

86



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización
CSA Ltda

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-64160

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Aril fosfaramidatos de nucleosidos y su
uso como agentes antivirales para el tratamiento
del virus de la hepatitis e.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE University College Cardiff Consultants Limit
Katholieke Universiteit Leuven.

DOMICILIO Cardiff, Reino Unido / Leuven, Belgica

74. APODERADO Mónica Wolf Wasserman.

22. BOGOTÁ, D. C., 18. Junio de 2009



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-064160- -00000-0000

Fecha: 2009-06-19 15:35:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I☐ Capítulo II

LICITANTE (71)	Nombre: UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED - ver anexo Dirección: P.O. Box 497, 30-36 Newport Road, Cardiff CF24 0DE - ver anexo Domicilio: Cardiff, Reino Unido Lugar de Constitución: Teléfono: Fax: e-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual Número
REPRESENTANTE PODERADO	Nombre: MONICA WOLF WASSERMAN Dirección: Calle 83 A No. 23 - 90 Teléfono: 623 58 28 Fax: 617 06 14 e-mail: mwolf@wolfmendez.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual Número 51.711.267 T.P. 46034
ENTOR (ES) (72)	Nombre: CHRISTOPHER MCGUIGAN, PLINIO PERRONE, Johan Neyts (Ver folio III Nervo invador). Dirección: Nacionalidad o Domicilio Inglesa	

CT (86)

olicitud Internacional No. PCT/GB/2007/004480

Fecha 23 de noviembre de 2007

ublicación Internacional No. WO/2008/062206

Fecha 29 de mayo de 2008

tulo (54)

ARIL FOSFORAMIDATOS DE NUCLEOSIDO Y SU USO COMO AGENTES ANTIVIRALES PARA EL
TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

asificación Internacional (51)

odidad ☒ NO ☐	(33) País de Origen REINO UNIDO	(34) Fecha 24 de noviembre de 2006	(31) Número de Solicitud 0623493.4
---	------------------------------------	--	---------------------------------------

mprobante de pago No.

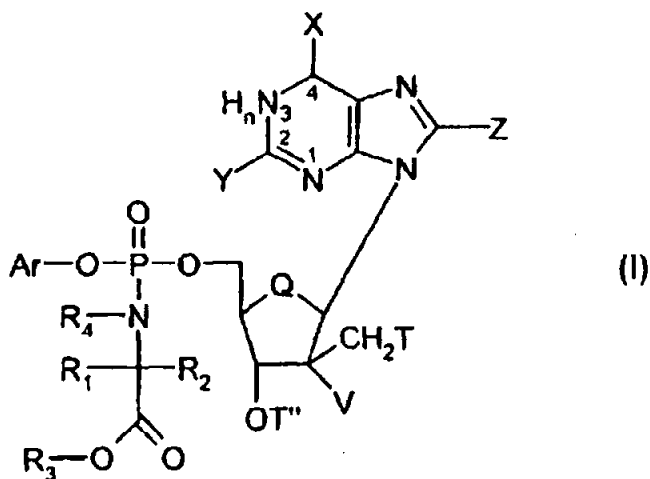
Fecha Junio de 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ 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 la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.



11

NOMBRE: MONICA WOLF WASSERMAN

FIRMA:

C.C. 51.711.267

TP 46.034

ANEXO - SOLICITANTES

 SOLICITANTE (71)	Nombre:	KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN			
	Dirección:	K.U.Leuven R & D, Minderbroedersstraat 8A - bus 5105, B-3000 Leuven, Bélgica			
	Domicilio:	Leuven, Bélgica			
	Lugar de Constitución:				
	Teléfono:		Fax:		
	e-mail:				
		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual Número			



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud: 19 de Junio de 2009		(71) Solicitante(s) UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN.	
30) Prioridad Si	(31) No. Prioridad 0623493.4	32) Fecha 24.11.2006	(33) País GB
		(72) Inventor(es) CHRISTOPER MCGUIGAN, PLINIO PERRONE.	
		(74) Apoderado: MONICA WOLF WASSERMAN	
35) Fecha limite inicio fase nacional: 24/06/2009		(87) Publicación internacional:	
36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 29/05/2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 23/11/2007		N° publicación: WO/2008/062206	
No. de solicitud PCT/GB/2007/004480			
34) Título: ARIL FOSFORAMIDATOS DE NUCLEOSIDO Y SU USO COMO AGENTES ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C			

Resumen:

Los compuestos de derivados de fosforamidata de nucleósido derivados de bases tales como adenina y guanina han mejorado la potencia terapéutica, en particular, han mejorado la potencia con respecto a la profilaxis o tratamiento de una infección viral tal como la del virus de la hepatitis C. La parte de glucósido del compuesto de nucleósido está sustituida adecuadamente en la posición β -2' con metilo y el grupo fosforamidata comprende adecuadamente 1-naftilo enlazado por -O- al átomo P.



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** ☐

de solicitud: (22) Fecha de solicitud: Junio 19 de 2009

asificación Internacional:

icitante(s) **UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED, KATHOLIEKE
ERSITEIT LEUVEN.**

ventor(es) **CHRISTOPER MCGUIGAN, PLINIO PERRONE.**

oderado: **MONICA WOLF WASSERMAN**

oridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
Si		0623493.4		24.11.2006		GB

cha limite inicio fase nacional: **24/06/2009**

itos relativos a la presentación de la solíc. PCT

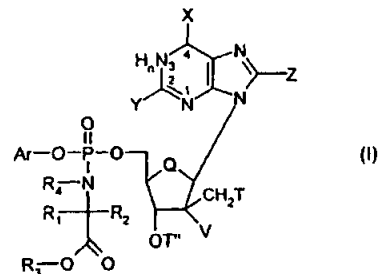
cha de presentación de la solicitud: **23/11/2007**

de solicitud: **PCT/GB/2007/004480**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **29/05/2008**

No. Publicación: **WO/2008/062206**



itulo: **ARIL FOSFORAMIDATOS DE NUCLEOSIDO Y SU USO COMO AGENTES ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA
TITIS C**

isumen:

mpuestos de derivados de fosforamidata de nucleósido derivados de bases tales como adenina y guanina han mejorado la potencia terapéutica, en
lar, han mejorado la potencia con respecto a la profilaxis o tratamiento de una infección viral tal como la del virus de la hepatitis C. La parte de glucósido
mpuesto de nucleósido está sustituida adecuadamente en la posición β -2' con metilo y el grupo fosforamidata comprende adecuadamente 1-naftilo
do por -O- al átomo P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

☒ X

MODELO DE UTILIDAD

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES

UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN.

P.O. Box 497, 30-36 Newport Road, Cardiff CF24 0DE, Reino Unido; .U.Leuven R & D, Minderbroedersstraat 8A - bus 5105, B-3000 Leuven, Bélgica

MONICA WOLF WASSERMAN

ARIL FOSFORAMIDATOS DE NUCLEOSIDO Y SU USO COMO AGENTES ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

	CLASIFICACION			
No.	FECHA DE SOLICITUD	Junio de 2009	ROLLÓ MICROFILM	
1 No.	FECHA DE CONCESION		VIGENCIA DESDE	HASTA
		CAMBIO DE NOMBRE		

3) CHRISTOPER MCGUIGAN, PLINIO PERRONE

ARIL FOSFORAMIDATOS DE NUCLEOSIDO Y SU USO COMO AGENTES
ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

RESUMEN

Los compuestos de derivados de fosforamidato de nucleósido derivados de bases tales como adenina y guanina han mejorado la potencia terapéutica, en particular, han mejorado la potencia con respecto a la profilaxis o tratamiento de una infección viral tal como la del virus de la hepatitis C. La parte de glucósido del compuesto de nucleósido está sustituida adecuadamente en la posición β -2' con metilo y el grupo fosforamidato comprende adecuadamente 1-naftilo enlazado por -O- al átomo P.

2

**ARIL FOSFORAMIDATOS DE NUCLEOSIDO Y SU USO COMO AGENTES
ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

La presente invención se relaciona con compuestos químicos, su preparación y su uso en el tratamiento y profilaxis de infecciones virales, particularmente en el homo sapiens. Particularmente, aunque no exclusivamente, la presente invención se relaciona con compuestos químicos útiles como agentes activos antivirales con respecto al virus de la hepatitis C (HVC).

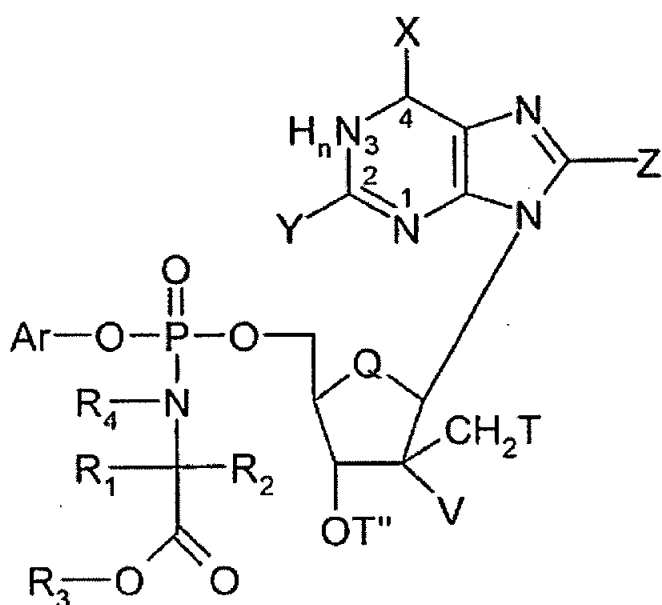
La WO 2006/012078 A describe ciertos aril fosforamidato de nucleósido, sus síntesis, y su uso como precursores de los inhibidores de la polimerasa viral de ARN dependiente de ARN, particularmente sus usos como precursores de los inhibidores de NS5B polimerasa del virus de la hepatitis C (HVC), como precursores de los inhibidores de la replicación del HVC, y para el tratamiento de la infección de la hepatitis C.

La WO 2006/100439 A se refiere a fosforamidados de cladribina, isocladribina, fludaribina y clofarbina y sus usos en el tratamiento del cáncer tal como la leucemia.

La activación intracelular mediada por quinasa de los compuestos descritos en WO 2006/100439 A con respecto a su tratamiento del cáncer es diferente a la activación intracelular mediada por quinasa requerida en el tratamiento y profilaxis de infecciones virales.

Es un objetivo de la presente invención suministrar compuestos químicos novedosos que proveen profilaxis y tratamiento mejorados para infecciones virales en el homo sapiens, en particular profilaxis y tratamiento mejorados para la infección de la hepatitis C en el homo sapiens.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se suministra un compuesto de formula I:



en donde:

Ar comprende dos o más anillos aromáticos fusionados y se seleccionan del grupo que consiste de arilo(C₉₋₃₀) y heteroarilo(C₆₋₃₀), cualquiera de tales anillos están sustituidos opcionalmente;

T se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno (-H), fluor (-F), azido (-N₃), amino (-NH₂), hidroxilo (-OH), alquilo(C₁₋₃) (C₁₋₃-), alcoxilo(C₁₋₃) (C₁₋₃O-), mercapto (-SH) y alquiltio(C₁₋₃) (C₁₋₃S-);

10

V es seleccionado del grupo que consiste de $-OT'$, hidrógeno ($-H$), fluor ($-F$) y cloro ($-Cl$), en donde T' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno ($-H$), metilo ($-CH_3$), alquil(C_{1-16})carbonilo (alquil(C_{1-16})- $C(=O)-$), alquenil(C_{2-18})carbonilo (alquenil(C_{2-18})- $C(=O)-$), alcoxi(C_{1-10})carbonilo (alquil(C_{1-10})- $O-C(=O)-$), cicloalquil(C_{3-6})carbonilo (cicloalquil(C_{3-6})- $C(=O)-$), cicloalquiloxy(C_{3-6})carbonilo (cicloalquil(C_{3-6})- $O-C(=O)-$);

T'' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno ($-H$), metilo ($-CH_3$), alquil(C_{1-16})carbonilo (alquil(C_{1-16})- $C(=O)-$), alquenil(C_{2-18})carbonilo (alquenil(C_{2-18})- $C(=O)-$), alquiloxy(C_{1-10})carbonilo (alquil(C_{1-10})- $O-C(=O)-$), cicloalquil(C_{3-6})carbonilo (cicloalquil(C_{3-6})- $C(=O)-$), cicloalquiloxy(C_{3-6})carbonilo (cicloalquil(C_{3-6})- $O-C(=O)-$);

n es 0 ó 1. en donde

cuando n es 1, X es $=O$, y

cuando n es 0, un enlace doble existe entre la posición 3 y la posición 4 y X es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo(C_{1-6}) y NR_5R_6 , en donde cada uno de R_5 y R_6 es seleccionado independientemente entre H y alquilo(C_{1-6});

Z es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo(C_{1-6}) y NR_5R_6 , en donde cada uno de R_5 y R_6 es seleccionado independientemente entre H y alquilo(C_{1-6});

Y es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₆), alquinilo(C₂₋₈) y NR₅R₆, en donde cada uno de R₅ y R₆ es seleccionado independientemente entre H y alquilo(C₁₋₆);

Q es seleccionado del grupo que consiste de O, S y CR₇R₈, en donde R₇ y R₈ son seleccionados independientemente entre H y alquilo(C₁₋₆);

Cada uno de R₁ y R₂ es independientemente seleccionado de H, y el grupo que consiste de alquilo(C₁₋₂₀), alquenilo(C₂₋₂₀), alcoxilo(C₁₋₂₀), alcoxi(C₁₋₂₀)alquilo(C₁₋₂₀), alcoxi(C₁₋₂₀)arilo(C₆₋₃₀), alquinilo(C₂₋₂₀), cicloalquilo(C₃₋₂₀), ariloxilo(C₆₋₃₀), heterociclilo(C₅₋₂₀), cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido; y

Cada uno de R₃ y R₄ es independientemente seleccionado de H, y el grupo que consiste de alquilo(C₁₋₂₀), alquenilo(C₂₋₂₀), alcoxilo(C₁₋₂₀), alcoxi(C₁₋₂₀)alquilo(C₁₋₂₀), alcoxi(C₁₋₂₀)arilo(C₆₋₃₀), alquinilo(C₂₋₂₀), cicloalquil(C₃₋₂₀) arilo(C₆₋₃₀), ariloxilo(C₆₋₃₀), heterociclilo(C₅₋₂₀), cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido, preferiblemente R₃ es alquilo, más preferiblemente R₃ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, 2-propilo, n-propilo, ciclohexilo, 2-butilo y bencilo;

Con la condición que R₁ y R₄ pueden juntos comprender una cadena -(CH₂)₃-alquileno;

Y sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se suministra un compuesto de formula I para ser usado en un método de tratamiento, adecuadamente en la profilaxis o tratamiento de una infección viral, más adecuadamente en la profilaxis o tratamiento del virus de la hepatitis C.

