baño de hielo-agua. La forma de piridinio DOWEX H^+ (preparada tratando DOWEX H^+ con piridina (10 mL/g de resina), filtrando y lavando con MeOH antes de su uso) se agregó en porciones hasta neutralizarse el pH de la solución (total 5-6 g). El baño de agua-hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La resina se eliminó por filtración y se lavó con MeOH (100 mL). El residuo se suspendió en 6% EtOH/DCM y se aplicó a una columna de SiO_2 y se eluyó con un gradiente de EtOH/DCM (6-7% v/v EtOH) para dar

0,942 g (80%) de **19** de pureza suficiente para su uso en el próximo paso.

paso 3 – Se suspendieron cloruro de benciltrietilamonio (1,91 g, 8,4 mmol, 2 equiv.) y azida sódica (546 mg, 8,4 mmol, 2 equiv.) en MeCN seco (32 mL) y se sonicó durante unos minutos. La suspensión fina resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se filtró bajo una atmósfera de N₂ para dar una solución en THF seco (30 mL) del compuesto **19** (942 mg, 4,2 mmol, 1 equiv.). Se agregó NMM (140 µl, 0,106 mmol, 0,3 equiv.) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua, y se agregó una solución de yodo (1,81 g, 7,14 mmol, 1,7 equiv.) en THF seco (39 mL) por goteo a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5° C durante otras 2 h. Se agregó *N*-Acetil-L-cisteína (69 mg, 0,035 mmol, 0,1 equiv.) y la solución se agitó hasta haberse detenido el burbujeo. Se agregaron NMM (2,31 ml, 21,0 mmol, 5 equiv.) y DMAP (513 mg, 4,2 mmol, 1 equiv.) y luego se agregó por goteo cloruro de benzoilo (1,1 mL, 9,24 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0-5° C durante 30 min y luego se almacenó en el refrigerador durante la noche. Los análisis por TLC y LC-MS mostraron que la reacción se había completado. Se agregó MeOH (5 mL) y después de unos minutos el solvente se concentró a la mitad del volumen en un rotavapor y luego una solución de Na₂S₂O₃ 0,1 M en NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL) se agregó bajo agitación, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM (150 mL) y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La fase orgánica luego se extrajo con ácido cítrico 5% y la fase acuosa se lavó dos veces con DCM (2x50 ml). Los extractos en DCM se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

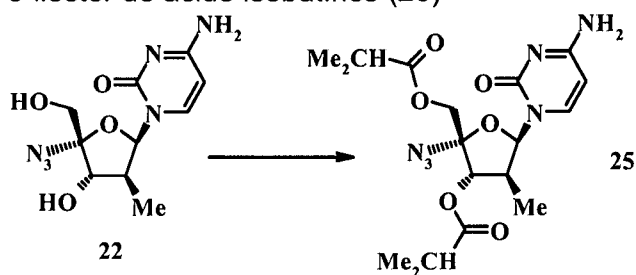
cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente en pasos de EtOH/DCM (0, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5 y 2,0% EtOH) para dar 1,72 g (83%) de **20a**: datos de ¹H-RMN (CDCl₃, 25° C): δ 8,22-7,46 (7H), 6,49-6,39 (1H), 5,84 (dd, 1H), 5,55-5,47 (1H), 3,85 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,18 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

paso 4 - Una solución del compuesto **20a** (1,72 g, 3,47 mmol, 1 equiv.) en DCM (155 mL) se combinó con una mezcla de Bu₄N HSO₄ (825 mg, 2,43 mmol, 0,7 equiv.) y ácido *m*-clorobenzoico (359 mg, 2,29 mmol, 0,66 equiv.) en K₂HPO₄ acuoso 1,75 M (55 mL). El sistema bifásico se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y se agregaron dos porciones de una mezcla reactiva disponible comercialmente que contenía 55% MCPBA, 10% ácido *m*-clorobenzoico y 35% H₂O (2 x 3,57 g, correspondientes a 2 x 16,5 mmol o 2 x 3,28 equiv. de MCPBA y 2 x 3,3 mmol o 2 x 0,66 equiv. de ácido *m*-clorobenzoico) a lo largo de un intervalo de 1,5 h. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante otras 18 h. El análisis por LC-MS mostró una reacción >96%. Una solución de Na₂S₂O₃·5H₂O (35 g) en NaHCO₃ acuoso saturado (500 mL) se agregó y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (40 mL). La fase acuosa con NaHCO₃ se lavó con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOH/DCM (1-2% v/v EtOH) para dar 1 g (56%) de **20b**: ¹H-NMR (CDCl₃, 25 °C): δ 8,19 (s ancho, 1H), 8,07-7,88 (4H), 7,65-7,36 (6H), 6,57-6,45 (1H), 5,64 (dd, 1H), 5,51-5,42 (1H), 4,80 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

paso 5 – El diéster **20b** (100 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) y 1,2,4-triazol (131 mg, 1,9 mmol, 10 equiv.) se co-evaporaron desde piridina seca y se redisolvió en piridina seca (1 mL). La solución se enfrió en un baño de agua-hielo, y se agregó una solución de POCl₃ (44 µl, 0,475 mmol, 2,5 equiv.) en MeCN (0,5 mL) por goteo a lo largo de algunos minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0-5° C durante otros 5 min, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a la mitad del volumen en evaporador rotativo y luego se trató con NH₃ saturado en etanol (20 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El residuo después de la evaporación se purificó por cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente en pasos de EtOH/DCM (6, 10, 15 y 20% v/v EtOH) para dar 0,036 g (66%) de **22** que resultó 98% puro según LCMS (~2,0% de isómero 2'-α contaminante). Esta reacción se repitió con 900 mg del compuesto **20b**, resultando en 270 mg (54%, 97% de pureza) de **22** después de la cromatografía: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 25 °C): δ 7,69 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,32 (s ancho, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,78 (s ancho, 2H), 3,89 (s ancho, 1H), 3,74 (d,d,d, 2H), 2,54 (m, 1H), 0,77 (d, 3H).