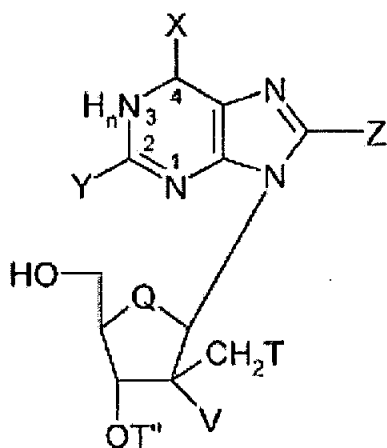
De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamientote una infección viral, preferiblemente un medicamento para la profilaxis o tratamiento del virus de la hepatitis C.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un método de profilaxis o tratamiento de una infección viral, particularmente el virus de la hepatitis C, que comprende la administración a un paciente, adecuadamente un homo sapiens, que requiere tal tratamiento una dosis efectiva de un compuesto de fórmula I.

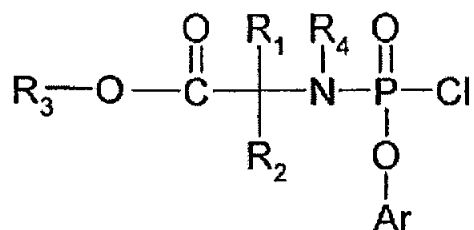
De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto de fórmula I con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I, el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III:



con un compuesto de fórmula IV:



en donde Ar, T, V, T'', n, X, Y, Z, Q, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado establecido anteriormente con respecto a la fórmula I.

Debe entenderse que la presente invención se extiende a intermedios metabólicos de los compuestos de fórmula I, en donde Ar es H y R₃ es H ó R₃ es según su definición anterior.

Se puede apreciar que teniendo en cuenta los compuestos definidos arriba con respecto a las fórmulas I y III, un compuesto en donde n es 1 y X es =O es la forma ceto tautomérica de un compuesto enol de otra manera equivalente en donde n es 1 y X es OH.

La presente invención particularmente incluye guanina como la parte base en donde n es 1, X es =O, Y es NH₂ y no existe ningún enlace doble entre la posición 3 y la posición 4, es decir entre el átomo del anillo de carbono que lleva el =O y el átomo de nitrógeno del anillo adyacente.

Los compuestos que forman parte de la presente invención sorprendentemente muestran actividad antiviral mejorada. En particular, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen una potencia mejorada con respecto al virus de la hepatitis C.

La potencia antiviral mejorada de los compuestos de la presente invención se cree que se deba a la presencia en la molécula de la fórmula I de la combinación de la entidad multianillo fundida para el Ar en la parte fosforamidato y el grupo metileno (-CH₂-) en la posición β-2' en la parte glucósido, con T, V y T'' según se estableció arriba.

Por arilo(C_{9-30}) se quiere decir una entidad aromática que comprende 9 a 30 átomos de carbono en el anillo en un formato arilo. Por heteroarilo(C_{6-30}) se quiere decir una entidad aromática que comprende 6 a 30 átomos de carbono en el anillo en un formato arilo, con por lo menos un anillo arilo que contiene un átomo hetero en el anillo.

Adecuadamente, Ar puede comprender dos, tres, cuatro, cinco ó seis anillos aromáticos fusionados. Preferiblemente, Ar comprende una entidad arilo en la forma de dos ó tres anillos aromáticos fusionados. Más preferiblemente, Ar es una entidad aromática de dos anillos fusionados seleccionados entre arilo(C_{9-20}) y heteroarilo(C_{6-20}). Cuando Ar es heteroarilo, adecuadamente 1 a 12 heteroátomos están dentro de los anillos arilo y adecuadamente se seleccionan, independientemente, entre 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 a 4 átomos de oxígeno y 1 a 4 átomos de azufre. Preferiblemente, los heteroátomos incluyen nitrógeno.

Los átomos y/ó heteroátomos de carbono disponibles en el sistema de anillo arilo ó heteroarilo de Ar pueden ser sustituidos en el anillo con uno ó más sustituyentes que pueden estar presentes en el grupo Ar. Preferiblemente Ar no es sustituido.

Adecuadamente, Ar es naftilo ($C_{10}H_7$) ó quinolilo (C_9H_6N), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido.

Más adecuadamente, Ar es naftilo. La entidad naftilo está enlazada preferiblemente a la entidad O-P en la posición 1 ó α en el grupo naftilo, es decir en un átomo C adyacente al enlace fisionado entre los dos anillos en el grupo naftilo. Cualquier sustituyente opcional está presente preferiblemente en la posición 4. Preferiblemente Ar es 1-naftilo no sustituido.

Cuando Ar es quinolilo, está preferiblemente ligado a la entidad O-P en la posición 4 en el grupo quinolilo, es decir en el mismo anillo que contiene el heteroátomo N, dicho N está numerado como posición 1. Cualquier sustituyente presente está preferiblemente en la posición 6, es decir en el anillo que no contiene el heteroátomo N, dicho N está numerado en la posición 1.

Preferiblemente T es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), metilo (CH₃-) y etilo (C₂H₅-).

Preferiblemente V se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), y OT', en donde T' es hidrógeno (H-) ó metilo (CH₃-).

Preferiblemente T'' es hidrógeno (H-).

Una combinación preferida de T, V y T'' es T=H, V=OH y T''=H.

La combinación de las entidades preferidas mencionadas antes para Ar con T=H, V=OH y T''=H es la especialmente preferida.

Preferiblemente n es 1 y X es =O. más preferiblemente n es 1, X es =O y Y es NH₂ y la parte de nucleósido base corresponde guanina enlazada en 9. Cuando Z es H, la parte de nucleósido base corresponde guanina enlazada en 9 no sustituida. Cuando Z no es H, la parte de nucleósido base corresponde guanina enlazada en 9, sustituida en 8.

Alternativamente, preferiblemente n es 0 y X es seleccionado del grupo que consiste de NH₂, F, Cl y NR₅R₆ en donde uno entre R₅ y R₆ es H y uno entre R₅ y R₆ es alquilo(C₁₋₆). Cuando n es 0, X es NH₂, Y es H y Z es H, la parte base del nucleósido corresponde a adenina ligada en 9.

Preferiblemente, Y es seleccionado del grupo que consiste de H, F, Cl, NH₂ y NR₅R₆ en donde uno entre R₅ y R₆ es H y uno entre R₅ y R₆ es alquilo(C₁₋₆).

Preferiblemente, Z es seleccionado del grupo que consiste de H, F y Cl.

Preferiblemente, Q es O.

Preferiblemente, R₃ es alquilo, más preferiblemente, R₃ es seleccionado del grupo que consiste de metilo (-CH₃), etilo (CH₃CH₂-), 2-propilo ((CH₃)₂CH-), n-propilo (CH₃-CH₂-CH₂-), ciclohexilo (C₆H₁₁-), 2-butilo ((CH₃)C(H)(CH₂CH₃)-) y bencilo (C₆H₅CH₂-), aún más preferiblemente R₃ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, 2-propilo y bencilo, aún

más preferiblemente R_3 es seleccionado del grupo que consiste de etilo y bencilo.

Preferiblemente, R_4 es H o, junto con R_1 , comprende $-(CH_2)_3$ de modo que se suministra un grupo correspondiente a prolina.

Preferiblemente, R_1 y R_2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, 2-propilo $((CH_3)_2CH-)$, bencilo $(C_6H_5CH_2-)$ y $-CH_2$ isopropilo $((CH_3)_2C(H)-CH_2-)$ ó se seleccionan de modo que correspondan a las cadenas laterales de un aminoácido natural.

Preferiblemente, uno entre R_1 y R_2 es metilo $(-CH_3)$ y uno entre R_1 y R_2 tiene una quiralidad L como en una alanina natural.

Los compuestos preferidos tienen en combinación las identidades preferidas para Ar, T, V, T', T'', X, Y, Z, Q, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 como se establecieron anteriormente.

Los compuestos particularmente preferidos tienen:

$n = 1$, $X = =O$, $Y = NH_2$, $Z = H$, $Q = O$, $T = H$, $V = OH$ y $T'' = H$ y son por lo tanto derivados de guanina; y

$n = 0$, $X = NH_2$, $Y = Z = H$, $Q = O$, $T = H$, $V = OH$ y $T'' = H$ y son por lo tanto derivados de adenina.

Cada uno de los compuestos particularmente preferidos establecidos aquí arriba y por lo tanto derivados de guanina ó adenina es especialmente preferido cuando cada uno de Ar, R₁, R₂, R₃ y R₄ tiene las identidades establecidas arriba, y es especialmente preferido cuando Ar es 1-naftilo y R₃ es bencilo ó etilo.

Los compuestos particularmente preferidos se describen en los Ejemplos 2, 3, 4, 6, 7, 8 y 11 y se dan en la Tabla II adelante.

El centro fosforoso en los compuestos de fórmula I pueden ser un diaesteroisómero R_p ó S_p ó puede ser una mezcla de diaesteroisómeros R_p ó S_p. Preferiblemente es un diaesteroisómero puro. Adecuadamente el diaesteroisómero más activo es el escogido.

Adecuadamente, las sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son ésteres o amidas en 3'-OH de la parte glucósido del grupo nucleósido.

Preferiblemente el proceso para preparar el compuesto de fórmula I incluye la etapa de proteger grupos libres de OH, diferentes a 5' en la parte glucósido del grupo nucleósido. El clorhidrato de fósforo puede ser preparado a partir de un diclorhidrato de ariloxilo y un derivado de aminoácido adecuadamente protegido. Alternativamente, la química del

fosfato puede ser usada con agentes de condensación adecuados.

Cada uno de Ar, R₁, R₂, R₃ y R₄ puede ser sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco ó más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende partes de donación de electrón y retiro de electrón.

Los sustituyentes en Ar son adecuadamente seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidroxilo (OH-), acilo (R'C(=O)-), aciloxilo (R'C(=O)O-), nitro (NO₂), amino (-NH₂), -SO₃H, -SH, R'S-, en donde R' es seleccionado independientemente del mismo grupo establecido anteriormente como R₁; Carboxilo (-COOH), ésteres(C₁₋₆), aldehído(C₁₋₆), ciano (-CN), alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, tiol, cloro, bromo, fluor, yodo, alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alcóxido(C₁₋₆) alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)arilo(C₅₋₁₀), cicloalquilo(C₅₋₇), cicloalquil(C₅₋₁₁)alquilo(C₁₋₆), cicloalquenilo(C₅₋₇), cicloalquinilo(C₅₋₇), aril(C₅₋₁₁)alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)arilo(C₅₋₁₁), arilo(C₅₋₁₁), fluoroalquilo(C₁₋₆) y fluoroalquenilo (C₂₋₆)- Cada sustituyente puede ser sustituido por cualquier otro sustituyente.

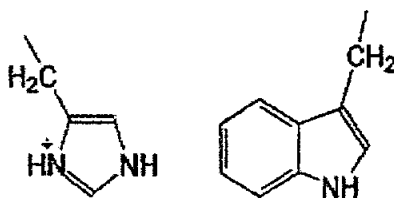
Los sustituyentes en R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo (OH-), acilo (R'C(=O)-), aciloxilo (R'C(=O)O-), nitro (NO₂), amino (-NH₂), -SO₃-H, -SH, -SR', en donde R' es seleccionado independientemente del mismo grupo establecido anteriormente como R₁, Carboxilo (-COOH), ésteres(C₁₋₆), aldehído(C₁₋₆),

ciano (-CN), alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, tiol, cloro, bromo, fluor, yodo, cicloalquilo(C₅₋₇), cicloalquenilo(C₅₋₇), cicloalquinilo(C₅₋₇), arilo(C₅₋₁₁), aril(C₅₋₁₁)alquilo(C₁₋₆), heterociclilo (C₅₋₂₀). Cada sustituyente puede ser sustituido por cualquier otro sustituyente.

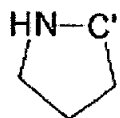
R₁ y R₂ son adecuada e independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo(C₁₋₁₀), alquenilo(C₂₋₁₀), alcoxi(C₂₋₁₀)alquilo(C₁₋₁₀), alcoxi(C₁₋₁₀)arilo(C₆₋₁₀), alquinilo(C₂₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₂₀), cicloalquenilo (C₃₋₁₀), cicloalquinilo(C₄₋₂₀) y heterociclilo(C₅₋₁₀).

R₁ y R₂ son adecuada e independientemente seleccionados de las cadenas laterales de aminoácidos naturales o sintéticos.

R₁ y/ó R₂ son preferiblemente una cadena lateral de un aminoácido natural seleccionado del grupo que consiste de glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparaginas, glutamina, cisteina y metionina. Específicamente, R₁ y/ó R₂ son seleccionados preferiblemente de H, CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂Ph, -CH₂Ph-OH, -CH₂SH, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂OH, -CH(CH₃)(OH), -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₃⁺, -CH₂CH₂CH₂NHC(=NH₂⁺)NH₂, -CH₂C(O)O-, -CH₂CH₂C(O)O-, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂(O)NH₂



y en donde R_1 y R_4 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene la estructura



R_3 y R_4 son adecuada e independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo(C_{1-10}), alqueno(C_{2-10}), alcoxi(C_{1-10}), alcoxi(C_{1-10})alquilo(C_{1-10}), alcoxi(C_{1-10})arilo(C_{6-10}), alquino(C_{2-10}), cicloalquilo(C_{3-20}), cicloalqueno (C_{3-10}), cicloalquino(C_{4-20}) y heterociclilo(C_{5-20}).

R_3 es adecuadamente seleccionado del grupo que consiste de H, alquilo(C_{1-18}), cicloalquilo(C_{3-20}) y bencilo.

R_4 es seleccionado adecuadamente del grupo que consiste de H, alquilo(C_{1-18}), cicloalquilo(C_{3-20}) y heterociclilo(C_{5-20}). R_4 es seleccionad adecuada y particularmente del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y ciclohexilo.

En una modalidad preferida, R_1 y R_2 son metilo o están enlazados para formar un anillo cerrado heterocíclico ó carbocíclico de 5 miembros, por ejemplo, como está presente en la prolina.

Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico ó acíclico saturado, recto ó ramificado, que tiene el número de átomos de carbono según se indicó antes (ó si no está indicado, un grupo alquilo acíclico preferiblemente tiene entre 1 y 20, más preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alquilo cíclico preferiblemente tiene 3 a 20, preferiblemente 3 a 10, más preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo ya establecido arriba con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R_1 , R_2 , R_3 y R_4 . Como ejemplos ilustrativos, los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo y dodecilo.

Como se usa aquí, el término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico ó acíclico insaturado, recto ó ramificado, que tiene uno ó más enlaces dobles $C=C$ y tiene el número de átomos de carbono según se indicó antes (ó si no está indicado, un grupo alquenilo acíclico preferiblemente tiene entre 2 a 20, más preferiblemente 2 a 6, más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono y un grupo alquenilo cíclico preferiblemente tiene 4 a 20, más preferiblemente 4 a 6), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo ya establecido arriba con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R_1 , R_2 , R_3 y R_4 . Como ejemplos no limitativos, los grupos alquenilo

adecuados incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

Como se usa aquí, el término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico ó acíclico insaturado, recto ó ramificado, que tiene uno ó más enlaces triples dobles $C\equiv C$ y tiene el número de átomos de carbono según se indicó antes (ó si no está indicado, un grupo alquinilo acíclico preferiblemente tiene entre 2 a 20, más preferiblemente 2 a 6, más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono y un grupo alquinilo cíclico preferiblemente tiene 7 a 20, más preferiblemente 8 a 20), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo ya establecido arriba con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R_1 , R_2 , R_3 y R_4 .

Como se usa aquí, el término "alcoxilo" o el término "alquilo" se refiere al grupo alquil-O- , en donde la parte alquilo es según se definió arriba y en donde la parte alquilo puede estar sustituida opcionalmente por uno, dos, tres ó más sustituyentes según se estableció antes para el alquilo. Como ejemplos no limitativos, los grupos alcoxilo adecuados incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, tert-butoxilo , sec-butoxilo , n-pentoxilo, n-hexoxilo y 1,2-dimetilbutoxilo. El término "cicloalquilo" se refiere al grupo ciclicalquilo-O- , en donde ciclicalquilo es según se definió anteriormente y en donde la parte ciclicalquilo puede estar opcionalmente

sustituida por uno, dos, tres ó más sustituyentes según se estableció para el alquilo.

Como se usa aquí, el término "ariloxilo" se refiere al grupo aril-O-, en donde arilo es según se definió más adelante y donde la parte arilo puede estar opcionalmente sustituida por uno, dos, tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto al grupo Ar.

Como se usa aquí, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente alcoxilo. El ligado es mediante el grupo alquilo. La parte alquilo y la parte alcoxilo son como se definió aquí con respecto a las definiciones de alquilo y alcoxilo, respectivamente. Las partes alquilo y alcoxilo pueden estar opcionalmente sustituidas por uno, dos, tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto a la definición de alquilo.

Como se usa aquí, el término "alcoxiarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente alcoxilo. El ligado es mediante el grupo arilo. La parte arilo y la parte alcoxilo son como se definió aquí con respecto a las definiciones de arilo y alcoxilo, respectivamente. Las partes arilo y alcoxilo pueden estar opcionalmente sustituidas por uno, dos, tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto a las definiciones de alcoxilo y arilo, respectivamente.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente alquilo cíclico. El ligado es mediante el grupo arilo. La parte cicloalquilo y la parte arilo son como se definió aquí con respecto a las definiciones de cicloalquilo y arilo, respectivamente. Las partes cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidas por uno, dos, tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto a las definiciones de alquilo y arilo.

Excepto si se establece de otra forma con respecto a la definición de "Ar", como se usa aquí el término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente insaturado que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco ó seis anillos, preferiblemente uno, dos ó tres anillos, los cuales pueden ser fundidos ó bicíclicos. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto a los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el grupo Ar. Los grupos arilo preferidos son: un anillo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono; un sistema de anillo bicíclico ó fundido aromático que contiene 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono; o un sistema de anillo tricíclico aromático que contiene 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de arilo incluyen fenilo y naftilo. Los grupos sustituyentes preferidos son seleccionados independientemente de hidroxilo ($-\text{OH}$), acilo ($\text{R}'-\text{C}(=\text{O})-$), aciloxilo ($\text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$), nitro ($-\text{NO}_2$), amino ($-\text{NH}_2$), $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}'$, en donde R' es seleccionado

independientemente de los mismos grupos que R1; carboxilo (-COOH), ciano (-CN), alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, tiol, cloro, bromo, fluor y yodo.

Como se usa aquí, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico saturado ó parcialmente insaturado que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco ó seis anillos, preferiblemente uno, dos ó tres anillos, los cuales pueden ser fusionados o bicíclicos, y tienen dentro del anillo ó anillos por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de N, O y S. El prefijo "C₅₋₂₀" ó "C₅₋₁₀" usado junto con el término heterociclilo significan, respectivamente, un sistema de anillo con cinco a veinte ó cinco a diez miembros por lo menos uno de los cuales miembros se selecciona del grupo que consiste de N, O y S. Los sistemas heterocíclicos preferidos son: un sistema de anillo monocíclico que tiene cinco miembros de los cuales por lo menos un miembro es N, O ó S y que contiene opcionalmente un átomo O adicional ó uno, dos ó tres átomos N adicionales; un anillo monocíclico que tiene seis miembros de los cuales uno, dos ó tres miembros son átomos N; un sistema de anillo bicíclico que tiene nueve miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo N, O ó S y que opcionalmente contiene uno, dos ó tres átomos N adicionales; o un sistema de anillo bicíclico que tiene diez miembros de los cuales uno, dos ó tres miembros son átomos N. Ejemplos incluyen, sin limitación, pirrolinilo, pirrodilinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo ó piperazinilo.

Los átomos de carbono y/o heteroátomos disponibles de los sistemas de anillo "heterocíclico" descritos arriba pueden ser sustituidos en el anillo con uno ó más heteroátomos. Cuando el (los) anillo(s) es(son) sustituido(s) con uno ó más heteroátomos, los sustituyentes heteroátomo se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno, azufre y halógeno (F, Cl, Br e I). Cuando el (los) anillo(s) es(son) sustituido(s) con uno ó más heteroátomos, preferiblemente hay 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y/o halógeno. Los grupos sustituyentes preferidos son independientemente seleccionados de los mismos grupos de R; carboxilo, ciano, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, tiol, cloro, bromo, fluor y yodo.

El proceso se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un solvente adecuado.

Los solventes adecuados incluyen solventes de hidrocarburos tales como benceno y tolueno; solventes tipo éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, difenil éter, anisol y dimetoxibenceno; solventes de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; solventes tipo cetona tales como acetona, metil etil cetona, y metil isobutil cetona; solventes tipo alcohol tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butil alcohol y Pert-butil alcohol; solventes tipo nitrilo tales como acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo; solventes tipo ester tales como acetato de etilo y acetato de butilo;

solventes tipo carbonato tales como carbonato de etileno y carbonato de propileno; y similares. Estos pueden ser usado solos ó dos ó más de ellos pueden ser usados en mezcla.

Preferiblemente se usa un solvente inerte en el proceso de la presente invención. El término "solvente inerte" significa un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se describe en conjunto con este incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno (ó diclorometano), dietil éter, acetato de etilo, acetona, metiletil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, Pert-butanol, dioxano, piridina, y similares. El tetrahidrofurano es particularmente preferido.

Preferiblemente el proceso de la presente invención se lleva a cabo bajo condiciones sustancialmente secas.

Como se usa aquí, el término "estereoisómero" define todos los compuestos posibles hechos de los mismos átomos legados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que los compuestos de la presente invención pueden poseer.

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen por lo menos un centro quiral, estos pueden de acuerdo a lo anterior existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos ó más centros quirales, estos pueden adicionalmente existir como diastereómeros. Cuando los

procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden ser preparados en forma estereoquímicamente mezclada o los enantiómeros individuales pueden ser preparados mediante técnicas estandar conocidas por aquellos versados en la técnica, por ejemplo, por síntesis o resolución enantioespecífica, formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden también ser resueltos usando una columna HPLA quirál. También se entiende que todos estos isómeros y mezclas de ellos se encuentran abarcados por el alcance de la presente invención.

Más aún, debería notarse que el centro fosfato es quirál en los compuestos de la presente invención y los compuestos pueden existir como diastereómeros Rp y Sp. Preferiblemente el compuesto es un solo isómero sustancialmente puro.

Puede haber una mezcla de diastereómeros Rp t Sp 1:1. Alternativamente, puede haber proporciones de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:50 ó 1:100 de diastereómeros Rp y Sp o viceversa.

El término "solvato" significa un compuesto como se definió aquí, ó una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de estructura (I) ó(II), en donde las moléculas de un

solvente adecuado se incorporan en la red del cristal. Un solvente adecuado es tolerable fisiológicamente en la dosis administrada. Ejemplos de solventes adecuados son etanol, agua y similares. Cuando el solvente es agua, la molécula se llama hidrato.

Los compuestos de la presente invención pueden también estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. LA FDA aprobó las formas de sales farmacéuticamente aceptables (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Ene, 66 (1)) que incluyen sales ácidas/aniónicas ó básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, sin estar limitadas a acetato, bencenosulfonato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietioduro.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, aluminio, benztatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenediamina, litio, magnesio, potasio, procaína, sodio y cinc.

La presente invención incluye dentro de su alcance prodrogas de los compuestos de esta invención. En general, tales prodrogas serán derivados funcionales de los compuestos que son rápidamente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los varios desórdenes descritos con el compuesto específicamente divulgado ó con un compuesto que puede no estar específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de prodrogas adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bungeard, Elsevier, 1985.

Derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables el los cuales uno ó más grupos hidroxilo son esterificados en la forma de un ester farmacéuticamente aceptable son particularmente ésteres de prodrogas que pueden ser convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en los compuestos e la presente invención que tienen grupos hidroxilo libres.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden ser formuladas de una manera convencional usando uno ó más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden ser usadas farmacéuticamente. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser fabricadas de una manera conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, lixiviación, emulsificación, encapsulación, inmovilización ó liofilización. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida.

El compuesto que tiene la fórmula I ó una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser administrado a un paciente, el cual puede ser homo sapiens ó un animal, por cualquier medio adecuado.

Los medicamentos empleados en la presente invención pueden ser administrados mediante rutas oral ó parenteral, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, por vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).

Para la administración oral, los compuestos de la invención en general estarán provistos en forma de tabletas ó cápsulas, como polvos ó gránulos, ó como una solución acuosa ó suspensión.