Ejemplo 2

(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahydro-furan-3-iléster de ácido isobutírico (**25**)

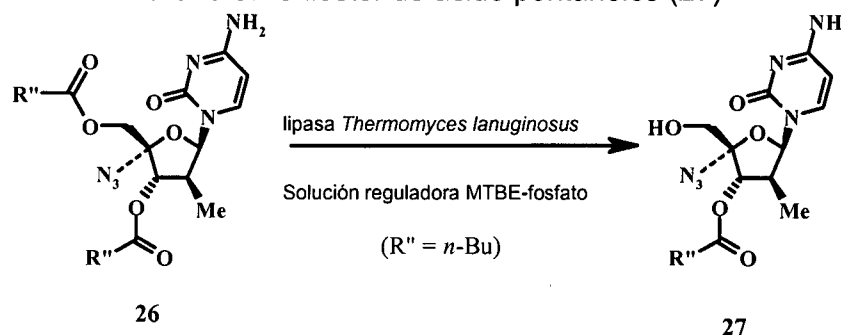


El pH de una solución de **22** (0,700 g, **2,48** mmol) en THF (7 mL) y salmuera

diluida (7 mL) se ajusta con KOH acuoso diluido hasta aprox. 11. Se agrega cloruro de isobutirilo (1,0 g) lentamente (por goteo) a la mezcla de reacción bifásica helada bajo agitación mientras se mantiene el pH a aprox. 11 agregando KOH acuoso diluido de ser necesario. El avance de la reacción se monitorea por HPLC. Se agrega 1 eq. adicional de cloruro de isobutirilo y el HPLC indica una conversión casi completa. La mezcla de reacción se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente. La solución se diluye con EtOAc (50 mL) y el pH de la fase acuosa se ajusta hasta aprox. 7,5 con HCl concentrado. Las fases se separan y la fase orgánica se lava tres veces con agua y se evapora a sequedad para obtener **25**.

Ejemplo 3

(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-4-hidroxi-2-hidroximetil-tetrahidro-furan-3-iléster de ácido pentanoico (**27**)

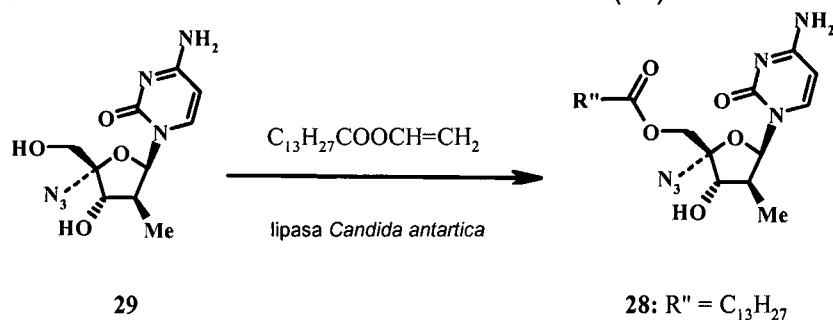


A una suspensión del éster dipentanoato **26** ($R'' = n\text{-C}_4\text{H}_9$, 1,9 g, 3,46 mmol) en MTBE (13 mL) y solución reguladora de fosfato (15 mL, fosfato de sodio 5 mM y NaCl 0,1 M ajustado a un pH de aproximadamente 6,5) se agregan aproximadamente 2 mL de Lipolase® (lipasa de *Thermomyces Lanuginosus* número de catálogo Sigma L 0777). La mezcla de reacción se calienta a 35° C y se agita durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se mantiene en 6,5 agregando NaHCO_3 . Después de 2 h la reacción alcanza un avance del 8 %.

Se agregan otros 2 mL de Lipolase® y se continúa la agitación durante 6 h cuando se agrega una alícuota adicional de la enzima y la reacción se agita durante otras 24 h. A la solución se agrega acetona (10 mL), MTBE (20 mL) y salmuera (10 mL) y la reacción se calienta a 50° C. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae dos veces con MTBE tibio. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con salmuera caliente, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran al vacío.

Ejemplo 4

(2R,3S,4S,5R)-5- (4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-butiriloxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetiléster de ácido tetradecanoico (**28**)

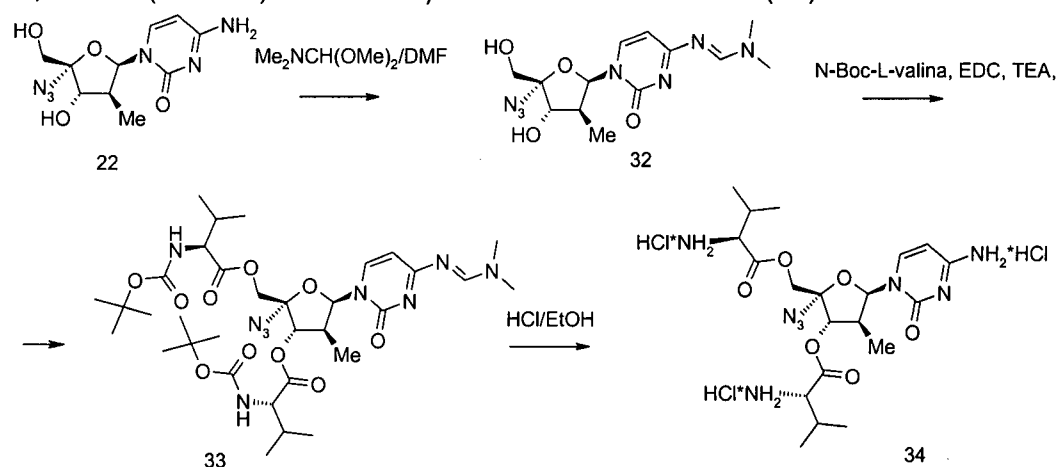


Una suspensión de **29** (1,0 g, 3,52 mmol), miristato de vinilo (1,2 g, 4,57 mmol), lipasa *Candida antarctica* inmovilizada sobre resina de poliacrilato (0,30 g; nro. de catálogo Sigma L4777 de Novosome) y THF (20 mL) se calienta a 60° C durante la noche. El análisis por HPLC indica que la reacción se completó aproximadamente en un 33% y se agregan 2,4 mL más de miristato de vinilo y 0,3 g de lipasa. Después de otras 48 h la reacción resulta completa en un 50% y se agregan 0,3 g de la enzima y 3 mL de miristato de vinilo. Después de aproximadamente 80 h (tiempo de reacción total) la conversión al monoéster resulta completa. La mezcla de reacción cruda se filtra a través de CELITE® y la almohadilla de filtrado se lava con THF. La fase orgánica combinada se