Las tabletas para uso oral pueden incluir al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes de aglomeración, agentes lubricantes, agentes edulcolorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y preservativos. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son adecuados como agentes de desintegración. Los agentes de aglomeración pueden incluir almidón y gelatina, mientras que los agentes de lubricación, si están presentes, serán en general estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden estar recubiertas con un material tal como monoestearato de glicerilo ó diestearato de gliserilo para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal.

Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo es mezclado con agua ó un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida ó aceite de oliva.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como supositorios con una base adecuada que comprende por ejemplo mantequilla de cocoa o un salicilato.

Las formulaciones para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas ó formulaciones para rociado que contienen además del ingrediente activo portadores que son apropiados como se conoce en la técnica.

Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención en general está provistos en soluciones o suspensiones acuosas estériles, amortiguadas a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma tragacanto, y un agente de humectación tal como lecitina. Los preservativos adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y de n-propilo.

Los compuestos de la invención pueden igualmente presentarse como formulaciones de liposomas.

En general una dosis adecuada estará en el rango entre 0,1 a 300 mg por kilogramo de peso de cuerpo del receptor por día. Una dosis más baja preferida es 0,5 mg por kilogramo de peso de cuerpo del receptor por día, una dosis más baja y más preferida es 1 mg por kilogramo de peso de cuerpo del receptor por día. Una dosis adecuada preferiblemente está en el rango entre 1 a 50 mg por kilogramo de peso del cuerpo por

día, y más preferiblemente en el rango entre 1 a 10 mg por kilogramo de peso del cuerpo por día. La dosis deseada se presenta preferiblemente como dos, tres, cuatro, cinco ó seis ó más subdosis administradas a intervalos apropiados durante el día. Estas subdosis pueden ser administradas en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contengan entre 10 a 1500 mg, preferiblemente 20 a 1000 mg, y más preferiblemente 50 a 700 mg de ingrediente activo por forma unitaria de dosificación.

Ejemplos

Las modalidades de la presente invención serán descritas ahora de manera ilustrativa solamente con respecto a los siguientes ejemplos.

Los compuestos objetivo fueron preparados mediante hacer reaccionar el nucleósido apropiado, ó su precursor modificado, con el fosforoclorhidrato requerido. Los reactivos fueron preparados usando métodos publicados a partir de fosforoclorhidrato de arilo con hidroccloruros de ester de aminoácido. Se dan varios ejemplos.

Procedimiento estándar C2: *Preparación de fosforamidatos de 2',3'-ciclopentilidin-nucleósido modificado*

^tBuMgCl (2,0 moles equivalentes) y 2',3'-ciclopentilideno,4'-acido-citidina (1,0 mol equivalente) fueron disueltos en tetrahidrofurano seco (THF) (31 moles equivalentes) y se

agitó durante 15 minutos. Entonces se agregó gota a gota una solución al 1M del fosforoclorhidrato apropiado (2,0 moles equivalentes) en THF seco, y se agitó durante la noche. Una solución saturada de NH_4Cl fue agregada y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar un sólido amarillo, que fue luego purificado.

Procedimiento estándar C3: *Preparación de fosforamidatos de nucleósido modificado*

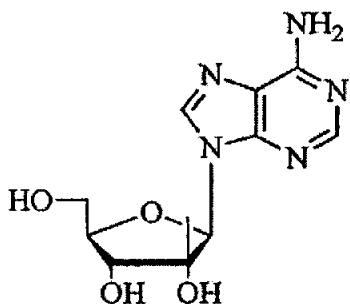
Fosforamidatos 2',3'-ciclopentilideno de nucleósido modificado fueron disueltos en una solución de ácido fórmico al 80% en agua durante 4 horas. El solvente fue removido bajo presión reducida para dar un sólido blanco que fue luego purificado.

Procedimiento estándar C4: *Preparación de fosforamidatos de nucleósido modificado*

Fosforamidatos 2',3'-isopropilideno de nucleósido modificado fueron disueltos en una solución de ácido acético al 60% en agua a 90°C durante la noche. El solvente fue removido bajo presión reducida para dar un sólido blanco que fue luego purificado.

Ejemplo 1

Síntesis de β -2'-metil-adenosina (CHC1)



N6-*tert*-butanoil- β -2'-metil-2',3',5'-tribenzoil-adenosina

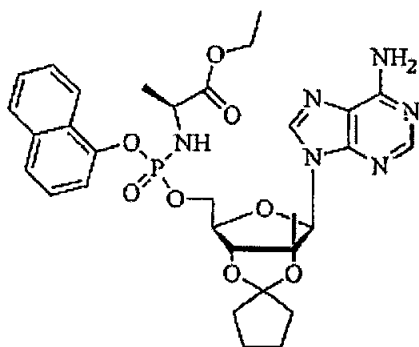
(400 mg, 0,590 mmoles) fue agregado a una solución de MeOH saturada con amoníaco, y se revolvió a temperatura ambiente. Después de 12 horas el solvente fue removido y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía de columna en gradiente iniciando con una mezcla de CHCl₃/MeOH 9:1 luego 8:2. El producto puro fue obtenido como un sólido blanco (120 mg, 0,427 mmoles, 72%).

$\delta_H(d_6\text{-DMSO})$: 8,47 (1H, s, H8-adenosina), 8,15 (1H, s, H2-adenosina), 7,30 (1H, s, NH₂6-adenosina), 5,95 (1H, s, H1'-adenosina), 5,25-5,21 (3H, m, OH5'-adenosina, OH3'-adenosina, OH2'-adenosina), 4,12-4,05 (1H, d, H3'-adenosina, $J = 8,6$ Hz), 3,91 (1H, m, H4'-adenosina), 3,84 (1H, m, H5'-adenosina), 3,70 (1H, s, H5'-adenosina), 0,77 (3H, s, CH₃2'-adenosina);

$\delta_H(d_6\text{-DMSO})$: 156,02 (1C,C6-adenosina), 152,53 (1C,C2-adenosina), 149,01 (1C,C4-adenosina), 138,68 (1C,C8-adenosina), 118,67 (1C,C5-adenosina), 90,78 (1C,C1'-adenosina), 82,52 (1C,C4'-adenosina), 78,46 (1C,C2'-adenosina), 71,53 (1C,C3'-adenosina), 59,47 (1C,C5'-adenosina), 19,83 (1C,CH₃-2'-adenosina). Anal. Calc. para C₁₁H₁₅N₅O₄: C 46,97%, H 5,38%, N 24,90%. Se encontró: C 46,67%, H 5,22%, N 24,20%.

Ejemplo 2

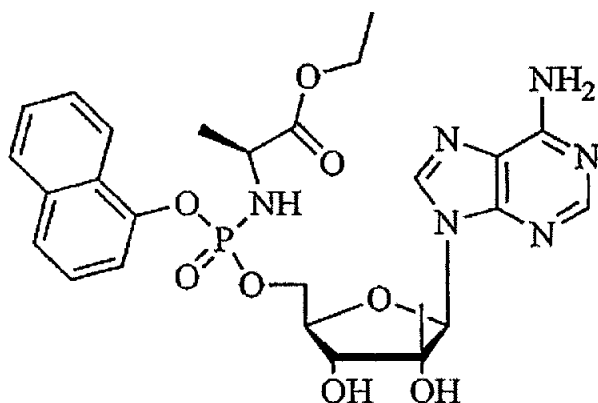
Síntesis de 5'-O-[fenil(etoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-ciclopentilidín-β-2'-metil-adenosina



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-ciclopentilidín-β-2'-metil-adenosina (60 mg, 0,172 mmoles), ^tBuMgCl (0,5 ml, solución al 1M en THF, 0,519 mmoles) y fosfoclorhidrato de α-naftil(etoxi-L-alaninil) (0,5 ml, solución al 1M en THF, 0,519 mmoles). El producto puro obtenido era un sólido blanco (30 mg, 0,046 mmoles, 26%).

$\delta_P(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,31, 4,26; $\delta_H(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,19 (1H, s, H2-adenosina), 8,10 (1H, s, H8-adenosina), 7,88 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,57-7,52 (4H, m, CH-naftilo), 7,45-7,43 (1H, m, CH-naftilo), 6,26 (1H, m, H1'-adenosina), 4,56-4,42 (4H, m, H4'-adenosina, H3'-adenosina, 2 H5'-adenosina), 4,08 (3H, m, CH α , CH₂-etilo), 2,21-2,09 (2H, m, CH₂-ciclopentil), 1,76-1,71 (6H, m, 3 CH₂-ciclopentil), 1,35 (3H, d, CH₃-alanina, $J=6,9$ Hz), 1,25 (3H, m, CH₃-etilo), 0,95 (3H, s, CH₃2'-adenosina).

Síntesis de 5'-O-[α-naftil(etoxi-L-alaninil)]fosfato de β-2'-metil-adenosina (CHC2)



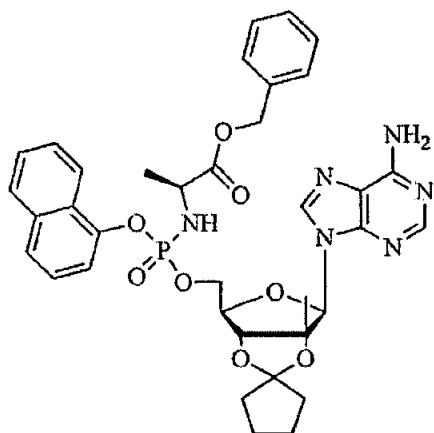
Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C3, a partir de 5'-O-[α-naftil(etoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-ciclopentilidin-β-2'-metil-adenosina (30 mg, 0,036 mmoles), y 10 ml de una solución de HCOOH al 80% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (95:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (4 mg, 0,007 mmoles, 19%).

$\delta_P(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,23, 4,20; $\delta_H(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,24-8,19 (3H, m, H2-adenosina, H8-adenosina, CH-naftilo), 7,90 (1H, m, CH-naftilo), 7,63 (1H, CH-naftilo), 7,53 (4H, m, CH-naftilo), 7,41 (1H, m, CH-naftilo), 6,12 (1H, d, H1'-adenosina, $J = 2,1$ Hz), 4,61-4,59 (2H, d, H3'-adenosina, H4'-adenosina), 4,30 (1H, m, H5'-adenosina), 4,02-3,99 (3H, m, CH α , CH₂-etilo), 1,37 (3H, m, CH₃-alanina), 1,27 (3H, m, CH₃-etilo), 0,95 (3H, s, CH₃-2'-adenosina).

MS (ES) m/e : 609,2 (MNa^+ , 100%); Masa precisa: C₂₆H₃₁N₆O₈NaP requerido 609,1846, encontrado 609,1839.

Ejemplo 3

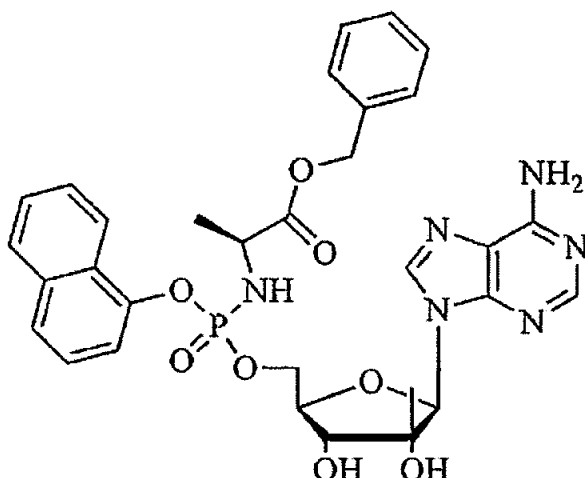
Síntesis de 5'-O-[fenil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-ciclopentilidin-β-2'-metil-adenosina



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-O,O-ciclopentilidín-β-2'-metil-adenosina (40 mg, 0,115 mmoles), t BuMgCl (0,35 ml, solución al 1M en THF, 0,345 mmoles) y fosfoclorhidrato de α-naftil(benzoxi-L-alaninil) (0,35 ml de solución al 1M en THF, 0,345 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) El producto puro obtenido era un sólido blanco (20 mg, 0,028 mmoles, 24%).

$\delta_{\text{P}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,34, 4,18; $\delta_{\text{H}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,50 (1H, s, H2-adenosina), 8,17 (1H, s, H8-adenosina), 7,90 (1H, m, CH-naftilo), 7,71 (1H, m, CH-naftilo), 7,69 (1H, CH-bencilo), 7,55-7,50 (3H, m, CH-naftilo, 2 CH-bencilo), 7,42-7,27 (6H, m, 4 CH-naftilo, 2 CH-bencilo), 6,25 (1H, d, H1'-adenosina), 5,10 (2H, s, CH_2 -bencilo), 4,61 (1H, m, H3'-adenosina), 4,41 (1H, m, H4'-adenosina), 4,15 (1H, m, $\text{CH}\alpha$), 3,95 (1H, m, H5'-adenosina, $J = 12,2$ Hz), 3,85 (1H, m, H5'-adenosina, $J = 12,2$ Hz), 2,12-2,03 (2H, m, CH_2 -ciclopentil), 1,79-1,72 (6H, m, 3 CH_2 -ciclopentil), 1,37 (3H, d, CH_3 -alanina, $J = 6,9$ Hz), 0,89 (3H, s, CH_3 -2'-adenosina).