evapora. El residuo se disuelve en MeOH (50 mL) y se extrae con hexano (2 x 20 mL). La solución metanólica se evapora y el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ y la fase en EtOAc se seca (Na₂SO₄) se filtra y se evapora para dar a 0,930g de **28** (R" = C₁₃H₂₇) que se purifica por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 10% MeOH).

Ejemplo 5

3',5'-O-bis(L-valinil)-4'-azido-2'-β-C-metil-2'-deoxicitidina (**34**)



N⁴-[(Dimetilamino)metilen]-4'-azido-2'-β-C-metil-2'-deoxicitidina (**32**).

Una solución de **22** (1,81 g, 6,42 mmol) en DMF (30 ml) se trata con dimetilacetaldimide de dimetilformamida (8,2 ml, 61,73 mmol) y se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución se evapora bajo presión reducida y se co-evapora con etanol. La cristalización desde etanol/éter da el compuesto del título **32**.

3',5'-O-bis[N-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-valinil]- N⁴-[(dimetilamino)metilen]-4'-azido-2'-β-C-metil-2'-deoxicitidina (**33**).

A una solución de **32** (1,26 g, 3,74 mmol) en una mezcla de acetonitrilo seco (30 ml) y DMF (15 ml) se agregan sucesivamente Boc-Val-OH (1,62 g, 7,48 mmol), EDC (1,43 g, 7,48 mmol), TEA (1,04 ml, 7,48mmol) y DMAP (0,1 g). La

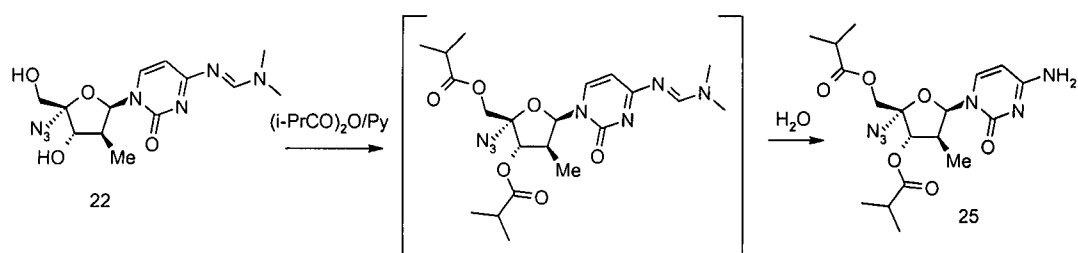
mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se sigue por HPLC y la mezcla de reacción vuelve a cargarse con Boc-Val-OH (0,63 g), EDC (0,72 g), TEA (0,52 ml) y DMAP (0,05 g). Una vez consumido totalmente el material de partida, el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 5-40% EtOAc en Hexano) da el compuesto del título **33**.

3',5'-O-bis(L-valinil)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (sal triclóridato, **34**).

A una solución concentrada de **33** (1,6 g, 2,17 mmol) en EtOH se agregan lentamente 13 ml de HCl 1M en EtOH. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente y se diluye con éter. El precipitado se filtra y se lava con éter para dar el compuesto del título **34** como la sal triclóridato.

Ejemplo 6

Preparación alternativa de 3',5'-O-bis(isobutiril)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina. ((2R,3S,4S,5R)-2-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidrofuran-3-iléster de ácido isobutírico) (**25**).



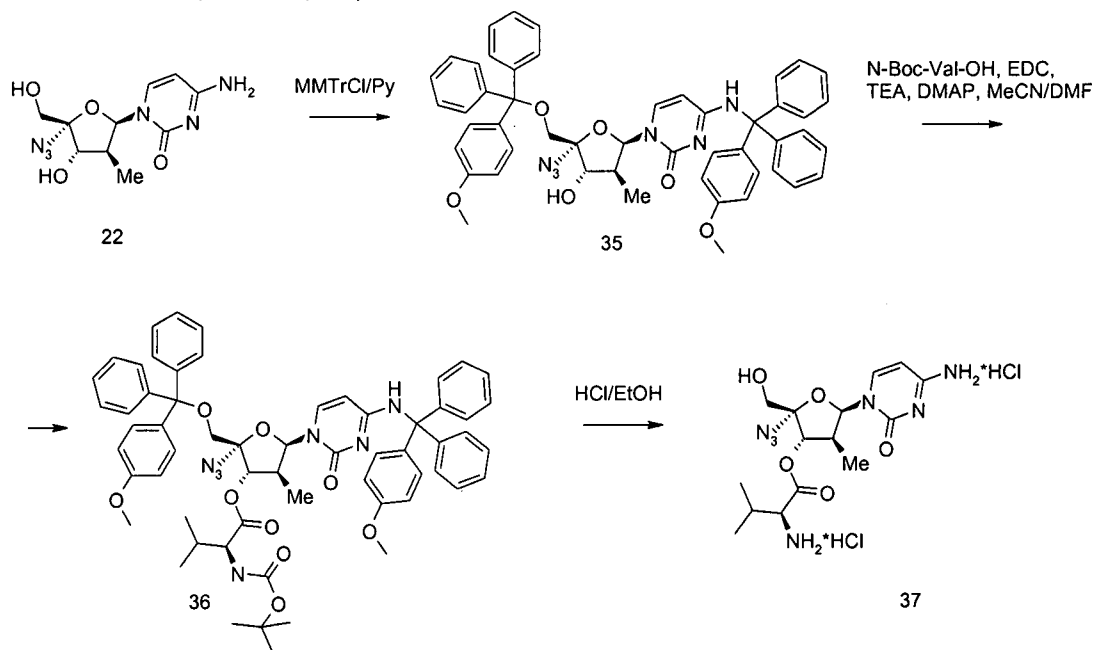
3',5'-O-bis(isobutiril)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**25**).

A una solución de **22** (1,26 g, 3,74 mmol) en piridina seca (25 ml) se agrega anhídrido isobutírico (1,77 g, 11,2 mmol) a 0°C. La reacción se sigue por HPLC

y una vez completa se neutraliza con agua para destruir el exceso de anhídrido isobutírico y eliminar la protección N^4 . Los solventes se evaporan a presión reducida y se co-evapora con etanol. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 , salmuera. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 10-40% EtOAc en hexano) da el compuesto del título **25**

Ejemplo 7

4'-Azido-3'-O-(L-valinil)-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**37**)



N^4 ,5'-O-bis(monometoxitritil)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**35**).

Una mezcla de **22** (2,82 g, 10 mmol) y MMTrCl (9,15 g, 30 mmol) en piridina (50 ml) se agita durante la noche a 80°C. Después de la adición de MeOH (5 ml) y la agitación durante otras 2 h, el solvente se evapora y el residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua,

salmuera y se evapora. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (0-5% MeOH en DCM) da el compuesto del título **35**.

*N*⁴,5'-O-bis(monometoxitritil)-4'-azido-3'-[*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-valinil]-2'-β-C-metil-2'-deoxicitidina (**36**).

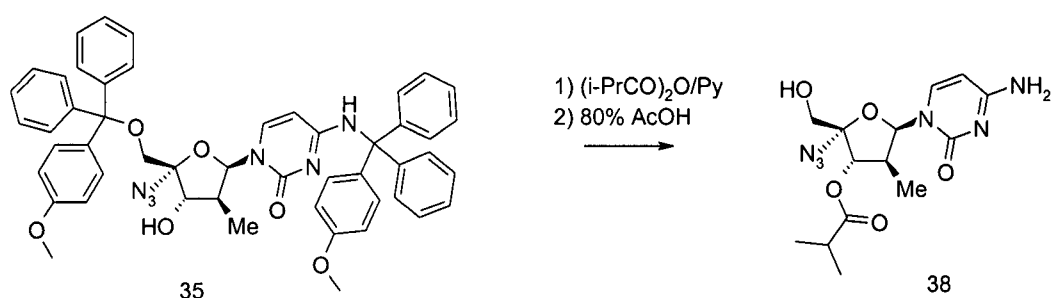
A una solución de **35** (3,09 g, 3,74 mmol) en una mezcla de acetonitrilo seco (30 ml) y DMF (15 ml) se agregan sucesivamente Boc-Val-OH (0,81 g, 3,74 mmol), EDC (0,72 g, 3,74 mmol), TEA (0,52 ml, 3,74 mmol) y DMAP (0,07 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se sigue por HPLC y la mezcla de reacción vuelve a cargarse con Boc-Val-OH (0,4 g), EDC (0,36 g), TEA (0,26 ml) y DMAP (0,04 g). Una vez consumido totalmente el material de partida, el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 5-40% EtOAc en Hexano) da el compuesto del título **36**.

4'-Azido-3'-O-(L-valinil)-2'-β-C-metil-2'-deoxicitidina (sal diclorhidrato, **37**).

A una solución concentrada de **36** (2,4 g, 2,34 mmol) en EtOH se agregan lentamente 13 ml de HCl 1M en EtOH. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente y se diluye con éter. El precipitado se filtra y se lava con éter para dar el compuesto del título (**37**) como la sal diclorhidrato.

Ejemplo 8

4'-Azido-3'-O-isobutirilo -2'-β-C-metil-2'-deoxicitidina (**38**).