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-adenosina (CHC3)



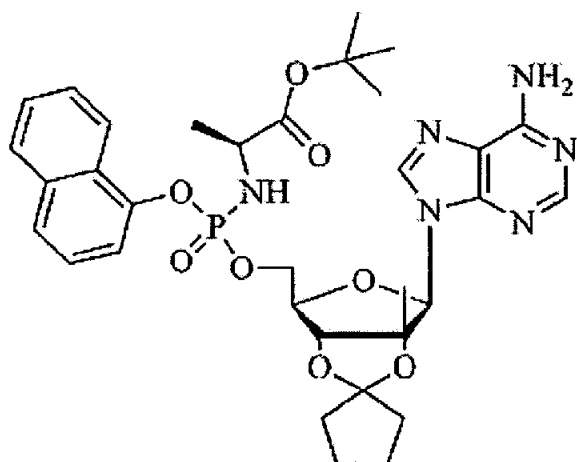
Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C3, a partir de 5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-ciclopentilidin- β -2'-metil-adenosina (30 mg, 0,036 mmoles), y 10 ml de una solución de HCOOH al 80% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (5 mg, 0,008 mmoles, 21%).

$\delta_{\text{P}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,25, 4,14; $\delta_{\text{H}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,04-7,95 (3H, m, H2-adenosina, H8-adenosina, CH-naftilo), 7,68 (1H, m, CH-naftilo), 7,48 (1H, m, CH-naftilo), 7,32-7,23 (3H, m, CH-naftilo, 2 CH.bencilo), 7,16 (1H, m, CH-naftilo), 7,05 (6H, m, 3 CH-naftilo, 3 CH-bencilo), 5,88 (1H, d, H1'-adenosina, $J = 2,9$ Hz), 4,85-4,65 (2H, m, CH2-bencilo), 4,37-4,35 (2H, d, H3'-adenosina, H4'-adenosina), 4,06 (2H, m, H5'-adenosina), 3,88-3,83 (1H, m, CH α), 1,35 (3H, m, CH₃-alanina), 0,88 (3H, s, CH3-2'-adenosina).

MS (ES) m/e: 671,2 (MNa^+ , 100%); Masa precisa: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_8\text{NaP}$ requerido 671,1990, encontrado 671,1995.

Ejemplo 4

Síntesis de 5'-O-[fenil(tert-butoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-ciclopentilidín-β-2'-metil-adenosina

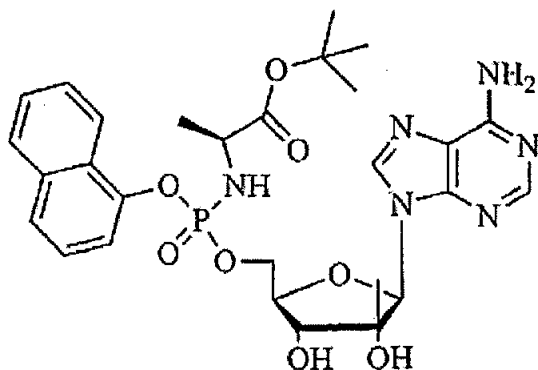


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-ciclopentilidín-β-2'-metil-adenosina (60 mg, 0,172 mmoles), $^t\text{BuMgCl}$ (0,51 ml, solución al 1M en THF, 0,51 mmoles) y fosfoclorhidrato de α-naftil(tert-butoxi-L-alaninil) (0,5 ml, solución al 1M en THF, 0,519 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5). El producto puro obtenido era un sólido blanco (27 mg, 0,039 mmoles, 22%).

$\delta_{\text{F}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,37, 4,28; $\delta_{\text{H}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,21 (1H, s, H2-adenosina), 8,13 (1H, s, H8-adenosina), 7,85 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,57-7,52 (4H, m, CH-naftilo), 7,43-7,41 (1H, m, CH-naftilo), 6,25 (1H, m, H1'-adenosina), 4,55-4,40 (4H, m, H4'-adenosina, H3'-adenosina, 2 H5'-adenosina), 4,05 (1H, m, $\text{CH}\alpha$), 2,20-2,12 (2H, m, CH_2 -

ciclopentil), 1,79-1,69 (6H, m, 3 CH₂-ciclopentil), 1,36 (9H, 3 CH₃-*tert*-butilo) 1,25 (3H, d, CH₃-alanina, $J=6,9$ Hz), 0,96 (3H, s, CH₃-2'-adenosina).

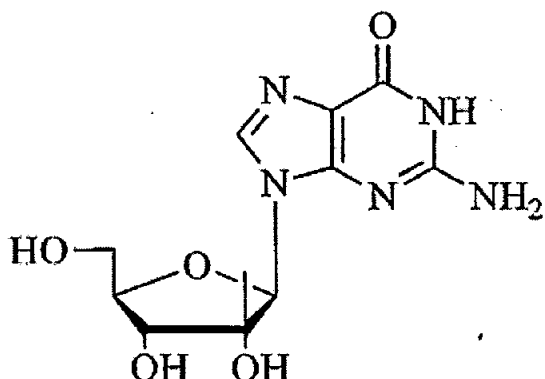
Síntesis de 5'-O-[α -naftil(*tert*-butoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-adenosina (CHC4)



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C3, a partir de 5'-O-[α -naftil(*tert*-butoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-ciclopentilidin- β -2'-metil-adenosina (27 mg, 0,039 mmoles), y 10 ml de una solución de HCOOH al 80% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (95:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (10 mg, 0,016 mmoles, 41%).

$\delta_P(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,20, 4,08; $\delta_H(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,20-8,15 (3H, m, H2-adenosina, H8-adenosina, CH-naftilo), 7,81 (1H, m, CH-naftilo), 7,60 (1H, CH-naftilo), 7,54 (4H, m, CH-naftilo), 7,39 (1H, m, CH-naftilo), 6,15 (1H, d, H1'-adenosina), 4,63-4,57 (2H, d, H3'-adenosina, H4'-adenosina), 4,31 (1H, m, H5'-adenosina), 4,00-3,97 (1H, m, CH α), 1,39 (9H, 3 CH₃-*tert*-butilo), 1,27 (3H, m, CH₃-alanina), 0,97 (3H, s, CH₃-2'-adenosina).

Ejemplo 5

Síntesis de β -2'-metil-guanosina (CHC5)

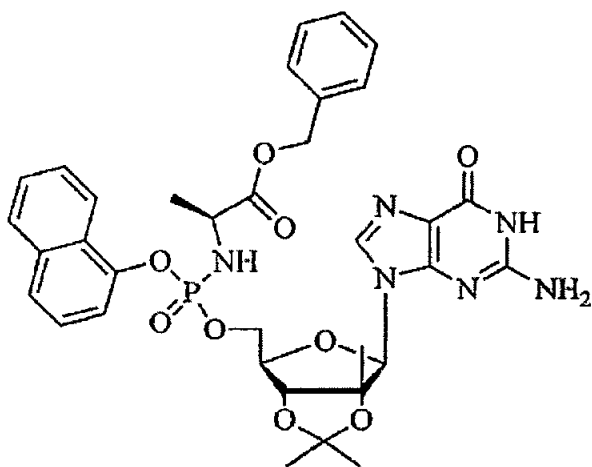
N2-acetil- β -2'-metil-2',3',5'-tribenzoil-guanosina (1,42 mg, 2,18 mmoles) fue agregado a una solución de MeOH saturada con amoníaco, y se revolvió a temperatura ambiente. Después de 12 horas el solvente fue removido y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía de columna usando como eluyente una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:2. El producto puro fue obtenido como un sólido blanco (565 mg, 1,90 mmoles, 87%).

$\delta_{\text{H}}(d_6\text{-DMSO})$: 10,52 (1H, s, NH1-guanosina), 8,48 (1H, s, H8-guanosina), 5,73 (1H, s, H1'-guanosina), 5,24 (1H, d, OH3'-guanosina, $J = 6,3$ Hz), 5,11 (1H, m, OH5'-guanosina), 5,03 (1H, s, OH2'-guanosina), 3,97 (1H, m, H3'-guanosina), 3,85-3,79 (2H, m, H4',H5'-guanosina), 3,66 (1H, d, H5'-guanosina, $J = 12,2$ Hz), 0,81 (3H, s, CH_3 -2'-guanosina); $\delta_{\text{C}}(d_6\text{-DMSO})$: 156,72 (1C,C6-guanosina), 153,68 (1C,C2-guanosina), 150,77 (1C,C4-guanosina), 135,07 (1C,C8-guanosina), 116,38 (1C,C5-guanosina), 90,10 (1C,C1'-guanosina), 82,30 (1C,C3'-guanosina), 78,52 (1C,C2'-guanosina), 71,63 (1C,C4'-guanosina), 59,40 (1C,C5'-guanosina), 19,96 (1C, CH_3 -2'-guanosina).

MS (ES) m/e: 320,2 (MNa^+ , 100%); Masa precisa: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5\text{Na}$ requerido 320,0968, encontrado 320,0971.

Ejemplo 6

Síntesis de 5'-O-[fenil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-isopropilidín-β-2'-metil-guanosina

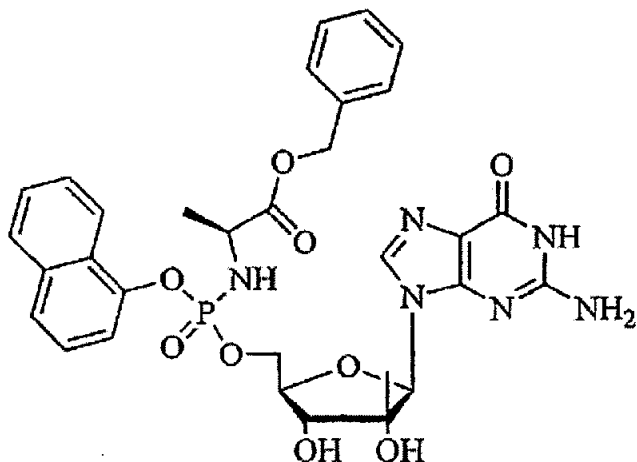


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-isopropilidín-β-2'-metil-guanosina (170 mg, 0,503 mmoles), tBuMgCl (1,0 ml, solución al 1M en THF, 1,006 mmoles) y fosforoclorhidrato de α-naftil(benzoxi-L-alaninil) (1,0 ml, solución al 1M en THF, 1,006 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5). El producto puro obtenido era un sólido blanco (70 mg, 0,098 mmoles, 19%).

$\delta_{\text{P}}(\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,53, 4,40; $\delta_{\text{H}}(\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,28 (1H, s, H8-guanosina), 7,84 (1H, m, CH-naftilo), 7,77-7,71 (1H, m, CH-bencilo), 7,55-7,49 (4H, m, 2 CH-naftilo, 2 CH-bencilo), 7,44-7,29 (6H, m, 4 CH-naftilo, 2 CH-bencilo), 6,06 (1H, d, H1'-guanosina), 5,10 (2H, s, CH_2 -bencilo), 4,59 (1H, m, H3'-guanosina), 4,52-4,45 (1H, m, H4'-guanosina), 4,34 (2H, H5'-guanosina), 4,14 (1H, m, $\text{CH}\alpha$), 1,59 (3H, d, CH_3 -

isopropilidina, $J=10,4$ Hz), 1,37 (6H, d, CH_3 -alanina, CH_3 -isopropilidina), 0,99 (3H, d, CH_3 -2'-guanosina, $J=20,11$ Hz).

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC6)



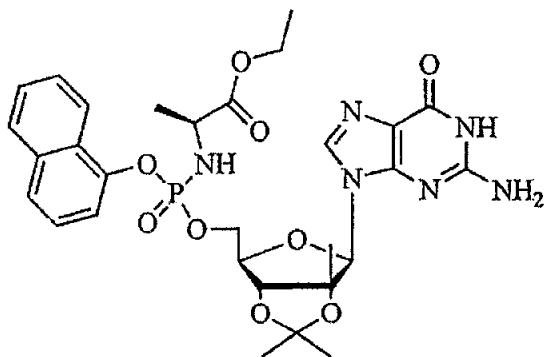
Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'O,O-isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (70 mg, 0,098 mmoles), y 10 ml de una solución de CH_3COOH al 60% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (85:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (12 mg, 0,018 mmoles, 18%).

$\delta_{\text{P}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,25, 4,14; $\delta_{\text{H}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,17 (1H, m, H8-guanosina), 7,88 (1H, m, CH-naftilo), 7,79 (1H, CH-naftilo), 7,53 (2H, m, CH-naftilo, CH-bencilo), 7,42-7,40 (1H, m, CH-naftilo), 7,36-7,21 (7H, m, 3 CH-naftilo, 4 CH-bencilo), 6,05 (1H, d, H1'-guanosina, $J=8,4$ Hz), 5,15-4,90 (2H, m, CH_2 -bencilo), 4,58-4,49 (2H, d, H3'-guanosina, H4'-guanosina), 4,44-4,34 (2H, m, H5'-guanosina), 4,17-4,11 (1H, m, $\text{CH}\alpha$), 1,37 (3H, m, CH_3 -alanina), 1,00 (3H, s, CH_3 -2'-guanosina).

MS (ES) m/e : 687,2 (MNa^+ , 100%); Masa precisa: $C_{31}H_{33}N_6O_9NaP$ requerido 687,1954, encontrado 687,1944.