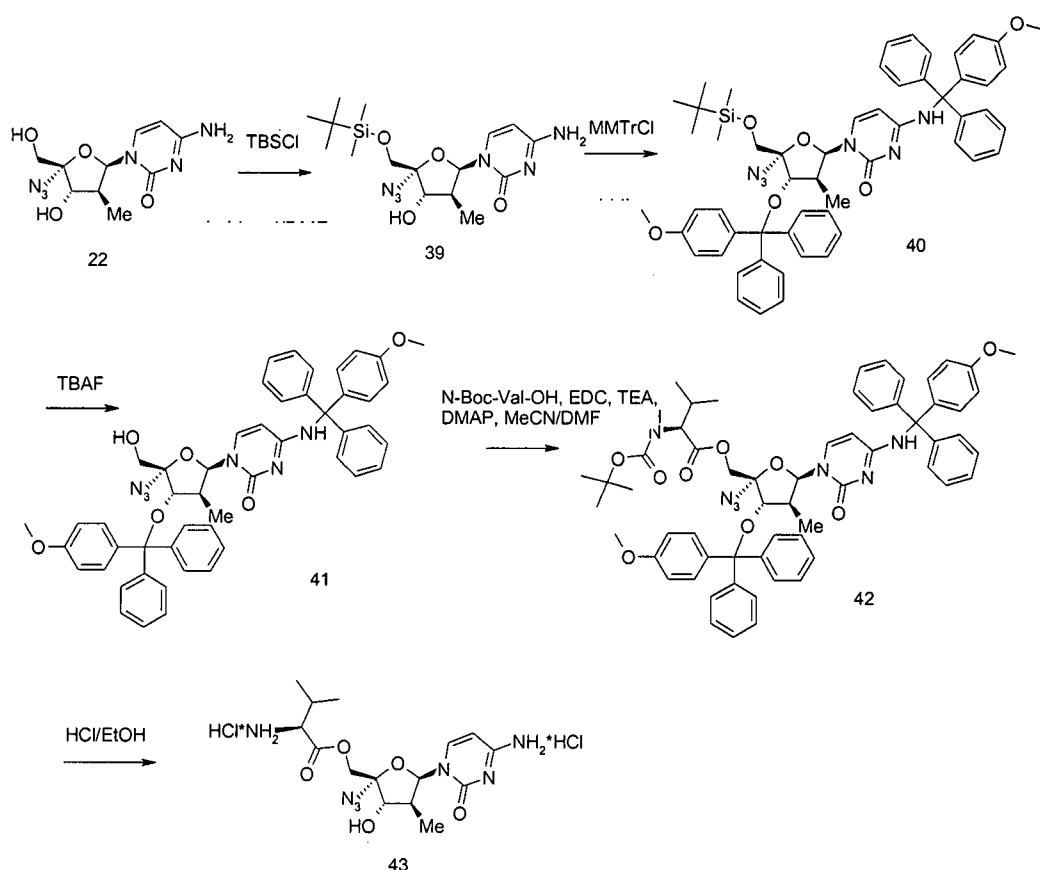


4'-Azido-3'-O-isobutirilo -2'-β-C-metil-2'-deoxicitidina (**38**).

A una solución de **35** (3,09 g, 3,74 mmol) en piridina seca (25 ml) se agrega anhídrido isobutírico (0,89 g, 5,61 mmol) a 0°C. La reacción se sigue por HPLC y una vez completa se neutraliza con agua para destruir el exceso de anhídrido isobutírico. Los solventes se evaporan a presión reducida y se co-evapora con etanol. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con NaHCO₃, salmuera y se evapora. El derivado de 3'-isobutirilo protegido con MMTr crudo se disuelve en AcOH 80% y se agita a 50°C hasta desprotegerse totalmente de los grupos MMTr. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (0-20% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título **38**.

Ejemplo 9

5'-O-(L-valinil)-4'-azido-2'-β-C-metil-2'-deoxicitidina (**43**)



5'-O-*t*-Butildimetilsilil-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**39**).

A una solución de **22** (2,82 g, 10 mmol) en DMF (5 ml) se agrega imidazol (1,02 g, 15 mmol) y TBSCl (1,95 g, 13 mmol). Una vez consumido el material de partida la mezcla de reacción se neutraliza con MeOH (1 ml) y se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua, salmuera y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (0-20% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título **39**.

5'-O-*t*-Butildimetilsilil-4'-azido-*N*⁴,3'-O-bis(monometoxitritil)-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**40**).

Una mezcla de **39** (3,7 g, 9,34 mmol) y MMTTrCl (8,63 g, 28 mmol) en piridina seca (50 ml) se agita durante la noche a 80°C. Después de la adición de MeOH

(5 ml) y la agitación durante otras 2 h, el solvente se evapora y el residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua, salmuera y se evapora. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (0-5% MeOH en DCM) da el compuesto del título **40**.

4'-Azido-*N*⁴,3'-O-bis(monometoxitritil)-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**41**).

Una solución de **40** (5,3 g, 5,64 mmol) en THF (20 ml) se trata con TBAF 1M en THF (5,7 ml, 5,7 mmol) y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, salmuera y se evapora. La cromatografía en gel de sílice (0-5% acetato de etilo en CHCl₃) da el compuesto del título **41**.

5'-[*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-valinil]-*N*⁴,3'-O-bis(monometoxitritil)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**42**).

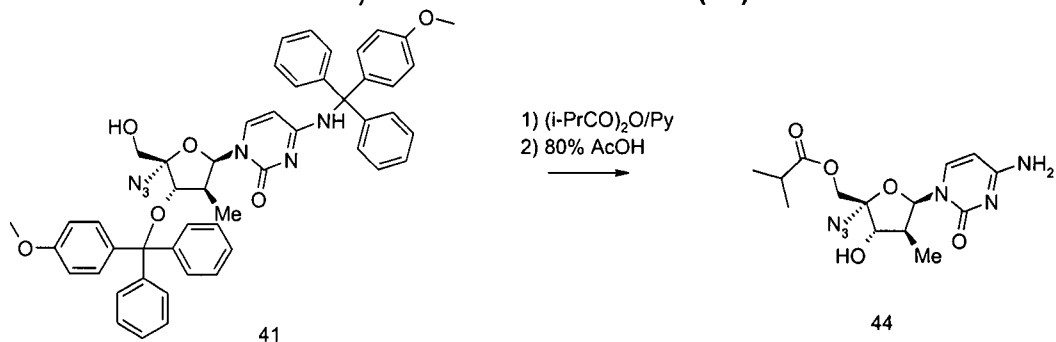
A una solución de **41** (3,09 g, 3,74 mmol) en una mezcla de acetonitrilo seco (30 ml) y DMF (15 ml) se agregan sucesivamente Boc-Val-OH (0,81 g, 3,74 mmol), EDC (0,72 g, 3,74 mmol), TEA (0,52 ml, 3,74 mmol) y DMAP (0,07 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se sigue por HPLC y la mezcla de reacción vuelve a cargarse con Boc-Val-OH (0,4 g), EDC (0,36 g), TEA (0,26 ml) y DMAP (0,04 g). Una vez consumido totalmente el material de partida, el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 5-40% EtOAc en Hexano) da el compuesto del título **42**.

5'-O-(L-valinil)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (sal diclorhidrato, **43**). A una solución concentrada de **42** (2,4 g, 2,34 mmol) en EtOH se agregan lentamente 13 ml de HCl 1M en EtOH. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a

temperatura ambiente y se diluye con éter. El precipitado se filtra y se lava con éter para dar el compuesto del título **43** como la sal diclorhidrato.

Ejemplo 10

5'-O-isobutirilo -4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**44**)



5'-O-isobutirilo -4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina (**44**).

A una solución de **41** (3,09 g, 3,74 mmol) en piridina seca (25 ml) se agrega anhídrido isobutírico (0,89 g, 5,61 mmol) a 0°C. La reacción se sigue por HPLC y una vez completa se neutraliza con agua para destruir el exceso de anhídrido isobutírico. Los solventes se evaporan a presión reducida y se co-evapora con etanol. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con NaHCO₃, salmuera y se evapora. El derivado de 3'-isobutirilo protegido con MMTr crudo se disuelve en AcOH 80% y se agita a 50°C hasta desprotegerse totalmente de los grupos MMTr. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (0-20% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título **44**.

Ejemplo 11

Ensayo con luciferasa de *Renilla*

Este ensayo permite medir la capacidad de los compuestos de fórmula I de inhibir la replicación del ARN del HCV, y en consecuencia, su utilidad potencial en el tratamiento de infecciones de HCV. En este ensayo se utiliza un

marcador como una lectura simple del nivel intracelular de replicones del HCV. El gen de luciferasa de *Renilla* se introdujo en el primer marco abierto de lectura de una construcción para replicones NK5.1 (Krieger *et al.*, *J. Virol.* 75:4614), inmediatamente después de la secuencia del sitio interno para ribosomas (IRES), y se fusionó con el gen de la neomicina fosfotransferasa (NPTII) a través de un péptido auto-separable 2A del virus de la enfermedad de los pies y la boca (Ryan & Drew, *EMBO Vol* 13:928-933). Después de la transcripción *in vitro*, el ARN se introdujo por electroporación en células de hepatoma humano Huh7, y se aislaron y se expandieron las colonias resistentes a G418. La línea seleccionada de forma estable 2209-23 contiene ARN subgenómico replicativo del HCV, y la actividad de la luciferasa de *Renilla* expresada por los replicones refleja el nivel de ARN en las células. El ensayo se realizó en placas por duplicado, una blanca opaca y una transparente, con el fin de medir la actividad antiviral y la citotoxicidad de un compuesto químico en paralelo, para asegurar que la actividad observada no se debe a la menor proliferación celular.

Las células con replicones del HCV con luciferasa de *Renilla* (2209-23), cultivadas en MEM de Dulbecco (GibcoBRL, cat. n° 31966-021) con 5% de suero fetal de ternero (FCS, GibcoBRL cat. N° 10106-169), se sembraron en una placa de 96 cavidades a razón de 5000 células por cavidad, y se incubaron durante la noche. Veinticuatro horas más tarde, se agregaron distintas diluciones de compuestos químicos a las células en el medio de cultivo, que luego se incubaron a 37°C durante tres días. Al final del período de incubación, se cosecharon las células en las placas blancas y se midió la actividad de la luciferasa usando el sistema de evaluación de marcadores Dual-Luciferase

(Promega, cat nº E1960). Todos los reactivos descritos en el siguiente párrafo estaban incluidos en el conjunto de elementos del fabricante, y para la preparación de los reactivos se siguieron las instrucciones del fabricante. Las células se lavaron dos veces con 200 µl de solución salina amortiguada con fosfato (PBS) (pH 7,0) por cavidad, y se lisaron con 25 µl de amortiguador de lisis pasivo 1x antes de incubarlas a temperatura ambiente por 20 minutos. se agregaron cien microlitros de reactivo LAR II a cada cavidad. Después, la placa se insertó en un luminómetro de microplacas LB 96V (MicroLumatPlus, Berthold), se inyectaron 100 µl del reactivo Stop & Glo® a cada cavidad, y se midió la señal usando un programa de medición de 10 segundos con una demora de 2 segundos. La IC₅₀, la concentración de droga necesaria para reducir el nivel del replicón en 50%, con relación al valor correspondiente a las células control sin tratar, puede calcularse a partir de la representación del porcentaje de reducción de la actividad de la luciferasa versus la concentración de droga.

Para el ensayo de citotoxicidad se usó el reactivo WST-1 de Roche Diagnostic (cat nº 1644807). Se agregaron diez microlitros de reactivo WST-1 a cada cavidad, incluyendo las cavidades que contenían medio solo y servían como blancos. Después, las células se incubaron entre 1 y 1,5 horas a 37 °C, y el valor de OD se midió con un lector para placas de 96 cavidades a 450 nm (con un filtro de referencia a 650 nm). Nuevamente, la CC₅₀, la concentración de droga necesaria para reducir la proliferación celular en 50%, con relación al valor correspondiente a las células control sin tratar, puede calcularse a partir de la representación del porcentaje de reducción del valor de WST-1 versus la concentración de droga.

Ejemplo 12

Ensayo con MT4/XTT

También puede evaluarse la actividad de los compuestos de la invención contra infecciones concomitantes. Por ejemplo, los individuos que se hallan en riesgo de contraer infecciones transmitidas por la sangre, tales como el HCV, algunas veces son co-infectados por VIH.

La actividad de los compuestos contra el VIH puede evaluarse, por ejemplo, usando múltiples determinaciones con XTT en células MT-4 (Weislow et al, J Nat Cancer Inst 1989, vol 81, nº 8, 577 et seq), incluyendo preferiblemente determinaciones en presencia de 40-50% de suero humano para indicar la contribución de la unión de proteínas. Brevemente, en un ensayo típico con XTT se usa la línea de células T humanas MT4, cultivada en medio RPMI 1640 suplementado con 10% de suero fetal de ternero (o 40-50% de suero humano, según sea apropiado), penicilina y estreptomycin, se las siembra en microplacas de 96 cavidades ($2 \cdot 10^4$ células/cavidad), se las infecta con 10-20 TCID₅₀ por cavidad de VIH-1_{IIIB} (tipo salvaje) o virus mutantes, tales como los que contienen las mutaciones RT Ile 100, Cys 181 o Asn 103. En las cavidades respectivas se agregan los compuestos de prueba en diluciones en serie, el cultivo se incuba a 37°C en una atmósfera enriquecida en CO₂, y la viabilidad de las células se determina el día cinco o seis con colorante vital XTT. Los resultados típicamente se presentan como la ED₅₀ µM. El compuesto del Ejemplo 1 presenta una ED₅₀ de aproximadamente 0,6 µM en un ensayo con XTT.