Ejemplo 7

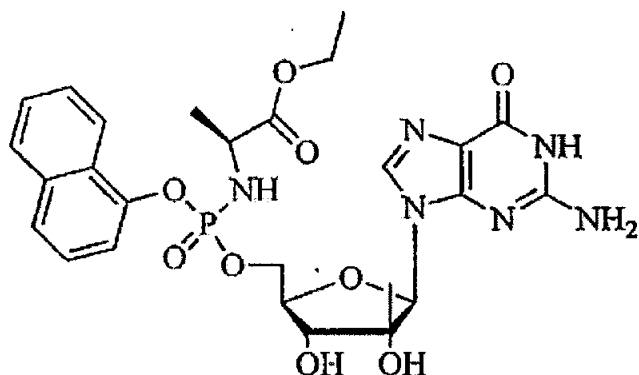
Síntesis de 5'-O-[fenil(etoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-isopropilidín- β -2'-metil-guanosina



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-isopropilidín- β -2'-metil-guanosina (220 mg, 0,652 mmoles), $tBuMgCl$ (1,3 ml, solución al 1M en THF, 1,30 mmoles) y fosforoclorhidrato de α -naftil(etoxi-L-alaninil) (1,3 ml, solución al 1M en THF, 1,30 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $CHCl_3/MeOH$ (95:5). El producto puro obtenido era un sólido blanco (35 mg, 0,054 mmoles, 9%).

$\delta_F(d_4-CH_3OH)$: 4,41, 4,32; $\delta_H(d_4-CH_3OH)$: 8,18 (1H, s, H8-guanosina), 7,88 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,59-7,52 (4H, m, 4 CH-naftilo), 7,46-7,42 (1H, m, CH-naftilo), 6,08 (1H, d, H1'-guanosina), 4,62-4,40 (4H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina, H5'-guanosina), 4,11-4,09 (3H, m, $CH\alpha$, CH_2 -etilo), 1,59 (3H, d, CH_3 -isopropilidina, $J = 13,2$ Hz), 1,37 (6H, m, CH_3 -alanina, CH_3 -isopropilidina), 1,20 (3H, m, CH_3 -etilo), 1,00 (3H, m, CH_3 -2'-guanosina).

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(etoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC7)



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O-[α -naftil(etoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'O,O-isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (35 mg, 0,054 mmoles), y 10 ml de una solución de CH_3COOH al 60% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (85:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (10 mg, 0,018 mmoles, 31%).

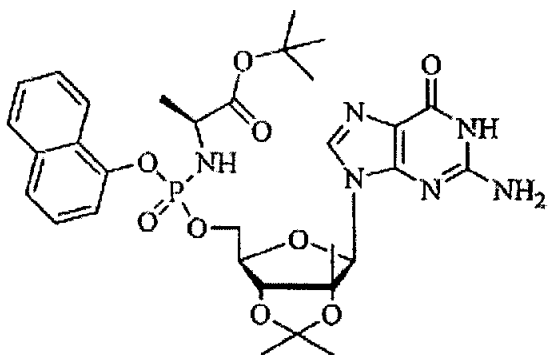
$\delta_{\text{P}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,25, 4,14; $\delta_{\text{H}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,18 (1H, m, H8-guanosina), 7,87 (1H, m, CH-naftilo), 7,71 (1H, m, CH-naftilo), 7,53 (4H, m, CH-naftilo), 7,51-7,40 (1H, m, CH-naftilo), 5,93 (1H, d, H1'-guanosina), 4,62-4,57 (2H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina), 4,24 (2H, m, H5'-guanosina), 4,03-3,98 (3H, m, $\text{CH}\alpha$, CH_2 -etilo), 1,31 (3H, d, CH_3 -alanina, $J = 7.9$ Hz), 1,15 (3H, m, CH_3 -etilo), 1,00 (3H, m, CH_3 -2'-guanosina).

MS (ES) m/e : 625,3 (MNa^+ , 100%); Masa precisa: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_9\text{NaP}$ requerido 625,1795, encontrado 625,1788.

Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_9\text{NaP}$: C 51,83%, H 5,19%, N 13,95%. Se encontró: C 51,86%, H 5,10%, N 12,04%.

Ejemplo 8

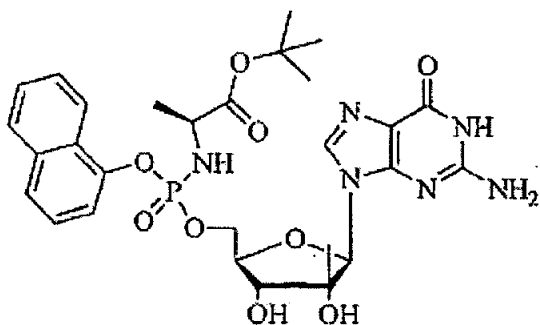
Síntesis de 5'-O-[fenil(tert-butoxi-L-alaninil)]fosfato de
2',3'-O,O-isopropilidin-β-2'-metil-guanosina



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-isopropilidin-β-2'-metil-guanosina (120 mg, 0,355 mmoles), $t\text{BuMgCl}$ (0,70 ml, solución al 1M en THF, 0,711 mmoles) y fosforoclorhidrato de α-naftil(tert-butoxi-L-alaninil) (0,70 ml, solución al 1M en THF, 0,711 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5). El producto puro obtenido era un sólido blanco (24 mg, 0,036 mmoles, 10%).

$\delta_{\text{P}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,41, 4,32; $\delta_{\text{H}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,20 (1H, s, H8-guanosina), 7,89 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,59-7,54 (4H, m, CH-naftilo), 7,49-7,42 (1H, m, CH-naftilo), 6,07 (1H, d, H1'-guanosina), 4,62-4,40 (4H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina, H5'-adenosina), 3,99-3,86 (1H, m, $\text{CH}\alpha$), 1,58 (3H, d, CH_3 -isopropilidina, $J = 13,7$ Hz), 1,44 (9H, s, 3 CH_3 -tert-butilo), 1,38-1,34 (6H, m, CH_3 -alanina, CH_3 -isopropilidina), 1,01 (3H, m, CH_3 -2'-guanosina).

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(*tert*-butoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC8)

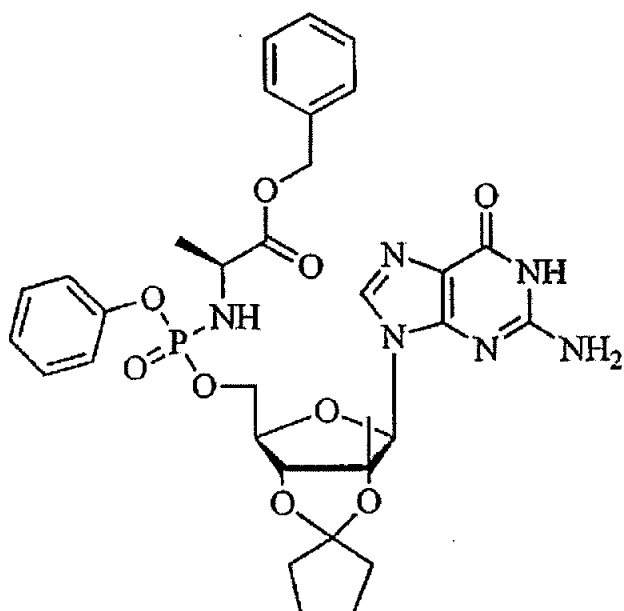


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O-[α -naftil(*tert*-butoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-isopropilidino- β -2'-metil-guanosina (24 mg, 0,036 mmoles), y 10 ml de una solución de CH₃COOH al 60% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (85:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (4 mg, 0,018 mmoles, 17%).

$\delta_P(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,23, 4,10; $\delta_H(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,20 (1H, m, H8-guanosina), 7,85 (1H, m, CH-naftilo), 7,67 (1H, m, CH-naftilo), 7,57 (4H, m, 4 CH-naftilo), 7,53-7,43 (1H, m, CH-naftilo), 6,00 (1H, d, H1'-guanosina), 4,61-4,55 (2H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina), 4,25 (2H, m, 2 H5'-guanosina), 4,00-3,97 (1H, m, CH α), 1,47 (9H, s, 3 CH₃-*tert*-butilo), 1,36 (3H, m, CH₃-alanina), 1,00 (3H, m, CH₃-2'-guanosina).

Ejemplo 9

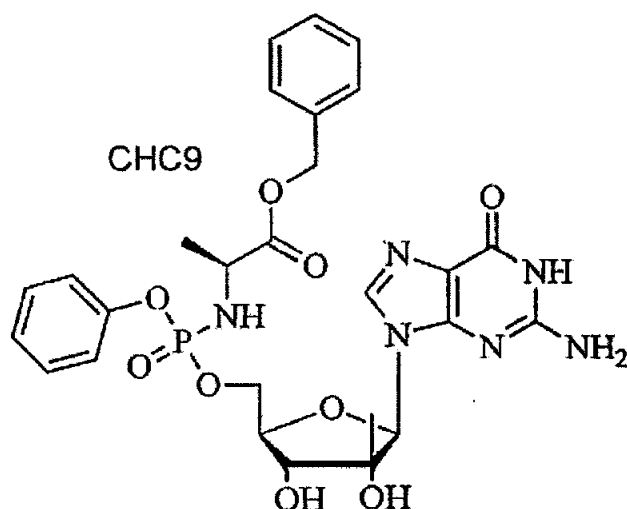
Síntesis de 5'-O-[fenil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-isopropilideno- β -2'-metil-guanosina



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-isopropilideno- β -2'-metil-guanosina (120 mg, 0,355 mmoles), t BuMgCl (1,0 ml, solución al 1M en THF, 1,07 mmoles) y fosforoclorhidrato de fenil(benzoxi-L-alaninil) (1,0 ml, solución al 1M en THF, 1,07 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (40 mg, 0,061 mmoles, 17%).

$\delta_{\text{P}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,63, 4,37; $\delta_{\text{H}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 7,85 (1H, d, H8-guanosina, $J=5,7$ Hz), 7,36-7,34 (5H, m, 2 CH-fenilo, 3 CH-bencilo), 7,33-7,26 (5H, m, 2 CH-bencilo, 3 CH-fenilo), 6,02 (1H, d, H1'-guanosina, $J=11,4$ Hz), 5,16 (2H, s, CH_2 -bencilo), 4,67 (1H, d, H3'-guanosina, $J=1,1$ Hz), 4,54-4,43 (1H, m, H4'-guanosina), 4,31 (2H, H5'-guanosina), 4,10 (1H, m, $\text{CH}\alpha$), 1,61 (3H, s, CH_3 -isopropilidina), 1,53 (3H, s, CH_3 -isopropilideno), 1,39 (3H, d, CH_3 -alanina, $J=8,4$ Hz), 1,00 (3H, s, CH_3 -2'-guanosina).

Síntesis de 5'-O-[fenil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC9)

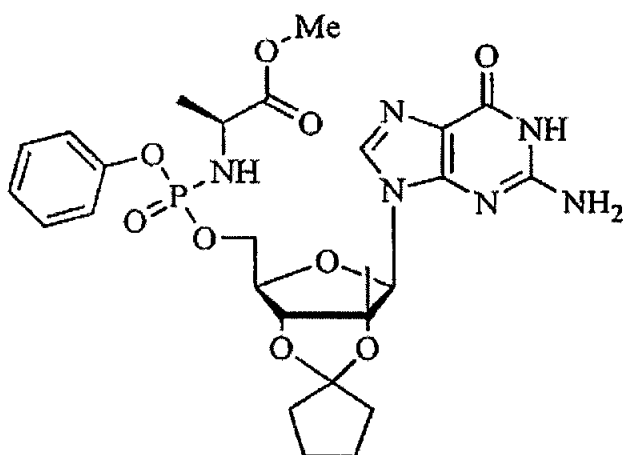


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O-[fenil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-isopropilideno- β -2'-metil-guanosina (40 mg, 0,061 mmoles), y 10 ml de una solución de CH_3COOH al 60% en agua durante 15 horas. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (85:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (15 mg, 0,024 mmoles, 40%).

$\delta_{\text{P}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,27, 4,10; $\delta_{\text{H}}(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 7,92 (1H, d, H8-guanosina, $J=8,3$ Hz), 7,37-7,29 (5H, m, 2 CH-fenilo, 3 CH-bencilo), 7,25-7,18 (5H, m, 2 CH-bencilo, 3 CH-fenilo), 5,96 (1H, d, H1'-guanosina, $J=2,3$ Hz), 5,15 (2H, s, CH_2 -bencilo), 4,43-4,35 (2H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina), 4,33-4,28 (1H, m, H5'-guanosina), 4,24-4,19 (1H, m, H5'-guanosina), 4,08-3,93 (1H, m, $\text{CH}\alpha$), 1,35 (3H, m, CH_3 -alanina), 1,24 (3H, m, CH_3 -2'-guanosina).