Ejemplo 13

Concentración de trifosfato intracelular y vida media

La especie activa probable de los compuestos de la invención es el trifosfato de β -d-2'-desoxi-2'- β -C-metil-4'-azidocitidina. La estabilidad del trifosfato se determina en hepatocitos primarios humanos (CellzDirect o In Vitro Technologies) preincubados con el compuesto progenitor tritiado. Los hepatocitos se cultivan en placas de 6 cavidades recubiertas con colágeno (BD Biosciences), típicamente a razón de 1,5 millones de células/cavidad, usando un medio completo que contiene suero (CellzDirect o In Vitro Technologies)/37°C/5% de CO₂. Hay diversas cepas de hepatocitos disponibles, tales como Hu497, MHL-091806 y Hu504, por lo que es útil evaluar estas cepas en paralelo y calcular los valores promedios a partir de un rango de cepas.

La preincubación típicamente se realiza durante 24 horas, con 2 μ M del progenitor tritiado a razón de 10 μ C/ml. En t_0 , la monocapa celular se lava con medio de cultivo celular para eliminar el compuesto progenitor extracelular, y los cultivos celulares se incuban nuevamente con medio de cultivo fresco. La concentración de trifosfato intracelular se cuantifica en distintos puntos de tiempo hasta las 72 horas. Los puntos de tiempo convenientes corresponden a 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 y 72 horas, con cultivos celulares por duplicado para cada punto de tiempo.

En el punto de tiempo apropiado, las células se cosechan aspirando el medio de cultivo celular y lavándolas con PBS frío. Las células se separan por raspado en un medio de extracción, tal como 1 ml de metanol al 60% (v/v) enfriado con antelación, y se extraen en metanol durante 24 horas -20°C. Las muestras extraídas se centrifugan para eliminar los restos celulares. El sobrenadante se coloca en tubos frescos, se evapora y se almacena en

nitrógeno líquido para analizarlo. Los precipitados secos, que contienen los extractos celulares, se disuelven en agua y se nanofiltran (por ejemplo, dispositivo centrífugo nanosep, Pall Life Sciences). Antes del análisis de HPLC, las muestras se tratan con referencias no marcadas correspondientes al progenitor y sus formas de monofosfato, difosfato y trifosfato. En un sistema de HPLC típico se emplea una columna de HPLC de intercambio iónico con Whatman Partisil 10SAX (4,6 x 250 mm) unida a un detector radiométrico (tal como β -RAM, IN/US Systems Inc). Se usa una fase móvil convencional con un gradiente lineal entre 0% de amortiguador acuoso y 100% de amortiguador de fosfato (por ejemplo, KH_2PO_4 0,5 M/KCl 0,8 M), a velocidades de flujo tales como 1 ml/minuto. Para detectar las especies radiomarcadas en el dispositivo β -RAM, puede usarse una relación 5:1 de FloScint IV o UltimaFloAP (Perkin Elmer) por eluyente de columna. Los metabolitos progenitor e intracelular se identifican comparando los tiempos de retención de las especies intracelulares en el radiocromatograma con la retención de las referencias no radiactivas halladas en las muestras de extractos celulares y detectadas por absorción UV, típicamente a 270 nm.

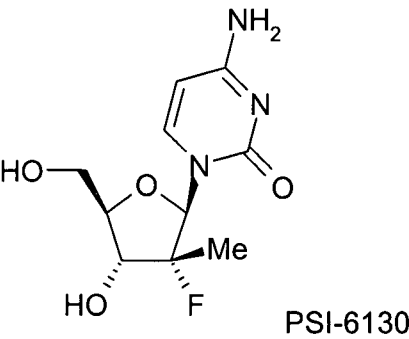
El progreso en el tiempo de la asimilación y la fosforilación se mide de forma análoga, donde se incuban hepatocitos primarios humanos con el compuesto de la invención tritiado, por ejemplo, en una concentración $2 \mu\text{M}$ y a razón de $10 \mu\text{Ci/ml}$. Un progreso en el tiempo apropiado comprende la adición a cultivos duplicados del compuesto 72, 48, 24, 16, 6 y 1 hora antes de cosechar las células. Para determinar la respuesta a la dosis de la fosforilación de los compuestos de la invención, se incuban hepatocitos primarios humanos con el compuesto de prueba primario, por ejemplo, a concentraciones de 0,2,

10, 25, 50, 100 y 250 μM por 24 horas. Las concentraciones finales se obtienen realizando una suplementación con el compuesto de prueba no radiomarcado. Los cultivos celulares duplicados generalmente se cosechan 24 horas después de la incubación.

En estos ensayos, la vida media promedio de los trifosfatos de los compuestos de la invención fue de 21,4 horas (con una desviación estándar de 4,22 horas). El nivel de trifosfato en estado estable a las 24 en una concentración de 2 μM es de aproximadamente 15 pM/millón de células. Usando 3 μl como volumen promedio para las células de parenquima hepático humano, esta concentración de trifosfato corresponde a un valor que excede sustancialmente la K_i del compuesto progenitor.

Una vida media y una concentración elevada del trifosfato implica que habrá concentraciones con actividad antiviral alta de la especie activa presente en las células infectadas con HCV en períodos de tiempo crónicos después de la dosificación. A su vez, esto significa que los niveles diurnos mínimos seguirán siendo elevados, aún con una dosificación QD, con lo que se minimizarán las oportunidades de que haya una exposición subóptima que resulte en el desarrollo de mutantes de escape de la droga.