Ejemplo 10

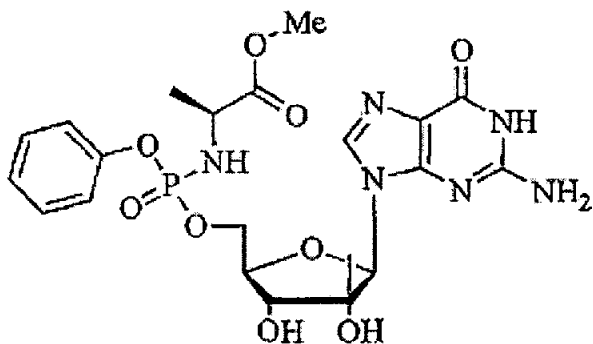
Síntesis de 5'-O-[fenil(metoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-isopropilideno-β-2'-metil-guanosina



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-isopropilideno-β-2'-metil-guanosina (130 mg, 0,385 mmoles), ^tBuMgCl (0,96 ml, solución al 1M en THF, 0,96 mmoles) y fosforoclorhidrato de α-naftil(metoxi-L-alaninil) (0,96 ml, solución al 1M en THF, 0,96 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente CHCl₃/MeOH (97:3). El producto puro obtenido era un sólido blanco (26 mg, 0,041 mmoles, 11%).

δ_P(d₄-CH₃OH): 4,51, 4,45; δ_H(d₄-CH₃OH): 8,21 (1H, d, H8-guanosina, J= 7,5 Hz), 7,91-7,89 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,58-7,53 (4H, m, 4 CH-naftilo), 7,48-7,45 (1H, m, CH-naftilo), 6,09 (1H, d, H1'-guanosina, J= 7,4 Hz), 4,63 (1H, d, H3'-guanosina, J= 3,0 Hz), 4,57-4,53 (2H, m, H4'-guanosina), 4,43-4,41 (2H, m, H5'-guanosina), 4,12-4,05 (1H, m, CHα), 3,62 (3H, d, CH₃-metilo, J= 10,1 Hz), 1,59 (3H, d, CH₃-isopropilidina, J= 7,9 Hz), 1,40 (3H, d, CH₃-alanina, J=3,4 Hz), 1,35 (3H, d, CH₃-isopropilidina, J= 7,2 Hz), 1,05 (3H, d, CH₃-2'-guanosina, J= 7,0 Hz).

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(metoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHCl₃)

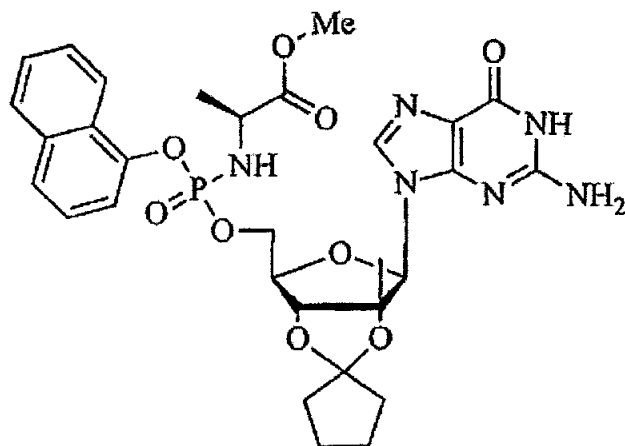


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O-[α -naftil(metoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'O,O-isopropilideno- β -2'-metil-guanosina (26 mg, 0,041 mmoles), y 10 ml de una solución de CH₃COOH al 90% en agua durante 15 horas. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (92:8). El producto puro obtenido era un sólido blanco (4,1 mg, 0,007 mmoles, 17%).

$\delta_P(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,35, 4,26; $\delta_H(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,20 (1H, d, H8-guanosina, $J= 5,8$ Hz), 7,91-7,87 (2H, m, CH-naftilo), 7,70 (1H, m, CH-naftilo), 7,58-7,52 (3H, m, 3 CH-naftilo), 7,50-7,41 (1H, m, CH-naftilo), 5,93 (1H, s, H1'-guanosina), 4,58-4,56 (2H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina), 4,29-4,21 (2H, m, H5'-guanosina), 4,06-4,03 (1H, m, CH α), 3,56 (3H, d, CH₃-metilo, $J= 1,7$ Hz), 1,31 (3H, d, CH₃-alanina, $J= 7,4$ Hz), 1,00 (3H, d, CH₃-2'-guanosina, $J= 12,4$ Hz).

Ejemplo 11

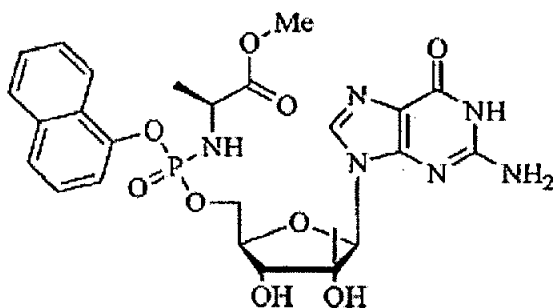
Síntesis de 5'-O-[fenil(metoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O-isopropilideno-β-2'-metil-guanosina



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-O,O-isopropilideno-β-2'-metil-guanosina (140 mg, 0,415 mmoles), ^tBuMgCl (1,04 ml, solución al 1M en THF, 1,04 mmoles) y fosforoclorhidrato de fenil(metoxi-L-alaninil) (1,04 ml, solución al 1M en THF, 1,04 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente CHCl₃/MeOH (97:3). El producto puro obtenido era un sólido blanco (21 mg, 0,036 mmoles, 9%).

δ_P(d₄-CH₃OH): 4,09, 3,91; δ_H(d₄-CH₃OH): 7,88, 7,80 (1H, d, H8-guanosina), 7,41-7,35 (2H, m, CH-fenilo), 7,30-7,20 (3H, m, 3 CH-fenilo), 6,14 (1H, d, H1'-guanosina, J= 11,8 Hz), 4,69 (1H, d, H3'-guanosina, J= 2,9 Hz), 4,49-4,39 (3H, m, H4'-guanosina, H5'-guanosina), 4,04-3,99 (1H, m, CHα), 3,70 (3H, d, CH₃-metilo, J= 12,7 Hz), 1,63 (3H, d, CH₃-isopropilidina, J= 2,3 Hz), 1,44 (3H, d, CH₃-alanina, J= 3,1 Hz), 1,41 (3H, d, CH₃-isopropilidina, J= 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, CH₃-2'-guanosina, J= 6,5 Hz).

Síntesis de 5'-O-[fenil(metoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC11)



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O-[fenil(metoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3'O,O-isopropilideno- β -2'-metil-guanosina (21 mg, 0,036 mmoles), y 10 ml de una solución de CH₃COOH al 60% en agua durante 15 horas a 90°C. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (92:8). El producto puro obtenido era un sólido blanco (7,0 mg, 0,013 mmoles, 36%).

$\delta_P(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 4,15, 3,90; $\delta_H(d_4\text{-CH}_3\text{OH})$: 8,96 (1H, br, H8-guanosina), 7,40-7,35 (2H, m, CH-fenilo), 7,29-7,20 (3H, m, 3 CH-fenilo), 6,08 (1H, d, H1'-guanosina, $J = 8,5$ Hz), 4,55-4,49 (2H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina), 4,26 (1H, m, H5'-guanosina), 4,17-4,11 (1H, m, H5'-guanosina), 4,00-3,97 (1H, m, CH α), 3,73 (3H, d, CH₃-metilo, $J = 11,1$ Hz), 1,36 (3H, d, CH₃-alanina, $J = 7,1$ Hz), 1,41 (3H, d, CH₃-isopropilidina, $J = 6,8$ Hz), 1,14 (3H, d, CH₃-2'-guanosina, $J = 4,9$ Kz).

Cada uno de los compuestos CHC1 a CHC9, preparados de acuerdo con los ejemplos 1 a 11, respectivamente, fueron ensayados en cuanto a su potencia con respecto al HCV.

Los ensayos anti-HCV empleados fueron:

Ensayo anti-HCV en células Huh 7. Las células Huh 7 que contienen replicones subgenómicos de HCV I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/5.1 (Huh 5-2) ó I377/NS3-3'/p (Huh 9-13) han sido descritas (Lohmann V, corner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartensschlager R. (1999) Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hematoma cell line. Science **285**:110-113. Lohmann V, Corner F, Dobierzewska A, Bartenschlager R. (2001) Mutations in hepatitis C virus RNAs conferring cell cultura adaptation. J. virol. **75**:1437-1449.). Las células crecieron en un Medio Eagle's modificado de Dulbecco (DMEM; Gibco, Merelbeke, Belgium) suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (FCS) (Integro, Zaandam, The Netherlands), 1 x de aminoácidos no esenciales (Gibco), 100 IU/ml de penicilina (Gibco), 100 µg/ml de estreptomicina (Gibco) y 250 µg/ml de Geneticina (G418, Gibco) para células Huh 5-2, 1000 µg/ml de G418 para células Huh 9-13.

Ensayo anti-HCV en células Huh 5-2. Las células Huh 5-2 fueron sembradas a una densidad de 5×10^3 por pozo en un cultivo de tejido tratado en blanco en una placa de 96 pozos (Packard, Canberra, Canada) en DMEM completo suplementado con 250 µg/ml de G418. Luego de incubar durante 24h a 37°C (5% de CO₂) el medio fue removido y se agregaron diluciones seriales en DMEM completo (sin G418) de los compuestos de ensayo en un volumen total de 100 µl. Después de 4 días de incubación a 37°C, el medio del cultivo celular fue removido y se

determinó la actividad de luciferasa usando el sistema de ensayo Steady-Glo de la luciferasa (Promega, Leiden, The Netherlands); la señal de luciferasa fue medida usando un Luminoskan AFCENT (Thermo, Vantaa, Finlandia). El 50% de concentración efectiva (EC_{50}) fue definido como la concentración del compuesto que redujo la señal de luciferasa en 50%.

Ensayo anti-HCV en células Huh 9-13.

Las células Huh 9-13 fueron sembradas a una densidad de 5×10^3 por pozo en placas de cultivo de 96 pozos en DMEM completo suplementado con 1000 $\mu\text{g/ml}$ de G418. Luego de incubar durante 24h a 37°C el medio de cultivo celular fue removido y se agregaron diluciones seriales en DMEM completo (sin G418) de los compuestos de ensayo en un volumen total de 100 μl . Después de 4 días de incubación a 37°C , el fluido de cultivo celular fue removido y las monocapas fueron lavadas una vez con salina amortiguada con fosfato. Las células fueron lisadas en 350 μl de amortiguador RLT (Qiagen, Venlo, The Netherlands) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los lisados se almacenaron a -80°C hasta su uso posterior.

RT-qPCR. Una reacción de RT-qPCR de 25 μl que contenía 2x 12,5 μl de amortiguador de reacción (Eurogentec Seraing, Bélgica), 6,3 μl de H_2O , 5 μl de extracto de ARN celular total y en el caso de muestras de Huh 9-13 y HuH6 300

nmoles/L de cebador neo delantero [5'-CCG GCT ACC TGC CCA TTC-3'], 300 nmoles/L de cebador neo inverso [5'-CCA GAT CAT CCT GAT CGA CAA G-3'], 300 nmoles/L de neo probeta [5'-FAM-ACA TCG CAT CGA GCG AGC ACG TAC-TAMRA-3'] Ó PARA MUESTRAS Huh-mono 300 nmoles/L de cebador UTR-delantero [5'-ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT AGT-3'], 300 nmoles/L de cebador UTR-inverso [5'-TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG-3'] 300 nmoles/L de probeta UTR [5'-fam-tgg tct gcg gaa ccg gtg agt aca cc-tamra-3']. La etapa RT se llevó a cabo a 48°C durante 30 minutos, 15 minutos a 95°C y la amplificación PCR subsiguiente de 40 ciclos de desnaturalización a 94°C durante 20 segundos y templado y extensión a 60°C durante 1 minuto en un detector de secuencias ABI 7000. El 50% de concentración efectiva (EC_{50}) fue definido como la concentración del compuesto que redujo el contenido de replicón de ARN en un 50%.

Los resultados en términos de HCV $EC_{50}/\mu M$ y $CC_{50}/\mu M$ se dan en la Tabla I que sigue.

En la Tabla I:

A se refiere adenina ligada a 9, G se refiere a guanina ligada a 9, Nap se refiere a 1-naftil ($-C_{10}H_9$), Ph se refiere a fenil ($-C_6H_5$), Et se refiere a etilo (CH_3CH_2-), Bn se refiere a bencilo ($C_6H_5CH_2-$), t-Bu se refiere a butil terciario ($(CH_3)_3C-$) y Me se refiere a metilo (CH_3-).

Tabla I

Compuesto	Base	Ar	R3	HCV Huh 5-2 EC ₅₀ /μM	HCV Huh 9-13 EC ₅₀ /μM	CC ₅₀ /μM
CHC1	A	-	-	0,14 0,08 0,13		29 >33 >33
CHC2	A	Nap	Et	0,12		>50
CHC3	A	Nap	Bn	0,16		44
CHC4	G	Nap	t-Bu	2,36		>50
CHC5	G	-	-	3 5	1,5	>50 >50
CHC6	G	Nap	Bn	0,08 0,032 0,11 0,13 0,044	0,06	>50 >50 >50 >50 >50
CHC7	G	Nap	Et	0,15 0,2 0,16		>50 >50 >50
CHC8	G	Nap	t-Bu	>50		>50
CHC9	G	Ph	Bn	36	4,1	>50
CHC10	G	Ph	Me	0,87 0,88		>50 >50
CHC11	G	Nap	Me	0,14 0,063		>50 >50

Los datos en la Tabla I muestran que cada uno de los compuestos CHC6 y CHC7 de la presente invención exhiben mayor

potencia con respecto al HVC que el compuesto CHC5 que corresponde a la guanina enlazada en 9 del nucleósido.

Una comparación de los datos de la Tabla I con respecto a cada uno de los compuestos CHC6 y CHC9, y con respecto a cada uno de los compuestos CHC10 y CHC11, muestra que la potencia mejorada con respecto al HVC es atribuible a la presencia en los compuestos CHC6 y CHC11, respectivamente, de Ar como 1-naftil.

La Tabla II abajo establece las estructuras de los compuestos ejemplificados CHC1 a CHC11 en términos de la fórmula I anterior, en cada caso con $Z = H$ y $Q = O$.

Tabla II

Compuesto	X	Y	T''	V	T	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
CHC1	NH ₂	H	H	OH	H	-	-	-	-	-
CHC2	NH ₂	H	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H
CHC3	NH ₂	H	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H
CHC4	NH ₂	H	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	H
CHC5	=O	NH ₂	H	OH	H	-	-	-	-	-
CHC6	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H
CHC7	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H
CHC8	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	H
CHC9	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H
CHC10	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H
CHC11	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H

Donde Ar es $C_{10}H_7$, es 1-naftil. En donde X es NH_2 , n es 0. En donde X es $=O$, n es 1.

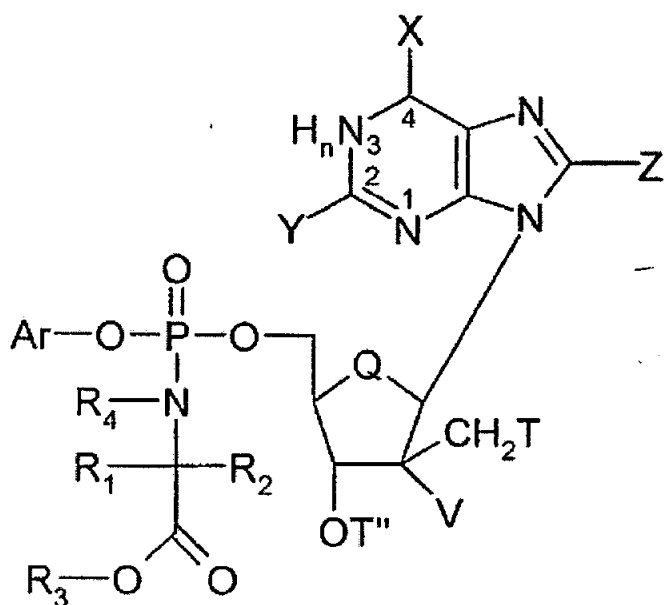
Cada uno de los compuestos CHC1, CHC5, CHC9 y CHC10 es un compuesto de comparación.

El compuesto CHC1 corresponde a la adenina libre ligada en 9 al nucleósido, no fosforamidada.

El compuesto CHC5 corresponde a la guanina libre ligada en 9 al nucleósido, no fosforamidada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en donde:

Ar comprende dos o más anillos aromáticos fusionados y se seleccionan del grupo que consiste de arilo(C₉₋₃₀) y heteroarilo(C₆₋₃₀), cualquiera de tales anillos están sustituidos opcionalmente;

T se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno (-H), fluor (-F), azido (-N₃), amino (-NH₂), hidroxilo (-OH), alquilo(C₁₋₃) (C₁₋₃-), alcoxilo(C₁₋₃) (C₁₋₃O-), mercapto (-SH) y alquiltio(C₁₋₃) (C₁₋₃S-);

V es seleccionado del grupo que consiste de -OT', hidrógeno (-H), fluor (-F) y cloro (-Cl), en donde T' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃),

alquil(C₁₋₁₆)carbonilo (alquil(C₁₋₁₆)-C(=O)-), alquenil(C₂₋₁₈)carbonilo (alquenil(C₂₋₁₈)-C(=O)-), alcoxi(C₁₋₁₀)carbonilo (alquil(C₁₋₁₀)-O-C(=O)-), cicloalquil(C₃₋₆)carbonilo (cicloalquil(C₃₋₆)-C(=O)-), cicloalquiloxy(C₃₋₆)carbonilo (cicloalquil(C₃₋₆)-O-C(=O)-);

T'' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), alquil(C₁₋₁₆)carbonilo (alquil(C₁₋₁₆)-C(=O)-), alquenil(C₂₋₁₈)carbonilo (alquenil(C₂₋₁₈)-C(=O)-), alquiloxy(C₁₋₁₀)carbonilo (alquil(C₁₋₁₀)-O-C(=O)-), cicloalquil(C₃₋₆)carbonilo (cicloalquil(C₃₋₆)-C(=O)-), cicloalquiloxy(C₃₋₆)carbonilo (cicloalquil(C₃₋₆)-O-C(=O)-);

n es 0 ó 1. en donde

cuando n es 1, X es =O, y

cuando n es 0, un enlace doble existe entre la posición 3 y la posición 4 y X es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₆) y NR₅R₆, en donde cada uno de R₅ y R₆ es seleccionado independientemente entre H y alquilo(C₁₋₆);

Z es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₆) y NR₅R₆, en donde cada uno de R₅ y R₆ es seleccionado independientemente entre H y alquilo(C₁₋₆);

Y es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₆), alquínilo(C₂₋₈) y NR₅R₆, en donde cada uno de R₅ y R₆ es seleccionado independientemente entre H y alquilo(C₁₋₆);

Q es seleccionado del grupo que consiste de O, S y CR_7R_8 , en donde R_7 y R_8 son seleccionados independientemente entre H y alquilo(C_{1-6});

Cada uno de R_1 y R_2 es independientemente seleccionado de H, y el grupo que consiste de alquilo(C_{1-20}), alqueno(C_{2-20}), alcoxilo(C_{1-20}), alcoxi(C_{1-20})alquilo(C_{1-20}), alcoxi(C_{1-20})arilo(C_{6-30}), alquino(C_{2-20}), cicloalquilo(C_{3-20}), ariloxilo(C_{6-30}), heterociclilo(C_{5-20}), cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido; y

Cada uno de R_3 y R_4 es independientemente seleccionado de H, y el grupo que consiste de alquilo(C_{1-20}), alqueno(C_{2-20}), alcoxilo(C_{1-20}), alcoxi(C_{1-20})alquilo(C_{1-20}), alcoxi(C_{1-20})arilo(C_{6-30}), alquino(C_{2-20}), cicloalquil(C_{3-20}) arilo(C_{6-30}), ariloxilo(C_{6-30}), y heterociclilo(C_{5-20}), cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido, preferiblemente R_3 es alquilo, más preferiblemente R_3 es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, 2-propilo, n-propilo, ciclohexilo, 2-butilo y bencilo;

Con la condición que R_1 y R_4 pueden juntos comprender una cadena $-(CH_2)_3$ -alquilenos;

Y sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Ar se selecciona del grupo que comprende naftilo y quinolilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido ó no sustituido.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Ar es 1-naftilo no sustituido.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde T es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), metilo (CH₃-) y etilo (CH₃CH₂-).
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde V es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), y OT', en donde T' es hidrógeno (H-) ó metilo (CH₃-).
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde T'' es H.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde T es H, V es OH y T'' es H.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde n es 1, X es =O y Y es NH₂.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde Z es H.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde n es 0, existe un enlace doble entre la posición 3 y la posición 4, X es seleccionado del grupo que consiste de NH_2 , F, Cl y NR_5R_6 en donde uno de R_5 y R_6 es H y uno de R_5 y R_6 es alquilo(C_{1-6}).
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde X es NH_2 , Y es H y Z es H.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde Q es O.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_3 es alquilo.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en donde R_3 es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, 2-propilo, n-propilo, ciclohexilo, 2-butilo y bencilo.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_4 es H.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_1 y R_2 son seleccionados de modo que la parte $-\text{N}-\text{CR}_1\text{R}_2-\text{COO}-$ corresponde a aquella de un aminoácido natural.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde cada uno de R_1 y R_2 es seleccionado independientemente entre metilo ($-\text{CH}_3$) y H.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en donde uno de R_1 y R_2 es metilo y uno de R_1 y R_2 es H de modo que el átomo C que porta R_1 y R_2 tiene quiralidad L como en la alanina natural.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde Ar es no sustituido.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes comprende el diastereómero R_P , el diastereómero S_P o una mezcla de los diastereómeros R_P y S_P .

21. Un compuesto seleccionado del grupo que comprende:

5'-O-[α -naftil(etoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-adenosina;

5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-adenosina;

5'-O-[α -naftil(tert-butoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-adenosina;

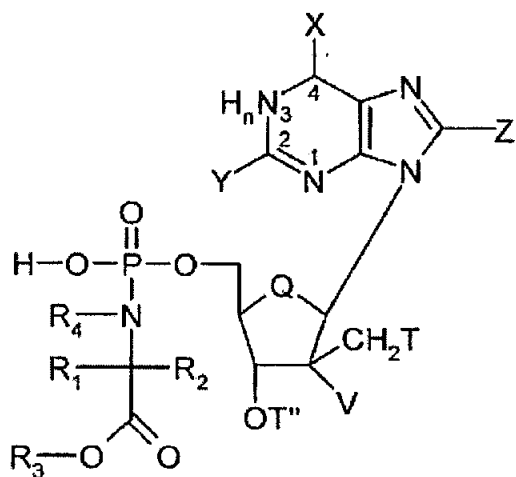
5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina;

5'-O-[α -naftil(etoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina;

5'-O-[α -naftil(tert-butoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina; y

5'-O-[fenil(metoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina.

22. Un compuesto que tiene fórmula II



en donde T, V, T'', n, X, Y, Z, Q, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para uso en un método de tratamiento, adecuadamente en la profilaxis o tratamiento de una infección viral, más adecuadamente en la profilaxis ó tratamiento del virus de la hepatitis C.

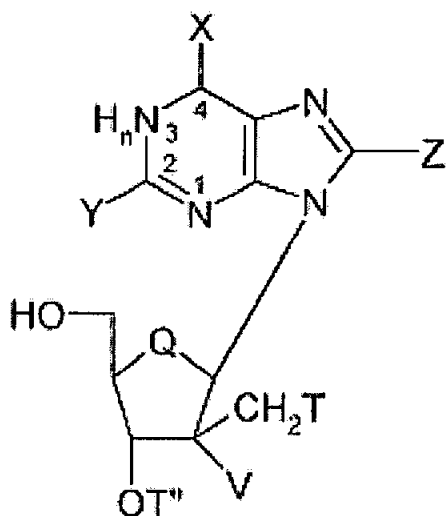
24. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección viral, preferiblemente un medicamento para la profilaxis ó tratamiento del virus de la hepatitis C.

25. Un método de profilaxis o tratamiento de una infección viral, adecuadamente el virus de la hepatitis C, que comprende la administración a un paciente que necesita tal tratamiento una dosis efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

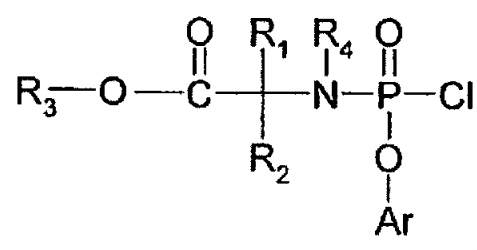
26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en combinación con un portador, diluyente ó excipiente farmacéuticamente aceptable.

27. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 con un portador, diluyente ó excipiente farmacéuticamente aceptable.

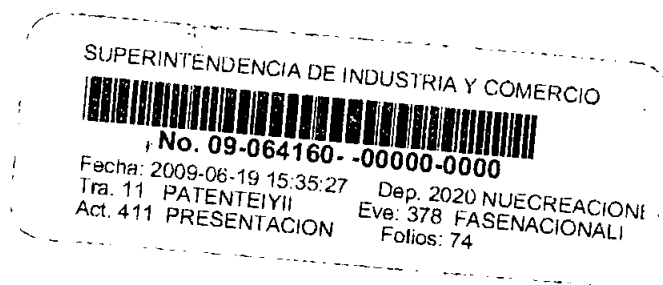
28. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I, el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III:



con un compuesto de fórmula IV:



en donde Ar, T, V, T'', n, X, Y, Z, Q, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado establecido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 45,733
FECHA : JUNIO 19 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
WOLF ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17577803	19/06/2009	1,515,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO	
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	325,000.00
TOTAL :				\$ 325,000.00

SON: TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-064160- -00000-0000

Fecha: 2009-06-19 15:35:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 45,732
FECHA : JUNIO 19 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
WOLF ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17577803	19/06/2009	1,515,000.00

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

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

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 ☐

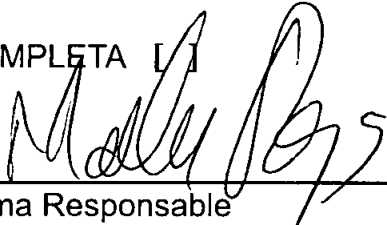
INCOMPLETA ☐

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 ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-064160- -00000-0000

Fecha: 2009-06-19 15:35:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ogotá,
020

octor(a)
OLF WASSERMAN MONICA

REFERENCIA	Radicación No.	9 64160
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004480
	Fecha inicio fase nacional	24/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 7222

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

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

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

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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

adicación No.: 9 64160



LIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
efe de la división de Nuevas Creaciones

l anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
echa 03 JUL. 2009
dpall