En contraste con la vida media larga del trifosfato de la invención, la vida media del trifosfato del compuesto análogo de 2'- β -C metilo PSI-6130 (β -d-2'-desoxi-2'-fluoro-2'- β -C-metilcitidina (ilustrado más adelante) fue de solamente 4,7 horas, con una concentración de trifosfato en estado estable a las 24 horas de solamente 1,3 pM/millón de células.



Ejemplo 14

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención para administrar a través de diversas rutas se prepararon como se describe en este Ejemplo.

Composición para administración oral (A)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes se mezclan y se colocan en cápsulas que contienen entre aproximadamente 500 y 1000 mg cada una.

Composición para administración oral (B)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Crosscarmellose sodio	2,0%

Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan usando un solvente tal como metanol. Después, la formulación se seca y se le da la forma de tabletas (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina tableteadora apropiada.

Composición para administración oral (C)

Ingrediente	% p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizantes	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	q.s. hasta 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	q.s. para una formulación isotónica
Agua para inyección hasta	100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una porción del agua para inyección. Después se agrega una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación para tornar isotónica la solución. El peso de la solución se equilibra con el resto del agua para inyección, se filtra a través de una membrana de filtro de 0,2 micrones y se envasa bajo condiciones estériles.

Formulación para supositorios (E)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen un peso total de 2,5 g.

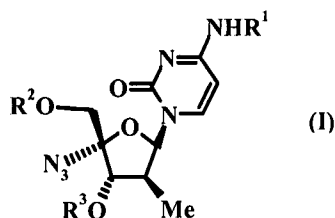
La invención precedente ha sido descripta con algún grado de detalle a modo de ilustración y ejemplo en aras de la claridad y la comprensión. Será obvio para aquellos entrenados en la técnica que es posible realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Entonces, ha de comprenderse que la descripción anterior solamente es ilustrativa, y no restrictiva. Por consiguiente; el alcance de la invención no será determinado con referencia a la descripción anterior, sino que se lo determinará con

referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes que queden incluidos en dichas reivindicaciones.

Todas las patentes, las solicitudes de patentes y las publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad y para todo propósito, en la misma extensión con que se indicó la incorporación individual de cada patente, solicitud de patente o publicación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



donde:

R¹, **R²** y **R³** se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, **COR⁴**, **C(=O)OR⁴** y **C(=O)CHR⁵NHR⁶**; o **R¹** y **R³** son H y **R²** es el éster monofosfato, difosfato o trifosfato;

R⁴ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en (a) **C₁-₁₈** alquilo lineal o ramificado, (b) **C₁-₁₈** haloalquilo, (c) **C₃-₈** cicloalquilo, (d) **C₁-₁₀** heteroalquilo y (e) fenilo donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados en forma independiente entre **C₁-₃** alquilo, **C₁-₃** alcoxi, halógeno, ciano o nitro;

R⁵ es hidrógeno, **C₁-₁₀** alquilo, fenilo o **C₁-₃** fenilalquilo donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, **C₁-₃** alcoxi, **C₁-₃** alquilo, ciano y nitro;

R⁶ es hidrógeno o **C₁-₆** alcoxi; o, sales de adición ácida del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde **R¹**, **R²** y **R³** son en cada caso hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde **R¹**, **R²** y **R³** son

cada uno en forma independiente hidrógeno, COR^4 o $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^4 es C_{1-10} alquilo lineal o ramificado.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 es hidrógeno y R^2 y R^3 son COR^4 .
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 es hidrógeno, R^2 y R^3 son COR^4 y R^4 es C_{1-10} alquilo lineal o ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 y R^3 son hidrógeno R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en COR^4 , $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ y $\text{COCH}(\text{R}^5)\text{NHR}^6$.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde R^2 es $\text{COCH}(\text{R}^5)\text{NHR}^6$, R^5 es *iso*-propilo, *iso*-butilo o *sec*-butilo y R^6 es hidrógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde R^5 tiene la estereoquímica de un L-aminoácido.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^2 es COR^4 .
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde R^4 es C_{1-10} alquilo lineal o ramificado.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en
 - 3',5'-O-bis(isobutiril)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina,
 - 3',5'-O-bis(L-valinil)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina,
 - 4'-Azido-3'-O-(L-valinil)-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina,
 - 4'-Azido-3'-O-isobutirilo-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina,
 - 5'-O-(L-valinil)-4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina,

5'-O-isobutirilo -4'-azido-2'- β -C-metil-2'-deoxicitidina;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Uso de un compuesto como en la reivindicación 1, para el tratamiento o, o la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el virus de la hepatitis C (HCV).
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto se administra en una dosis de entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el régimen de tratamiento o el medicamento comprende además al menos un modulador del sistema inmune y/o al menos un agente antiviral que inhibe la replicación del HCV.
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el modulador del sistema inmune es un interferón, una interleuquina, un factor de necrosis tumoral o un factor estimulador de colonias.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el modulador del sistema inmune es un interferón o un interferón derivatizado químicamente.
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el régimen de tratamiento o el medicamento comprende además al menos un otro agente antiviral.
19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto antiviral se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la proteasa del HCV, otro inhibidor nucleósido de la polimerasa del HCV, un inhibidor no nucleósido de la polimerasa del HCV, un inhibidor de la helicasa del HCV, un inhibidor de la primasa del HCV y un inhibidor de la fusión del HCV.

20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con al menos un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende una tableta comprimida de 500-1500 mg que contiene 35-75% en peso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el resto comprende al menos un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende una tableta comprimida de 500-1500 mg que contiene 40-60% en peso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el resto comprende al menos un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.



No. 09-033094- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 16:27:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

0
A

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 13
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 1
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 31-03-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia